

## Adolescencia

# Aspectos metabólicos de los anticonceptivos orales en la adolescencia

Dra. Raffaella Schiavon Ermani\*

### Resumen

Se revisa la información sobre el impacto metabólico de los anticonceptivos orales combinados, específicamente su uso en la adolescencia y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas. Se discute el significado clínico de estos efectos sobre el riesgo de resultar intolerancia a la glucosa, enfermedad aterogénica (en particular coronaria) y enfermedad tromboembólica venosa profunda. Los resultados de numerosos estudios epidemiológicos publicados en los últimos años y las intensas polémicas que generaron, pueden ser una guía válida para el clínico que atiende las necesidades anticonceptivas de la población adolescente, para realizar una correcta selección de las candidatas, una identificación precoz de las eventuales contraindicaciones y una asesoría adecuada en lo que concierne al manejo de los efectos secundarios.

**Palabras clave:** Anticonceptivos, metabolismo, lípidos, carbohidratos, proteínas, enfermedad aterogénica, enfermedad tromboembólica venosa profunda.

### Introducción

Este año se cumple medio siglo de la obtención en un laboratorio mexicano de la primera progestina sintética, activa por vía oral, la noretisterona.<sup>1</sup> De ese hallazgo se generó la investigación farmacológica y clínica, de la píldora anticonceptiva, uno de los productos que ha modificado en forma más trascendente la vida de la humanidad en general y, en particular, la de las mujeres. La píldora permitió separar la sexualidad de la reproducción; la maternidad y la paternidad se volvieron un acto de elección libre y responsable, en lugar de una casualidad biológica.

### Abstract

This paper reviews the metabolic impact of the combined oral contraceptives, with special emphasis on their use in the adolescence and their effect on lipid, carbohydrate and protein metabolism. The risk of developing glucose intolerance, atherogenic disease (particularly coronary) and deep venous thromboembolic disease is discussed. The epidemiological analyses, and the discussions of their adequate prescription on this age during the last years has contributed to constitute a clinic guide for their use, correct selection of the candidates, contraindications and management of the side effects.

**Key words:** Contraceptives, metabolism, lipids, carbohydrates, proteins, atherogenic disease, profound venous thromboembolic disease.

Los anticonceptivos orales (AO) siguen siendo los métodos de control de la fertilidad más usados en todo el mundo, y aún utilizan los mismos principios activos y los mecanismos de acción identificados por aquellos investigadores pioneros de hace medio siglo (Karl Rosenkratz, Carl Dijerassi, Luis Miramontes).

Los anticonceptivos son fármacos con una característica peculiar: no se utilizan para curar enfermedades; se usan por personas sanas, para controlar una función fisiológica. Por este motivo, el balance riesgo/beneficio debe de ser evaluado más estrictamente que con otras drogas terapéuticas. De hecho, los anticonceptivos orales han sido probablemente los medicamentos más estudiados de todo el arsenal farmacológico de la humanidad. A lo largo de estos cincuenta años se ha documentado su elevada efectividad anticonceptiva, su seguridad médica y sus numerosos beneficios no anticonceptivos, en un sinnúmero de estudios, en todo el mundo.<sup>2</sup>

Los anticonceptivos orales se clasifican de varias maneras. De acuerdo con su composición se clasifican en combinados (AOC) si contienen estrógenos más progestinas

\* Instituto Nacional de Pediatría.

**Correspondencia:** Dra. Raffaella Schiavon E. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF. 04530.

Recibido: Mayo, 2001. Aceptado: Noviembre, 2001.

sintéticas; o de progestinas solas (POP). Si la dosis de estrógenos y progestinas es fija en cada tableta se denominan monofásicos; si la misma varía a lo largo del ciclo se denominan multifásicos (bi, trifásicos). Según la dosis de etinilestradiol (EE2) hay productos de dosis alta (50 mcg), baja (30, 35 mcg) y ultrabaja (20, 15 mcg). También pueden contener progestinas de primera o segunda generación, como la noretisterona (NET) y el levo-norgestrel (L-Ng), progestinas sintetizadas más recientemente, o progestinas de tercera generación, como el desogestrel (DSG) y el gestodeno (G) (cuadro 1). Otras progestinas sintéticas estudiadas en Europa no están todavía disponibles en nuestros mercados. En nuestros países latinoamericanos las fórmulas más usadas en la adolescencia contienen 20, 30 ó 35 mcg de etinilestradiol, combinadas con las progestinas que se enumeran en el cuadro 2.

**Cuadro 1.** Anticonceptivos orales

- Combinados
- Progestinas solas (POP)
- Monofásicos
- Multifásicos (bi y trifásicos)
- De dosis alta, baja y ultrabaja (EE2)
- Con progestinas de segunda o tercera generación

**Cuadro 2.** Anticonceptivos orales combinados. Formulaciones más usadas en la adolescencia

- EE: 35, 30 ó 20 mcg
- Progestinas:
  - L-norgestrel
  - NET
  - Desogestrel, gestodeno
  - Norgestimato, acetato de ciproterona

Las controversias biológicas iniciales sobre el uso de estos métodos en la adolescencia han sido superadas por diversas evidencias clínicas que se han vertido en pronunciamientos normativos, nacionales e internacionales. Desde hace más de una década, el Committee on Adolescent Health del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) publicó el Boletín *Safety of OC for Teenagers*.<sup>3</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma, en sus *Criterios de Elegibilidad Médica* (1996, 2000), que ni la edad adolescente ni la nuliparidad representan contraindicaciones absolutas (categoría 4) o relativas (categoría 3) para el uso de los anticonceptivos orales.<sup>4</sup> A su vez, en el contexto nacional, la *Norma Oficial Mexicana para los*

*Servicios de Planificación Familiar* ha reconocido, desde 1994, que estos métodos pueden ser usados por adolescentes y nulíparas.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista normativo-legal es importante señalar que la prestación de servicios anticonceptivos y de salud reproductiva a los/las adolescentes está prevista en las leyes y reglamentos nacionales: Tener acceso a la información y a los servicios correspondientes no sólo está permitido sino que es una obligación del prestador y un derecho de las/los usuarios.<sup>6</sup>

El comportamiento reproductivo de los adolescentes en el mundo y en nuestro país indica la extrema necesidad que tienen de ser atendidos en estas áreas prioritarias de su salud. Las consecuencias de las relaciones sexuales desprotegidas a edades tempranas se hacen evidentes a lo largo de toda la vida de las/los jóvenes desde el punto de vista biológico, de desarrollo personal y social.<sup>7-9</sup>

Por estas razones, las/los adolescentes requieren asesoría adecuada sobre los métodos anticonceptivos seguros, eficaces y con mínimos efectos colaterales indeseados, que aumenten su aceptabilidad y continuidad en el uso. Sólo el conocimiento adecuado del impacto que estos medicamentos puedan tener en los diferentes órganos y sistemas será capaz de guiar al clínico hacia una correcta selección de las candidatas, la identificación temprana de las eventuales contraindicaciones y para brindar asesoría adecuada en el manejo de los efectos secundarios. En esta revisión se presenta la información farmacológica, epidemiológica y clínica disponible, con particular énfasis en los efectos metabólicos de los anticonceptivos orales en la población adolescente.

### **Impacto metabólico de los anticonceptivos orales**

Los anticonceptivos orales, en particular las pastillas combinadas (AOC), afectan el metabolismo a nivel de lípidos, carbohidratos y proteínas. Sin embargo, estas modificaciones rara vez causan manifestaciones clínicas (cuadro 3). La investigación farmacológica ha buscado, de hecho, nuevas estrategias para minimizar los efectos metabólicos de los anticonceptivos orales combinados, con la reducción de la dosis del estrógeno y de la progestina y la introducción de "nuevas" progestinas (cuadro 4). Las ventajas de reducir la dosis de etinilestradiol deberían teóricamente traducirse en la reducción de los efectos colaterales (náusea y vómito) y en el aumento de la continuidad y de la

aceptación pero, sobre todo, en la disminución de su impacto en el metabolismo proteico a nivel hepático. Esto se reflejaría en un menor efecto procoagulante y en un mejor perfil de seguridad trombotogénico.

**Cuadro 3.** Efectos metabólicos y significancia clínica de los anticonceptivos orales combinados

- Metabolismo de lípidos: ¿riesgo aterogénico?
- Metabolismo de carbohidratos: ¿riesgo diabetogénico?
- Metabolismo de proteínas: ¿riesgo trombotogénico?

**Cuadro 4.** Nuevos enfoques de los anticonceptivos orales combinados

- Reducción de la dosis de EE2:  
50 → 30 → 20 → 15 mcg
- Reducción de la dosis de progestinas:  
Monofásicos → trifásicos: 40%
- Nuevas progestinas:  
L-norgestrel → desogestrel  
gestodeno

Por otro lado, las ventajas teóricas de las progestinas de tercera generación, con menor potencia androgénica, consistirían en la reducción de los efectos deletéreos sobre el metabolismo de los lípidos, de los carbohidratos y sobre las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esto debería traducirse, a largo plazo, en mejor aceptabilidad clínica, menores efectos androgénicos (acné, hirsutismo) y, sobre todo, en un menor efecto aterogénico. Estas hipótesis se han intentado confirmar con estudios clínicos y epidemiológicos, no siempre con buen resultado.

El impacto metabólico de los nuevos anticonceptivos orales combinados se ha estudiado por medio de la medición de lípidos y lipoproteínas; mediciones basales y bajo carga de glucosa e insulina; la cuantificación y actividad de factores de coagulación y de productos de fibrinólisis. Por otro lado, con estudios de cohortes y de casos-control se han analizado las evidencias epidemiológicas de los efectos de los anticonceptivos orales combinados en los eventos cardiovasculares arteriales y venosos, en especial en el infarto de miocardio (IM), los accidentes vasculares cerebrales y en la tromboembolia venosa (TEV). Además, se ha buscado que los resultados sean congruentes con una explicación fisiopatológica ("plausibilidad" biológica).

### Los anticonceptivos orales combinados y el metabolismo de los lípidos

Los estrógenos naturales y sintéticos ejercen los siguientes efectos cardioprotectores:<sup>10</sup>

- Acción antiaterogénica y antioxidante en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas.

- Protección directa del endotelio, en parte mediado por el aumento en la síntesis del óxido nítrico.<sup>11,12</sup>

Por otro lado, las progestinas sintéticas antagonizan estos efectos en forma directamente proporcional a su androgenicidad.<sup>10,13</sup>

En el cuadro 5, adaptado de Robinson, se presenta el número de estudios clínicos que han demostrado modificaciones a la alta, a la baja, o neutrales, en las diferentes fracciones lipídicas, con el uso de diversas formulaciones anticonceptivas (LNg monofásico de 30 mcg, LNg trifásico, gestodeno y desogestrel).<sup>14</sup>

**Cuadro 5.**

| Compuestos  | CT | HDL | HDL2 | LDL | Triglicéridos |
|-------------|----|-----|------|-----|---------------|
| <b>MLng</b> |    |     |      |     |               |
| Aumentado   | 2  | 1   | 0    | 4   | 10            |
| Invariado   | 16 | 13  | 0    | 8   | 9             |
| Reducido    | 1  | 9   | 2    | 1   | 0             |
| <b>TLng</b> |    |     |      |     |               |
| Aumentado   | 1  | 1   | 0    | 2   | 7             |
| Invariado   | 14 | 15  | 3    | 9   | 8             |
| Reducido    | 0  | 2   | 3    | 0   | 0             |
| <b>Gest</b> |    |     |      |     |               |
| Aumentado   | 2  | 5   | 1    | 2   | 11            |
| Invariado   | 9  | 5   | 5    | 6   | 2             |
| Reducido    | 0  | 0   | 0    | 0   | 0             |
| <b>Dsg</b>  |    |     |      |     |               |
| Aumentado   | 1  | 18  | 2    | 1   | 13            |
| Invariado   | 19 | 7   | 6    | 12  | 8             |
| Reducido    | 0  | 0   | 0    | 2   | 0             |

Robinson GE. Br J Obstet Gynecol, 1994.

Con base en estas evidencias<sup>15</sup> se puede concluir que:

- Los cambios en el colesterol total (CT) son mínimos en las usuarias de prácticamente todos los anticonceptivos orales combinados de baja dosis.

- Existe una tendencia significativa hacia el aumento en el colesterol de alta densidad (HDL-Col) cuando se reduce la dosis de progestinas y de compuestos de tercera generación (en particular con el desogestrel).

- Los triglicéridos (Tgs) tienden a aumentar con las progestinas de tercera generación debido a su falta de efec-

to androgénico. Se ha postulado que este efecto se debe a un aumento en la síntesis y no a una alteración en el catabolismo de los Tgs, cuyo papel como marcadores de riesgo aterogénico no ha quedado totalmente establecido.

### Los anticonceptivos orales combinados y el metabolismo de los carbohidratos

Los estudios clínicos, en particular las pruebas de estímulo con carga oral, por vía IV y con pinzamiento (clamps), muestran que los estrógenos reducen la sensibilidad a la insulina (SI), aumentan la resistencia periférica a la misma (RI) e inducen una hiperrespuesta pancreática (sobre todo de la fase 2) por parte de las células beta.<sup>16</sup> No se ha aclarado si éste es un efecto dosis/respuesta que pueda reducirse al disminuir la dosis de etinilestradiol.

El único efecto de las progestinas demostrado es el de modular la vida media de la insulina, en grado proporcional a su androgenicidad: el *levo-norgestrel* disminuye y el *desonorgestrel* (DSG) aumenta su vida media. El efecto neto de la mayor parte de los anticonceptivos orales combinados se traduce en un estatus similar al síndrome de resistencia a insulina, pero con mínimo significado clínico<sup>17</sup> (figura 1).

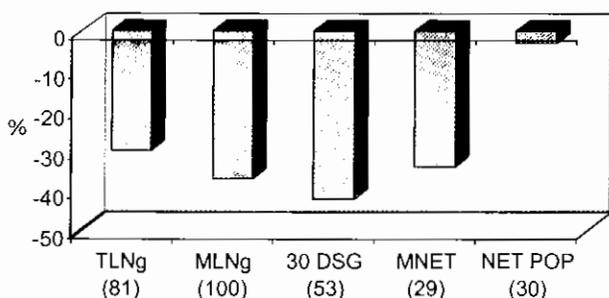


Figura 1. Sensibilidad a la insulina. Adaptado de Godsland 1994, AJOG.

La prevalencia de mujeres con respuesta de insulina anormal (>porcentila 95) es menor entre usuarias de *desogestrel* (2.0; IC: 1.3-3.2) que entre usuarias de *levo-norgestrel* de dosis alta (7.4; IC: 4.5-12.2) o baja (6.4; IC: 4.7-8.7); pero en ninguna se ha presentado intolerancia clínica a los carbohidratos. Por otro lado, los estudios clínicos prospectivos no han demostrado que el uso de anticonceptivos orales combinados de baja dosis induzca un acelerado desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en pacientes con antecedentes de diabetes gestacional.<sup>18-19</sup>

### Los anticonceptivos orales combinados y el riesgo aterogénico: estudios clínicos

La reducción de la dosis de etinilestradiol y la introducción de nuevas progestinas ha mejorado el impacto metabólico sobre el colesterol y las lipoproteínas, en especial sobre sus fracciones aterogénicas. Por otro lado, la mayor estrogenicidad de las nuevas fórmulas induce efectos deletéreos sobre los triglicéridos.

Sin embargo, ni la reducción de la dosis de etinilestradiol ni la introducción de nuevas progestinas ha eliminado completamente los efectos deletéreos de los anticonceptivos orales combinados sobre la sensibilidad a la insulina, aunque el impacto clínico parece haber disminuido.

Aun cuando el uso de los anticonceptivos orales combinados no modifica sustancialmente la tolerancia clínica a los carbohidratos en las usuarias sanas ni acelera la evolución de la diabetes en los pacientes con factores de riesgo, estos efectos metabólicos podrían contribuir a elevar el riesgo aterogénico. Las pacientes con diabetes de larga evolución o complicada (ej: nefropatía, arteriopatía, etc.) no son candidatas al uso de estos anticonceptivos.<sup>4</sup> En conclusión, la mayor parte de la población adolescente que llegara a presentar factores de riesgo o patología diabética no tendría contraindicación absoluta y podría recurrir a los anticonceptivos orales combinados bajo cuidadoso control médico.<sup>20</sup>

### Los anticonceptivos orales combinados y el infarto del miocardio (IM). Evidencias epidemiológicas

Muchos estudios han investigado las repercusiones epidemiológicas de los efectos de los anticonceptivos orales combinados sobre el metabolismo lipídico y glucídico. En un gran estudio multicéntrico de la OMS, el riesgo relativo de infarto del miocardio para usuarias de anticonceptivos orales combinados vs no usuarias, ajustado por varios factores de riesgo fue de 5.01 para Europa y de 4.78 para países en desarrollo.<sup>21</sup> El riesgo relativo (RR) dependió sobre todo del control o no de la presión arterial previo al uso de los anticonceptivos orales combinados (cuadros 6 y 7). Los factores de riesgo para infarto del miocardio identificados en este estudio fueron la hipertensión arterial (HTA) durante y después del embarazo; el índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>; el tabaquismo, que fue el mayor factor de riesgo para infarto del miocardio (AOC asociado a > 10 cig/día: RR 87); la combinación de otros factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.).

**Cuadro 6.** Nuevos anticonceptivos orales compuestos e infarto del miocardio

| Edad (años)  | Presión arterial |      |
|--------------|------------------|------|
|              | NC               | C    |
| < 35         |                  |      |
| Europa       | 15.2             | 3.83 |
| Otros países | 4.27             | 3.76 |
| > 35         |                  |      |
| Europa       | 7.13             | 2.06 |
| Otros países | 7.17             | 3.32 |

OMS 1997, Lancet 349.

**Cuadro 7.** Nuevos anticonceptivos orales combinados e infarto del miocardio

| Dosis (mcg)  | Presión arterial |      |
|--------------|------------------|------|
|              | NC               | C    |
| < 50         |                  |      |
| Europa       | 7.58             | 3.23 |
| Otros países | 3.46             | 2.33 |
| > 50         |                  |      |
| Europa       | 10.6             | 2.00 |
| Otros países | 9.70             | 5.26 |

OMS 1997, Lancet 349.

En este estudio, el uso de progestinas de tercera generación se asoció con un riesgo relativo disminuido para infarto del miocardio (0.97) respecto a la población no-usuaria; sin embargo, el número muy bajo de casos impide concluir que haya un supuesto efecto protector.

En otros estudios,<sup>22-27</sup> el riesgo de infarto del miocardio en usuarias de cualquier tipo de anticonceptivos orales combinados fue mucho menor al informado por la OMS (riesgo relativo: entre 2.1 y 0.7). Para los anticonceptivos orales combinados de tercera generación el riesgo relativo comparado con el de las no usuarias varió entre 2.0 y 0.8; y el de los anticonceptivos orales combinados de segunda generación fue de 0.28.

Debe destacarse que este tipo de patología es extremadamente rara en la población adolescente: en el grupo de 16 a 24 años de edad sólo hubo dos casos de infarto del miocardio y ninguno entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados de tercera generación.

**Los anticonceptivos orales combinados y el riesgo trombogénico**

Los primeros estudios epidemiológicos sobre la relación entre tromboembolia venosa y los anticonceptivos orales

combinados AOC se realizaron entre los años 60 y 70 y sugerían que la reducción en la dosis de etinilestradiol podría disminuir en el riesgo relativo de padecerla.<sup>28</sup>

Los estrógenos modifican el sistema hemostático causando hipercoagulabilidad: sin embargo, en la mayor parte de los estudios clínicos, la actividad del sistema fibrinolítico mostró un aumento compensatorio (figura 2).

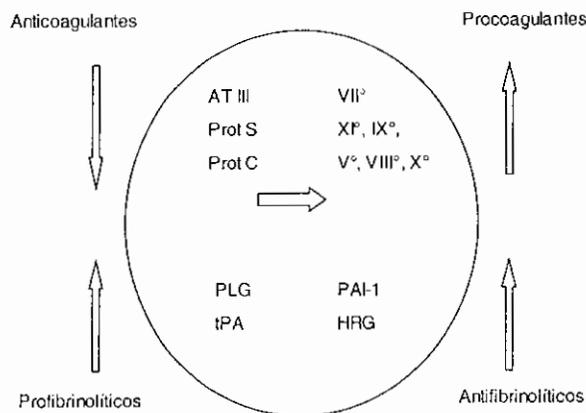


Figura 2. Sistema hemostático y estrógenos.

**Riesgo de tromboembolia venosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados: estudios epidemiológicos**

Muchas investigaciones epidemiológicas se han dirigido a las repercusiones de los efectos de los anticonceptivos orales combinados sobre el sistema hemostático.<sup>29-34</sup>

El riesgo relativo para resultar con enfermedad tromboembólica en el estudio de la OMS se observa en el cuadro 8. Los factores de riesgo asociados al uso de anticonceptivos orales combinados y la tromboembolia venosa fueron IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, antecedentes de HTA durante el embarazo, antecedentes de várices de miembros inferiores y antecedentes de cardiopatía reumática. Contrariamente a las expectativas del estudio, la dosis de etinilestradiol no pareció afectar el riesgo relativo. Sorpresivamente, por otro lado, el tipo de progestina afectó negativamente la probabilidad de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, ya que las progestinas más “recientes” se asociaron con un mayor riesgo tromboembólico (cuadro 9). Estos resultados inesperados generaron una intensa polémica, por no tener una “plausibilidad biológica” aparente.

**Cuadro 8.** Riesgo de enfermedad tromboembólica en usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados

| <i>País</i>          | <i>RR</i> |
|----------------------|-----------|
| Europa               | 3.95      |
| Países en desarrollo | 3.25      |
| América Latina       | 3.37      |
| Asia                 | 7.30      |
| África               | 2.14      |

\*RR en estudios previos: 2-11.  
OMS 1995, Lancet 346.

**Cuadro 9.** Riesgo relativo de enfermedad tromboembólica en usuarias de anticonceptivos orales combinados

- Usuarías de primera y segunda generación vs no usuarias: 3.5
- Usuarías de tercera generación vs no usuarias: 9.1
- Usuarías de tercera generación vs usuarias de primera y segunda generación: 2.6

OMS 1995, Lancet 346.

Posteriormente, se han publicado numerosas revisiones críticas sobre el tema del riesgo tromboembólico en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, sobre todo con progestinas de tercera generación.<sup>35</sup> Las investigaciones más recientes han relacionado el riesgo tromboembólico en usuarias de anticonceptivos orales combinados, sobre todo de tercera generación, con varias alteraciones congénitas trombofílicas (cuadro 10).

**Cuadro 10.** Alteraciones congénitas trombofílicas

- Mutación del gen del factor V (Leiden: G1961A)
- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Deficiencia de antitrombina
- Mutación del gen de la protrombina (G20210A)
- Mutación del gen de 5,10 MTHFR (C677T)
- Elevación del factor XI

Koster 1993, Lancet; Bertina 1994, Nature; Dahlbäck 1994, Proc Natl Acad Sci; Meijers 2000, NEJM.

Con estas evidencias clínicas y epidemiológicas se puede concluir lo siguiente:

- El riesgo de tromboembolia venosa en mujeres con alteraciones trombofílicas congénitas que usan anticonceptivos orales combinados es mucho mayor que en la población normal.

- Los episodios patológicos se desarrollan tempranamente, dentro de los primeros seis a 12 meses de uso.

- El riesgo de tromboembolia venosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados de tercera generación es más elevado que en las que usan anticonceptivos orales combinados de segunda generación.

- El uso de progestinas de tercera generación se asocia con una resistencia adquirida a la proteína C activada.

Para enmarcar esta información en datos epidemiológicos de población general, vale la pena mencionar que el riesgo absoluto de tromboembolia venosa en mujeres no usuarias de anticonceptivos orales combinados es de 4 casos x 100,000 mujeres/año. Este riesgo sube a 10 a 15 casos en usuarias de anticonceptivos orales combinados de primera y segunda generación; de 20 a 30 en usuarias de anticonceptivos orales combinados de tercera generación y a 60 casos x 100,000 en mujeres embarazadas. La mortalidad es de 1 a 2% de las afectadas; la mortalidad por el uso de progestinas de tercera generación vs las de segunda sería de 1 x millón de usuarias (cuadro 11).

La relevancia de estos resultados es importante también para la población adolescente, ya que contrariamente a la patología cardiovascular de origen aterogénico, la enfermedad tromboembólica venosa no se relaciona directamente con la edad y puede presentarse con cierta frecuencia también en población joven. Será entonces muy importante seleccionar las candidatas al uso de anticonceptivos orales combinados y el tipo más recomendable de los mismos, anticipando el efecto diferencial sobre el riesgo arterial y venoso de las diferentes formulaciones anticonceptivas.<sup>36-39</sup>

**Cuadro 11.** Riesgo absoluto de enfermedad tromboembólica

|  | <i>Número de casos por<br/>100,000 mujeres al año</i> |
|--|---|
| Mujeres no usuarias                      | 4   |
| Mujeres embarazadas                      | 60  |
| Usuarías de primera y segunda generación | 10-15   |
| Usuarías de tercera generación           | 20-30   |
| Usuarías de otras progestinas            | 12  |

La mortalidad es de 1-2% de los casos; para segunda vs tercera generación, la mortalidad en exceso sería de una usuaria por millón.

### Recomendaciones generales de uso en las adolescentes

Para identificar las contraindicaciones absolutas y relativas del uso de los anticonceptivos orales combinados, se debe realizar una cuidadosa historia clínica que incluya los antecedentes familiares de tromboembolia venosa o infarto del miocardio y los personales de tromboembolia venosa, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y, sobre todo, tabaquismo. En la exploración física se deben consignar el índice de masa corporal y la tensión arterial. El examen pélvico y la citología vaginal son recomendables pero no obligados para la indicación de anticonceptivos.

Para decidir el tipo de anticonceptivo más indicado en cada caso se debe analizar cuidadosamente el balance entre el riesgo tromboembólico y el riesgo aterogénico. Si hay factores de riesgo aterogénico familiares o personales patológicos, conviene emplear los AOC de tercera generación. Con frecuencia, esta indicación es más aplicable a las usuarias de mayor edad, quienes ya han enfrentado sin consecuencias eventos fisiológicos que aumenten el riesgo de tromboembolia venosa (embarazos, partos, otras terapias hormonales, etc.), y tendrán baja probabilidad de padecer alguna patología congénita trombofílica; por ende, difícilmente sufrirán tromboembolia venosa si usan progestinas de tercera generación.

En ausencia de factores de riesgo aterogénicos, se podrán utilizar anticonceptivos orales combinados con progestinas de segunda generación, pero con la dosis más baja de estrógenos. En esta categoría se encuentran con frecuencia las adolescentes, en particular las nulíparas, todavía no expuestas a eventos que evidencien algún riesgo tromboembólico subyacente. Sin embargo, si estas adolescentes ya utilizan anticonceptivos orales combinados de tercera generación desde hace seis meses a un año, sin experimentar efectos colaterales indeseados, no habrá motivo para cambiar la formulación anticonceptiva, ya que los episodios tromboembólicos se desarrollan tempranamente en pacientes predisuestas.

Siempre será determinante prevenir efectos negativos a mediano y largo plazo, mantener un peso adecuado, hacer ejercicio aeróbico y llevar un estilo de vida sano, especialmente evitando el tabaquismo, que constituye el mayor factor de riesgo de la enfermedad coronaria.

Concluimos citando a un famoso epidemiólogo norteamericano, fuertemente convencido de los beneficios globales de los anticonceptivos orales combinados:<sup>40</sup> "Rei-

tero mi opinión de que los anticonceptivos orales constituyen una de las más eficaces intervenciones en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad en las mujeres... En todos los anticonceptivos orales actualmente aprobados, los beneficios superan ampliamente los riesgos y se extienden más allá de las mujeres, hacia los niños, las familias y la sociedad".

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Djerassi C. Steroid research at Syntex: The "Pill" and cortisone. *Steroids* 1992;57:631-41.
2. Hatcher RA, Trussel J, Steward F, Cates W, Steward GH, Guest F, Dowal D. *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition*. New York. Ardent Media Inc., 1998.
3. ACOG Committee Opinion: Committee on Adolescent Health Care. Safety of oral contraceptives for teenagers. *Int J Gynecol Obstet* 1992;37:309-12.
4. World Health Organization. *Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Geneva. WHO 1<sup>st</sup> Ed., 1996, Revised Ed. 2000.
5. Norma Oficial Mexicana 005-SSA2-1993. De los servicios de planificación familiar. México. Secretaría de Salud, Mayo, 1994.
6. Motta Murguía ML. Aspectos legales de la anticoncepción en la adolescencia. En: Calzada-León R, Dorantes-Álvarez LM, editores. *Fisiopatología de la pubertad y embarazo/ anticoncepción en adolescentes*. México, 1994.
7. Bongaarts J, Cohen B. Adolescent reproductive behaviour in the developing world. *Stud Fam Plann* 1998;29:99-105.
8. Alan Guttmacher Institute. *Into a new world: Young women's sexual and reproductive lives*. New York, Mayo, 1998.
9. Consejo Nacional de Población. *Cuadernos de Salud Reproductiva*. República Mexicana. México. CONAPO, 2000.
10. The Writing Group for the PEPE Trial: Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on health disease risk factors in post-menopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
11. Darkow DJ, Lu L, White RE. Estrogen relaxation of coronary artery smooth muscle is mediated by nitric oxide and cGMP. *J Physiol* 1997;272:2765-73.
12. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles EG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthetase by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:521-6.
13. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraceptives: A comprehensive review. *Contraception* 1994;(suppl 50):S1-S195.
14. Robinson GE. Low-dose combined oral contraceptives. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:1036-41.
15. Knopp RH, LaRosa JC, Burkman RT. Contraception and dyslipidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168 (part 2):1994-2005.
16. Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A. Insulin resistance, secretion, metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;74:64-70.
17. Godsland IF, Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170 (SP12):1528-36.

18. Kjos SL, Shoupe Douyan S, *et al.* Effect of low dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: Results of a controlled randomized prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1822-7.
19. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latin women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:533-8.
20. Mestman JH, Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control: Contraception management issues. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:2012-20.
21. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentric case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-9.
22. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow-up of a cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Br Med J* 1999;318:96-100.
23. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M. (Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women). Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: An international case control study. *Br Med J* 1996;312:88-90.
24. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996;88:939-44.
25. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: A pooled analysis of 2 US studies. *Circulation* 1998;98:1058-63.
26. Dunn N, Thorogood M, Faragher B. Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA case-control study. *Br Med J* 1999;318:1579-83.
27. McFarley T, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: Reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999;5:721-35.
28. Inmann WH, Vessey MP, Westerholm B. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970;2:203-9.
29. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentric case-control study. *Lancet* 1995;246:1575-82.
30. Jick H. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-92.
31. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Heimerhorst FM. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:15-93-6.
32. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third-generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. *Br Med J* 1996;312:83-8.
33. Rosin J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: Different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-8.
34. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: A case-control study. *Contraception* 1998;57:291-301.
35. Mishell D Ed. A critical analysis of progestins and venous thromboembolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998;(S part 2):S37-86.
36. Lidegaard O. Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 part 2):S62-7.
37. ACOG Educational Bulletin. Oral contraceptives for adolescents: Benefits and safety. *Int J Gyn Obstet* 2000;70:401-8.
38. Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M. Oral contraception and cardiovascular risk factors during adolescence. *Contraception* 2000;62:113-6.
39. International Federation of Fertility Societies. Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fert Steril* 1999;71(suppl 3):1S-6S.
40. Spitzer WQ. The 1995 pill scare revisited: Anatomy of a non-epidemic. *Hum Reprod* 1997;12:2347-57.