

INCIDENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES



VIRGINIA SIGUT MARTÍN
TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
EFFECTOS ADVERSOS CLÍNICAMENTE MÁS RELEVANTES.....	7
1. TROMBOSIS VENOSA.....	7
2. TROMBOSIS ARTERIAL.....	8
2.1. Infarto agudo de miocardio (IAM)	
2.2. Accidente cerebro vascular (ACV)	
3. METABOLISMO DE LÍPIDOS E HIDRATOS DE CARBONO.....	10
4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	10
5. CÁNCER.....	11
5.1. Cáncer de mama	
5.2. Cáncer de cérvix	
CONCLUSIONES.....	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

RESUMEN

Los anticonceptivos orales combinados son el método anticonceptivo hormonal más utilizado a nivel mundial y de mayor eficacia. La aparición de la píldora en 1960 supuso un gran hallazgo, dando lugar a que millones de mujeres comenzaran a utilizarla. Fue a partir de 1970 cuando las usuarias de dichos anticonceptivos comenzaron a sufrir los primeros casos de efectos adversos, por lo que partir de entonces se iniciaron diferentes modificaciones en la composición para conseguir reducir estos efectos adversos. Los cambios han tenido lugar fundamentalmente en la dosis de estrógeno y tipo de progestágeno, mejorando así su tolerabilidad y aceptabilidad.

El objetivo de este trabajo es evaluar mediante una revisión bibliográfica la relevancia clínica de los efectos adversos que se pueden producir durante el uso de los anticonceptivos orales combinados. Para llevar a cabo dicha revisión se ha realizado una búsqueda en diversas bases de datos, libros y páginas web, todas ellas con elevado rigor científico.

Nos hemos centrado en aquellos efectos adversos clínicamente más relevantes aunque poco frecuentes, como el tromboembolismo venoso, la trombosis arterial, la hipertensión arterial, el cáncer y la alteración del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

Con relación al tromboembolismo venoso, la incidencia aumenta en función de la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno. Respecto al tromboembolismo arterial, la probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio aumenta al doble con el uso de anticonceptivos orales combinados, influyendo tanto los estrógenos, como los progéstagenos; en el caso del accidente cerebrovascular, el riesgo de sufrirlo se asocia con la dosis de estrógenos. El efecto de los anticonceptivos orales combinados sobre el perfil lipídico depende de la dosis y tipo de estrógeno y del tipo de progestágeno; en cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, tanto los estrógenos como los progestágenos provocan alteraciones subclínicas sobre la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en mujeres sanas. El uso de anticonceptivos orales combinados conteniendo etinilestradiol aumenta la presión arterial. Existe un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales combinados. Hay una fuerte asociación entre el uso de AOC y el riesgo de cáncer de cérvix por el aumento de la infección por el virus del papiloma humano.

Palabras clave: Combined oral contraceptives, side effects, cancer risk, Ethinyl estradiol.

ABSTRACT

Combined oral contraceptives are the most used hormonal contraceptive method worldwide and the most effective. The appearance of the pill in 1960 was a great accomplishment, resulting in millions on women utilizing it. It was from 1970 when the pill users started suffering the first cases of adverse effects, therefore since then different modifications were implemented to reduce these adverse effects. Changes were fundamentally in the estrogen dose and the type of progestogen, improving its tolerability and acceptability.

The objective of this work is to evaluate by a bibliographic revision the clinic relevancy of the adverse effects that may be produced during the use of combined oral contraceptives. To carry out this revision, it was realized a research over several databases, books and websites, all of them with high scientific rigor.

We focused on those adverse effects which are clinically more relevant but unusual, like venous thromboembolism, arterial thrombosis, high blood pressure, cancer and altered lipid and carbohydrate metabolism.

In relation to venous thromboembolism, incidence rises depending on the estrogen dose and the type of progestogen. About arterial thrombosis, probability of suffering acute myocardial infarction doubles with the use of combined oral contraceptives, influencing both estrogens and progestogens; in the case of stroke, risk of suffering it is associated to the estrogen dose. The effect of combined oral contraceptives over the lipid profile depends on the dose and type of estrogen and the type of progestogen, as to metabolism of carbohydrates both estrogens and progestogens provoke sub clinic alterations over glucose tolerance and insulin resistance in healthy women. Use of combined oral contraceptives than contain ethinylestradiol rises blood pressure. There is a mammary gland mild risk increase in combined oral contraceptives users. Also, there is a high association between combined oral contraceptives and cervix cancer because of the increase of human papilloma virus infections.

Key words: Combined oral contraceptives, side effects, cancer risk, Ethinyl estradiol.

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) son el método anticonceptivo hormonal más utilizado a nivel mundial. La aparición de la píldora en 1960 supuso un gran hallazgo, desencadenando que millones de mujeres comenzaran a utilizarla ^[3].

Como se deduce del estudio sobre el uso de anticonceptivos realizado en 2009 por la ONU a mujeres entre 15 y 49 años, en los países desarrollados el 18% utiliza AOC, siendo el método más usado; este porcentaje disminuye al 7% en países en desarrollo. En España, los AOC son el método más utilizado (17,2%) después del preservativo (24.8%) ^[1].

Actualmente representa el método reversible más eficaz para evitar el embarazo, con un índice de Pearl (tasa de embarazos en 100 mujeres que utilizan el anticonceptivo correctamente durante un año) de 0.3%, aunque con el uso real el índice de Pearl alcanza el 8% ^[2].

En cuanto a su seguridad, en la década de 1970 aparecieron los primeros casos de efectos adversos, promoviendo modificaciones en la composición para mejorar su tolerabilidad y seguridad. El primer AOC comercializado (Enovid®) contenía 9,85 mg del progestágeno noretinodrel y 150 µg del estrógeno mestranol. Estos preparados iniciales han sido desplazados por otros en los que ha cambiado significativamente el tipo y dosis de estrógeno y de progestágeno, dando lugar a un considerable avance en el desarrollo de AOC más seguros y de mayor aceptabilidad ^[3].

En general, los anticonceptivos hormonales se clasifican en ^[3]:

- 1) Anticonceptivos hormonales solo con progestágenos, pudiéndose administrar por vía:
 - i) oral (minipíldora)
 - ii) intramuscular
 - iii) subdérmica (implante)
 - iv) intraútero (DIU)
- 2) Anticonceptivos hormonales combinados, compuestos por estrógeno y progestágeno disponibles por vía:
 - i) Oral (AOC)
 - ii) transdérmica (parches)
 - iii) vaginal (anillo vaginal)

Centrándonos concretamente en los AOC, éstos son preparados de una toma diaria en los que se asocia estrógeno y progestágeno. En cuanto a los estrógenos, el etinilestradiol (EE) es el que se usa en mayor medida y con el fin de reducir su toxicidad se ha disminuido la dosis a menos de 50 µg. Los diferentes preparados comerciales contienen dosis que varían entre 50 y 15 µg. En los últimos años los esfuerzos se han dirigido al uso de nuevas moléculas como el valerato de estradiol (VE2) y el estradiol (E2), con el fin de minimizar así los efectos adversos.

Los progestágenos utilizados son derivados de la 17-hidroxiprogesterona y derivados de la 19-nortestosterona, siendo estos últimos los más utilizados en los AOC. Se han obtenido nuevos compuestos menos androgénicos a partir de los derivados de la nortestosterona, los utilizados son el LNG, progestágeno de segunda generación, y gestodeno, desogestrel, dienogest, progestágenos de tercera generación. De los derivados de la 17-hidroxiprogesterona se utilizan el acetato de ciproterona y el acetato de clormadinona. Se ha desarrollado un derivado de la 17- α -espironolactona, la drospirenona, que posee propiedades antiandrogénicas y antiminerocorticoide (Tabla 1) ^{[3],[4]}.

Existen 2 tipos de AOC ^{[3],[5]}:

1. **Monofásicos**: Mantienen una dosificación fija y constante de estrógenos y progestágenos. El estrógeno utilizado es el etinilestradiol y el tipo de progestágeno utilizado varía según el preparado.
2. **Multifásicos**: Relación variable de estrógenos y progestágenos.
 - i) **Bifásicos**: Los primeros siete comprimidos tienen dosis alta de estrógeno (EE) y baja de progestágeno (desogestrel). Los quince restantes tienen dosis más baja de estrógenos y mayores de progestágeno.
 - ii) **Trifásicos**: contienen EE y levonorgestrel o gestodeno. Los comprimidos se dividen en tres grupos, con una dosis inicial de EE que aumenta en la mitad del ciclo y vuelve a disminuir en el último grupo de comprimidos. La dosis de progestágeno aumenta en cada grupo.
 - iii) **Multifásica dinámica**: La novedad de este tipo de AOC es la introducción del valerato de estradiol, un estrógeno natural. La dosis es variable a lo largo del ciclo, contiene dosis decrecientes de VE2 administrado solo o en combinación con dosis crecientes de dienogest.

DERIVADOS DE LA 17-HIDROXIPROGESTERONA		Acetato de ciproterona (CPA) Acetato de clormadinona (CMA)
DERIVADOS DE LA 19-NORTESTOSTERONA	2ª Generación	Levonorgestrel (LNG)
	3ª Generación	Gestodeno (GSD) Desogestrel (DSG) Dienogest (DNG)
DERIVADO DE LA 17-A-ESPIRONOLACTONA		Drospirenona (DRSP)
DERIVADOS 19-NORPROGESTERONA		Acetato de nomegestrol (NOMAC)

TABLA 1. Progestágenos usados en los anticonceptivos orales combinados.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar mediante una revisión bibliográfica la relevancia clínica de los efectos adversos provocados por los anticonceptivos hormonales combinados orales, centrándonos en los considerados efectos adversos mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Para llevar a cabo la revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), punto Q (pagina de la biblioteca de la universidad de La Laguna). Además se consultaron libros y las páginas web de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* y de la *European Medicines Agency (EMA)*.
- Para la búsqueda se introdujeron las siguientes palabras claves: combined oral contraceptives, side effects, cancer risk, Ethinyl estradiol.
- Se seleccionaron aquellos documentos que informasen sobre la temática de la revisión bibliográfica, los efectos adversos clínicamente más relevantes: estudios realizados sobre los efectos adversos, la evolución que han sufrido los AOC, clases de anticonceptivos disponibles.
- Los criterios de selección fueron: el idioma, solo se ha seleccionado aquellos artículos escritos en inglés o español; el año de publicación, se seleccionaron los artículos con menos de 15 años de antigüedad; tipo de publicación, incluyendo originales y revisiones relacionados con los efectos adversos de los anticonceptivos orales combinados.
- Tras la búsqueda bibliográfica se han obtenido un total de 23 artículos. Además se consultaron un texto básico y dos páginas web que han sido útiles para la realización de la revisión bibliográfica.

EFFECTOS ADVERSOS CLÍNICAMENTE MÁS RELEVANTES

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de AOC son: cefaleas, migrañas, cambios en el patrón de sangrado, náuseas y vómitos, aumento de peso, cambios de humor, candidiasis, disminución de la libido, nerviosismo, vértigo, acné, mastalgia, retención de líquidos, edemas. Los efectos adversos menos frecuentes pero más graves, objeto de este trabajo, son: tromboembolismo venoso (TEV), trombosis arterial (TEA), hipertensión arterial (HTA), cáncer y alteración del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Cabe destacar, que alrededor del 99,95% de las mujeres que usan AOC durante un año no experimentarán ningún problema serio^[5].

1. Trombosis venosa

La trombosis venosa o tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) es un efecto adverso poco frecuente pero muy grave, mortal en 1-2% de los casos. El riesgo aumenta con la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno. También existe una mayor probabilidad durante el primer año de uso, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo. Sin embargo el riesgo es menor que en un embarazo. Los factores de riesgo incluyen el sobrepeso, la edad, presencia o antecedentes de TEV conocida, trombofilias hereditarias, migrañas, embarazo, inmovilización durante tiempo prolongado (traumatismo, cirugía) y tabaquismo^{[7],[8]}.

Las altas dosis de estrógenos incrementan la producción de factores de coagulación (VII, VIII, X, XII, y fibrinógeno) y disminuyen la antitrombina III, proteína C y la proteína S. La reducción en la dosis de estrógenos ha provocado una disminución en los efectos sobre el sistema de coagulación^[4].

Según datos de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*^[7] donde se revisó el riesgo de TEV asociado a AOC en 2013, dependiendo del tipo de progestágeno el riesgo varía de 5 a 12 casos por cada 10.000 mujeres que los utilizan cada año, comparándolo con los de mujeres que no usan los AOC (dos casos anuales por cada 10.000). Por otra parte, la incidencia es mayor con los progestágenos de tercera generación en comparación con los de segunda (Tabla 2)^[7].

PROGESTAGENO/ ESTROGENO	INCIDENCIA DE TEV POR 10.000 MUJERES
No usuarias AOC	2
Levonorgestrel /Etinilestradiol	5-7
*Etonogestrel o Norelgestromina/Etinilestradiol	6-12
Drospirenona, Gestodeno o Desogestrel/Etinilestradiol	9-12
Clormadinona/Etinilestradiol Dienogest /Valerato de estradiol Nomegestrol/Estradiol	No se dispone. Nuevos estudios están en curso o previstos para recopilar datos suficientes para estimar el riesgo

TABLA 2: El riesgo de TEV durante un año de uso. *Etonogestrel es usado en el anillo vaginal y en el implante y la norelgestromina en parches transdérmicos. Adaptado de [7]

Comparando los AOC de tercera generación con los que poseen progestágenos de segunda generación, se observa una mayor resistencia a la proteína C activada, que degrada el factor V y el VIII interrumpiendo el proceso de la coagulación. Una mutación en el factor V provoca que sea resistente a la degradación y que la cascada de la coagulación no se encuentre contrarrestada por la fibrinólisis conduciendo a un estado protrombótico. Se ha asociado un mayor riesgo de TEV en las mujeres que poseen la mutación del factor V Leiden u otras trombofilias hereditarias como mutación G20210A del gen de la protrombina, el déficit de antitrombina y déficit de proteína C y S cuando toman anticonceptivos^{[4], [5], [8]}.

POBLACIÓN	RIESGO RELATIVO	INCIDENCIA DE TEV POR 100.000 MUJERES AÑO
Usuaris sana 15-44 años que no toma AOC	1	5-10
Usuaris AOC con LNG (2ª generación)	2-4	20
Usuaris AOC con GSD o DSG (3ª generación)	6	30-40
Portadora Factor V Leiden	6-8	24-40
Portadora Factor V Leiden y usuaria AOC	30	120-150
Embarazo	12	48-60

TABLA 3. Riesgo relativo e incidencia de TEV. AOC: Anticonceptivo oral combinado. LNG: Levonorgestrel. GSD: Gestodeno. DSG: Desogestrel. Adaptado de [5]

En los últimos años se han desarrollado nuevos AOC que contiene acetato de nomegestrol en combinación con E2 y dienogest junto con VE2. Diversos estudios han demostrado que el estradiol y su derivado, valerato de estradiol tienen menos efectos sobre los parámetros hemostáticos que el LNG /EE, producen cambios menos pronunciados sobre los factores de coagulación, la antitrombina III, la proteína C y la proteína S^{[9] [10]}.

2. Trombosis arterial

Esta descrito que el riesgo de la trombosis arterial o tromboembolismo arterial (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) también aumenta con el uso de AOC; no obstante no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre los distintas combinaciones^[7].

2.1. Infarto agudo de miocardio (IAM)

El infarto de miocardio es poco habitual en mujeres en edad reproductiva, sin embargo el riesgo aumenta casi al doble con el uso de AOC. El riesgo de IAM es provocado por los estrógenos y los progestágenos, pero no hay relación con la dosis de estrógeno o el tipo de progestágeno^{[8], [14]}.

La incidencia de sufrir un IAM se incrementa aun más con la edad y el hábito de fumar. Se considera una contraindicación absoluta que una mujer mayor de 35 años y fumadora de más de 15 cigarrillos/día use AOC^[11].

En un estudio realizado por Tanis B. et al. [12] se comprobó que las mujeres con factores de riesgo como tabaquismo, edad superior a 35 años, HTA, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad que usaban AOC poseían un riesgo de infarto de miocardio mayor (Tabla 4). También se observó que los progestágenos de 3ª generación presentaban menos riesgos que los de 2ª generación (Tabla 5) [12].

FACTORES DE RIESGO		NO USO DE AOC	USO DE AOC
		ODDS RATIO	ODDS RATIO
Habitudo de fumar	NO	1.0	2
	SI	7.9	13.6
Hipertensión	NO	1.0	2.1
	SI	5.1	6.1
Hipercolesterolemia	NO	1.0	2
	SI	3.3	24.7
Diabetes	NO	1.0	2.1
	SI	4.2	17.4
Obesidad IMC>27.3	NO	1.0	2.4
	SI	3.4	5.1
Factor V Leiden o mutación protrombina G20210A	NO	1.0	2.1
	SI	1.4	1.9

TABLA 4. Odds ratios para el infarto de miocardio en relación con el uso de AOC y con la presencia o la ausencia de factores de riesgo cardiovascular. Adaptado de [12]

	ODDS RATIO
2ª generación	2.4
3ª generación	1.3
Estrógeno + ciproterona o norgestimato, o solo progestágeno	2.3

TABLA 5. Odds ratios para el infarto miocárdico en relación con el tipo de progestágeno incluido en AOC. Adaptado de [12]

2.2. Accidente cerebrovascular (ACV)

El riesgo de sufrir un ACV por el uso de AOC es bastante pequeño, no obstante la probabilidad aumenta con la edad y la incidencia es mayor en mujeres que presentan migrañas con aurea, de 2 a 4 veces. No deben prescribirse AOC a mujeres que sufren las siguientes patologías [5],[8],[13]:

- Migrañas con áureas
- Déficit neurológico asociado a migraña
- Mujeres mayores de 35 años con migraña sin aurea o fumadoras

Otros factores de riesgo importantes para el ACV son la hipertensión y el tabaquismo. Así, el odds ratio del hábito de fumar asociado al consumo de AOC es 6 y en usuarias de AOC con HTA el riesgo se multiplica por 10 [5],[8],[13].

El riesgo de ACV está relacionado con la dosis de estrógenos pero no hay pruebas de que el tipo de progestágenos influya. La asociación entre el uso de AOC a dosis bajas y el ACV es débil, con odds ratios que van del 1.1 a 1.8^{[8],[13]}. En un estudio realizado por Rachel EJ Roach et al^[14], se observó que el riesgo de sufrir una TEA fue de 1.6 veces mayor para las mujeres que usan AOC en comparación con las no usuarias. El tipo de progestágeno no afectó al riesgo, pero si se demostró que aumenta con dosis altas de estrógenos^[14].

3. Metabolismo de lípidos e hidratos de carbono

El impacto de AOC en los niveles de lipoproteínas va a depender de la dosis y tipo de estrógeno y tipo de progestágeno. Los estrógenos actúan incrementando las fracciones HDL, VLDL y, secundariamente, los triglicéridos, y reduciendo los niveles plasmáticos de LDL. Con el desarrollo de nuevos AOC que contienen estrógenos naturales como el E2 y el VE2 puede aumentar el nivel de HDL sin afectar el nivel de VLDL, como sucede con el EE. En general, el efecto de los estrógenos sobre el perfil lipídico aumenta con la dosis^{[15],[16]}.

Los progestágenos en general, reducen los niveles plasmáticos de VLDL y HDL y elevan los de LDL, pero existen diferencias muy importantes entre los diferentes tipos de progestágenos. Los AOC que incluyen progestágenos de tercera generación presentan un balance positivo al no neutralizar la acción beneficiosa del EE sobre el HDL, en comparación con los de segunda generación. Los progestágenos con propiedades androgénicas antagonizan el efecto del EE, aumentando LDL y disminuyendo los niveles de HDL y triglicéridos^[15].

Tanto los estrógenos como los progestágenos pueden influir en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se ha asociado que los AOC provocan alteraciones subclínicas sobre la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en mujeres sanas. Los AOC que contienen altas dosis de EE tienen un efecto negativo más pronunciado sobre el metabolismo de la glucosa que los preparados de dosis bajas. Los progestágenos con actividad androgénica causan una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina en comparación con progestágenos menos androgénicos^{[15],[16]}.

Como describen los estudios realizados por Ågren U. et al.^[9] y Junge W. et al.^[10], los nuevos AOC que tienen progestágenos menos androgénicos, como DNG o NOMAC, cuando se combinan con estrógenos naturales tienen un efecto más favorable sobre el perfil lipídico y el metabolismo de los carbohidratos comparados con EE/LNG. Una de las mayores desventajas de este tipo de estudio es que la muestra es muy seleccionada^{[9],[10]}.

4. Hipertensión arterial

La administración de AOC que contienen EE aumenta la presión arterial, especialmente los de dosis altas. Por esta razón los AOC están contraindicados en mujeres con hipertensión clínicamente significativa. En mujeres normotensas los aumentos de presión arterial que se producen no son significativos^{[4],[11]}.

El efecto sobre la presión arterial de los AOC se debe a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). El EE actúa sobre el hígado provocando la síntesis de angiotensinógeno, lo que aumenta los niveles de aldosterona y causa la retención de sodio y líquido; este efecto es dependiente de la dosis de EE, induciendo un aumento de la presión

arterial. La mayoría de los progestágenos utilizados en los AOC no son capaces de antagonizar el efecto causado por el EE; sólo la DRSP puede contrarrestarlo a las dosis usadas en AOC. La DRSP promueve la excreción de sodio y evita la retención de líquidos otorgando beneficios sobre la presión arterial^{[4],[17]}.

Grandi G. et al.^[18] realizaron un estudio en el que demostraron que la administración de AOC que contienen VE2 o E2 no aumenta la presión arterial en mujeres normotensas. Los progestágenos usados en estos AOC, el DNG y el NOMAC, están desprovistos de propiedades antiminerlocorticoides y no tienen capacidad para antagonizar la activación del RAAS como consecuencia de un elevado estímulo estrogénico. Por lo tanto es muy probable que la activación del RAAS inducida por AOC compuestos por E2 o VE2 sea muy pequeña y no es suficiente para aumentar la presión arterial. Este estudio tiene la limitación que el tamaño de la muestra era pequeño y solo se realizó sobre mujeres normotensas y peso normal. Se necesitaría realizar ensayos clínicos en muestras más grandes para poder afirmarlo^[18].

5. Cáncer

Las usuarias de los AOC tienen un mayor riesgo de cáncer de mama y de cérvix, pero sin embargo, la incidencia de cáncer de endometrio, colon y ovario es menor^[19].

5.1. Cáncer de mama

Existe un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de AOC (RR=1.24) en comparación con las no usuarias. El riesgo de aparición se reduce 10 años después de interrumpir su uso y no depende de la duración de su uso^{[8],[19]}.

Existe una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama cuando se tienen antecedentes familiares, mutaciones genéticas (sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53), factores reproductivos asociados a exposición prolongada a estrógenos endógenos (menarquia precoz, menopausia tardía y edad madura en el primer parto), el estilo de vida (consumo de alcohol, obesidad, hábito de fumar, actividad física) y la edad (poco frecuente en mujeres jóvenes). Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de AOC o con tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos medicamentos^{[7],[19]}.

Existe controversia en cuanto al impacto de los AOC sobre el cáncer de mama. El estudio realizado por Polly A. et al.^[20], muestra que el riesgo de cáncer de mama no se relaciona significativamente ni con la duración del uso de AOC, ni con la dosis de estrógeno. Los resultados para preparaciones de estrógeno a dosis altas no difieren prácticamente de las de dosis bajas. Tampoco hubo diferencias consistentes en el riesgo de cáncer de mama, según el tipo de progestágenos. En cuanto a la duración del uso de AOC, se observó que mujeres que comenzaron a utilizarlos antes de los 20 años tenían el mismo riesgo relativo de padecer cáncer de mama que mujeres que comenzaron a usarlos a una edad mayor^[20]. Otro estudio más reciente realizado por Iversen L. et al.^[19] proporciona la evidencia de que el uso de AOC sí está asociado con un aumento en la incidencia de cáncer de mama^[19]. Tanto estrógenos y progestágenos inducen la proliferación de células mamarias, hecho que se acentúa cuando ambas hormonas están presentes^[21].

5.2. Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente causal. Hay una fuerte asociación entre el uso de AOC y el riesgo de cáncer de cérvix por el aumento de la infección por VPH. Los AOC actúan como un cofactor en el desarrollo del cáncer ^{[5],[22]}.

El uso a largo plazo de los AOC puede aumentar el riesgo de carcinoma cervical hasta cuatro veces en mujeres VPH positivas. Los estrógenos y progestágenos aumentan la expresión de algunos genes de VPH y puede promover la proliferación de células del cuello uterino, aumentando la probabilidad de la transformación neoplásica ^{[21],[22],[23]}.

CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión bibliográfica he llegado a las siguientes conclusiones:

1. La relación entre el uso de AOC y TEV aumenta con la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno. La probabilidad aumenta durante el primer año de uso, así como tras reiniciar su uso tras una interrupción de al menos cuatro semanas y en aquellas mujeres que padezcan algún factor de riesgo.
2. La incidencia de IAM, aunque poco habitual en mujeres jóvenes, aumenta al doble con los AOC. Se desconoce aún la relación con la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno. El riesgo aumenta con la edad y el hábito de fumar.
3. El riesgo de sufrir un ACV con el uso de AOC es bajo; la probabilidad aumenta con la edad, la hipertensión, el tabaquismo y la presencia de migrañas con áureas. Este tipo de acontecimiento está relacionado con la dosis de estrógenos pero no con el tipo de progestágeno.
4. El efecto de los AOC sobre los niveles de lipoproteínas depende de la dosis y tipo de estrógeno y tipo de progestágeno. Los estrógenos naturales tienen un efecto más favorable sobre el perfil lipídico al igual que ocurre con los progestágenos de tercera generación.
5. El efecto de los AOC sobre el metabolismo de hidratos de carbono es mínimo y depende tanto de los estrógenos como de los progestágenos.
6. El uso de AOC que contienen EE aumentan la presión arterial, especialmente a dosis altas. la DRSP es el único progestágeno capaz de antagonizar los efectos de EE. Los nuevos estrógenos naturales no aumentan la presión arterial.
7. Las usuarias de los AOC tienen un mayor riesgo de cáncer de mama y de cérvix. Tanto los progestágenos como los estrógenos inducen la proliferación celular.

Tras el análisis de la bibliografía consultada considero que, aunque el riesgo de sufrir una reacción adversa con el uso de AOC es real, la relación beneficio-riesgo es muy favorable, teniendo en cuenta que hoy en día existen en el mercado una amplia variedad de AOC diferentes, que se pueden ajustar a las características y necesidades de cada usuaria, minimizando al máximo estos riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. un.org, *Departamento de las Naciones Unidas de la División de Economía y Asuntos Sociales de la población, el uso de anticonceptivos Mundial* [sede web]. New York: un.org [actualizada el día 1 de Marzo de 2017; acceso el día 5 de Marzo de 2017]. Disponible en: www.unpopulation.org
2. *González-Hernando C, Souza-de Almeida M, . Martin-Villamor P, Cao-Torija M.J, Castro-Alija M.J. La píldora anticonceptiva a debate. Enf.Univ. 2013; 10 (3): 98-104*
3. Laurence L, Brunton John S, Parker L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Mexico: McGraw-Hill; 2007*
4. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. *Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. 2016; 779-787*
5. De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejeda C, Iglesias Goy E. *Actualización en anticoncepción hormonal. Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 75-87*
6. AEMPS.GOB, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. España: aemps.gob [actualizada el día 5 de Julio de 2010; acceso el día 12 de Abril de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
7. EMA.EU, European Medicines Agency [sede web]. Reino Unido: ema.europa.eu [actualizada el día 5 de Marzo de 2017; acceso el día 1 de Abril de 2017]. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema
8. Sonalkar S, Schreiber CA, Barnhart KT. *Contraception. MDText.com. 2014*
9. Ågren U, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala M, Rautiainen H, Sommer W, Mommers E. *Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011; 16 (6): 444–457*
10. Jungue W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. *Metabolic and Haemostatic effects of Estradiol Valerate/Dienogest, a novel oral contraceptive. Clin Drug Investig 2011; 31 (8): 573-584*
11. Organización Mundial de la Salud. *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 4ªed. Suiza: OMS; 2009*
12. Tanis B, van den Bosch M, Kemmeren J, Cats V, Helmerhorst F, Algra A et al. *Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. Engl J Med 2001; 345: 1787-1793*
13. Sánchez R, Martínez O, *Guía práctica en anticoncepción oral basada en la evidencia. SEC. 2003; 222-230*

14. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Fertility Regulation Group* 2015; 27 (8)
15. Grandi G , Napolitano A , Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2016; 12 (7): 779-787
16. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2017; 10 (3): 15-326
17. Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A , Piacenti I , Arangino S , Volpe A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. *Contraception* 2013; 88 (3) 413-417
18. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, I, Bellafronte M, Cagnacci A. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. *Contraception* 2014; 90 (5) 529–534
19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee A, Fielding S, Hannaford P. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017; 216 (6): 580.e1-580.e9
20. Polly A. Marchbanks, Jill A. McDonald, Hoyt G. Wilson, Suzanne G. Folger et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032
21. Jordan S, Wilson L, Nagle C, Green A, Olsen C, Bain C, Pandeya N, Whiteman D, Webb P. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. *Aust N Z J Public Health* 2015; 39 (5): 441–445.
22. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer* 2017, 24 (4): R99-R108.
23. Roura E, Travier N, Waterboer T, Sanjosé S, Bosch F, Pawlita M, Pala V et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLOS ONE* 2016; 11 (1): e0147029.

