

Revisiones

Anticoncepción hormonal. Riesgos y beneficios

Hormonal contraception. Risks and benefits

Dr. Juan José Etcchepareborda

E-mail: jjetche@speedy.com.ar

Resumen

Más allá de su alta eficacia anticonceptiva, la anticoncepción hormonal tiene otros efectos beneficiosos sobre el organismo, aunque trae aparejados riesgos secundarios. La disminución del sangrado mensual por privación es uno de los efectos más conocidos de los anticonceptivos hormonales, orales o mediante el anillo vaginal. La colocación de un DIU con levonorgestrel es la alternativa más efectiva. La dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual son la segunda indicación para su uso luego del fin anticonceptivo. La enfermedad inflamatoria pelviana es menos frecuente y está asociada a lesiones pelvianas más leves en las mujeres que toman anticonceptivos orales. Su uso disminuye el riesgo de enfermedad benigna de la mama y de embarazo ectópico. Los anticonceptivos orales combinados producirían un ligero aumento de la masa mineral ósea. La combinación de los anticonceptivos modernos de dosis bajas de estrógenos con gestágenos más potentes es el tratamiento de elección de la endometriosis asociada a dismenorrea o dolor pelviano como complemento de la cirugía, para prolongar el intervalo libre de enfermedad y mejorar el cortejo sintomático. Al inhibir o suprimir la actividad ovárica, los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de aparición de quistes funcionales del ovario, motivo de múltiples intervenciones quirúrgicas innecesarias. El manejo expectante es tan efectivo como la administración de anticonceptivos orales para la resolución de los quistes funcionales residuales observados luego de los tratamientos de inducción de la ovulación. La presencia de miomas uterinos no debería ser una contraindicación para la administración de anticonceptivos orales. Su uso disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, descendiendo el riesgo relativo a cifras de 0,4 aunque no protege contra los de tipo mucinoso. Las mujeres que usan corrientemente anticonceptivos hormonales tienen un riesgo modestamente elevado de cáncer de mama (RR 1,24), y si los han comenzado antes de la edad de 20 años tienen mayor riesgo que las que los comenzaron luego de los 20, pero no se ha encontrado un aumento de mortalidad. Se ha encontrado una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y las enfermedades inflamatorias intestinales. Los gestágenos de 3ª generación tienen dentro del primer año de uso, respecto a los de 2ª genera-

ción, mayor riesgo de trombosis que de embolismo, y un factor de riesgo independiente es el aumento del índice de masa corporal, el antecedente de hipertensión y embarazo, de trombosis y la presencia de una trombofilia. El efecto de los preparados con 35 µg sobre la presión arterial, aunque estadísticamente significativo, no sería clínicamente importante y, prácticamente, no aumentaría el riesgo de ataque cerebral. Es controvertido su efecto sobre la artritis reumatoidea, candidiasis vaginal, litiasis biliar y otras enfermedades hepáticas.

Palabras clave: anticoncepción hormonal, anticoncepción oral combinada, beneficios y riesgos.

Abstract

Beyond the high contraceptive efficacy, the hormonal contraception has other benefits on the organism but has also secondary risks. The decreased withdrawal bleeding is one of the best known effects of both oral contraceptives and vaginal ring. The use of levonorgestrel IUD is a more effective alternative. Dysmenorrhea and premenstrual syndrome are the second indication after the contraceptive indication. The pelvic inflammatory disease is less frequent and cures with less pelvic lesions in women using oral contraceptives. The risk of breast benign disease and ectopic pregnancy is decreased among oral contraceptive users, and a slight increase in mineral bone density is observed. The combination of modern contraceptives with low estrogen doses and more potent gestagens is an excellent alternative to treat endometriosis associated with dysmenorrhea or pelvic pain after surgery, to increase the free disease interval and to improve the symptoms. The anovulatory action of oral contraceptives decreases the risk of functional cysts and the possibility of unnecessary surgery procedures. The expectant attitude is as effective as the use of oral contraceptives to resolve the residual functional cysts observed after ovulation induction. The presence of uterine myomas is not a contraindication for oral contraceptives. Their use decrease the risk of ovarian cancer to 0.4 RR, but it doesn't protect against mucinoses type. Women currently using hormonal contraceptives have a slight increase of breast cancer risk (RR 1.24) and, if they had started before 20 years age, their risk is higher than after 20 years but an increase

in mortality has not been found. An association between oral contraceptive use and bowel inflammatory diseases has been reported. The third generation gestagens have a higher risk of thrombosis than embolism during the first year of use than the second generation gestagens. The body mass index increase is an independent risk factor, as well as history of pregnancy and hypertension, thrombosis and thrombophilia. The increase on arterial tension found with pills with 35 µg of ethynil estradiol even of statistic significance has not clinical relevance and, in practice, it shouldn't increase the risk of stroke. The effect of oral contraceptives on rheumatoid arthritis, vaginal candidiasis, gallstones and other hepatic diseases is controversial.

Key words: hormonal contraception, combined oral contraception, benefits and risks.

Introducción

La anticoncepción hormonal es uno de los esquemas terapéuticos de mayor uso en el mundo. La disminución de las dosis hormonales, así como el desarrollo de nuevos gestágenos han reducido sus riesgos y aumentado aún más su uso, lo que permite que esta terapéutica se administre prácticamente hasta la menopausia, aunque en algunos casos, esta disminución puede ocasionar mayor incidencia de sangrado intermenstrual, hipomenorrea, amenorrea y dispareunia por reducción del trofismo vaginal¹.

Más allá de su alta eficacia anticonceptiva, la anticoncepción hormonal tiene otros efectos beneficiosos sobre el organismo^{2,3}, aunque trae aparejados riesgos secundarios. El objetivo de este capítulo es rever, a la luz de los conocimientos actuales, cuáles son estos beneficios y riesgos, y su impacto sobre la salud de la mujer.

Beneficios

Hipermenorrea

La disminución del sangrado mensual por privación es uno de los efectos más conocidos de los anticonceptivos hormonales, particularmente de los combinados orales. Esta reducción es de aproximadamente el 60%, con el consiguiente ahorro en la pérdida de hierro. Este beneficio general para toda usuaria es más notorio en aquéllas que padecen algún grado de anemia. Su uso es particularmente recomendado en las pacientes con hipermenorrea asociada a la enfermedad de von Willebrand⁴. La administración en forma continua llevando a la paciente a la amenorrea, o con intervalos bimensuales o trimestrales, son estrategias adicionales para disminuir el sangrado^{5,6}. La disminución de los riesgos lograda con las nuevas formulaciones ha permitido extender su uso hasta edades más avanzadas, donde la incidencia de patología uterina que cursa con hipermenorrea

y menometrorragia es mayor. Esta posibilidad de uso en la premenopausia ha ampliado su indicación en busca de este beneficio secundario más allá del fin anticonceptivo⁷. El uso del anillo vaginal con estradiol y etonogestrel es tan efectivo como los orales en el control del sangrado menstrual⁸. De todas maneras, la colocación de un DIU con levonorgestrel es la alternativa más efectiva para tener en cuenta en casos de hipermenorrea⁹.

Dismenorrea y síndrome de tensión premenstrual

La dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual afectan a un porcentaje considerable de la población femenina, con un fuerte impacto sobre el bienestar general, las relaciones interpersonales y el rendimiento laboral.

La disminución de ambos cuadros con el uso de anticonceptivos hormonales se calcula en el 50%. Por ese motivo, es la segunda indicación para su uso luego del fin anticonceptivo¹⁰. La desaparición del dolor o tensión ovulatorios también se incluyen dentro de sus beneficios. Asimismo, se ha comprobado la utilidad del "tricycling", la toma consecutiva de tres paquetes de 21 comprimidos, seguidos de una semana de descanso, antes de reiniciar el mismo esquema, incluso en adolescentes¹¹. Está indicado en pacientes que padecen de síndrome de tensión premenstrual o síntomas menstruales tales como ansiedad, depresión y cefaleas¹², cuadros que también mejoran con una disminución de la dosis de estrógeno¹.

El desarrollo de la drospirenona, un gestágeno con propiedades mineralocorticoides, permitiría aumentar la acción benéfica sobre el síndrome de tensión premenstrual¹³, especialmente en un régimen de 24 días, pero la superioridad de este esquema sobre otros anticonceptivos no ha sido absolutamente demostrada¹⁴.

Enfermedad inflamatoria pelviana

La anticoncepción con estrógenos-gestágenos está asociada en forma significativa a una alta prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en el tracto genital inferior. En contraste, la enfermedad inflamatoria pelviana es menos frecuente y está asociada a lesiones pelvianas más leves en las mujeres que toman anticonceptivos orales respecto de las que no los toman¹⁵. Si bien su efecto benéfico en este punto no es tan notorio como con el preservativo, es un aspecto que se debe tener en cuenta a la hora de la elección del método, particularmente en las mujeres expuestas por su mayor actividad sexual y, sobre todo, con parejas no estables.

Enfermedades benignas de la mama

El uso de anticonceptivos combinados, especialmente los que contienen altas dosis de gestágenos, disminuye el riesgo de enfermedad benigna de la mama¹⁶,

pero el efecto protector también se extiende a los preparados de baja dosis¹⁷. El efecto benéfico alcanza tanto al desarrollo de enfermedad fibroquística como al de fibroadenoma, y se observa luego de dos años de uso.

La presencia de enfermedad benigna de la mama, particularmente la que presenta atipia, está asociada a un mayor riesgo de cáncer de mama. La menor incidencia de enfermedad benigna de la mama asociada al uso de anticonceptivos orales debería entonces disminuir el riesgo de cáncer de mama, fenómeno que no sucede. La explicación de esta paradoja surge del hecho de que la utilización de anticonceptivos orales está asociada a una menor incidencia de enfermedad mamaria, con baja y moderada atipia, sin influir sobre la frecuencia de enfermedad con alta atipia, la que aumenta el riesgo de cáncer de mama¹⁸. El aumento del riesgo es leve para las usuarias mientras consumen los anticonceptivos, y este efecto desaparece a los 5-10 años de concluido el tratamiento¹⁹.

Embarazo ectópico

Es conocido y bien documentado el riesgo mayor de embarazo ectópico en aquella mujer que tiene colocado un DIU y queda embarazada. Por el contrario, el uso de anticonceptivos orales combinados disminuye el riesgo de embarazo ectópico en aproximadamente uno sobre diez respecto de las que no usan métodos anticonceptivos²⁰.

Sin embargo, es importante señalar que existen comunicaciones que informan de la presencia de embarazos ectópicos como falla de anticoncepción con dosis bajas de gestágenos^{21,22} o con anticoncepción de emergencia con levonorgestrel²³.

Masa mineral ósea

En un estudio prospectivo de 5 años de duración, se comparó la densidad mineral ósea de mujeres jóvenes que consumían anticonceptivos orales combinados de baja dosis con la de un grupo de no usuarias. No hubo modificación en el primer grupo, mientras que la densidad ósea aumentó en las que no recibían anticonceptivos, y se concluyó en que su uso puede evitar el pico de masa ósea en mujeres jóvenes²⁴.

Como contrapartida, en otro importante estudio se evaluó la densidad mineral ósea en mujeres perimenopáusicas, y se observó que las que tenían antecedentes de uso de anticonceptivos orales presentaban un ligero aumento en su masa ósea respecto de las que nunca los habían utilizado. Se aclara, sin embargo, que estas observaciones pueden estar influidas por el posterior empleo de terapia hormonal de reemplazo. Asimismo, se previene que estos cambios benéficos sobre la densidad mineral ósea probablemente no se observen con los actuales anticonceptivos de dosis bajas²⁵.

Un estudio multicéntrico dirigido por la Organización Mundial de la Salud obtuvo nuevas conclusiones: los anticonceptivos orales combinados producen un ligero aumento de la masa mineral ósea. El empleo de acetato de medroxiprogesterona inyectable e implantes de levonorgestrel la reducen ligeramente. La magnitud de los cambios es pequeña en comparación con quienes nunca han usado anticonceptivos hormonales. Estos cambios se presentan al poco tiempo de iniciado el tratamiento y son reversibles²⁶.

Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad hormono-dependiente ya que los estrógenos estimulan su desarrollo, mientras que los gestágenos contrarrestan este efecto. Sobre la base de estos principios, el primer tratamiento propuesto fue el pseudoembarazo, con dosis prolongadas y progresivas de gestágenos. El advenimiento del danazol y la gestrinona, dos derivados de la metiltestosterona clasificados como antigonadotróficos, desplazó dicha propuesta terapéutica. Éstos sufrieron el mismo destino con la aparición de los análogos de GnRH que, pese a las promesas iniciales, no han resultado ser más efectivos que las otras alternativas y, por sus efectos secundarios y alto costo, han dejado de ser una opción rutinaria para el tratamiento hormonal de la endometriosis.

El uso de anticonceptivos orales, por su reconocido efecto sobre la dismenorrea, ha sido ampliamente difundido en el tratamiento de este síntoma asociado a endometriosis. La combinación de los anticonceptivos modernos de dosis bajas de estrógenos con gestágenos más potentes ofrece un perfil hormonal favorable para el tratamiento de las pacientes con endometriosis y algomenorrea o dolor pelviano. A tal punto, que en la actualidad hay consenso de que el tratamiento de elección es esta circunstancia o con gestágenos solos, como complemento de la cirugía, para prolongar el intervalo libre de enfermedad y mejorar el cortejo sintomático²⁷. La administración continua con la consiguiente amenorrea hace el tratamiento más fácil para pacientes con endometriosis²⁸.

Quistes funcionales del ovario

Al inhibir o suprimir la actividad ovárica, los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de aparición de quistes funcionales del ovario, motivo de múltiples intervenciones quirúrgicas innecesarias. Este efecto benéfico, comprobado para los preparados de dosis altas, ha sido puesto en duda para los preparados modernos en algunas comunicaciones; incluso se refirió que su uso no acelera la desaparición de los quistes²⁹. Otros autores, sin embargo, han confirmado este efecto protector sobre la aparición de quistes funcionales para preparados

monofásicos con 30 µg de etinilestradiol y trifásicos³⁰. Respecto a los quistes funcionales residuales observados luego de los tratamientos de inducción de la ovulación, el manejo expectante es tan efectivo como la administración de anticonceptivos orales para su resolución³¹.

Miomas uterinos

La estimulación estrogénica puede contribuir al desarrollo de miomas uterinos, ya que éstos tienen mayor cantidad de receptores estrogénicos que el miometrio circundante. Por este motivo, la administración de estrógenos sin oposición progestacional aparentemente aumentaría el riesgo de miomas uterinos. Los preparados con alta dosis estrogénica pueden haber contribuido al desarrollo de miomas uterinos, pero a medida que se fue disminuyendo la dosis estrogénica y elevando proporcionalmente la dosis progestacional, se ha reducido esta asociación. Se calcula que cada 5 años de uso de anticonceptivos orales se produce el 17% de reducción del riesgo de desarrollar miomas uterinos. Por tal motivo, la presencia de miomas uterinos no debería ser una contraindicación para la administración de anticonceptivos orales. Es más, los anticonceptivos con una adecuada dosis progestacional podrían tener un efecto protector³².

Carcinoma de ovario

Uno de los beneficios mejor establecidos es que el uso de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, descendiendo el riesgo relativo a cifras de 0,4 aunque no protege contra los de tipo mucinoso³³. Este efecto protector aumenta con el tiempo de consumo de anticonceptivos y se extiende hasta dos décadas después de terminado su uso³⁴. Incluso una breve exposición a los anticonceptivos de tan sólo 6 meses confiere esa protección. Esta significativa protección ha sido confirmada incluso para las portadoras de una mutación de los genes BRCA 1 y 2¹⁹. En varios países, se ha detectado una disminución de la mortalidad por carcinoma de ovario en mujeres mayores de 55 años a partir de la década de los setenta, que ha sido relacionada con el uso de anticonceptivos orales³⁵.

Si bien la disminución del riesgo de cáncer de ovario está bien establecida, aún no se ha dilucidado cuáles son los mecanismos que la producen. Este beneficio se encuentra asociado a todos los métodos anticonceptivos hormonales y es más evidente con los anticonceptivos orales³⁶. Incluso se presenta en mujeres que han sido sometidas a ligadura tubaria, y es mayor cuanto más joven es la paciente en el momento de la ligadura. Se postula como factor fisiopatogénico alteraciones en la irrigación ovárica, con modificaciones en el aporte de

factores hormonales y oncogénicos³⁷. De hecho, se ha constatado que la terapia esteroidea ejerce un efecto modulador sobre la expresión de oncogenes³⁸, que podría ser la clave para explicar este fenómeno.

Riesgos

Cáncer de mama

Las mujeres que usan corrientemente anticonceptivos hormonales tienen un riesgo modestamente elevado de cáncer de mama (RR 1,24). Este riesgo disminuye en forma continua con el correr de los años y no existe luego de 10 años de discontinuarlos. Las mujeres que han comenzado los anticonceptivos antes de la edad de 20 años tienen mayor riesgo que las que lo comenzaron luego de los 20³⁹. Los casos diagnosticados en mujeres con antecedentes de uso de anticonceptivos orales fueron clínicamente menos avanzados que en las no usuarias⁴⁰. Si bien hay un ligero aumento en el riesgo de contraerlo, no se ha encontrado una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el aumento de mortalidad por cáncer de mama³⁴.

Enfermedades intestinales inflamatorias

Un estudio caso-control ha encontrado una asociación entre el uso de anticonceptivos orales y las enfermedades inflamatorias intestinales. El uso reciente de anticonceptivos orales combinados aumentaba el riesgo de colitis ulcerosa (RR 2,0) y de enfermedad de Crohn (RR 2,6). El riesgo de enfermedad de Crohn es mayor con el uso prolongado (RR 5,1 con un consumo mayor de 6 años). El riesgo de colitis ulcerosa no estaba asociado al uso prolongado, sino a los anticonceptivos con dosis altas de estrógenos⁴¹.

El hallazgo de una menor biodisponibilidad de estrógenos y progestágenos en mujeres que han sido sometidas a una yeyunoileostomía demuestra que los anticonceptivos orales se absorben principalmente en el intestino delgado, y que la eficacia anticonceptiva está relacionada con su capacidad de absorción. Se recomienda prestar una particular atención a las candidatas a usar anticonceptivos orales con enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea no colónica, ileostomía y *bypass* yeyunoileal⁴².

Una revisión reciente sugiere que no hay un riesgo aumentado de recaída en mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria que usan anticonceptivos orales, y que no habría diferencias en la absorción de preparados de alta dosis entre pacientes con colitis ulcerosa leve y pequeñas resecciones ileales y mujeres sanas⁴³. En esta misma revisión, no se encontraron estudios que evaluaran el riesgo de trombosis intestinal en pacientes que tienen enfermedad inflamatoria intestinal y usuarias de anticonceptivos hormonales.

Enfermedad cardiovascular

En la década de los sesenta, se detectó un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en las usuarias de anticonceptivos orales y se lo asoció a la dosis de estrógenos, por lo que todos los esfuerzos se centraron en reducirla. Más adelante, se relacionó la incidencia de enfermedad arterial con la dosis progestacional, la cual también fue reducida. En 1995 tres estudios caso-control vincularon el riesgo de tromboembolismo venoso con el tipo de progestágeno más que con la dosis⁴⁴. Se observó que los nuevos gestágenos de tercera generación (desogestrel-gestodeno) acarrearían un riesgo 2-3 veces mayor que las formulaciones anteriores (levonorgestrel). Los anticonceptivos con gestágenos de tercera generación están asociados a un aumento de la resistencia adquirida a la proteína C activada⁴⁵, mayores niveles de factores de la coagulación, menores niveles de anticoagulantes naturales y menor hiperfibrinólisis que los de segunda generación⁴⁶. Las conclusiones principales son que, fundamentalmente, hay mayor riesgo de trombosis que de embolismo, y que un factor de riesgo independiente es el aumento del índice de masa corporal, el antecedente de hipertensión y embarazo, de trombosis y la presencia de una trombofilia⁴⁷. En estos casos, debe evaluarse especialmente la indicación de anticoncepción hormonal y, de recurrirse a ella, no usar gestágenos de tercera generación. De todas maneras, siempre debe tenerse en cuenta que ese riesgo es muy bajo, con una mortalidad de 2-3 casos en un millón, y que la diferencia entre unos y otros preparados es de 1 caso en un millón. Por este motivo, de acuerdo con las consideraciones de la agencia Europea para la Evaluación de los Productos Medicinales⁴⁸, debe sopesarse muy bien este riesgo de los preparados de tercera generación comparado con el buen control del ciclo menstrual y su menor riesgo cardiovascular de otro tipo. Es característico que los episodios tromboembólicos suceden dentro del primer año de uso, particularmente 4 meses después de su comienzo⁴⁹. Los anticonceptivos con gestágeno sólo pueden ser usados en mujeres con riesgo aumentado⁵⁰. Los parches anticonceptivos que liberan 20 mcg diarios de etinilestradiol tendrían un riesgo semejante que los orales con 35 mcg de etinilestradiol⁵¹, y el anillo vaginal produciría cambios hemostáticos semejantes a los de los preparados con 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel⁵².

El uso de anticonceptivos orales eleva la presión arterial de todas las mujeres que los usan. En la mayoría de los casos, el aumento es mínimo, aunque estadísticamente significativo: un promedio de 4 mmHg para la presión sistólica y de 1 mmHg para la diastólica, que se correlaciona con la edad e historia personal de hipertensión. En el 4-5% de las mujeres, el efecto hipertensivo es francamente patológico. Este defecto se redujo con la disminución de la dosis estrogénica de 100 a 50 µg en la

década de los setenta, pero la disminución de 50 a 30 µg no estuvo acompañada de una declinación paralela del efecto hipertensivo. Originalmente el efecto hipertensivo se atribuyó en forma exclusiva a los estrógenos, pero se ha acumulado evidencia sobre el efecto de algunos gestágenos, y este efecto es dosis-dependiente. El efecto de los preparados con 35 µg sobre la presión arterial, aunque estadísticamente significativo, no sería clínicamente importante⁵³. Si bien los preparados con drospirenona, por su acción antiminerlocorticoide, podrían tener menor efecto sobre la presión arterial, todavía no hay evidencias suficientes que permitan afirmar su beneficio en pacientes hipertensas⁵⁴.

El riesgo de insuficiencia coronaria es poco frecuente en las mujeres jóvenes y sólo aumenta levemente en las usuarias de anticonceptivos orales que no presentan otros factores de riesgo vascular como el hábito de fumar, obesidad, hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia. El aumento del riesgo de trombosis arterial está asociado a la dosis estrogénica, pero incluso los preparados con menos de 50 mcg tienen riesgo aumentado⁵⁵. No está asociado al tipo de gestágeno⁵⁶.

De las dos formas de ataque cerebral, hemorrágico o trombótico, esta última es la más frecuente en las mujeres jóvenes. Con los preparados anticonceptivos de dosis altas, el riesgo de ataque hemorrágico se duplicaba y el riesgo trombótico aumentaba varias veces. Se calculaba una tasa de mortalidad general de 1 en 10.000 mujeres-año, y el riesgo de un ataque no fatal era de 2 a 4 en 10.000 mujeres-año. En la actualidad, con los preparados de dosis bajas, el riesgo relativo estimado de ataque isquémico en usuarias de pastillas es de 1,18, y para el accidente hemorrágico, de 1,14. Por lo tanto, se podría afirmar que el uso de anticonceptivos orales prácticamente no aumentaría el riesgo de ataque cerebral⁵⁷.

Una revisión reciente jerarquiza los antecedentes de hipertensión arterial y migraña como factores de riesgo cardiovascular cuando se los asocia al uso de anticonceptivos orales. El antecedente de hipertensión aumentaría el riesgo de infarto de miocardio y de ataque cerebral y éste, a su vez, estaría elevado por el antecedente de migraña⁵⁸. La migraña con aura duplica el riesgo respecto a la migraña sin aura⁵⁹.

Controversias

Artritis reumatoidea

El efecto de los anticonceptivos orales en la progresión de la artritis reumatoidea es de particular interés. La opinión general acerca de la influencia sobre los síntomas y el riesgo de artritis reumatoidea es controvertida. Un metanálisis de los 13 estudios sobre este tema ha concluido que los anticonceptivos orales combinados no tienen un efecto protector en el desarro-

llo de la enfermedad, pero pueden prevenir la progresión hacia una enfermedad severa⁶⁰. Se observó una conclusión similar en un estudio retrospectivo, realizado en un número considerable de pacientes, en el que se señaló la conveniencia de un análisis prospectivo para obtener conclusiones más valederas⁶¹. Con un seguimiento prolongado a un número considerable de pacientes, se concluyó que más que prevenir, el uso de anticonceptivos orales pospondría el desarrollo de artritis reumatoidea⁶². Un estudio de cohortes más reciente concluye que el uso por 7 o más años disminuye el riesgo de desarrollar una artritis reumatoidea⁶³. De hecho, la menor incidencia de artritis reumatoidea que se viene observando en varias poblaciones de mujeres podría deberse, en parte, al mayor consumo de anticonceptivos orales⁶⁴.

Candidiasis

La creencia generalizada es que los anticonceptivos hormonales aumentan el riesgo de adquirir una candidiasis vaginal, y que es mayor la posibilidad de una enfermedad crónica. Los resultados de la investigaciones son controvertidos, ya que algunos estudios informan que el riesgo es mayor⁶⁵, mientras que otros no han encontrado esa asociación⁶⁶. La controversia permanece abierta ya que no ha habido investigaciones de peso en los últimos 10 años.

Litiasis biliar

Los estrógenos, especialmente a altas dosis luego de un uso prolongado de anticonceptivos orales, causan una constante disminución de la secreción biliar, la cual permanece subclínica en la gran mayoría de los casos⁶⁷. La asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la litiasis biliar es controvertida. En los trabajos en los que se encontró una asociación entre ambos, ésta fue mayor en múltiparas que en nulíparas, y se le ha atribuido una influencia al embarazo y a la obesidad en dicha asociación. No obstante, no todos los investigadores han encontrado una mayor incidencia de litiasis biliar en las usuarias de anticonceptivos orales⁶⁸.

Enfermedades hepáticas

Se ha comunicado un aumento del riesgo de desarrollar un adenoma hepatocelular, entidad poco frecuente, y este riesgo sería más elevado en mujeres mayores que usan anticonceptivos combinados de dosis altas por períodos prolongados. El riesgo de un carcinoma hepatocelular –enfermedad también rara–, por el uso de anticonceptivos orales es impreciso⁶⁹. Comunicaciones basadas en observaciones de 27 años de duración, no encontraron evidencia de enfermedades hepáticas serias en usuarias actuales o ex usuarias de anticonceptivos orales. Se hallaron modestos aumentos de enfermedad

hepática leve, asociados al uso de anticonceptivos orales; esta afección declinaba luego de 4 años de uso y después de suspenderlos. Este riesgo aumentado se observó en mujeres que habían usado anticonceptivos con más de 50 µg de estrógeno⁷⁰. Una revisión más reciente que incluyó todos los estudios de caso-control y de cohortes hasta diciembre de 2008 concluyó que el uso de anticonceptivos orales ha estado asociado con un riesgo excesivo de tumores hepáticos benignos y un modesto incremento del riesgo de cáncer hepático¹⁹.

Conclusiones

El uso de anticonceptivos hormonales es una de las prácticas más difundidas entre las mujeres actuales, fundamentalmente por su alta eficacia anticonceptiva. La enorme disminución de dosis estrogénica y el desarrollo de nuevos gestágenos con propiedades metabólicas particulares en los últimos años han disminuido los riesgos sin modificar, en apariencia, los beneficios de su uso. Queda aún por establecer los efectos a largo plazo de estos preparados modernos de reciente aplicación.

El riesgo de enfermedad tromboembólica permanece vigente, seguramente asociado a las mujeres portadoras de un síndrome antifosfolípídico, trombofilia o hipofibrinólisis, congénitas o adquiridas. Estos cuadros contraindican la anticoncepción hormonal y sobre ellos deberemos estar atentos en la práctica clínica. Se espera que pronto podamos contar con métodos simples y económicos para detectar estas patologías, y así definir la población femenina de riesgo en la cual habrá que evitar el uso de anticonceptivos hormonales sistémicos.

El riesgo de desarrollar un carcinoma de mama en edad temprana, cuando se administran anticonceptivos orales a mujeres jóvenes y nulíparas, aparenta ser también una realidad. En la práctica, se considera que las consecuencias negativas de un embarazo en la adolescencia y juventud son mayores que el bajo riesgo, en cifras absolutas, de desarrollar un cáncer de mama. Este riesgo no suele ser motivo de contraindicación para la administración de anticonceptivos orales en adolescentes, salvo cuando hay un antecedente familiar de primer grado con cáncer de mama en edad temprana o con mutación del gen BRCA.

Referencias

1. Cianci A, De Leo V. Individualization of low-dose oral contraceptives. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives. *Minerva Ginecol* 2007; 59:415-25.
2. ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005; 11:513-25.
3. Huber JC, Bentz EK, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:2317-25.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No.451: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* 2990; 114:1439-43.
5. Lin K, Barnhart K. The clinical rationale for menses-free contraception. *J Womens Health* 2007; 16:1171-80.
6. Kuhl H, Birkhäuser M, Mueck A, Neulen J, Thaler C, Kiesel L, Braendle W. Long-cycle treatment in oral contraception. *Ther Umsch* 2009; 66:101-8.
7. Bélaisch J. Contraception during the perimenopause. *Presse Med* 2003; 32:647-54.
8. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception* 2011; 83:107-15.
9. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011; 83:48-54.
10. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010; 81:185-96.
11. Gerschultz KL, Sucato GS, Hennon TR, Murray PJ, Gold MA. Extended cycling of combined hormonal contraceptives in adolescents: physician views and prescribing practices. *J Adolesc Health* 2007; 40:151-7.
12. Schwartz JL, Creinin MD, Pytmar HC. The trimonthly combination oral contraceptive regimen: is it cost effective? *Contraception* 1999; 60:263-7.
13. Apter D, Borsos A, Baumgartner W, Melis GB, Vexiau-Robert D, Colligs-Hakert A, Palmer M, Kelly S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8:37-51.
14. López LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15; (2):CD006586.
15. Henry-Suchet J. Hormonal contraception and pelvic inflammatory disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2:263-7.
16. Le MG, Charreau I. Oral contraception and benign breast diseases: point of view of the epidemiologist. *Bull Cancer* 1991; 78:357-63.
17. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76:418-24.
18. Pastides H, Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Goldenberg IS. Oral contraceptive use and fibrocystic breast disease with special reference to its histopathology. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:5-9.
19. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16:631-50.
20. Grimes DA. Reversible contraception for the 1980s. *JAMA* 1986; 255:69-75.
21. Rantakyla P, Ylosyalo P, Jarvinen PA, Vuorjoki A. Ectopic pregnancies and the use of intrauterine device and low dose progestogen contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56:61-2.
22. Lemoine JP, Dagonne JM, Paquet M, Duval C, Demory JE. Epidemiologic study of extra-uterine pregnancy. Apropos of 375 cases. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82:175-83.
23. Scheffer-Mimouni G, Pautzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 2003; 67:267-9.
24. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51:221-4.
25. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1994; 4:93-8.
26. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 2000; 95:736-44.
27. Mahutte NG, Aricia A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:133-50.
28. Belaisch J. Ovarian gonadotropic inhibition and endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 27:857-62.
29. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527-35.
30. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore D, Stergachis A, Weiss NS. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992; 79:529-33.
31. MacKenna A, Fabres C, Alam V, Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod* 2000; 15:2567-9.
32. Haney AF. Contraception for the woman with fibroids. Question and answer. *Dialogues Contracept* 1995; 4:7-8.
33. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:29-38.
34. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82:221-9.
35. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71:1340-2.
36. Ness RB, Grisso JA, Vergona R, Klapper J, Morgan M, Wheeler JE. Study of Health and Reproduction (SHARE) Study Group. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2001; 12:307-12.
37. Cornelison TL, Natarajan N, Piver MS, Mettlin CJ. Tubal ligation and the risk of ovarian carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1997; 21:1-6.

38. Meden H, Mielke S, Marx D, Wuttke W, Kuhn W. Hormonal treatment with sex steroids in women is associated with lower p 105 serum concentration. *Anticancer Res* 1997; 17:3075-7.
39. Bjelic-Radisic V, Petru E. Hormonal contraception and breast cancer risk. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160:483-6.
40. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
41. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1991; 140:267-78.
42. Hanker JP. Gastrointestinal disease and oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2204-7.
43. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception* 2010; 82:72-85.
44. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirek O, Marmot MG. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case control study. *Lancet* 1995; 346:1575-82.
45. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee DE. Effect of second – and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004; 103:927-33.
46. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999; 5:672-80.
47. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:e81-9.
48. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Position statement of the CPMP on Oral Contraceptives containing Desogestrel or Gestodene, London, April 19th 1996.
49. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1371-80.
50. Julen O, Dubuisson JB, Lourenço AG. Which contraception for women with increased risk of venous thromboembolism? *Rev Med Suisse* 2011; 7:351-4.
51. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73:223-8.
52. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Onundarson PT, Gudmundsdóttir BR, Geirsson RT, Magnúsdóttir SD, Dieben TO. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 2004; 69:461-7.
53. Shen Q, Lin D, Jiang X, Li H, Zhang Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception* 1994; 50:131-41.
54. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005; 8:19-27.
55. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:483-97.
56. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-7.
57. Petitti DB. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335:53-4.
58. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1100-12.
59. Chang CL, Donaghy M, Pulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13-8.
60. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis; an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:1221-30.
61. Siegmeth W, Fellmann-Bauer A, Nahler G. Hormonal status of the woman and its effect on symptoms and progression of chronic polyarthritis. *Acta Med Austríaca* 1996; 23:124-8.
62. Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:744-746.
63. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdóttir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010; 39:454-60.
64. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:169-174.
65. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL Jr, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ, Kreiss JK. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:380-5.
66. Nelson AL. The impact of contraceptive methods on the onset of symptomatic vulvovaginal candidiasis within the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1376-80.
67. Hecht Y. Hepatic and biliary repercussions of estrogens: dose or duration of treatment effect. *Contracept Fertil Sex* 1991; 19:403-8.
68. Kenya PR. Effects of steroidal contraceptives on gallbladder: a review. *East Afr Med J* 1990; 67:661-6.
69. Shaw RW. Adverse long-term effects of oral contraceptives: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:724-30.
70. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, Painter R, Mant J. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997; 55:145-51.