

# Una aproximación fisiopatológica y clínica al uso de anticonceptivos orales en pacientes con riesgo

Drs. José Terán Dávila, José Carlos Rosales

Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana.

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.

## INTRODUCCIÓN

Gregory Pincus, considerado el padre de la anticoncepción hormonal oral, puso en marcha junto con Celso García y Edris Rice Wray en 1956, en Puerto Rico, el uso de la píldora en seres humanos. Este primer anticonceptivo contenía suficiente cantidad de estrógeno (150 µg de etinilestradiol) y progestágeno (9,85 mg de noretindrona) como para asegurar su poder anticonceptivo, pero Pincus nunca imaginó que más temprano que tarde, comenzarían a aparecer los problemas médicos relacionados con la dosis farmacológica de los esteroides sexuales presentes en la píldora; en efecto, cinco años después se publicó por primera vez una posible asociación entre el uso de anticonceptivo y el riesgo de tromboembolismo pulmonar (1). Pero no fue sino después de la muerte de Pincus en 1967 cuando apareció el mayor volumen de publicaciones acerca de los riesgos del uso de ese primer anticonceptivo de alto tenor hormonal.

A fin de disminuir los riesgos, en especial de enfermedad tromboembólica, se han realizado importantes modificaciones farmacológicas, lo que ha traído como consecuencia una reducción progresiva en el contenido hormonal de los anticonceptivos orales hasta la actualidad en la que, muy recientemente se ha lanzado al mercado un nuevo anticonceptivo que sólo posee 20 µg de etinilestradiol y 75 µg de gestodeno o 150 µg de desogestrel o levonorgestrel (2), y con la finalidad de que en el pasado muchas pacientes con enfermedades consideradas no aptas para el uso de anticonceptivos orales, ahora son tomadas como contraindicación relativa o incluso, puede emplearse libremente.

Es importante señalar que los anticonceptivos orales (ACO) inducen un estado farmacológico y no fisiológico por lo que sus efectos no son completamente comparables con situaciones fisiológicas de incremento de esteroides sexuales en la mujer, como el embarazo. Estos efectos sobre la fisiología cardiovascular, de la coagulación en particular y sobre el metabolismo en general han sido estudiados ampliamente pero es difícil extrapolar estos hallazgos para determinar el verdadero riesgo de cada paciente; aún más, en la mayoría de los casos la modificación de los parámetros paraclínicos en usuarias de ACO si bien son significativos con respecto a los controles, no obstante se encuentran dentro de límites normales lo que complica su valoración en el riesgo. Por todo esto, aún hoy en día los estudios epidemiológicos descriptivos son invaluable para resolver este dilema.

Estamos absolutamente convencidos que los ACO de hoy proveen un gran beneficio para la humanidad, de lo contrario, 60 a 70 millones de mujeres alrededor del mundo no lo usarían actualmente; no obstante, existen pacientes usuarias de ACO con algún tipo de patología en quienes es necesario tomar ciertas precauciones a fin de minimizar su morbimortalidad y, precisamente nos proponemos con esta revisión, brindarle al clínico el conocimiento fisiopatológico básico y la información clínica disponible y actualizada para hacer una acertada prescripción de ACO.

La principal recomendación es que debe establecerse un equipo multidisciplinario para la selección y control de la anticoncepción en pacientes con enfermedades médicas; el contacto estrecho con los especialistas que atienden la enfermedad de la

paciente nos facilitará la selección del método más apropiado.

Por último, es de interés señalar, que parte de este material fue presentado en el Simposio Schering "De la adolescencia a la menopausia en el nuevo milenio", en el marco del XVI Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología celebrado en Caraballeda, Venezuela, del 11 al 14 de marzo del año 1998.

Finalmente, es importante destacar que en nuestro país existe un número importante de publicaciones en relación al uso de ACO; no obstante, sólo citaremos aquéllas que estén relacionadas con su uso en pacientes con riesgo.

### **Diabetes mellitus**

Los efectos de los anticonceptivos orales sobre el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos se deben principalmente al componente progestacional que favorece un efecto diabetogénico, aunque el estrogénico puede modular este efecto, pues influye sobre el metabolismo lipídico, las enzimas hepáticas y elevan los niveles de cortisol (3).

Se ha dicho que los ACO producen una disminución de la sensibilidad hacia la insulina a nivel celular cuya intensidad es dosis-dependiente (4,5). La paciente sana incrementa su producción de insulina aunque la curva de tolerancia glucosada permanece dentro de límites normales (6). Este efecto es completamente reversible al suspender los ACO (7) y se ha demostrado que no incrementa la incidencia de diabetes mellitus; incluso, en pacientes con factores de riesgo para la enfermedad (8-10). Nos llama la atención, sin embargo, el hallazgo en una serie de mujeres sanas evaluadas durante tres años en el que si bien el efecto inicial es el incremento de los niveles de insulina, el uso prolongado puede producir alteración reversible de la curva de tolerancia glucosada (11). Por otro lado, la leve hiperinsulinemia ocasionada por el uso de anticonceptivos orales no parece modificar el riesgo de enfermedad cardiovascular (6).

Es importante destacar que la única excepción a las afirmaciones aquí expuestas pudiera ser la preparación consistente en levonorgestrel monofásico, cuyo efecto sobre el metabolismo glucídico es mayor, por lo que requiere estudio adicional (8). Finalmente, se ha encontrado que la noretindrona produce el menor efecto sobre el metabolismo

glucídico y que los progestágenos derivados del pregnano, a diferencia de las 19-nortestosteronas (acetato de ciproterona, acetato de medroxi-progesterona, clormadinona), no modifican la secreción de insulina (12,13).

Es recomendable no utilizar la anticoncepción hormonal en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II) (14) a fin de preservar la función pancreática del paciente al evitar incrementar la resistencia insulina periférica. Sin embargo, la minoría de estas pacientes se presentan en la fase reproductiva de la vida y el embarazo en ellas puede traerles mayores complicaciones que el uso de los ACO, por lo cual, el uso de estos medicamentos va a depender del criterio del médico tratante.

El uso de anticonceptivos orales puede incrementar el riesgo de trombosis en mujeres con diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I), pero para algunos autores, este efecto en mujeres menores de 35 años y sin otro factor de riesgo es probablemente muy pequeño y se justifica en algunos casos al contraponer la efectiva regulación de la fertilidad; por esto, algunos clínicos no contraindican el uso de ACO de baja dosis en pacientes con este tipo de diabetes y que no tengan otras complicaciones (6,15,16).

El efecto de los anticonceptivos orales sobre la dosis de insulina a menudo no es consistente ni predecible (6), por lo que se debe hacer una evaluación estrecha de cada paciente.

### **Anticoncepción oral en pacientes con antecedentes de diabetes gestacional**

La diabetes gestacional se define como una intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que se detecta o aparece por primera vez durante el embarazo (17). Se trata de una enfermedad que predice alteraciones futuras del metabolismo de la glucosa puesto que un 35% de las pacientes sufrirán diabetes gestacional en subsecuentes embarazos y un 30% desarrollarán diabetes mellitus establecida en los seis años siguientes al diagnóstico inicial (18).

La anticoncepción en estas pacientes tiene varias posibilidades, tanto los métodos de barrera como los dispositivos intrauterinos se consideran alternativas seguras porque no influyen el metabolismo glucídico; sin embargo, el riesgo de embarazo puede

ser elevado y se ha registrado un índice de Pearl (número de fracasos por 100 mujer-año de exposición) de 5 para los métodos de barrera y de 1,5 para los dispositivos intrauterinos (DIU) medicados con cobre, en comparación con los valores de 0-1 descritos para anticonceptivos hormonales (19). Además los DIU presentan un riesgo aumentado de enfermedad inflamatoria pélvica y embarazo ectópico.

Se han publicado muy pocos estudios sobre el uso de anticonceptivos orales de baja dosis en pacientes con antecedentes de diabetes gestacional. Conocemos la evaluación de una preparación monofásica de etinilestradiol (30 µg) y levonorgestrel (150 µg) (20) y una preparación trifásica de estos fármacos (21): se encontró en ambos casos un discreto incremento de la secreción de insulina durante la prueba de tolerancia glucosada cuyos valores permanecían dentro de límites normales. Cabe destacar que la preparación trifásica produjo una modificación menor de la secreción de insulina.

Nuestro servicio condujo recientemente un protocolo de investigación durante un año seguido con el uso de un ACO combinado (30 µg de etinil estradiol y 150 µg de levonorgestrel) en 50 pacientes con antecedentes de diabetes mellitus gestacional sin encontrar alteraciones en el perfil lipídico, ni de la curva de tolerancia glucosada al compararlas con pacientes con el mismo antecedente no usuarias de ACO (22), encontrándose una disminución significativa de los niveles de antitrombina III pero sin estar por debajo del límite inferior del rango normal.

En conclusión, no parece haber una contraindicación al uso de anticonceptivos orales de baja dosis en pacientes con antecedentes de diabetes gestacional aunque es necesario estudiar el efecto de los anticonceptivos sólo-progestágeno y las nuevas formulaciones con gestodene y desogestrel, así como comprender mejor el efecto sobre el perfil lipídico en estas pacientes aunque hasta ahora parece que sólo elevan discretamente el nivel de triglicéridos sin modificar los tenores de HDL o LDL colesterol (18).

### Glándula tiroides

La principal proteína transportadora de hormonas tiroideas es la "*Thyroxine binding globulin*" (TBG) que es sintetizada por el hígado y cuya producción y secreción es estimulada por los estrógenos (23).

Los anticonceptivos orales, debido a su componente estrogénico, incrementan de forma variable los niveles de TBG (24); además, incrementan los niveles de la proteína transportadora de yodo (25). La disminución inicial de la tiroxina libre es compensada por un incremento en su secreción con lo que se elevan los niveles totales de la hormona, pero los niveles de la hormona libre, que es la forma biológicamente activa, permanecen normales, manteniéndose la homeostasis. Este efecto modifica una serie de pruebas de la función tiroidea que pueden confundir al médico, en especial, eleva los niveles totales de tiroxina y hacen disminuir la captación de triyodotironina por resina (6,7). Por lo tanto, si se desea controlar la función tiroidea de una usuaria de anticoncepción hormonal se deberá evaluar el nivel de tiroxina libre o T3-libre.

Podemos concluir que las pacientes que presentan alguna enfermedad de la glándula tiroides no tienen contraindicación para el uso de anticonceptivos orales, aunque los estrógenos pueden exacerbar un estado hipotiroideo subclínico preexistente o provocar la necesidad de incrementar la dosis de hormona tiroidea exógena (24). El hipertiroidismo no es tampoco una contraindicación, pero se debe recordar la modificación en las pruebas funcionales que producen los estrógenos contenidos en los ACO.

### Hipertensión arterial

Se ha descrito la aparición de hipertensión arterial leve sistémica reversible en algunas usuarias de anticonceptivos orales (26,27). La incidencia de este fenómeno puede ser de hasta un 5% con los anticonceptivos de altas dosis y consumo de más de 5 años (28,29) y un 1% con las nuevas formulaciones (30 µg de etinilestradiol) (29). Esta elevación de la tensión arterial puede ocurrir en cualquier momento del uso de ACO por lo que debe evaluarse la tensión arterial con regularidad (30,31); aunque generalmente, es un efecto leve y en promedio puede ser un incremento de 5 mmHg en la tensión sistólica y 2 mmHg en la diastólica (29); sin embargo, podría complicar el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial crónica (32).

Los anticonceptivos con 30 µg o menos de etinilestradiol producen elevaciones mínimas en algunas pacientes sanas que probablemente no tengan significado clínico (33). Este efecto es idiosincrático y en la actualidad no es posible predecir cuál paciente

lo sufrirá a menos que tenga el antecedente de hipertensión con medicaciones a base de estrógenos; es interesante saber que la preeclampsia previa no guarda relación con esta manifestación (34).

Aunque este efecto no es del todo conocido, se cree que los estrógenos en su paso por el hígado luego de ser absorbidos ("efecto del primer paso") inducen la elevación del sustrato de renina, lo que produce un incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina (35) que algunos pacientes no pueden compensar y desarrollarán hipertensión. Además del efecto del componente estrogénico, la progestina del ACO puede producir un efecto aldosterónico, con retención hídrica y leve aumento subsiguiente de peso (25,36).

Al presentarse elevación de la tensión arterial en usuarias de ACO de baja dosis, se debe cambiar a la formulación con la progestina de menor efecto androgénico y, de no haber mejoría en tres meses, se suspenderá el ACO (30,31). Es posible también utilizar anticoncepción hormonal oral con la píldora sólo progestágeno.

La hipertensión arterial crónica o previa no controlada se considera una contraindicación absoluta para el uso de ACO de acuerdo a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos (37), porque ha sido señalado que las pacientes con hipertensión arterial no controlada usuarias de ACO, podrían tener un riesgo aumentado de accidentes cerebro-vasculares (ACV) (38).

En realidad, muchos pacientes con hipertensión arterial esencial controlada, menores de 35 años y sin otro factor de riesgo asociado pueden utilizar ACO de baja dosis, si son adecuadamente supervisadas y, de alterarse las cifras tensionales, se suspenderá su uso (25).

### Alteraciones en la coagulación

El efecto de los anticonceptivos orales sobre la coagulación sanguínea y el sistema fibrinolítico simula las modificaciones fisiológicas que se producen durante el embarazo y que tienden a disminuir el riesgo de hemorragia, en especial durante el parto; en ambos casos el estrógeno parece ser el principal responsable (39).

Los anticonceptivos orales producen alteraciones en los parámetros de la coagulación que si bien en la

mayoría de los casos permanecen dentro de los límites aceptados como normales, sin embargo, son cambios significativos con respecto a los controles. Estos cambios dependen del tiempo de uso del anticonceptivo y pueden persistir semanas o meses después de su omisión (40).

El recuento plaquetario no es diferente, (41) pero se ha reportado incremento del tamaño de sus gránulos después de largos períodos con el medicamento (42). También se ha reportado un incremento de la síntesis plaquetaria de tromboxano A2 (43) y no está claro que esto indique un incremento de la adhesividad plaquetaria.

Es frecuente el hallazgo de un incremento dosis-dependiente de los niveles de fibrinógeno plasmático (Factor I) en mujeres que reciben estrógenos como el etinilestradiol y el mestranol (44,45) y en usuarias de ACO combinados monofásicos de altas dosis (46,47), y hasta con anticonceptivos de bajas dosis de estrógenos (48,49). Por cierto que los preparados bifásicos y trifásicos producen incrementos del factor I similares a los que se asocian al uso de preparados monofásicos (39).

La mayoría de los estudios han encontrado un aumento leve en los niveles de protrombina plasmática (49-52) y formación de trombina aumentada (53). Asimismo, se ha descrito elevación de los factores VII (49,54,55), X (56,57) y quizá el factor VIII (49).

En cuanto al sistema fibrinolítico, se ha descrito un incremento de la concentración del plasminógeno (48,54,55,58,59); sin embargo, es controversial la existencia de un incremento de la actividad fibrinolítica ya que podría tratarse de una disminución del consumo y no de un aumento en la producción del plasminógeno (59-61); se sabe, además, que los niveles de proteína S pueden reducirse hasta en un 20% y se ha descrito un aumento del inhibidor 2 del activador del plasminógeno (PAI-2), lo que disminuye la capacidad fibrinolítica (62).

La antitrombina III, la alfa1 antitrombina y la alfa2 macroglobulina disminuyen con la ingesta de ACO (63) y la modificación de la actividad de antitrombina III puede ser muy leve con fórmulas de bajas dosis (39). Algunos autores consideran que el leve incremento en los factores de la coagulación que se evidencian en usuarias de ACO no producen modificaciones netas porque son compensados con incrementos de la actividad fibrinolítica (64). Otros consideran que estas modificaciones de la

coagulación conducen a un estado de hipercoagulabilidad relativo; sin embargo, es cuestionable que esto explique los eventos tromboembólicos asociados al uso de ACO, cuya fisiopatología no está completamente dilucidada. Una evidencia en contra es la ausencia de elementos que induzcan a la coagulación intravascular por parte de los ACO porque no se encuentran péptidos A y B o dímeros gamma-gamma circulantes en las pacientes (39). Además, casi todas las pacientes demuestran alteraciones de los parámetros de coagulación al usar ACO y sólo una muy pequeña proporción desarrolla eventos tromboembólicos, lo que nos habla de un factor necesario pero no suficiente.

Parece ser un hallazgo general que los eventos tromboembólicos son más frecuentes en usuarias de ACO que en controles (65). Muchos de los estudios que apoyan esta afirmación tienen algunas deficiencias de diseño pues son retrospectivos y a veces no se utilizan métodos objetivos para el diagnóstico de trombosis (62). Es importante saber que este riesgo es dosis-dependiente, como lo son las modificaciones de la cascada de la coagulación, encontrándose un riesgo relativo aproximado de 1,7 en usuarias de ACO con más de 50 µg de etinilestradiol, mientras que el riesgo puede ser de 1 con preparaciones menores de 50 µg (66). Acorde con esto, el uso de terapia de reemplazo estrogénico no se relaciona con un incremento del riesgo de trombosis, y se requieren dosis mayores de 1,25 mg de estrógenos conjugados para crear modificaciones de la coagulación (67).

En realidad se desconoce si el riesgo de eventos tromboembólicos se encuentra aumentado en usuarias de ACO de baja dosis; de existir este riesgo, probablemente es muy pequeño (68,69).

En investigaciones recientes, algunas auspiciadas por la Organización Mundial de la Salud, se ha hecho evidente que el componente progestacional puede ser responsable de los eventos tromboembólicos; en efecto, los ACO combinados con progestágenos de tercera generación (como el gestodeno, desogestrel y norgestimate) pueden elevar dos veces el riesgo relativo en comparación con los preparados a base de progestinas anteriores (como norgestrel, levonorgestrel, norgestrinona y noretindrona); y este incremento parece persistir luego de ajustar otros factores de riesgo (70-72). Esto podría significar la probable aparición de 20 casos de tromboembolismo venoso por 100 000 usuarias de ACO por año en el Reino Unido (73).

Otro estudio ha relacionado un mayor riesgo de trombosis con estos progestágenos de última generación en pacientes con una mutación del factor V, presente en el 4% de la población europea (74). Se ha pensado que la explicación de estos resultados radica en el hallazgo controversial de que las nuevas progestinas interfieren con el metabolismo del etinilestradiol (75), pero esta interacción farmacocinética no ha podido ser demostrada (76).

Antes de estos estudios, se consideraba que no había diferencia del efecto sobre la coagulación de distintos preparados de ACO siempre y cuando tuvieran la misma dosis de etinilestradiol (77,78). La difusión en publicaciones no científicas de este hallazgo influyó profundamente en las políticas de anticoncepción en varios países y, por ejemplo, en Inglaterra disminuyó el uso de ACO y se registró un incremento no previsto de embarazos y abortos provocados (79). Esta reacción inicial pudo ser más desfavorable para la salud femenina puesto que el riesgo de tromboembolismo venoso no fatal durante el embarazo es de 60 por 100 000 mujeres-año, es decir, el triple del riesgo esperado para las progestinas de tercera generación. El diseño de estos estudios corresponde al de casos y controles, los cuales presentan ciertas desventajas, una de las cuales es que la selección de los casos no es aleatoria, así por ejemplo, podría ser más frecuente el diagnóstico de tromboembolismo venoso en usuarias de ACO que en no usuarias por el hecho de que las primeras son pacientes con supervisión médica constante o porque el médico tratante se encuentre influenciado al conocer del uso de ACO que es reconocido como un factor de riesgo para trombosis; además, existe siempre la posibilidad de prescripción preferencial a mujeres de mayor riesgo, pensemos por ejemplo que, antes de 1995, se trataría de indicar ACO a base de progestinas de tercera generación, a pesar de su costo más elevado, a pacientes de riesgo pero no sería tan estricto al momento de prescribir a una paciente sin riesgos una progestina más barata de segunda generación; ahora bien, si ha sido influenciado por los hallazgos de 1995, prescribirá entonces a pacientes de riesgo, progestinas de segunda generación y el error estadístico de un estudio de casos y controles será a la inversa.

Otra fuente de error radica en la dificultad de establecer un diagnóstico preciso de la enfermedad tromboembólica; por ejemplo, en el trabajo colaborativo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (70), la proporción de casos definitivos de

trombosis venosa profunda (es decir, sin dudas diagnósticas) fue mayor entre usuarias de ACO que en no usuarias; pero también se ha cuestionado en este estudio la inclusión de un examen de baja sensibilidad para el diagnóstico definitivo de embolismo pulmonar (*scanning V/Q*). Por otra parte, la información del tipo de ACO usado y la duración del uso, obtenida por entrevistas al paciente en el hospital, está sujeta a error por la influencia que ejerce la severidad de su enfermedad y el grado de conocimiento que posea el paciente acerca de la asociación de ACO y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, es muy difícil llevar a cabo estudios de cohorte lo suficientemente grandes como para evaluar la probabilidad de un efecto adverso que puede ocurrir sólo en una pequeña fracción de la población como el tromboembolismo, por lo que debemos considerar los hallazgos encontrados en los estudios de casos y controles que cuentan con un buen número de pacientes. Afortunadamente, la incidencia general de tromboembolismo asociado a uso de ACO con progestinas de tercera generación encontrada en estos estudios, sigue siendo menor que la que se registra para los ACO de alta dosis (80) y baja con respecto al riesgo reportado en algunas publicaciones con el uso de ACO combinados de bajas dosis (70,81). Además, el incremento del riesgo se refiere a tromboembolismo venoso no fatal (62). El efecto metabólico de las progestinas de primera y segunda generación impulsó el desarrollo de la tercera generación de progestinas con un menor efecto androgénico y por tanto, menor influencia en el metabolismo (82-84) y se ha reportado que las nuevas progestinas reducen aún más el riesgo de infarto del miocardio que las progestinas de segunda generación (Razón de probabilidad 0,24: intervalo de confianza 0,07-0,78) (85).

Nuestra posición es que las progestinas de tercera generación son seguras en pacientes sanas y son la indicación más acertada en pacientes con contraindicaciones relativas relacionadas con el metabolismo lipídico o de los carbohidratos. En pacientes con contraindicaciones relativas relacionadas a riesgo de enfermedad tromboembólica se debe considerar el uso de ACO con progestinas de segunda generación hasta que se aclare la contribución de las nuevas progestinas a este riesgo. Por otro lado, la efectividad y tolerancia de dichos compuestos es excelente (86). El especialista deberá estar en capacidad de evaluar de primera mano los estudios epidemiológicos futuros y adecuar su

prescripción de forma responsable.

Las pacientes en edad de reproducción con trastornos de la coagulación requieren un método anticonceptivo eficaz y seguro. Por un lado, el embarazo en pacientes con alteraciones de la coagulación tiene un elevado riesgo de hemorragia severa; asimismo, anticoagulantes como la warfarina añaden a esto el peligro de la teratogénesis. En cambio, en pacientes con predisposición a la enfermedad tromboembólica pueden elevar el riesgo durante el embarazo.

### Pacientes con riesgo de trombosis

Las pacientes con antecedentes de un evento tromboembólico pueden tener un 30% de probabilidades de sufrir un segundo episodio durante el año siguiente (87). Para decidir el uso de ACO se debe considerar este antecedente como una contraindicación relativa hasta que se determine el verdadero riesgo. Lo mismo se aplicará en el caso de fuertes antecedentes familiares de tromboembolismo y es importante descartar en estas pacientes la presencia de enfermedades hereditarias que predisponen a la trombosis como la deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina III (62,88).

En el caso de tratarse de eventos tromboembólicos en el pasado relacionados con causas prevenibles, como cirugía, embarazo, postración, etc., se puede considerar el uso de ACO de bajas dosis de no existir el factor predisponente. Por supuesto que la presencia de trombosis, tromboflebitis o tromboembolismo activo es una contraindicación absoluta (6,25,37).

La existencia de anticuerpos antifosfolípidos ocurre entre el 1% al 2% de la población general, pero puede ser frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o abortos habituales (89); estas pacientes pueden manifestar trombosis recurrentes por lo que se contraindica el uso de ACO (62).

Las usuarias de ACO que van a ser sometidas a cirugía mayor deberían suspender el medicamento al menos 30 días antes de la intervención (90). De tratarse de cirugía de emergencia, se podría considerar el uso de medidas antitrombóticas como la medicación profiláctica con heparina. Sin embargo, algunos autores consideran que los ACO de baja dosis representan un riesgo muy bajo adicional de trombosis posoperatoria (62,91).

La enfermedad de células falciformes tiene una

fuerte asociación con eventos tromboembólicos. Sin embargo, las hormonas esteroideas pueden tener un efecto benéfico en el cambio drepanocítico (92). En especial el uso de acetato de medroxiprogesterona inyectable como anticonceptivo mejora las cifras hematológicas en un grado que va mas allá del que podría explicarse por la aparición de amenorrea o la disminución del flujo menstrual; en efecto, se evidencia una menor propensión al cambio falciforme, mayor supervivencia del eritrocito y menor incidencia de crisis dolorosas sin conocerse la causa exacta (93). La drepanocitosis se considera una contraindicación relativa a los ACO, aunque no se ha demostrado una mayor incidencia de trombosis y, como vimos, las progestinas podrían controlar el cambio falciforme (94).

Se ha comprobado que no es útil la pesquisa previa a la prescripción de ACO en pacientes sanas sin antecedentes o riesgo conocido (95).

#### **Pacientes con tratamiento anticoagulante**

El uso de ACO en estas pacientes no está contraindicado; de hecho, pueden reducir el riesgo de hemorragia durante la ovulación y disminuyen la pérdida hemática durante la menstruación (62). Se han reportado casos de hemorragia intraperitoneal severa y shock hemorrágico por ruptura de folículos o cuerpos lúteos en pacientes usuarias de warfarina (62).

#### **Enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia**

Los estrógenos orales, como el etinilestradiol, incrementan los niveles de HDL-colesterol (HDL-C), especialmente HDL2-C y disminuyen los de LDL-colesterol (LDL-C) y colesterol total (96). Además, hay evidencias de que los estrógenos protegen contra la enfermedad cardiovascular isquémica (97,98) y este efecto protector puede incluir la inhibición local de la formación de la placa aterosclerótica (99,100).

Las progestinas derivadas de la 19-nortestosterona tienen un efecto opuesto que depende de la androgenicidad de la progestina y su capacidad de incrementar la actividad de la lipasa hepática (101,102); en especial el levonorgestrel y el norgestrel parecen producir los peores efectos y tienen el mayor efecto androgénico (25,103). Aunque

el efecto es dosis-dependiente, aun bajas dosis de levonorgestrel, como las usadas en las nuevas formulaciones, pueden producir efectos adversos sobre el metabolismo lipídico a pesar del efecto del etinilestradiol (104). Las nuevas progestinas norgestimate, desogestrel y gestodeno, poseen menor actividad androgénica (105) y se han registrado incrementos en los niveles de HDL-C en usuarias de ACO trifásicos a base de etinilestradiol y norgestimate, en comparación con los niveles previos al uso del ACO (106) y en relación a otra formulación de ACO a base de levonorgestrel (84).

En mujeres sanas, los ACO no parecen producir efectos perjudiciales sobre los lípidos; sin embargo, se deben evitar en pacientes con perfil lipídico de riesgo (25). Aunque el control de los lípidos séricos en usuarias sanas no debe ser rutinario (25), el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa en algunos subtipos como fumadoras y de mayor edad en las que se justifica la evaluación anual del perfil lipídico.

La aparición de ACO con dosis de etinil-estradiol menores de 50 microgramos obedeció al riesgo cardiovascular relacionado muy probablemente a la inducción de eventos trombóticos. Posteriormente, aparecieron nuevas formulaciones con progestinas de menor efecto androgénico y con menores dosis, a fin de reducir el riesgo de infarto del miocardio, presente incluso en mujeres no fumadoras usuarias de ACO (107,108).

Probablemente las nuevas formulaciones no incrementan el riesgo de enfermedad isquémica coronaria en mujeres sanas y hasta podrían ser un factor protector (109-112).

El infarto del miocardio (IM) en usuarias es un evento excepcional y pareciera no tener relación con aterosclerosis coronaria, sino ser más bien de etiología trombótica (91,113-115). Este riesgo de IM puede ser considerablemente elevado en fumadoras que toman ACO; se ha reportado un riesgo 21 veces mayor en las de más de 15 cigarrillos/día que en controles no fumadoras (116). Es un deber de todo médico comprometerse con la divulgación de los nefastos efectos del cigarrillo en la salud e involucrarse de forma activa con el paciente en la tarea de abandonar el hábito tabáquico. Pacientes mayores de 35 años fumadoras no deben utilizar anticonceptivos orales (91).

Se ha recomendado que cada adulto conozca su nivel de colesterol total y de encontrarse niveles

superiores a los 200 mg/dl se debería evaluar los niveles de HDL-C y LDL-C para determinar el riesgo cardiovascular (117).

En el Cuadro 1 presentamos la selección más adecuada de tratamiento con la elevación del colesterol LDL (dieta o medicamentos hipolipemiantes) y la posibilidad de uso de ACO. Este cuadro de decisiones es aplicable en pacientes menores de 35 años de edad; en las mayores no debe indicarse ACO a menos que los niveles de LDL-C sean menores de 130 mg/dl.

La frecuencia de evaluación del perfil lipídico variará en cada caso de acuerdo a los niveles de colesterol y la presencia de otros factores, pero en caso de hipercolesterolemia será mensual en las primeras visitas y luego, cada seis meses.

Se ha recomendado la anticoncepción hormonal a base de sólo progestinas en pacientes con hipertrigliceridemia para evitar el efecto de los estrógenos (118).

Cuadro 1

Niveles de LDL-C (mg/dl)	Presencia adicional de factores de riesgo cardiovascular			
	0-1		2 o más	
	Tratamiento	ACO	Tratamiento	ACO
< 130	No	Si	No	Si
130-160	No	Si	Dieta	Si
160-190	Dieta	Si	Medicamentos	No
> 190	Medicamentos	No	Medicamentos	No

**Obesidad**

Frecuentemente se ha asociado el uso de ACO al aumento de peso en algunas pacientes y se atribuye al efecto anabólico del componente progestacional (91); sin embargo, no se ha comprobado que el ACO sea la causa directa en la mayoría de las revisiones (119-121). En estudios realizados en pacientes posmenopáusicas se ha asociado el uso de estrógenos a un retardo en la acumulación de grasa abdominal, que tiende a aumentar con el paso de los años (122).

Pensamos que las nuevas progestinas por su menor efecto metabólico, no deben afectar el peso de la paciente, pero se requieren estudios al respecto.

En la mujer, la obesidad se relaciona con disminución del nivel de HDL y riesgo aumentado de infarto del miocardio (123) y en ese sentido, es

necesario señalar que las nuevas progestinas de bajas dosis, podrían mejorar el desequilibrio estrógeno/andrógeno en estas pacientes (124) y disminuir el nivel de testosterona libre aumentado (125), en parte responsable del perfil lipídico desfavorable.

Por otro lado, el uso de ACO de bajas dosis puede ser de gran utilidad en la corrección del perfil lipídico desfavorable y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con anovulación ietacrónica hiperandrogénica que desean anticoncepción (126).

**Enfermedad hepática**

Es lógico suponer que el órgano extragenital que recibe el mayor impacto de los ACO es el hígado, precisamente porque es el sitio donde se metabolizan las hormonas esteroideas.

Los componentes de la píldora, en especial los estrógenos, influyen en la síntesis hepática de ADN, ARN, enzimas y otras proteínas, lípidos y lipoproteínas (127). Asimismo, se afecta el transporte activo de la bilis, lo que conduce en algunas ocasiones a un estado de colestasis intrahepática parecida a la que ocurre en algunas embarazadas (128). Este trastorno se caracteriza por la aparición de prurito y grados variables de ictericia y en ocasiones con aumento de las transaminasas. Otro aspecto resaltante es la reversibilidad de este efecto al suspender el anticonceptivo. Todos estos eventos se presentaron en el pasado más que ahora, debido a la reducción de la dosis de hormonas en las formulaciones actuales. Por lo anteriormente expuesto, se considera una contraindicación al uso de ACO la presencia de colestasis aguda o crónica.

El antecedente de hepatitis viral no contraindica su uso; tampoco la cirrosis con pruebas de funcionamiento hepático normal.

Con respecto a la aparición de litiasis biliar también es lógico suponer que si ellos alteran la fluidez y los componentes de la bilis, entonces, la aparición de esta enfermedad puede ser favorecida. Los resultados de muchos estudios al respecto son contradictorios aunque parece existir un consenso sobre el incremento en la predisposición a la enfermedad (129).

Con respecto a la aparición de tumores hepáticos, específicamente al adenoma hepatocelular, fue Baum y col. en 1973 (130), quienes por

vez primera comunicaron el hecho de 7 mujeres usuarias de ACO que desarrollaron la enfermedad y se estableció una posible relación. En los estudios que han tratado de aclarar esta asociación se ha podido determinar que es dosis y tiempo dependiente.

El adenoma hepatocelular no produce grandes alteraciones en la función hepática, pero sí presenta un riesgo de hemorragia hepática por ruptura del tumor debido a su gran vascularización. Se estima que la frecuencia actual es de 1 a 25 casos por millón de usuarias (131). No está claro si es una neoplasia reversible al suspender el medicamento y lógicamente su diagnóstico obliga a omitir el anticonceptivo y a una evaluación especializada.

En cuanto a la aparición de carcinoma hepatocelular, muchos estudios han intentado relacionarlo con el uso de ACO, pero un enfoque colaborativo extenso auspiciado por la Organización Mundial de la Salud no pudo establecer dicha asociación (132).

### Consideraciones finales

Con esta revisión actualizada sobre el mecanismo de acción de los componentes hormonales de ACO y su relación con la aparición o complicación de ciertos padecimientos médicos en las usuarias, hemos querido, de manera objetiva, puntualizar los elementos más importantes a fin de brindarle al médico que indica estos productos una mejor orientación en la selección de dicho compuesto.

Es importante señalar que la humanidad posee una gran deuda de agradecimiento a esa legión de destacados médicos que han tenido el interés por comunicar de manera escrita sus experiencias sobre los efectos secundarios de los ACO; desde el primero de esos artículos, publicado por Jordan (1), apenas cinco años después de la aparición y uso del primer ACO en 1956, hasta los más actualizados.

Pero, gracias a la presión de ese espíritu de "detectives médicos", la industria farmacológica ha emprendido una escalada de transformaciones sobre estos productos y han logrado, no sólo la incorporación de nuevas progestinas como el gestodeno, sino también la reducción en 7 veces de la potencia estrogénica y no menos de 25 en la progestacional en los ACO de reciente incorporación

que sólo poseen 20 microgramos de etinil-estradiol.

Estamos absolutamente convencidos de que los anticonceptivos orales junto con los antibióticos y anestésicos son considerados benefactores para la humanidad. Prácticamente, ningún otro medicamento como ellos han soportado tanto una prueba de exposición humana con un balance positivo. En efecto, los ACO tienen 40 años de uso ininterrumpido y actualmente lo consumen 60 a 70 millones de mujeres alrededor del mundo. Incluso, prácticamente en todos los países en vías de desarrollo son vendidos libremente en las farmacias y sin prescripción médica.

De manera que si bien es cierto que aún persisten algunas contraindicaciones absolutas (Cuadro 2) y relativas (Cuadro 3) al uso de los ACO, no menos cierto es que éstas sólo se presentan en condiciones muy especiales y en un reducido número de casos, pero debemos conocerlas y cumplirlas estrictamente a fin de preservar la condición física de la usuaria.

Finalmente, en el Cuadro 4 presentamos una serie de signos y síntomas que pueden presentarse en las usuarias de ACO y que deben sugerirle al médico la obligación que tiene en ordenar el retiro del medicamento hasta tanto sean evaluados esos elementos.

Cuadro 2

#### Contraindicaciones absolutas al uso de ACO

- 
- Enfermedad tromboembólica, trastorno vascular cerebral y oclusión coronaria.
  - Enfermedad cardiovascular severa.
  - Hepatitis activa, tumor hepático o enfermedad hepática crónica que afecte la función del órgano.
  - Diagnóstico o sospecha de neoplasia estrógeno-dependiente (cáncer de mama, melanoma maligno, etc.)
  - Sangrado genital de causa desconocida.
  - Sospecha de embarazo.
  - Diabetes mellitus complicada.
  - Hipertensión arterial > 160 sistólica, >95 diastólica.
  - Obesidad severa (> 50% del peso corporal esperado según talla).
  - Gran fumadora (> 40 cig/día) y fumadora mayor de 35 años de edad.
  - Porfiria.
  - Otosclerosis.
-

Cuadro 3

Contraindicaciones relativas al uso de ACO  
(Pueden utilizar ACO pero se requiere evaluación  
previa, supervisión especial y consentimiento firmado  
por el paciente)

- 
- Historia familiar de tromboembolismo, accidente cerebrovascular u oclusión coronaria.
  - Cardiopatía compensada.
  - Perfil lipídico de riesgo.
  - Migraña.
  - Cirugía electiva.
  - Epilepsia.
  - Hepatitis o mononucleosis en los últimos seis meses.
  - Colestasis intrahepática del embarazo.
  - Litiasis vesicular.
  - Hipertensión controlada.
  - Diabetes mellitus controlada y antecedentes de diabetes gestacional.
  - Mujeres sanas mayores de 45 años.
  - Miomas uterinos.
  - Anemia drepanocítica.
  - Hiperprolactinemia y/o galactorrea.
  - Rectocolitis ulcerativa.
  - Lactancia.
  - Nefropatía.
  - Colagenopatías.
  - Hábito tabáquico moderado (15-20 cig/día).
- 

Cuadro 4

Signos y síntomas que obligan a suspender el uso de ACO (modificado de Guillebaud J. Oral contraceptive in risk groups: exclusion or monitoring? Am J Obstet Gynecol 1990;163:443-446)

- 
- Dolor severo y no evaluado en la pierna, tórax o abdomen.
  - Cefalea severa inexplicada.
  - Disnea y/o hemoptisis.
  - Alteración del campo visual.
  - Hemiplejía o hemiparesia. Disfasia.
  - Pérdida del conocimiento no evaluado.
  - Ictericia y/o hepatomegalia.
  - Inmovilización después de cirugía o accidente.
  - Elevación de la tensión arterial.
- 

REFERENCIAS

1. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;2:1146-1147.
2. Short M, Endrikat JA. 12-month comparative investigation of reliability, cycle control and tolerance with low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinyl estradiol and either 75 µg gestodene or 150 µg desogestrel. En: Lopes P, Killick S, editores. *The new option in low-dose oral contraception expanding the Gestodene choice.* England: Parthenon Publishing; 1996.p.37-47.
3. Spellacy WN, Buhi WC, Birk SA. The effects of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin and growth hormone studies on one hundred and seventy women ingesting Premarin, mestranol and ethinylestradiol for six months. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:378-384.
4. De Pirro R, Fusco A, Bertoli A, Greco AV, Lauro R. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1387-1389.
5. Skouby SO, Andersen O, Saurbrey N, Kuhl C. Oral contraception and insulin sensitivity: in vivo assessment in normal women and in subjects with previous gestational diabetes. *J Endocrinol Metab* 1987;64:519-523.
6. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 5ª edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
7. Saulny de Jorge J. Anticonceptivos orales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:537-552.
8. Van der Vange N, Kloosterboer HJ, Haspels AA. Effect of seven low-dose combined oral contraceptive preparations on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:918-922.
9. Duffy TJ, Ray R. Oral contraceptive use: prospective follow-up of women with suspected glucose intolerance. *Contraception* 1984;30:197-208.
10. Hannaford PC, Kay CR. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br Med J* 1989;299:315-316.
11. Wyn V. Effect of duration of low-dose contraceptive administration on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:739-746.
12. Wynn V, Adams PW, Godsland I, Melrose J, Nithyanathan R, Oakley NW, et al. Comparison of effects of different combined oral contraceptive formulations on carbohydrate and lipid metabolism. *Lancet* 1979;1:1045-1049.
13. Skouby SO, Molsted-Pedersen L, Kuhl C, Bennet P.

- Oral contraceptives in diabetic women: metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestagens profiles. *Fertil Steril* 1986;46:858-864.
14. Essenfled-Sekler E. Efecto de los estroprogestágenos sobre el metabolismo de los lípidos y los glúcidos. En: Zanconato G, Zigelboim I, Ros A, editores. *Anticoncepción, principios científicos y prácticos*. Primera reimpresión, Caracas: Ediciones de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela; 1997.p.277-284.
  15. Mestman JH, Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control: Contraception management issues. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:201-202.
  16. Skouby SO, Molstede-Pedersen L, Petersen KR. Contraception for women with diabetes: an update. *Clin Obstet Gynecol* 1991;5:493-503 .
  17. Summary and recomendations of the Second Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):123-126.
  18. Molsted-Pedersen L, Skouby S, Damm P. Preconception counseling and contraception after gestational diabetes. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):147-150.
  19. International Planned Parenthood Federation: Hormonal Contraception. Kleinman RL, editor. Londres: IPPF Med Publ; 1990.p.107.
  20. Skouby SO, Molsted-Pedersen L, Kühl C. Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1982;59:325-328.
  21. Skouby SO, Kühl C, Molsted-Pedersen L, Petersen K, Sandvig M. Triphasic oral contraceptives: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:495-500.
  22. Febres F, Zimmer E, Torres L, Casart Y. Uso de anticonceptivos orales en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional. Comunicación personal. Publicación pendiente.
  23. Engbring NH, Engstrom W. Effects of estrogens and testosterone on circulating thyroid hormone. *J Clin Endocrin Metab* 1959;19:783-787.
  24. Febres F. La anticoncepción en la patología endocrina. En: Zanconato G, Zigelboim I, Ros A, editores. *Anticoncepción, principios científicos y prácticos*. Caracas: Ediciones de la Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela; 1988.p.312-318.
  25. Jutras ML. Estrogen-progestins combinations. En: Rivlin M, editor. *Handbook of drug therapy in reproductive endocrinology and infertility*. Boston: Little Brown and Co.; 1990.p.44-59.
  26. Crane MG, Harris JJ, Winsor W. Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugate estrogens. *Ann Intern Med* 1971;74:13-21.
  27. Fish IR, Freedman SH, Myatt AV. Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure. *JAMA* 1972;222:1507-1509.
  28. Speroff L. Hormonal contraception. En: Adashi EY, Rock JA, Rosewaks Z, editores. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996.p.1683-1708.
  29. Peterson HB, Lee N. Riesgos y beneficios a largo plazo de los anticonceptivos ingeribles. *Clín Obstet Ginecol North Am* 1990;17(4):735-749.
  30. Fish IR, Freedman SH, Myatt AV. Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure. *JAMA* 1972;222:1507-1510.
  31. Spellacy WN, Birk JA. The effect of intrauterine devices, oral contraceptives methods on blood pressure in hypertensive women. *Fertil Steril* 1974;25:467-469.
  32. Brenner PF, Mishell DR. Contraception for the woman with significant cardiac disease. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18(3):155-169.
  33. Kovacs L, Bartfai G, Apro G, Annus J, Bulpitt C, Belsey E, et al. The effect of the contraceptive pill on blood pressure: a randomized controlled trial of three progestogen-oestrogen combinations in Szeged, Hungary. *Contraception* 1986;33:69-71.
  34. Pritchard JA, Pritchard SA. Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptives after pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:733-737.
  35. Beckerhoff R, Leutscher JA, Wilkinson R, Gonzales C, Nokes GW. Plasma renin concentration, activity, and substrate in hypertension induced by oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:1067-1071.
  36. Leiman G. Depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent: its effect on weight and blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:97-100.
  37. United States Food and Drug Administration: Oral Contraceptive Labeling. 1980.
  38. Breckwoldt D. Oral contraception in disease states. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:2213-2216.
  39. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynecol Surv* 1985;40:425-436.
  40. Mink JB, Courey NG, Moore RH. Progestational agents and blood coagulation IV. Changes induced by progesterone alone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:739-745.
  41. Ambrus JL, Courey NG, Browne BJ. Progestational agents and blood coagulation VIII. Effect of low-dose alternate-day, estrogen-progestin combinations on blood coagulation factors in man with a special note on the effect of freezing blood samples. *Am J Obstet Gynecol*

## ANTICONCEPTIVOS ORALES

- 1977;128:161-168.
42. Adams JH, Mitchell JRA, Sopitt GD. Effect of oral contraceptives on lipoprotein activity and platelet stickiness. *Lancet* 1970;2:233-237.
  43. Schorer N, Sussman JJ, Rosner F, Pacholuk V. Oral contraceptives and blood coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:303-307.
  44. Alkjersig N, Fletcher A, Burstein R. Association between oral contraceptive use and thromboembolism: a new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:199-203.
  45. Asted B. Coagulation and fibrinolytic studies on 17-beta estradiol and synthetic estrogens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;65(Suppl):45S-49S.
  46. Nilsson IM, Kullander S. Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46:286-288.
  47. Mink JB, Courey NG, Niswander KR. Progestational agents and blood coagulation V. Changes induced by sequential oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:401-404.
  48. Notelovitz M, Kitchens C, Coone L. Low dose oral contraceptive usage and coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:47-50.
  49. Meade TW, Haines AP, North WRS. Haemostatic, lipid and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 microg or 30 microg oestrogen. *Lancet* 1970;1:948-953.
  50. Amris CJ, Starup J. The coagulation mechanism in oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46:78-91.
  51. Beller FK, Porges RF. Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continuous application of progestational agents. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:448-451.
  52. Briggs MH. Thromboembolism and oral contraceptives. *Br Med J* 1974;1:503-505.
  53. Kaulla EV, Droegemüller W, Kaulla KN. Conjugated estrogens and hypercoagulability. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:688-690.
  54. Beller FK, Porges RF. Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continuous application of progestational agents. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:448-451.
  55. Ambrus JL, Mink IB, Courey NG. Progestational agents and blood coagulation VII. Thromboembolic and other complications of oral contraceptive therapy in relationship to pretreatment levels of blood coagulation factors: Summary report of a ten year study. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:1057-1060.
  56. Poller L, Thomson JM. Clotting factors during oral contraception. *Br Med J* 1966;2:23-25.
  57. Wong V, Chang TK. The effect of oral contraceptives on coagulation and fibrinolytic parameters in the Chinese. A prospective study. *Thromb Haemost* 1982;48:263-267.
  58. Nilsson IM, Kullander S, Astedt A. Coagulation and fibrinolytic studies during continuous use of low dose gestagen. *Acta Endocrinol* 1970;65:111-114.
  59. Brakman P, Sobrero AJ, Astrup T. Effect of different systemic contraceptives on blood fibrinolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:187-190.
  60. Ball AP, McKee PA. Fibrin formation and dissolution in women receiving oral contraceptive drugs. *J Lab Med* 1977;89:751-753.
  61. Howie PW, Mallinson AC, Prentice CRM. Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives on antiplasmin and antithrombin activity. *Lancet* 1970;2:1329-1332.
  62. Comp PC, Zacur HA. Contraceptive choices in women with coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1990-1993.
  63. Kaulla EV, Droegemüller W, Kaulla KN. Conjugated estrogens and hypercoagulability. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:688-690.
  64. Jespersen J, Petersen KR, Skouby SO. Effects of newer oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation to dosage and type of steroid. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:396-399.
  65. Porter J, Hunter J, Hershel J, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:1-4.
  66. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:32-37.
  67. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D Jr, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992;92:275-282.
  68. Hirvonen E, Idänpään-Heikkilä J. Cardiovascular death among women under 40 years using low-estrogen oral contraceptives and intrauterine devices in Finland from 1975 to 1984. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:281-284.
  69. Thorogood M, Vessey MP. An epidemiologic survey of cardiovascular disease in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:274-281.
  70. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contra-

- ception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-1582.
71. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-1588.
  72. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-1593.
  73. News Release 1995; n° 3 WHO publishes research findings on oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. 1995;(3).
  74. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-1596.
  75. Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Interaction with the pharmacokinetics of ethinylestradiol and progestogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1989;40:299-312.
  76. Hammerstein J, Daume E, Simon A. Influences of gestodene and desogestrel components of low dose oral contraceptives on the pharmacokinetics of ethinylestradiol, on serum CBG and on urinary cortisol and 6beta-hydroxycortisol. *Contraception* 1993;47:263-281.
  77. Weiss N. Third-generation oral contraceptives: how risky? *Lancet* 1995;346:1570.
  78. Gerstman BB, Piper JM, Freiman JP, Ferguson WJ, Stadel BV. Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thromboembolism. *Int J Epidemiol* 1990;19:931-936.
  79. Mills A. Combined oral contraception and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 1997;12:2595-2598.
  80. Dalen JE, Hickler RB. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am Health J* 1981;1012:626-630.
  81. Mills A. Combined oral contraception and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 1997;12:2595-2598.
  82. Petersen KR, Skouby SO, Dreisler A. Comparative trial of the effects of glucose tolerance and lipoprotein metabolism of two new oral contraceptives containing gestodene and desogestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:37-39.
  83. Shoupe D. Effects of desogestrel on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1041-1044.
  84. Janaud A, Rouffyy J, Upmalis D, Dain MP. A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(Suppl 156):33-38.
  85. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LAJ. Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying of thromboembolism. *Br Med J* 1997;330:680-681.
  86. Szczedrin W, Parra N, Moreno A, Fleitas F. Comportamiento clínico del gestodene. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:129-131.
  87. Prandoni P, Lensing A, Buller HR, Cohe A, Prins M, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-1133.
  88. Pabinger I, Schneider B. GTH Study Group: Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C, and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994;5:548-552.
  89. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-373.
  90. Hutchinson GL. Oral contraception and post-operative thromboembolism: an epidemiological review. *Scott Med J* 1989;34:547-549.
  91. ACOG technical bulletin N°198. Hormonal contraception. *Intern J Gynecol Obstet* 1995;48:115-126.
  92. Isaacs WA, Hayhoe FGJ. Steroid hormones in sickle cell-disease. *Nature* 1967;215:1139-1142.
  93. Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant G. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1982;22:229-231.
  94. Perkins RI. Contraception for sicklers. *N Engl J Med* 1971;285:296-298.
  95. Vandembroucke JP, van der Meer JM, Helmerhorst FM. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 1996;313:1127-1130.
  96. Das BN, Banka BS. Coronary artery disease in women. *Postgrad Med* 1992;91:197-206.
  97. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
  98. Lobo RA. Estrogen and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:334-345.

99. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol on ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051-1057.
100. Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S, Christiansen C. Estrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol on ovariectomised cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1991;87:1274-1279.
101. Kuusi T, Tikkanen MJ, Nikkilä EA. Progestagens and high-density lipoproteins. *Lancet* 1984;2:1163-1166.
102. Tikkanen MJ, Nikkilä EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1113-1117.
103. Brenner PF. The pharmacology of progestins. *J Reprod Med* 1982;27(Suppl): 490-495.
104. Wynn V, Niththyanathan R. The effect of progestins in combined oral contraceptives on serum lipids with special reference to high-density lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:766-771.
105. Collins DC. Sex hormone receptor binding, progestin selectivity, and the new oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1508-1513.
106. Burkman RT Jr, Kafrisen ME, Olson W, Osterman J. Lipid and carbohydrate effects of a new triphasic oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;156(Suppl):5S-8S.
107. Grimes DA. The safety of oral contraceptives: epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1950-1954.
108. Mann JJ, Vessey MP, Thorogod M. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J* 1975;2:245-247.
109. Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR, Nash HA. Contraceptive steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. *Fertil Steril* 1987;47:1010-1018.
110. Engel HJ, Engel E, Lichten PR. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women- role of oral contraceptives. *Eur Heart J* 1983;4:1-8.
111. Clarkson TB, Shively CA, Morgan TM, Koritnik DR, Adams MR, Kaplan JR. Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys. *Obstet Gynecol* 1990;75:217-222.
112. Godsland IF, Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1528-1536.
113. Hoppe G. The clinical reference of oral contraceptive pill-induced plasma lipid changes; facts and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:388-391.
114. Samsioe G, Mattson LA. Some aspects of the relationship between oral contraceptives, lipid abnormalities and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:354-358.
115. Porter J, Hershel J, Walker A. Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 1987;70:29-31.
116. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *Br Med J* 1989;298:165-168.
117. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
118. Darney PD, Klaisle CM, Tanner S. Sustained-release contraceptives. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:87-125.
119. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Fertil Steril* 1971;22:609-623.
120. Carpenter S, Neinstein LS. Weight gain in adolescent and young adult oral contraceptive users. *J Adol Health Care* 1986;7:342-343.
121. Reubinoff BE, Grubstein A, Meirow D, Berry E, Shenker JG, Brzezinski A. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition and fat distribution in young women. *Fertil Steril* 1995;63:516-521.
122. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991;40:1323-1326.
123. Lapidus L, Bengtsson C, Larson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-1261.
124. Knopp RH, LaRosa JC, Burkman RT. Contraception and dyslipidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1994-2005.
125. Hauner H, Ditschuneit HH, Pal SB, Moncayo R, Pfeiffer EF. Fat distribution, endocrine and metabolic profile in obese women with and without hirsutism. *Metabolism* 1988;37:281-286.
126. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:56-60.

127. Speroff L, Darney P. Oral Contraception. En: Speroff L, Darney P, editores. A clinical guide for contraception. 2ª edición. Baltimore: Editorial Williams and Wilkins; 1996.p.25-118.
128. Terán Dávila J, Turmero JA, Ledezma G, Soto RF, Febres F. Colestasis intrahepática del embarazo. Presentación de un caso. Rev Obstet Ginecol Venez 1984;4:144-146.
129. Stampfer MJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. Obstet Gynecol 1994;84:207-209.
130. Baum JK, Bookstein J, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. Lancet 1973;2:926-929.
131. Edmonson HA. Liver cell adenomas associated with use of contraceptives. N Eng J Med 1976;294:470-472.
132. WHO Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives and liver cancer. Int J Cancer 1989;43:254-257.

---

## “Estímulo a la investigación científica

La investigación científica es una actividad académica fundamental en la Universidad. Asegura la generación de nuevos conocimientos, vinculados o no a la solución de problemas concretos inmediatos. Desarrolla siempre en quienes la practican una actitud crítica muy positiva ante el conocimiento establecido y, en general, ante cualquier hecho de la vida.

En la Facultad de Medicina, la investigación científica se ha practicado desde hace mucho tiempo, pero no se le ha dado el énfasis debido. Por el contrario, los profesores la realizan, casi a título personal, con muy pocos incentivos y confrontando no pocas dificultades. La institución no cuenta con una política clara y precisa, que refleje la posición conceptual de la institución, respecto a esa actividad.

Sostengo, a la luz de la experiencia de las mejores universidades del mundo, que la investigación científica debe ser asumida como la columna vertebral de la organización académica. Ello no debe ser interpretado como si la docencia de pre y se posgrado y la actividad de extensión, sean de menor importancia. Por el contrario, éstas deben resultar beneficiadas y realizadas con la práctica de la investigación científica.

En el país se ha creado el Programa de Promoción del Investigador (PPI) y en la UCV, el Programa de Estímulo a la Investigación (PEI). Ambos propenden estimular la actividad científica, a través del reconocimiento del rendimiento y la productividad de los investigadores. Esto significa gratificar el trabajo de unos y enviar un mensaje emulación al resto del colectivo profesoral.

Pese a ello, considero que es necesario crear condiciones que incorporen masivamente a los profesores e investigadores a la práctica regular y sistemática de la investigación científica. Pienso que ello podría lograrse

aproximando estructuralmente la Coordinación de Investigación a las Escuelas Profesionales, en las cuales está concentrado el mayor número de los profesores-investigadores. Allí se debe diagnosticar el estado de la estructura y la infraestructura necesarias para la práctica de la investigación y resolver las insuficiencias y deficiencias existentes, crear estructura de apoyo para la redacción de Proyectos de Investigación y presentación de los mismos ante los organismos financiadores; igualmente, es necesario estimular la publicación de las investigaciones realizadas, brindando apoyo técnico al respecto.

La creación de la Coordinación en otras Facultades de la UCV, ha redundado en impulso significativo de esa actividad en las mismas. Desde el inicio de nuestra gestión Decanal, hemos apoyado dicha Coordinación, asignándole un local adecuado en la sede del Decanato. Hemos dispuesto recursos presupuestarios para iniciar el acondicionamiento del mismo y, conjuntamente con dicha coordinación, hemos presentado un proyecto ante el CDCH para finalizar su acondicionamiento y dotarla de la infraestructura necesaria.

Nuestra aspiración es que la totalidad de los profesores a dedicación exclusiva y a tiempo completo, sean incorporados a la práctica regular y sistemática de la Investigación Científica. De lograrlo, estoy seguro que ello redundará en un incremento del nivel académico de la Facultad. Tendremos así el mejor soporte para el desarrollo de los posgrados vinculados con dicha actividad así como de las actividades asistenciales, íntimamente vinculadas con la investigación.

Miguel A Requena

Decano”. (Editorial Rev Fac Med (Caracas) 1997;20:88).