

# Segunda pregunta

## **¿QUÉ REQUISITOS PREVIOS RESULTAN INDISPENSABLES ANTES DE PRESCRIBIR UN AHO?**

Ponencia del experto 6. ¿Qué requisitos previos resultan indispensables antes de prescribir un AHO?

RECOMENDACIONES FINALES

## **Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales**

ANNE WEBB

### **¿Qué requisitos previos resultan indispensables antes de prescribir un AHO?**

Al decidir qué es lo necesario antes de que una mujer empiece a tomar la píldora anticonceptiva combinada por vía oral, el objetivo es no dársela a nadie que pueda resultar perjudicado, pero no negársela a todas aquéllas en quienes sería inocua. Si se abriga alguna duda sobre la inocuidad, el equilibrio de probabilidades debe basarse en muchos factores, como la prevalencia y la gravedad del proceso, las probabilidades de que la píldora se asocie con el trastorno, las alternativas existentes y su grado de tolerabilidad, la pérdida de los efectos beneficiosos no anticonceptivos de la píldora, los costes de oportunidad generados por la realización de pruebas y los riesgos de un embarazo.

En respuesta a un cuestionario entregado durante la conferencia de la Sociedad Europea de Anticoncepción en Dublín, en 1994, más del 95% de los que respondieron confirmaron que comprobaban la presión arterial antes de prescribir la píldora, mientras que sólo el 68% determinaba el peso, una tercera parte exploraba las mamas y la pelvis y un 11% cuantificaba la concentración sérica de glucosa. Unos pocos (0,8%) prescribían una mamografía antes de recetar cualquier píldora.<sup>1</sup>

Son muchos los factores que influyen en nuestra práctica clínica y aunque todos los médicos que prescriben la píldora actúan en el mejor interés de sus pacientes, no todos coinciden en lo que hay que hacer. Estamos influidos por lo que hemos aprendido en nuestra época de estudiantes y después de terminar la carrera, la

experiencia clínica, la opinión de los expertos, las actitudes comerciales y culturales, así como las personalidades y los prejuicios. No todo lo que se publica tiene el mismo valor y es difícil para un médico ocupado encontrar tiempo para leer todas las publicaciones interesantes y mucho menos para hacerlo de una manera crítica. Los expertos no siempre coinciden y pueden ser parciales, si bien de manera inconsciente<sup>2</sup>.

Los ensayos controlados y aleatorizados podrían ser el método ideal para determinar un efecto causal definido de cualquier tratamiento, pero no son prácticos ni éticos en la mayoría de los campos de anticoncepción. Gran parte de la información sobre la píldora se obtiene de estudios epidemiológicos, que determinan la asociación, pero no necesariamente la causalidad.

La idea y la práctica de la medicina basada en la evidencia no es nueva, pero en la actualidad se reconoce en un grado mayor la obligación de la comunidad médica de justificar sus acciones. La Cochrane Collaboration, incluido el Family Regulation Group, pretende revisar todos los estudios de interés, no sólo en las bases de datos bibliográficas habituales, sino también en la bibliografía "gris". Las revisiones publicadas se modifican con los comentarios de los expertos antes y después de la publicación y, por tanto, se actualizan con regularidad<sup>3</sup>.

La inmensa mayoría de las mujeres que necesitan anticoncepción son jóvenes y están sanas. La actividad sexual es parte de la fisiología y no de la patología. Todos los procedimientos que son obligatorios antes de obtener la píldora pueden tener gran repercusión en la accesibilidad y tolerabilidad del método. El número de parejas afectadas por estas decisiones es considerable y la precaución excesiva a la hora de prescribir la píldora, sobre todo si no se acompaña de recomendaciones sobre un método igualmente eficaz y aceptable, puede provocar embarazos iatrogénicos en mujeres que no sólo no quieren quedarse embarazadas sino que también pueden encontrarse en una situación de mayor riesgo de enfermedad si lo hacen. Los malos consejos de un médico afectan a una paciente; los malos consejos de la salud pública afectan a toda la población.

En 1971, en un artículo sobre la validación de los procedimientos de detección, Cochrane y Holland escribieron lo siguiente: "Creemos que existe una diferencia ética entre la práctica

édica cotidiana y la detección. Si un paciente acude a un médico en busca de ayuda, este hace todo lo que puede. El médico no es responsable de las lagunas en los conocimientos médicos. Sin embargo, si el médico inicia procedimientos de detección, se encuentra en una situación muy distinta. En nuestra opinión, debe contar con pruebas concluyentes de que la detección modificará la evolución natural de la enfermedad en una proporción significativa de los pacientes estudiados.” Este estudio debe corresponder a la detección presintomática de la enfermedad, pero se ha ampliado para incluir la identificación de los marcadores de riesgo, que pueden estar más o menos relacionados con el proceso. Para que la detección sea ética, cualquier marcador debe asociarse con un cambio en el riesgo de padecer la enfermedad, dicho cambio se deber poder identificar de una manera fidedigna y válida y la modificación del riesgo de la enfermedad debe ser suficiente para que resulte importante para el individuo.<sup>4</sup>

## **Antecedentes**

### ***Enfermedades cardiovasculares y anticonceptivos orales de combinación (AOC)***

En muchos estudios se ha demostrado una asociación entre las píldoras y las enfermedades cardiovasculares, tanto arteriales (infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV)) como venosas (tromboembolia). Aunque la enfermedad arterial parece limitarse a las mujeres con factores de riesgo, el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) aumenta en todas las mujeres, si bien en un grado menor en algunas de ellas. Ambos riesgos concurren en las mujeres que toman píldoras en la actualidad, pero no en aquellas que las han tomado en el pasado.

### ***Riesgo de enfermedad arterial***

El grupo principal de mujeres con riesgo de padecer enfermedad arterial son fumadoras y las hipertensas, pero también hay

que mencionar otras como las que presentan hiperlipemia, diabetes mellitus, cardiopatía reumática y gran obesidad. No está claro si estos diversos factores interactúan, ni tampoco la forma en que lo hacen. Cuanto más tiempo haya estado presente el factor de riesgo y más grave sea, más acentuada será la lesión arterial. Como las hiperlipemias pueden heredarse, hay que averiguar si otros parientes cercanos han tenido enfermedad arterial a una edad joven. No siempre resulta fácil definir los pacientes cercanos, pero hay que incluir a los hermanos y los padres biológicos. Los parientes más distantes pueden esclarecer la situación, si la enfermedad es muy grave o se manifiesta en muchos familiares. En este contexto, cuando se habla de edad joven el límite se marca en los 50 años, aunque, como todos los límites de edad, no se debe establecer de una forma demasiado rígida. Asimismo, deben investigarse otros factores que influyen en los riesgos de enfermedad arterial (por ejemplo, tabaquismo, obesidad) en el paciente afectado. La recomendación final de usar o no la píldora deber tener en cuenta todos los factores, incluido el bajo riesgo absoluto de IM y ACV en mujeres menores de 50 años.

### ***Tromboembolia venosa***

La tromboembolia venosa puede obedecer a una reacción normal a una situación anormal (por ejemplo, después de un traumatismo importante) o puede aparecer espontáneamente sin un desencadenante obvio. Se han identificado algunas anomalías de las vías de la coagulación, que pueden heredarse, y en las personas con estos trastornos es mayor el riesgo de TEV. Se ha advertido que las mujeres que reciben dosis de 30-35 mg. de etinilestradiol experimentan un aumento de 3 a 10 veces el riesgo de TEV. Este riesgo es máximo en el primer año, pero persiste todo el tiempo que se toma la píldora. Después de suspenderla, la situación se normaliza. Cuando las mujeres con un trastorno hereditario siguen tomando la píldora, parece haber un efecto sinérgico, pero todavía el riesgo de TVP es sólo del 3 por 1000 en aquellas mujeres con factor V de Leiden; la mortalidad entre las mujeres con TVP se aproxima al 1%. Muchas personas con con trastornos hereditarios nunca sufren una TEV, por lo cual los antecedentes

clínicos personales y familiares son vitales cuando se decide el empleo o no de AOC. No están indicados los estudios de detección en las mujeres con antecedentes personales o familiares claros, pues así se negaría a muchas mujeres una anticoncepción eficaz, y a todas las mujeres los efectos beneficiosos no anticonceptivos de la píldora, al tiempo que se evitaría sólo una cifra mínima de muertes.<sup>5</sup>

## **Migraña**

AL parecer la migraña aumenta el riesgo de ictus trombótico y el uso de AOC puede agravar algunas migrañas. Aunque apenas hay trabajos sobre mujeres que usan AOC y padecen migrañas, si éstas son frecuentes y se acompañan de signos neurológicos focales, es mejor evitar los AOC.<sup>6</sup>

## **Cáncer**

### ***Antecedentes familiares de cáncer de mama***

Se cree que las mujeres con parientas cercanas con antecedentes de cáncer de mama premenopáusico tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer a una edad joven. En el último meta-análisis de la mayoría de los estudios principales sobre la píldora y el cáncer de mama se ha observado un riesgo relativo de 1,24 cuando se toma la píldora, que disminuye a 1,07 una vez que la mujer la suspende durante cinco años y que luego se normaliza el cabo de diez años<sup>7</sup>. También el tipo y la fase de presentación de los cánceres en las mujeres que toman píldoras son menos graves. El riesgo absoluto de cáncer de mama en la mujer joven es tan pequeño que en aquellas con un riesgo normal el empleo de la píldora no establece prácticamente diferencias. Sin embargo, merece la pena analizar con más detalle a las mujeres mayores de 40 años o con antecedentes familiares significativos. Dependiendo de la evaluación individual de los riesgos y los beneficios y si los métodos alternativos existentes son admisibles, merecería la pena considerar un método hormonal.

## ***Carcinoma con dependencia hormonal***

Dada la rareza de las mujeres con carcinoma con dependencia hormonal que siguen siendo fértiles y la escasez de estudios anti-conceptivos en esta población, la mayoría de las decisiones se toman a título individual y resulta difícil dar consejos generales.

En las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama preocupa que las hormonas de los AOC pongan en funcionamiento receptores estrogénicos en el cáncer, por lo que se suelen evitar estos medicamentos.

Una citología anormal no es un motivo para negar el AOC, pues cualquier peligro potencial es superado por el riesgo de embarazo, que puede interferir en el tratamiento de una neoplasia intraepitelial cervical. La cifra de mujeres que después del tratamiento para el cáncer de cérvix continúan siendo fértiles es muy escasa, pero no existe una sensibilidad hormonal clara de este tipo de cáncer.

El carcinoma de ovario suele requerir cirugía esterilizadora y el uso de a largo plazo de AOC protege de este tipo de cáncer.

En las mujeres con mola hidatídica o coriocarcinoma es necesario un seguimiento a largo plazo y probablemente lo mejor es evitar las hormonas hasta que se normalicen las concentraciones de beta HCG. Después de ello, los AOC representan una opción, pues es especialmente importante ofrecer una anticoncepción eficaz.

Aunque el melanoma maligno no tiene dependencia hormonal directa, se cree que es necesario evitar el embarazo durante 2 ó 3 años, pues ello permite determinar la evolución inicial de una enfermedad imprevisible.<sup>8</sup>

## **Otras enfermedades**

### ***Hepatopatías***

Las hormonas utilizadas en los AOC se metabolizan en el hígado. Cualquier enfermedad hepática que afecte a la función del hígado también puede afectar a la capacidad de esta glándula de metabolizar los AOC. No hay mucha información sobre la relación entre uso de AOC y hepatopatías. Los AOC pueden aumentar

el riesgo de algunos problemas raros, riesgo que es menor con los preparados más modernos con dosis más bajas. No se deben negar los AOC a las mujeres que hayan tenido una hepatitis viral y cuyas enzimas se hayan normalizado.<sup>9</sup>

### **Anemia drepanocítica**

Las mujeres con riesgo drepanocítico deben considerarse normales desde un punto de vista anticonceptivo. Las que padecen la enfermedad homocigota tienen mayor riesgo de experimentar problemas en la gestación, por lo cual necesitan una anticoncepción muy eficaz; ello obliga a planificar y controlar cuidadosamente el embarazo. Aunque se han considerado absolutamente contraindicados los AOC por la posibilidad de enfermedad tromboembólica, los estudios de mujeres con enfermedad drepanocítica no han revelado diferencias entre las que usaban o no usaban AOC.<sup>9</sup>

### **Epilepsia**

La epilepsia *per se* no es un problema para el uso de AOC, pero alguno de los tratamientos puede interactuar.<sup>9</sup>

### **Infección genital**

La infección genital de las vías genitales superiores suele ser el resultado de infecciones de transmisión sexual, que en Europa occidental obedecen sobre todo a *Chlamydia trachomatis*, pero hay datos que indican que los AOC influyen en el riesgo de adquisición y en la intensidad de la enfermedad.

Los AOC tienen dos efectos contrapuestos en el riesgo de infección. *Chlamydia trachomatis* es un microorganismo intracelular que sólo infecta el epitelio cilíndrico. Los AOC incrementan el riesgo de ectopia, por lo que aumentan las posibilidades de adquirir la infección si la mujer se expone a ella. Sin embargo, los AOC, al aumentar el espesor del moco, reducen las posibilidades de que los espermatozoides, que pueden transmitir la infección, asciendan por el aparato

genital y provoquen una infección de la pelvis. Asimismo, los AOC disminuyen la respuesta inmunitaria en las trompas, lo cual reduce la fibrosis cicatrizal si la infección asciende. Para tener en cuenta todas las necesidades de la salud sexual de una mujer es necesario adoptar una estrategia global y los riesgos de infección no pueden separarse de los del embarazo. Deben ponerse a disposición de todas las mujeres que no mantengan relaciones monógamas duraderas la cuidadosa selección de las parejas, el uso de barreras y otros anticonceptivos y pruebas específicas de infecciones. Sin embargo, aunque es necesario informar a las mujeres de riesgo y recomendarlas el sexo seguro, la negativa a prescribir AOC no se debe utilizar como chantaje con respecto a la obligatoriedad de las pruebas de infección.

### ***Lactancia materna***

El riesgo de embarazo en una madre que alimenta exclusivamente al pecho en las primeras semanas del puerperio es extremadamente reducido<sup>10</sup> y como existe una preocupación teórica por la posibilidad de tromboembolia se suelen evitar los AOC durante este período. Hasta las seis semanas existe un riesgo teórico en relación con el efecto de las hormonas en el niño<sup>9</sup>. Después de este período y hasta los seis meses, los AOC pueden afectar a la cantidad de leche producida, si bien el estímulo principal de la lactación es la succión, que se establece en esta fase. Se pueden emplear AOC si no existen otras alternativas, en particular si ha vuelto la menstruación y el niño se alimenta sólo parcialmente con lactancia materna.

### ***Interacción con otros medicamentos***

Hay dos tipos principales de fármacos que pueden interactuar con la píldora (inductores de las enzimas hepáticas y antibióticos), si bien existen interacciones más raras que podrían requerir una atención especial.<sup>11</sup>

**Los inductores de las enzimas hepáticas** aumentan el metabolismo de los estrógenos y gestágenos, de forma que reducen la cantidad disponible que actúa en los diversos lugares. Los medicamentos que más se utilizan en las mujeres en edad fértil son

algunos de los antiepilépticos (por ejemplo, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina). Las mujeres tratadas con estos medicamentos que deseen tomar AOC necesitan una dosis mayor, si bien el ajuste de la dosis no se puede hacer de manera prospectiva y supone ciertas conjeturas. La mujer debe conocer los tratamientos que interactúan y debe saber que si modifica la medicación también puede ser necesario ajustar la dosis de AOC.

Hay dos inductores de las enzimas hepáticas que también son antibióticos: la rifampicina y la griseofulvina. Aunque no se suelen utilizar con tanta frecuencia como los antibióticos ordinarios, su efecto es tan acentuado que incluso después de una dosis de rifampicina, como la que se utiliza en la profilaxis contra la infección meningocócica, deben adoptarse precauciones adicionales durante un mes.

**Antibióticos.** En teoría, parecería lógico que si los antibióticos afectan a la flora intestinal necesaria para hidrolizar los conjugados de etinilestradiol, entonces disminuyen la absorción y la disponibilidad de hormona destinada a los órganos efectoros. Sin embargo, aunque se han descrito muchos embarazos de mujeres tratadas con AOC y antibióticos, los estudios clínicos controlados no han demostrado ninguna interferencia. Las diferencias en el metabolismo de la pared intestinal entre las mujeres, la sensibilidad de la flora intestinal a los antibióticos y la actividad hidrolizante de esta flora son tan variables que no se puede demostrar una pauta constante. Sin embargo, como no es posible identificar a priori a las mujeres de riesgo, se suele aconsejar a todas que adopten precauciones adicionales si toman una tetraciclina o una penicilina de amplio espectro, y que usen la píldora hasta 7 días después de finalizar el ciclo terapéutico. Si se toma tetraciclina a largo plazo, sólo hay que tomar precauciones adicionales en el primer mes, porque se piensa que después de este período la flora intestinal se ha recolonizado.

## Exploración

### *Presión arterial*

Los AOC afectan a la presión arterial. Aunque el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular es muy pequeño en mujeres

jóvenes, incluso ligeros aumentos de 7 mm Hg pueden duplicar el riesgo de sufrir esta enfermedad. Teniendo en cuenta la naturaleza asintomática de la hipertensión y su asociación con el infarto de miocardio y el ictus, se debe medir la presión arterial con exactitud antes de empezar a tomar AOC y durante todo el tiempo que se utilicen. La frecuencia de esta medición no se ha especificado en los estudios, pero se ha recomendado comprobar la presión arterial al principio y a los tres meses y luego cada seis meses.<sup>12</sup>

Aunque la determinación de la presión arterial es una de las exploraciones más comunes, existen muchos factores que pueden influir en la exactitud de la medición.

### ***Exploración de las mamas***

El cáncer de mama es mucho menos frecuente en las mujeres en edad fértil que en las mujeres posmenopáusicas, pero, cuando se produce, tiene una morbilidad y una mortalidad significativas. El diagnóstico precoz se asocia en general con un pronóstico mejor, lo que se ha traducido en una diversidad de protocolos cuyo fin es alertar a las mujeres y a sus médicos de la presencia de una enfermedad incipiente. En algunos países se efectúa una detección mamográfica en todas las mujeres posmenopáusicas, aunque se sigue discutiendo su efecto global en la salud.

La mamografía en las mujeres premenopáusicas es más difícil de interpretar; por ello, se ha estudiado en las mujeres de 40 a 50 años. No tiene utilidad en la mayoría de las mujeres tratadas con AOC.

Como se puede acceder fácilmente a la mama se han sugerido diversas "exploraciones". Estas varían desde la "conciencia de la mama", en la que se anima a la mujer a reconocer los cambios habituales que ocurren en la mama durante el ciclo y a referir cualquier variación que pueda notar, hasta la exploración metódica regular por un médico, pasando por la "autoexploración estructurada de la mama", en la que se dan instrucciones a las mujeres para que hagan una exploración mensual de sus mamas y del tejido axilar según una pauta predeterminada. La conciencia de la mama sólo aporta información y estimula a la mujer a asumir la responsabilidad de su cuerpo, mientras que los otros esquemas requieren tiempo adicional y la imposición de una estructura

médica. Esto podría ser válido si hay indicios de reducción de la morbilidad o la mortalidad. Los estudios han demostrado que las mujeres jóvenes se benefician poco de la "autoexploración de la mama" puesto que, incluso aunque se confirme una reducción de la mortalidad, es probable que los cánceres detectados por las mujeres que hacen exploraciones regulares sean identificados con la misma frecuencia durante actividades cotidianas como lavarse y vestirse que durante la exploración.<sup>13</sup>

Se debe recomendar a todas las mujeres que adviertan los posibles cambios en sus mamas igual que advierten los de su cuerpo, pero la exploración de la mama debe llevarse a cabo cuando existe un problema y no como requisito habitual ante la prescripción de AOC.

### ***Exploración de la pelvis***

En mujeres asintomáticas, la única enfermedad que habrá que identificar mediante exploración de la pelvis antes de la aparición de los síntomas es el carcinoma de ovario. Esta es una afección rara en mujeres jóvenes, pues el 90% de los casos acaecen en las que tienen más de 45 años de edad. Como consecuencia de la falta de síntomas, la mayoría de los casos se detecta en la fase tardía y se caracteriza por un pronóstico desfavorable. Se han iniciado, pero todavía no se han publicado, estudios aleatorizados y de detección. Las posibles pruebas comprenden marcadores antigénicos en suero, ecografía, imagen de flujo y radioinmuno-gamma-grafía, así como exploración de la pelvis.<sup>14</sup> Algunos expertos recomiendan este último método, que no requiere un equipo caro. Sin embargo, dado que tiene una baja especificidad y sensibilidad, no puede diferenciar los procesos benignos de los malignos y se asocia con una tasa elevada de falsos positivos. Su rendimiento también es escaso a la hora de detectar la enfermedad ovárica precoz. En numerosos estudios se ha comprobado que la píldora combinada reduce la incidencia de carcinoma endometrial y ovárico epitelial y de quistes ováricos benignos. Por tanto, los datos existentes sugieren con claridad que no deben realizarse sistemáticamente, con fines de detección, exploraciones bimensuales de la pelvis en mujeres asintomáticas.

## ***Determinación del peso***

Pese a los numerosos trabajos en todo el mundo sobre la píldora anticonceptiva oral combinada y la convicción de que muchas mujeres engordan al tomarla, muy pocos estudios han analizado con detenimiento las relaciones entre la variación en el peso y la píldora. En grandes estudios, el efecto global sobre el peso es insignificante y la proporción de mujeres pierden o ganan peso es igual. Sólo en un pequeño estudio se compararon mujeres que tomaban la píldora con otras que utilizaban métodos de carácter hormonal y con una edad, un nivel de actividad y un régimen alimentario parecidos.

Muchas mujeres de ambos grupos ganaron y perdieron peso, pero no se apreció un efecto causal evidente de la píldora y el peso ganado correspondió a las grasas y no al agua, lo que indica un mayor aporte calórico. Aunque pudiera haber un subgrupo muy pequeño de mujeres que tienen mayor apetito como consecuencia de las hormonas, el efecto global de la píldora en el peso, si existe, es escaso.<sup>15</sup>

Una obesidad muy acentuada produce diversos problemas de salud, algunos de los cuales (por ejemplo, TEV) pueden ser exacerbados por la píldora. El grado de obesidad necesaria para que esto tenga consecuencias clínicas es considerable y no exige una serie de escalas para diagnosticarla. Otro problema frecuente, en particular entre las mujeres jóvenes, es la importancia del aspecto, lo cual las impulsa a adelgazar de una manera poco saludable. La determinación constante del peso en estas mujeres podría reforzar estas imágenes corporales alteradas y exacerbar el problema.

Si por un lado decimos que la píldora no induce aumento de peso, pero por otro pesamos con regularidad a las mujeres, estaremos dando dos mensajes contradictorios y lo único que conseguiremos es socavar uno de ellos. El aumento de peso se relaciona con un mayor aporte calórico, sea consciente o no, y el hecho de estar en connivencia con las mujeres para culpar a la píldora y absolverlas de cualquier responsabilidad en su régimen de alimentación es deshonesto. Asimismo, no es fácil medir con exactitud el peso, pues ello exige escalas precisas, la misma cantidad de ropa y la misma situación de plenitud de la vejiga urinaria y del intestino

en cada ocasión. Esto no se puede conseguir en un contexto clínico normal. Algunos podrían argumentar que la determinación inicial del peso se puede utilizar después como defensa contra las quejas relacionadas con el aumento de peso, pero es más aceptable, rápido y exacto examinar el tamaño de la ropa o el peso sólo si las mujeres lo desean y es necesario en el tratamiento de una gran obesidad o de la anorexia.

### **Análisis de orina**

El análisis de orina con tiras no es difícil, pero exige una muestra de orina, lo cual puede disuadir a algunas mujeres. Las posibilidades de descubrir a una mujer menor de 50 años con diabetes asintomática es inferior a una de 3.000. El diagnóstico en el estadio presintomático no impide el comienzo de la enfermedad. No estarían justificados los análisis de orina en las mujeres que piden anticonceptivos orales.<sup>16</sup>

### **Citología**

Las mujeres con actividad sexual corren el riesgo de padecer carcinoma epidermoide cervical. Esta suele ser una enfermedad de evolución lenta y el riesgo varía en los distintos grupos, sobre todo por el comportamiento sexual, que puede representar un marcador de algunas infecciones humanas oncógenas por el virus del papiloma. Cualquiera que sea el programa, debe aplicarse en todas las mujeres consideradas de riesgo, con independencia de su método de anticoncepción. Teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad invasora en las mujeres jóvenes, la práctica de citología deberá ajustarse a la periodicidad aconsejada en los Programas de diagnóstico precoz del cáncer.

Para una prescripción inocua y eficaz de los AOC deben darse instrucciones meticulosas y comprensibles, tanto verbales como por escrito, que incluyan lo que hay que hacer cuando se retrasa o se omite la toma de una píldora o cuando la mujer en cuestión presenta diarrea o vómitos o sigue otros tratamientos.

## Conclusión

La principal función de los métodos debe ser devolver la salud a las personas y no convertirlas en pacientes. Aunque cuando las personas están enfermas renuncian en parte a su autonomía porque necesitan a alguien en quien depositar su confianza incondicional, las mujeres que solicitan anticoncepción no son enfermas ni se perciben a sí mismas como tales. El hecho de que la píldora sólo se pueda adquirir con receta legitima el paternalismo médico. Esto sólo es justificable si los riesgos son tales que la liberación del acceso a estos fármacos pudiese dañar a las mujeres o a la sociedad. Los riesgos del ácido acetilsalicílico o del paracetamol son mayores que los de la píldora y estos medicamentos se venden sin problemas. La disponibilidad de la píldora sin prescripción pero con unos prospectos claros y adecuados, devolvería la autonomía a las mujeres.

## Resumen

Cuando se decide qué historia clínica, exploraciones e investigaciones hay que llevar a cabo en las mujeres que solicitan la píldora, debe recordarse que la mayoría de ellas son jóvenes y están sanas y que la actividad sexual forma parte de su vida normal. Aunque es importante no ponerlas en una situación de riesgo es igualmente necesario no negarles el acceso al abanico completo de métodos anticonceptivos eficaces, en particular desde que se ha establecido que algunos de ellos, incluida la píldora, ejercen efectos beneficiosos no anticonceptivos en la salud. La denegación del método de anticoncepción escogido por la mujer puede provocar un embarazo no deseado, con todas sus posibles secuelas.

En la tabla 1 se resumen las cuestiones y las exploraciones necesarias.

El jurado considera que no debe de hablarse de criterios indispensables, imprescindibles o mínimos.

El objetivo del control previo sería:

- Descartar las contraindicaciones.
- Valorar factores de riesgo o patologías que puedan afectarse por la AHO y condicionar los controles posteriores.
- Conocer el perfil de la usuaria.

Teniendo en cuenta que es adecuado aprovechar el acercamiento de la usuaria al sistema sanitario para proponer actuaciones de Promoción de la Salud (consejo antitabaco, despistaje HTA, etc.) y aunque en situaciones especiales (mujeres muy jóvenes, mujeres sin relaciones sexuales, etc.) se puede comenzar la administración de la AHO sin más requisitos que la anamnesis orientada y la información adecuada; en la población general es recomendable:

1. De forma básica y fundamental: realizar una anamnesis orientada a detectar factores de riesgo, así como facilitar información adecuada sobre normas de uso, efectos secundarios, riesgos y beneficios.
2. Exploración clínica: medida de TA, peso, exploración genital, exploración mamaria.
3. Exploraciones complementarias (a realizar en algún momento cercano al inicio de la toma y siempre que la mujer no las tenga recientes):
  - Citología.
  - Determinación de triglicéridos (TG).

## **Tercera pregunta**

### **¿CUÁNDO Y CÓMO HAY QUE CONTROLAR A LA MUJER EN TRATAMIENTO CON UN AHO?**

Ponencias de los expertos 7, 8a y 8b. ¿Cuándo y cómo hay que controlar a la mujer en tratamiento con un AHO?

Controles máximos en las usuarias de anticoncepción hormonal oral

Requisitos máximos para la prescripción de contracepción hormonal

RECOMENDACIONES FINALES

## **¿Cuándo y cómo hay que controlar a la mujer en tratamiento con un AHO?**

DR. JOSÉ DOMINGO ÁLVAREZ

### **Introducción**

Cuando una mujer está tomando AHO, bien por su propia decisión, bien por indicación médica, debe de tener garantizados unos mínimos cuidados, basados, por una parte, en la propia *toma AHO* y, por otra, en la *prevención de los riesgos asociados a patologías que puedan verse afectadas por la acción de los anticonceptivos hormonales* y en la actividad de *promoción de la salud* que deben de estar presentes siempre que una persona se ponga en contacto con el Sistema Sanitario.

Para establecer los cuidados mínimos que deben ser aplicados debemos de tener en cuenta las distintas etapas en la vida de la mujer y el tiempo de toma de AHO previsto. Así, no es lo mismo una joven adolescente que una mujer perimenopáusica, una mujer que no tiene hijos que una mujer que ya tiene satisfechas sus necesidades reproductoras, una mujer que opta por la AHO por propia decisión que una mujer que está tomando AHO por indicación terapéutica. Y, cuando hablamos de controles mínimos, partimos de la base de que se trata de una mujer "sana" es decir.

### **Promoción de la salud y prevención de riesgos**

Siempre que la mujer acuda a una visita programada, los profesionales sanitarios deben de incorporar las estrategias de promoción de la salud que le impliquen en las actividades pre-

ventivas mínimas que, en cada momento, según la edad, estén protocolizadas desde los distintos niveles asistenciales, participando de estrategias comunes que harán más efectivas todas las actuaciones.

En este sentido es importante aprovechar el acercamiento de la mujer al Sistema Sanitario en demanda de anticoncepción para poner en práctica actividades de Prevención Primaria (como evitar que se adquieran hábitos tóxicos o conocer inmunidad a la rubéola y vacunar si es necesario) y Prevención Secundaria como realizar *scrinings* citológicos que permitan una detección precoz del cáncer de cérvix.

En el caso de los anticonceptivos hormonales haremos especial hincapié en la prevención primaria de todas las patologías en las que la acción de la píldora pudiera ser un factor de riesgo añadido, como son los accidentes vasculares, la HTA, la obesidad, la diabetes, las hiperlipidemias... y en la prevención de las ETS/VIH (sexo seguro).

Cuando una mujer suspende la toma de AHO por deseo de embarazo, debemos de tener en cuenta el Consejo Preconcepcional.

## **Actividades de control y prevención de riesgos. Periodicidad**

### **Garantizar el cumplimiento**

Sabemos que en el primer año abandonan el 50% de las mujeres principalmente por efectos adversos, siendo los más comunes la cefalea y la tensión mamaria al inicio del tratamiento.

Actividades:

- Valorar efectos secundarios menores y minimizarlos.
- Aclarar dudas, comprobar la toma correcta y resolver problemas imprevistos (olvidos, interacciones medicamentosas, pérdidas intermenstruales, etc.).
- Primer control a los 3-6 meses de iniciar el tratamiento y luego en cada visita.

### **Control de peso**

Uno de los efectos secundarios que más preocupa a la mujer usuaria de píldora, sobre todo joven, es el aumento de peso aunque la evidencia científica nos demuestra que apenas hay una modificación ( $\pm 0,5$  kg).

Actividad:

- Peso y talla al inicio del tratamiento, de referencia.
- Si la mujer no es obesa ( $IMC < 30$ ) no es necesario pesarla.
- Si la mujer no es obesa y está preocupada por su peso, pesarla para demostrarle que no hay cambios.
- Si es obesa, pesarla para disminuir riesgos y hablar de dieta y ejercicio, anualmente.

### **Control de tensión arterial**

El aumento suele aparecer a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Una vez que se suspende la toma de AHO se debe de normalizar en un plazo máximo de 12 meses. Hay que tener presente que la historia familiar de hipertensión arterial es un factor de riesgo así como la edad.

Actividad:

- Tomar la tensión arterial con tensiómetro correctamente equilibrado, preferentemente de mercurio.
- Primer control a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y después anualmente.

### **Metabolismo de lípidos**

Actividad:

- Valoración de riesgos familiares y personales. Control analítico en sangre de colesterol total, HDL y triglicéridos, cada 4-5 años en mujeres asintomáticas sin antecedentes. En mujeres perimenopáusicas, controles anuales.

### **Metabolismo de hidratos de carbono**

Las mujeres con riesgo de desarrollar tolerancia anormal a la glucosa son aquéllas con historia personal de diabetes gestacional, historia familiar de diabetes, obesidad y edad > 35 años.

Actividad:

- Valoración de riesgos familiares y personales.
- Control analítico de glucemia cada 4-5 años y anualmente en mujeres perimenopáusicas.

### **Enfermedad cardiovascular**

No existe riesgo vascular con la toma de AHO si no va asociado a otros factores de riesgo como son, principalmente, el tabaquismo, la obesidad, la HTA...

Actividad:

- Valorar factores de riesgo familiares y personal en cada entrevista.
- Información sanitaria para fomentar autocuidados.
- Control de tensión arterial.
- Suspender el tratamiento en mujeres fumadoras > 35 años.

### **Función hepática**

Actividad:

- Palpación abdominal a partir del 5.º año de uso.
- Control de ictericia.

### **Cáncer de cérvix**

Los riesgos absolutos no son diferentes entre las mujeres que toman AHO, por lo que se debe aplicar el mismo control que en la mujer que no toma píldora.

Actividad:

- Valorar riesgo de ETS/VIH y tabaquismo en cada visita.
- Una primera citología vaginal a los 2 años de iniciadas las relaciones coitales, otra al año siguiente y luego cada tres años mientras no cambie de pareja, hasta los 65 años.
- En mujeres sin pareja estable cada año.

### **Cáncer de mama**

Se mantiene la controversia sobre el riesgo de adquirir la enfermedad las mujeres usuarias de AHO, por tanto se sigue a la espera de nuevos estudios.

Actividad:

- Mamografías a partir de los 40 años a las mujeres que iniciaron el uso de píldora antes de los 20 años y por un tiempo superior a los 5 años antes del primer embarazo y a aquéllas que tengan antecedentes familiares en primer grado; en las demás mujeres a partir de los 50 años, bienalmente.
- En la perimenopausia exploración anual.
- Autoexploración de mama.

### **Exploración pélvica**

El uso de AHO disminuye el riesgo de quistes y carcinoma de ovario así como de fibroadenomas uterinos, por lo que no creemos que sea necesaria una exploración pélvica en una mujer asintomática por el hecho de tomar la píldora aunque si debe de tener una exploración pélvica a partir de los 25 años y después cada 3-5 años.

Actividad:

- Exploración pélvica (tacto bimanual) a partir de los 25 años y cada 3-5 años.

## Resumen

### *Menores de 35 años*

Primer control a los 3-6 meses:

- Valorar efectos secundarios y minimizarlos.
- Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.
- Información sanitaria fomentando autocuidados.
- Valorar sexualidad.
- Tomar la tensión arterial.
- Peso, si procede.

Anualmente:

- Anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
- Tomar tensión arterial.
- Valorar sexualidad.

Cada 3-5 años:

- Control analítico en sangre de colesterol total, HDL, triglicéridos y glucosa.
- Palpación abdominal.
- Exploración pélvica bimanual y citología cervicovaginal.

### *Mayores de 35 años*

Primer control a los 3-6 meses:

- Valorar efectos secundarios y minimizarlos.
- Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.
- Información sanitaria fomentando autocuidados.
- Valorar sexualidad.
- Tomar la tensión arterial.
- Peso, si procede.

Anualmente:

- Anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
- Tomar tensión arterial.
- Valorar sexualidad.
- Control analítico de colesterol total, HDL, triglicéridos y glucosa.
- Suspender tratamiento si tabaquismo.

Cada 3 años:

- Palpación abdominal.
- Exploración pélvica bimanual y citología cervicovaginal.

Mamografía a los 40 años si:

- Antecedentes familiares en primer grado.
- Mujeres que iniciaron la toma de AHO antes de los 20 años y por un período de >5 años antes de su primer embarazo.

## Controles máximos en las usuarias de anticoncepción hormonal oral

Dr. ROBERTO LERTXUNDI BARAÑANO

### 1. Introducción

Mi agradecimiento eterno al grupo bibliográfico y de metodólogos, que al acotar y valorar la documentación existente, ha evitado la habitual tentación a la retórica y la dispersión expositiva.

Poco puedo añadir a sus aportaciones, quizá lo único la experiencia clínica más cercana a mi actividad profesional, para contrastarla con otras.

El interés del tema es obvio porque:

- Existe la controversia.
- Se trata de responder a una preocupación de salud pública.
- Se dispone de información científica de suficiente calidad para que las recomendaciones no sean resultado del juicio subjetivo de los participantes.
- Puede permitir elaborar conclusiones para la práctica clínica.

En el tema asignado, sin duda, vamos a solaparnos los que hablamos de controles mínimos y máximos, con quienes expongan los requisitos previos.

Adelanto la petición de mis disculpas por las repeticiones que quizá resulten tediosas, y les pido su comprensión.

En todo caso habrá que llegar a acuerdos sobre la validez de los test de especificidad y sensibilidad de las pruebas, los valores predictivos de las mismas, las repercusiones de sus resultados, sus efectos secundarios, si los hubiere, y los costes.

La exposición de la práctica de los clínicos en los controles de las usuarias de AHO, arroja grandes diferencias, incluso serias

divergencias entre nosotros. Producto muy a menudo de prácticas inveteradas, de actitudes subjetivas, de ideas no sometidas a contraste ni a revisión. Piensen ustedes, por ejemplo, en cuántos embarazos no previstos se producen por esa manía tan extendida de los “descansos” en la toma de la píldora...

Si esta conferencia sirviera para derribar alguno de estos prejuicios, sin duda daremos un gran paso en este afán tan loable de la Sociedad Española de Contracepción, para facilitarnos puntos de encuentro, criterios comunes y respaldo científico y profesional...

## **2. Resumen de la documentación aportada por el grupo bibliográfico**

### **2.1. Cribaje de cáncer de cuello uterino**

No se ha encontrado evidencia respecto al impacto del uso de contraceptivos orales en mujeres que hayan tenido un cáncer de cérvix previo. Parece ser que al considerarse una contraindicación absoluta para el uso de contraceptivos hormonales, por creer que el riesgo de otro nuevo cáncer sería alto, los profesionales no han recomendado su uso en mujeres con cáncer previo.

Con respecto al posible impacto del uso de los actuales preparados hormonales en la aparición de nuevos cánceres de cérvix, los datos existentes provienen de estudios realizados en mujeres que utilizaban preparados con dosis de estrógenos y progestágenos muy superiores a los actuales.

La evidencia disponible proviene de estudios de cohortes, de casos y controles y del análisis de tendencias de la incidencia general de estos procesos relacionándolos con los datos de uso de medicamentos, estudios con bajo nivel probatorio, siendo la calidad de la evidencia de tipo medio o bajo.

De la información aportada por dos meta-análisis y de los estudios del grupo colaborativo de la OMS, se puede resumir que el uso de AHO, al menos de los productos y dosis utilizados hasta hace poco, parece incrementar el riesgo de padecer carcinoma invasivo entre un 21% y un 51%; entre un 34% y un 52% para carcinoma *in situ*; y en un 51% para la displasia cervical.

Siendo la incidencia de cáncer de cérvix en España de una tasa de 8,9 mujeres por 100.000 mujeres/año, un riesgo relativo de 1,4 debido al uso de AHO, implicaría un incremento de 3,56 casos por 100.000 mujeres/año, ello supondría que se produciría un cáncer de cérvix extra cada año por cada 28.090 mujeres usando AHO.

*Dado que los riesgos absolutos de padecer cáncer de cérvix probablemente no son muy diferentes para las mujeres españolas que tomen contraceptivos orales, que para las que no lo hacen, no hay datos que sugieran que deba plantearse ningún programa de cribaje de cáncer diferente al que se plantearía para el resto de mujeres sanas.*

## **2.2. Cribado de cáncer de mama**

No hay evidencia del impacto de programas de cribado o búsqueda de casos en mujeres españolas menores de 50 años. La evidencia obtenida en otros países es de buena calidad y proviene de ensayos clínicos controlados de cribado de mujeres mayores de 40 años, y que no han detectado una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que inician el cribado mediante mamografía periódica entre los 40 y 49 años.

Existen varios estudios publicados sobre la efectividad del cribado mediante mamografías en otros países. Según la AETS (1996) del Ministerio de Sanidad es de buena calidad, ya que proviene de ensayos clínicos y estudios de casos y controles. Tres estudios encuentran una reducción en torno al 30% de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años a las que realizan la prueba cada 1 o 2 años, y otros dos encuentran reducciones menores, 4% y 14%.

Esos mismos ensayos no han detectado una reducción significativa de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que inician el cribado mediante mamografía periódica en el tramo de 40 a 49 años, después de un período de seguimiento entre 7 y 12 años.

La sensibilidad de la mamografía o probabilidad de detectar cáncer cuando existe, obtenida en los programas de cribado varía entre el 85% y el 95%. La especificidad obtenida o probabilidad de obtener un resultado negativo cuando no existe cáncer de mama

es superior al 90%. Valores referidos siempre a programas centralizados y coordinados y que probablemente son muy inferiores en actividades no coordinadas y sin sistemas de evaluación y control de calidad.

Otro estudio (1995) considera que en la detección de cáncer de mama con mamografía aparece otra variable que entorpece la definición estricta de validez: mientras que en las mujeres mayores de 50 años la sensibilidad puede ser del 87%, en menores de 50 descienden al 56%.

Con la especificidad ocurriría lo mismo: es del 94% al 99% en mayores de 50 años; sin embargo, en premenopáusicas la mayoría de los resultados si no concurren factores de riesgo son probablemente falsos positivos.

### **2.3. Cribaje de factores de riesgos de tromboembolismo venoso**

#### **No se han encontrado estudios acerca de la efectividad del cribado de factores asociados con riesgo de TEV**

La resistencia a la proteína C activada, antitrombina y deficiencia de proteína C y S han sido relacionadas por diversos autores como posibles factores de riesgo de TEV y los AHO han sido postulados como posibles desencadenantes de consecuencias clínicas en personas con esas deficiencias basándose en estudios con una fuerza de evidencia baja.

Van de Honke (1996) estimaba que la incidencia por 10.000 años/mujer de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores era de 0,8 en no portadoras de la mutación de factor V Leiden; de 3,0 para no portadoras que usaban AHO, de 5,7 para portadoras de la mutación, y de 28,5 para portadoras de la mutación que usaban AHO.

No se han encontrado estudios sobre la efectividad del cribaje de esos posibles factores de riesgo, ni de la sensibilidad y especificidad de las pruebas para detectarlos.

Tampoco se dispone de datos de la prevalencia de esas situaciones en la población española.

La prevalencia del factor V Leiden, resistencia a la proteína C activada, citada por algunos autores es entre el 5% y el 7% en la población blanca o caucásica.

La prevalencia de deficiencia de proteína C en la población general se estima en 1 por cada 200 o 300 personas.

Salvo un autor (Bokasewa, 95) ningún otro recomienda hacer cribaje masivo de estas patologías, insistiendo que en la historia clínica se preste especial atención a la búsqueda de antecedentes personales y/o familiares en mujeres que vayan a tomar AHO.

Speroff (1996) recomienda que se haga la prueba en mujeres con antecedentes personales o familiares de trombosis venosas.

### **3. Repaso a publicaciones periódicas —revistas— en r elación con el control de los AHO**

Presento un repaso somero de lo publicado en relación con esta materia en 4 revistas internacionales, a lo largo de 1996 y 1997:

- The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.
- Gynaecology Forum.
- Contraception.
- I. Family Planning Perspectives.

#### **3.1. Consenso internacional sobre la prescripción de AHO (marzo 1996, Mottram Hall, Reino Unido)**

“La actual evidencia científica sugiere sólo dos pre-requisitos para una provisión segura de AHO: —una cuidadosa historia médica personal y familiar con particular atención a los factores de riesgo cardiovascular, y— una precisa medición de la presión sanguínea. Otros procedimientos sólo se precisan si hay algún dato relevante en la historia personal o familiar, o si la presión arterial es elevada. Sólo una pequeña minoría de mujeres necesitarían estos procedimientos.”

Para la gran mayoría de mujeres, el riesgo absoluto de una seria complicación asociado con AHO es muy pequeño. Los proveedores de servicios contraceptivos tienen un importante papel en la información a las mujeres tanto de los beneficios como de los riesgos asociados al uso de AHO. La provisión de una misma información a todas las mujeres usuarias o posibles usuarias facilitará enormemente un uso efectivo y consistente de AHO. El incremento de viajes y la inmigración entre los diversos países, facilitará el desarrollo de una información común en el conjunto de los países, al menos del entorno europeo.

### **3.2. Validez de algunos procedimientos realizados frecuentemente**

#### **Análisis de orina y sangre**

Los test de orina y sangre, como procedimiento diagnóstico —tal como se realizan para descartar diabetes u otras enfermedades sistémicas— en mujeres asintomáticas menores de 50 años, no proporcionan ningún beneficio a usuarias de AHO.

#### **Control de peso**

No hay evidencia establecida de que los modernos AHO causen aumento de peso. En caso de producirse en usuarias de AHO, debe establecerse con precisión la causa del mismo.

### **3.3. Declaración de la Agencia Europea para la evaluación de los medicamentos acerca de la relación entre la AHO y la ETV (abril 1996)**

Recomendaciones:

— Mensaje aún vigente para médicos y usuarias:

- Las contraindicaciones de los AHO incluyen la historia previa a la existencia de ETV y ECV.

- Una historia familiar de trombosis venosa, la obesidad (índice de masa corporal mayor de 30), y la existencia de venas varicosas son factores conocidos de tromboembolismo venoso.
- Explicar claramente a las usuarias de CO, que el riesgo de episodios de tromboembolismo venoso con uso de cualquier AHO es sustancialmente menor que en la gestación.

— Recordatorio a médicos y usuarias:

- Debe considerarse seriamente la interrupción de los AHO en situaciones que se asocien con aumento del riesgo de episodios de ETV, como inmovilización, traumatismo o cirugía mayor.
- En los casos en que el diagnóstico de un episodio de ETV es incierto, deben discutirse con la paciente métodos alternativos de contracepción, puesto que el episodio puede representar una primera señal de trombofilia asociada al uso de AHO.

#### 4. Evidencias sobre la prescripción de la píldora

Probablemente este libro, editado por Hannaford y Webb, es el mejor y más completo compendio actual acerca de las controversias en la prescripción de AHO.

##### 4.1. *Debate sobre el debate: “¿debe existir la prescripción médica, o debe haber libre acceso para la usuaria?”*

Según McCornic, la prescripción no es defendible por:

- Los marcadores de riesgo no existen.
- La división entre riesgos absolutos y relativos es una frontera móvil.
- Se lesiona la autonomía de la mujer en aras del gremialismo y el paternalismo médico.

- Los envases vienen absolutamente informados.
- Si todas las contraindicaciones de toma de la píldora fueran ignoradas el consiguiente aumento de mortalidad y morbilidad serían, en términos absolutos, extremadamente pequeños.
- La aspirina o el paracetamol tienen más riesgo que las modernas píldoras anticonceptivas.

A favor de la prescripción:

- Según todos los conocimientos actuales, el principal determinante de la elección contraceptiva es si el médico indicó o denegó la AHO.
- Debe tenerse en cuenta que “el uso de métodos menos efectivos es, a menudo, el resultado de una incomprensión de los métodos médicos y no una *opción explícita* a favor de los métodos menos efectivos”.
- El 40% de las usuarias abandona el método de AHO antes del primer año de uso, por incomprensión de algunos efectos secundarios menores.
- Las principales causas del abandono son el spotting (30%) y el miedo a engordar (22%).

#### **4.2. Segundo Consenso Europeo (Amsterdam 1995)**

El screening de rutina, es de nuevo, no recomendado, excepto para mujeres con algunos factores predisponentes, relativos al metabolismo de la glucosa (diabetes gestacional o familiar de primer grado), lípidos (hiperlipidemia) y sistema hemostático (trombofilia).

¿Cuándo deben ser chequeadas las usuarias de AHO, si deben serlo?

- Historia familiar actual de trombofilia.
- Valorar los datos de las analíticas de rutina, igual que en la población general.
- En mujeres que padezcan episodios trombóticos durante el uso de AHO, no sólo para valorar el riesgo futuro en la paciente, sino para aclarar los mecanismos de riesgo.

## 5. Los controles a usuarias de la píldora en el País Vasco

En 1994 la Sociedad Vasca de Contracepción (SVC) realizó una encuesta que fue respondida por 79 médicos (74 de ellos ginecólogos). Las pautas de control de la píldora fueron las siguientes:

- *Edad*: La mayoría (75%) prescribía CHO a mujeres sanas, no fumadoras, de 40 años o más.
- *Tabaco*: La mayoría (86%) suprimen los AHO a fumadoras sin otros factores de riesgo a partir de los 35 años.
- *Diabetes tipo II*: Sólo un 30% prescribía AHO a mujeres con esta patología. La mayoría de ellos ponían el límite de edad en los 35 años.
- *Diabetes tipo I*: La mayoría (62%) no prescribía AHO, los prescriptores colocaban el límite de edad a los 30 años.
- *AHO y diabetes gestacional*: Para la gran mayoría (92%) no constituye una contraindicación, ni siquiera menor, para la prescripción de AHO.
- *CHO y colesterol*: La gran mayoría (97%) realizaba controles periódicos de colesterolemia y suprimían la prescripción a partir de 240 mg/dl en su mayoría.
- *CHO y riesgo de cáncer de mama*: El 50% recomendaba mamografías periódicas —igual que al resto de pacientes— y el otro 50% no la recomendaba.

En una nueva encuesta sobre la materia realizada a  *finales de 1996*, respondida por un grupo algo menor de ginecólogos del País Vasco y que recogió la Sociedad Vasca de Contracepción, las respuestas fueron las siguientes:

- *Controles previos*: La mayoría (80%) considera que los controles previos, en mujeres asintomáticas, son innecesarios.
- *Controles periódicos durante el uso de AHO*: La mayoría (90%) considera que sí son necesarios, pero un 10% no los realiza.

### ¿QUÉ SE CONTROLA, EN QUÉ CONSISTEN LOS CONTROLES?

	A todas las mujeres de riesgo (%)	Sólo en caso (%)	No se hacen (%)
Peso	—	15	85
Presión sanguínea	60	—	40
Exploración mamaria	90	—	10
Exploración pélvica	90	—	10
Análisis de orina	—	—	100
Glucemia	50	—	50
Colesterol total	60	—	40
Otros lípidos	60	—	40
Factores de coagulación	—	—	100
Citología cervical	100	—	—
Mamografía	—	30	—

#### *Periodicidad de los controles:*

- La mayoría (55%) realiza la exploración ginecológica y las analíticas de lipidemia una vez al año; resto (45%) cada 2 o 3 años.
- Asimismo, respecto a la citología cervical y la mamografía la periodicidad es mayor, 2 ó 3 años para la mayoría de los que realizan estos controles.

#### *Actitud respecto a pacientes diabéticas, insulino-dependiente:*

- La mayoría (todos menos 2), no prescriben AHO.

#### *Los que controlan el colesterol ¿cuándo suspenden el tratamiento?:*

- La mitad (50%) cuando llega a 240 mg/dl la cifra total. Hay otro grupo (30%) que suspende la prescripción de AHO cuando la fracción LDL colesterol es superior a 160 mg/dl.

#### *Prescripción de AHO a mujeres fumadoras:*

- La mayoría (60%) lo prescriben hasta los 35 años de edad.

Utilización de AHO por sus *efectos beneficiosos no contra-ceptivos*:

- La totalidad de los consultados los utiliza en alguna ocasión particularmente en relación con los trastornos menstruales. En los últimos tiempos aumenta el número de prescriptores para tratar desarreglos perimenopáusicos.

Recomendación de *descansos periódicos* en envases de AHO:

- El 66% *no recomienda*, incluso se opone abiertamente a los descansos, entendiendo que sus perjuicios son mucho mejores que sus beneficios.
- Un 25% los recomienda cada 1 o 2 años.
- Un pequeño grupo (12%) cada 4 o más años.

Es decir, el repaso de estas dos encuestas, que tienen dos años y medio de diferencia entre sí, nos sitúa ante unas pautas de comportamiento en la prescripción y uso de AHO, relativamente estables, las respuestas del año 1994 y de finales del 1996, son, en lo fundamental, prácticamente iguales, la mayoría de los médicos (ginecólogos y especialistas en planificación familiar) son poco intervencionistas, buscan los controles mínimos y, en general, prescriben la píldora sin temor a efectos secundarios perniciosos, destacando el papel beneficioso de la AHO en la salud de las mujeres. Llama la atención la diferencia de criterios en la rutina de la revisión ginecológica, pero esto ocurre tanto en las tomadoras de píldora como en la población femenina en su conjunto.

## 6. A modo de conclusiones

La primera conclusión es que el concepto de *controles máximos* no es útil, no es una pauta a la que se recurre en la práctica clínica. Los controles deben de ser siempre *mínimos*. Los máximos serían los *específicos* para usuarias con patologías determinadas, y riesgos muy determinados. Por tanto, mi propuesta es que este concepto no se utilice.

Llama también la atención en los controles que se realizan a usuarias de AHO, la *rutina* ginecología, entendida conceptualmente en su significado semántico: hacemos muchas cosas *por rutina*, que no añaden valor diagnóstico ni pronóstico para la salud de las usuarias de anticonceptivos.

Destaco, finalmente, la disparidad de criterios entre los profesionales, las actitudes conservadoras, por encima de las evidencias científicas, que constituyen un formidable obstáculo a la expansión del uso de AHO en España, muy lejano del de países cercanos como Alemania o Gran Bretaña. Y que tiene como consecuencia que la práctica anticonceptiva en nuestro país continúe teniendo como método "principal" el *coitus interruptus*. Esperemos que la lúcida y pesimista afirmación de A. Einstein "es más difícil terminar con un prejuicio que romper el átomo", pueda ser un poco menos cierta con los resultados de esta conferencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Latorre P, Páramo S, Rueda JR, Soto E: Documento-resumen del Grupo de Revisión Bibliográfica. Julio 1997.
- Asúa J, Baile M: Bases metodológicas para una Conferencia de Consenso. Julio 1997.
- The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 1996-1997.
- Gynaecology Forum, 1997.
- Contraception, 1996-1997.
- International Family Planning Perspectives, 1996-1997.
- Hannaford PC, Webb AMC: Evidence guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group, 1996.
- Rozenbaun H: Preguntas y respuestas sobre la contracepción oral, 1989.
- Sociedad Vasca de Contracepción.
- 3.ª Reunión Anual. Pamplona 1994.
- 5.ª Reunión Anual. Bilbao 1997.

## Requisitos máximos para la prescripción de contracepción hormonal

Dr. LUIS IGLESIAS CORTIT

Toda mujer que desea iniciar tratamiento contraceptivo oral se le debe realizar una evaluación previa, con la finalidad de conocer si existen posibles contraindicaciones o riesgos aumentados que supongan una necesidad de mayor control durante el tratamiento contraceptivo.

Por otra parte, existen una serie de requisitos para el inicio del tratamiento, que dependiendo de las circunstancias personales de los usuarios hará que varíen de forma importante.

La finalidad pues de esta evaluación previa por parte del profesional sanitario irá dirigida primordialmente a:

1. Descartar cualquier riesgo aumentado durante el tratamiento.
2. Adecuar el tratamiento según el perfil de la usuaria.
3. Aumentar el nivel de salud de la población mediante medidas encaminadas a promover la medicina preventiva.

La metodología para conseguir dichos objetivos, consistirá en un interrogatorio (anamnesis, historia clínica, etc.), exploración clínica y pruebas complementarias, dirigidas a poner en evidencia los posibles riesgos, patología subsistente y adecuada acción preventiva durante los controles posteriores.

Con respecto a las pruebas a realizar deben ser suficientemente válidas para que tengan utilidad diagnóstica. Asimismo deberán poseer una especificidad y sensibilidad suficiente para que sean fiables y tengan un verdadero valor predictivo.

## Historia clínica

La historia clínica debe iniciarse con una anamnesis adecuada.

Básicamente deberá interrogarse a la futura usuaria con relación a sus antecedentes familiares y personales sobre patología cardiovascular y muy especialmente sobre infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, tromboembolia venosa, síndrome varicoso, fragilidad capilar, alteraciones genéticas relacionadas con trastornos de la coagulación, déficit de antitrombina III, Prot. C, Prot. S.

Factores de riesgo de patología cardiovascular, alteración genética del metabolismo lipídico, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

Hábitos de tabaco, alcohol, drogas, alimentación, peso, tratamientos farmacológicos.

## Exploración clínica

La exploración clínica deberá iniciarse mediante la exploración física general, que deberá incluir: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), TA.

## Exploración ginecológica

Exploración de genitales externos, especuloscopia, colposcopia, citología cérvico-vaginal (triple toma para tinción de Papanicolaou), alternativamente, tinción de gram o cultivo vaginal.

Tacto bimanual combinado y alternativamente ecografía ginecológica abdominal o vaginal, para valoración de genitales internos.

Exploración mamaria, que dependiendo de la edad y hallazgos deberá consistir en inspección, palpación y alternativamente ecografía y mamografía, en mujeres mayores de 35 años o en aquellas que en la exploración se detectaran alteraciones que justifiquen dicho procedimiento diagnóstico.

La citología vaginal y la exploración mamaria deberán practicarse con una periodicidad anual, como se desprende de los estu-

dios analizados por el Comité de Investigación Bibliográfica, puesto que este proceder es el de mayor rendimiento en cuanto a la efectividad del método.

## **Analítica**

Valoración del riesgo cardiovascular: pruebas de coagulación, tasa de protrombina, plaquetas, fibrinógeno, PDF alternativa-mente en aquellos pacientes con antecedentes familiares de trastornos de coagulación o alteraciones cardiovasculares, deberán determinarse actividad de la antitrombina III, actividad de la proteína S, y actividad de la proteína C.

Determinación del colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, apo-proteínas, triglicéridos, glicemia basal y alternativamente determinación de la glicemia después de sobrecarga. Pruebas hepáticas con determinación de transaminasas y bilirrubina. En mujeres obesas deberá descartarse la presencia de litiasis biliar.

## **Contraindicaciones**

Previamente a la evaluación de las posibles usuarias del CO debemos establecer una lista de contraindicaciones.

### ***Contraindicaciones absolutas***

- Antecedentes de tromboflebitis, trombosis, tromboembolia o accidente cerebral vascular.
- Hepatopatía aguda, activa. Antecedente de ictericia durante la gestación.
- Neoplasia estrógeno-dependiente.
- Anemia de células falciformes.
- Hipertensión arterial.
- Cardiopatías, con posible repercusión hemostática.
- Hiperlipoproteinemia familiar (tipo IV o V).
- Diabetes con afectación vasculo-renal.

- Edad superior a los 40 años.
- Discrasias sanguíneas.

### **Contraindicaciones relativas**

- Síndrome depresivo.
- Cefaleas migrañosas.
- Epilepsia.
- Leiomiomas uterinos.
- Otosclerosis.
- Síndrome varicoso.
- Nefropatías.
- Tabaquismo superior a 20 cig./día.
- Edad superior a los 35 años.
- Obesidad, hiperlipemia.
- Diabetes.
- Enfermedades sistémicas.

### **Estrategia de control durante el tratamiento**

Dependiendo de la edad, podemos establecer distintos niveles de controles ya que también estarán relacionados con el riesgo.

- *20 años hasta los 35 años.*  
Si no presentan patología ni antecedentes, deberá llevarse a cabo una evaluación anual, con exploración clínica, exploración ginecológica y analítica.
- *Entre 20 y 35 años con patología asociada o en mujeres 35 años.*  
Valoración cada seis meses con la misma sistemática añadiendo los controles que en cada caso particular se considere adecuado.

Siempre que la mujer acuda a una visita programada los profesionales sanitarios deben incorporar las estrategias de promoción de la salud que le impliquen en las actividades preventivas mínimas.

No se ha encontrado estudios específicos sobre el tema. A través de la opinión de los expertos participantes en esta CDC y del debate generado en la misma, se recomienda realizar los siguientes controles en una mujer en tratamiento con AHO:

### Controles Recomendables

#### *Mujer que toma AHO < 35 años*

- Primer control a los 3-6 meses:
  - Valorar efectos secundarios.
  - Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.
  - Información sanitaria fomentando autocuidados. Medida de TA.
  
- Anualmente:
  - Actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
  - Medida de TA y peso.
  - Valoración de hábitos sexuales.
  
- Cada 3-5 años:
  - Control analítico: colesterol total, HDL, TG y glucosa.
  - Palpación abdominal.
  - Exploración pélvica y citología.

#### *Mujer que toma AHO > 35 años*

- Primer control a los 3-6 meses:
  - Valorar efectos secundarios.
  - Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.

- Información sanitaria fomentando autocuidados.
  - Medida de TA.
- Anualmente:
- Actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
  - Medida de TA.
  - Valoración de hábitos sexuales.
  - Control analítico: colesterol total, HDL, TG y glucosa.
  - Suspender tratamiento si tabaquismo.
- Cada 3 años:
- Palpación abdominal.
  - Exploración pélvica y citología.
- Es recomendable realizar una primera mamografía a los 40 años sobre todo si:
- Existen antecedentes familiares en primer grado.
  - Son mujeres que iniciaron la toma antes de los 20 años y por un período de más de 5 años en esta etapa.

### **Descansos**

La evidencia científica disponible no justifica la realización de descansos durante la toma de AHO.

# Cuar ta pr egunta

## ¿CÓMO ACTUAR ANTE LAS EVENTUALIDADES DURANTE EL USO DE UN AHO?

### **AHO enfermedad cardiovascular**

Evidencia científica

Ponencia del experto. Control del ciclo y olvidos

Evidencia científica

Ponencia del experto. Interacciones medicamentosas y AHO

### RECOMENDACIONES FINALES

## **EVENTUALIDADES DURANTE EL USO DE AHO**

### **Control del ciclo**

*Resumen: Con respecto al control del ciclo y en relación a los nuevos contraceptivos orales de bajas dosis de estrógenos y nuevas progestero - nas, la calidad de evidencia encontrada ha sido buena, proveniente de ensayos clínicos controlados de muestra pequeña y de duración corta, de no más de un año. La efectividad en la prevención del embarazo es buena, si bien se ha informado de algunos embarazos atribuidos al olvido de la toma. La tasa de efectos duraderos es baja.*

Han sido evaluadas la eficacia de contraceptivos orales combinados tanto fórmulas trifásicas como monofásicas, para la prevención del embarazo, así como sus efectos sobre el control del ciclo, tanto en ensayos clínicos randomizados y controlados como en no randomizados, pero el período de los estudios no sobrepasa el año de duración y las muestras son pequeñas. Todas las preparaciones de AHOs estudiados contenían EE de baja dosis (20 µg-30 µg-35 µg en monofásicos y de 40 µg en algún trifásico), salvo en el estudio de Behilovic (1987) donde compararon dos monofásicos y uno de ellos contenía 50 µg de mestranol.

### **Eficacia**

En todos los ensayos clínicos revisados la tasa de embarazo por fallo en el método ha sido muy baja (1 o 2 casos con Índice de Pearl que oscila entre 0,08-0,23, en el estudio de Akerhund de 1993 encontramos un Índice de Pearl de 0,41), también se ha dado algún caso por olvido de la píldora o fallo en el uso, pero en general la eficacia en la prevención del embarazo ha sido buena, con un nivel de calidad de evidencia bueno.

## ***Aceptabilidad y seguridad***

Los efectos adversos más comunes han sido la cefalea y la tensión mamaria, aunque en todos los estudios los porcentajes han sido muy bajos (entre un 2 %-5%), al comentar el tratamiento y son causa muchas veces de la interrupción del tratamiento y de insatisfacción. El resto de efectos secundarios como náuseas, mareos, dolor abdominal, depresión, varices, disminución de la libido, diarrea apenas han aparecido.

El peso ha permanecido constante durante todos los ciclos de tratamiento, salvo en tres estudios (Affinito, 1993; Renier, 1991, y Akerhund, 1993) donde aumentó 0,5-0,3 y 0,5 kg respectivamente con relación al pretratamiento.

No hubo cambios, salvo en un estudio (Akerhund, 1993) en cuanto a presión sanguínea donde disminuyó 1 mmHg en grupo de tratamiento pero sin diferencias significativas entre ambos.

En cuanto a los problemas menstruales: como el sangrado intermenstrual, manchado, sangrado abundante, que también han sido alguna vez motivo de abandono (Moreno, 1987), en la mayoría de los estudios se ha visto que aumenta en los primeros ciclos con tendencia a disminuir según avanza el tratamiento, lo mismo que la duración y cantidad del sangrado. En dos estudios, uno de Masson (1993) y otro de Garza-Flores (1992) se encontró que la noretindrona produce más sangrados e incluso de mayor duración que otros AHO.

La dismenorrea anterior al tratamiento ha disminuido con el tratamiento como muestran varios estudios (Walling, 1992; Gaunhier, 1992; Weber-Diehl, 1992, y Brill, 1991). En todos los estudios se ha mostrado una alta aceptabilidad por parte de las usuarias con una baja tasa de efectos adversos y un buen control del ciclo sobre todo con los combinados de Gestodene, como se indica en varios de los ensayos clínicos (Kirkman, 1994; Endrikat, 1995; Grupo de estudio Latino Americano, 1994; Weber-Diehl, 1993, y 1992; Affinito, 1993; Fitzgerald, 1994; Brill, 1991; Renier, 1991; Düsterberg, 1996, y Kornaat, 1992).

En un ensayo clínico Rosenberg (1996) mostró que el fumar afecta adversamente al control del ciclo, dando unos riesgos relativos en lo que respecta al sangrado de 1,3 y 1,86 en el ciclo 1 y 6 respectivamente. Además, el aumento de cigarrillos en más de 16 al día incrementa más el riesgo de sangrado.

## ***Impacto sobre el metabolismo androgénico***

Cuatro de los ensayos clínicos de Wiegatz (1995), Kuhl (1995), Refn (1990) y Volpe (1994) han evaluado el efecto de los AHO sobre los pará-

metros androgénicos y las proteínas transportadoras en suero y todos han mostrado una supresión de los niveles de andrógenos (androstendiona, testosterona libre, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, etc.) con aumento de las proteínas transportadoras (proteína transportadora de hormonas sexuales, proteína transportadora de corticosteroides...).

Teichman (1995) en su estudio vio que la disminución de la dosis de etinil estradiol de 30  $\mu\text{g}$  a 20  $\mu\text{g}$  se asociaba con un aumento significativo del tamaño folicular con una  $p < 0,001$ .

## Control del ciclo y olvidos

Dr. EZEQUIEL PÉREZ CAMPOS

Respondiendo a la pregunta de qué pauta adoptar ante las eventualidades surgidas en la toma de un anticonceptivo hormonal oral (AHO), nos vamos a referir al control del ciclo y los olvidos de la toma.

Respecto al control del ciclo menstrual, la eficacia, los efectos secundarios menores, la continuidad o discontinuidad en la toma de la píldora y el efecto de los olvidos de la misma, el análisis de la literatura realizada por el grupo de revisión bibliográfica y la aplicación de los criterios metodológicos de calidad y fuerza de la evidencia científica, nos aportan los resultados que pasamos a exponer.

Comencemos por decir que de un total de 111 artículos inicialmente seleccionados para el tema de control del ciclo, han sido incluidos 46 estudios en la tabla de niveles de evidencia por el grupo de revisión bibliográfica, de los que se consideran con fuerza de la evidencia buena a regular 41; de ellos 25 con nivel de calidad de evidencia de grado III (correspondientes a estudios controlados y aleatorizados de muestra pequeña) y 16 con nivel de calidad de evidencia de grado IV (correspondientes a ensayos prospectivos controlados no aleatorizados). Los 5 restantes presentan un nivel de calidad de evidencia de grado VIII, lo que supone una pobre fuerza de la evidencia. En general, se trata de un nivel de calidad de evidencia aceptable con la salvedad de que los estudios presentan muestras pequeñas y su duración no sobrepasa el año.

A estos estudios hemos añadido otros trabajos no incluidos en las tablas de calidad de evidencia que aportaban datos requeridos por el tema que hemos considerado de interés citar para completar el mismo.

Si diferenciamos según los temas a tratar, se encuentra un buen número de artículos que hacen referencia a la eficacia, control del

ciclo y aparición de sangrados intermenstruales (sea spotting o sangrado de mayor entidad) así como análisis de la frecuencia de complicaciones menores como náuseas, cefalea, tensión mamaria o mareos. Se trata fundamentalmente de estudios comparativos entre distintos preparados anticonceptivos hormonales orales y especialmente entre los preparados que contienen los gestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel y norgestimato), de más reciente aparición, y los anteriores preparados, o bien comparación de dichos gestágenos entre sí.

Mayor dificultad hemos encontrado en lo que hace referencia a las consecuencias de los olvidos y las recomendaciones a establecer ante los mismos; los artículos son escasos y su fuerza de evidencia es regular o pobre (nivel de calidad de evidencia entre V y VIII).

Tras la introducción pasamos a analizar las evidencias respecto a la *eficacia* de los AHO. Con buena fuerza de la evidencia en todos los estudios analizados, encontramos un alto grado de eficacia, como ya es sabido, en todos los preparados. Existen muy pocos casos de gestaciones en las amplias series estudiadas, sea cual fuere la composición y dosis de los preparados utilizados. Además, en la mayoría de las gestaciones halladas existía un "mal uso" por parte de la mujer usuaria del método, en el sentido de olvidos de comprimidos o mala cumplimentación de la AHO. El Índice de Pearl (IP), contando con estas eventualidades, se encuentra entre el 0,08 y 0,23, a excepción de un estudio de Akerlund de 1993 que indica un IP de 0,4 por fallo del método en una comparación entre dos preparados de 150 mg de desogestrel con 30 o 20 mg de etinilestradiol (EE).

Los preparados con 20 mg de EE no muestran una eficacia menor en la prevención del embarazo, si bien existe un trabajo de Teichman de 1995 en el que se observaba un significativo mayor diámetro alcanzado en los folículos ováricos cuando la dosis de EE disminuía a 20 mg, teniendo en cuenta la pequeña actividad ovárica sin ovulación que puede ser observada durante el uso de AHO, señalada en un estudio de Crosignani de 1996.

Encontramos un buen número de estudios, muchos de ellos controlados y aleatorizados, donde se señala la presencia de *sangrado intermenstrual*, ya sea en forma de spotting o de sangrado

de mayor intensidad (metrorragia), en el curso de la toma correcta de AHO y una vez descartado como causa los olvidos en la misma o patologías intercurrentes. Los porcentajes de aparición de sangrado varían mucho en los diferentes trabajos pero son, por lo general, bajos, con una media de un 15% a 20%. Por otro lado, tienen una clara tendencia a disminuir cuando aumenta el número de ciclos discurridos con AHO mantenida.

Muchos de los trabajos realizan comparaciones al respecto entre preparados conteniendo progestágenos de primera generación como noretisterona y, sobre todo, noretindrona, con levonorgestrel (LNG) o con progestágenos de tercera generación. Las comparaciones son favorables para el LNG y los gestágenos de tercera generación y francamente desfavorables para noretisterona y noretindrona, cuya alta incidencia de sangrado intermenstrual los hace poco aceptables para las pacientes. En nuestro país no existe ningún preparado de AHO con dichos gestágenos.

Al establecer comparación entre los gestágenos de tercera generación entre sí, varios autores señalan un mejor control con gestodeno que con desogestrel o norgestimato, si bien a éstos se les atribuye un buen control del ciclo al estudiarlos aisladamente y las diferencias entre los gestágenos de tercera generación aparecen muchas veces como no significativas. También el LNG estudiado aisladamente se revela como asociado a un buen control del ciclo.

En un estudio de Can del año 1993 que compara un preparado monofásico con desogestrel con un trifásico con dicho progestágeno, se encuentra menor tasa de sangrado intermenstrual con el trifásico, aunque las diferencias no son significativas. En el mismo sentido, Danson en el mismo año compara tri y momofásico con LNG encontrando diferencias en el sangrado favorables al trifásico.

Cuando hablamos de la dosis de EE, que es el estrógeno de la inmensa mayoría de los estudios aportados, señalar únicamente la mayor incidencia de sangrado, sobre todo en los ciclos iniciales, con dosis de 20 mg y la mayor cantidad de ciclos necesarios para conseguir el control. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con buen control del ciclo con dosis de 20 mg de EE no ven razón alguna para aumentar la dosis. Podríamos concluir que, dado que permite un buen control en un porcentaje importante de mujeres, puede ser un buen preparado de inicio. Akerlund en 1993 aporta

una interesante experiencia al respecto en un estudio de nivel de calidad de evidencia III, controlado, multicéntrico y randomizado.

Siguiendo el tema del control del ciclo nos referiremos a la amenorrea o carencia de hemorragia por privación. Dicha alteración del ciclo es comunicada como poco frecuente en algunos trabajos. Dunson en 1993, comparando norgestrel con noretindrona encuentra una tasa de amenorrea del 20% con noretindrona frente a tan sólo un 3% con norgestrel. La media de amenorrea en al menos un ciclo es de 1% a 2% de las consumidoras de AHO.

Los abandonos del método se analizan a partir de la aparición de sangrado intermenstrual y amenorrea, que ya hemos visto, y de otros *efectos secundarios no deseados*. Observamos en este sentido referencias a cefaleas, náuseas, tensión mamaria, mareos, dismenorrea, nerviosismo, complicaciones varicosas, variación en los flujos vaginales, depresión, migraña e hinchazón abdominal. De toda esta amplia relación encontrada en la revisión de todos los artículos, los efectos adversos que aparecen con más frecuencia y que provocan en ocasiones discontinuidad en el método, son la cefalea y la tensión mamaria con un porcentaje de aparición entre el 2% y el 5% al comenzar el tratamiento; le siguen en frecuencia de publicación las náuseas con porcentajes menores de aparición.

La dismenorrea previa al tratamiento disminuye con el mismo según señalaron Bill en 1991 y Walling, Gaunhier y Weber-Diehl en el 1992.

No ha habido manifestaciones de modificaciones importantes en el peso en los estudios analizados, en los que predominan las dosificaciones y composiciones hormonales usadas actualmente. Únicamente Renier en el 1991 y Affinito y Akerlund en 1993 señalan un incremento de peso respecto al pretratamiento de entre 0,3 a 0,5 kg con utilización de preparados con gestodeno, norgestimatato y desogestrel durante un período entre 6 meses y un año. Con LNG apunta Cotinho en 1993 un aumento de 0,9 kg a los 6 meses y 1,5 kg al año, con significación estadística.

La presión sanguínea no ha sido comunicada con variaciones significativas en ninguno de los trabajos analizados.

En cuanto a la vía de administración ha sido casi únicamente la oral, pero señalamos la existencia de un estudio (Cotinho, 1993) que compara la utilización de la vía oral y vaginal en forma de

ensayo clínico randomizado, comparativo y multicéntrico durante 12 meses. El preparado utilizado contenía 250 mg de LNG y 50 mg de EE. No aparecieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la eficacia ni complicaciones. Existía un significativo aumento del peso por vía oral que antes señalamos y un aumento de flujos vaginales en la vía vaginal.

De interés también es destacar el ensayo clínico de Rosenberg en 1996 en referencia al efecto del tabaco en el control del ciclo, con aparición más frecuente de spotting o hemorragia entre las fumadoras. En el sexto ciclo, las mujeres que fuman 16 o más cigarrillos tienen casi tres veces más posibilidad de sangrado intermenstrual que las no fumadoras, posiblemente por incremento en el catabolismo estrogénico, existiendo por tanto la posibilidad de que la eficacia contraceptiva se vea perjudicada. El riesgo relativo de sangrado en las fumadoras es de 1,3 en el primer ciclo y de 1,86 en el sexto ciclo respecto a las no fumadoras.

El tema de los olvidos o, mejor, de los consejos de actuación a las usuarias cuando se produce el olvido en la toma de uno o más comprimidos, presenta pocos estudios en la literatura. En la revisión de los trabajos clasificados en las tablas según su nivel de calidad de evidencia no encontramos ningún estudio en referencia a las pautas de actuación en caso de olvido. Únicamente existen referencias a la disminución de la eficacia anticonceptiva de los preparados cuando se producen olvidos en toma de uno o más comprimidos.

En la relación de bibliografía remitida por el grupo de revisión bibliográfica respecto al tema que nos compete, encontramos dos trabajos que se centran en el uso incorrecto del método.

Realizar adecuados estudios clínicos controlados y randomizados para el estudio de los olvidos resulta dificultoso por las posibles consecuencias derivadas en forma de embarazos no deseados. Por esta razón los niveles de calidad y fuerza de la evidencia son pequeños, pues se basan en observaciones retrospectivas de lo sucedido en caso de omisión de comprimidos y en conclusiones extraídas del mecanismo de actuación de los AHO.

En un estudio de Hanson de 1987 con un preparado de LNG y EE se encontró un 9% de ciclos (que suponía 416 ciclos) en los que uno o más comprimidos se olvidaron, sucediendo tan sólo

una gestación en un ciclo en que el olvido fue de cuatro comprimidos.

Korver, en 1995, se plantea los consejos a dar a las usuarias que olvidan la toma de algún comprimido del AHO. Concluye que existen pocos datos que nos permitan asesorar sin ambigüedades los márgenes de eficacia. La falta de conocimientos contribuye a la existencia de diversas visiones de cómo advertir a la población general acerca de los olvidos en la toma de comprimidos. El autor llega a la conclusión de que no es el número de comprimidos olvidados sino el tiempo ("timing") del intervalo libre de píldora el que determinara el impacto del incumplimiento; siempre que el intervalo no supere los 7 días (habitual en la toma de la píldora), la eficacia no se alterará. De ahí que los olvidos más peligrosos sean en los primeros o últimos comprimidos, por añadirse este tiempo a los 7 días libres de toma pautados. Como conclusión adicional señala que acortando dicho intervalo a 5 o 6 días podría aumentarse sustancialmente la eficacia de la píldora.

En cuanto a las posibles causas de la toma incorrecta o abandono, Rosenberg en 1995 señala los indicadores de riesgo para la toma incorrecta de la píldora y su abandono. El escaso cumplimiento se asocia a falta de rutina establecida en la toma de la píldora (RR = 3,3), fallo de lectura o entendimiento de los prospectos que acompañan la píldora (RR = 2,1), falta de adecuada información por el prescriptor (RR = 1,4) y aparición de efectos secundarios como hirsutismo, náusea, sangrado o tensión mamaria (RR entre 1,2 y 2,1). Las mujeres con poca conciencia de uso olvidan uno o más comprimidos con facilidad, teniendo casi tres veces más probabilidad de experimentar una gestación no deseada que las que tienen adecuada conciencia de uso.

Respecto a los problemas derivados del inicio tardío de un nuevo envase de AHO por el posible escape ovulatorio, diversos autores indican la conveniencia de acortar el período intercíclico. Notelovitz en 1995 recoge las sugerencias del régimen de "inicio en domingo" ("sunday start") para evitar eventualidades inesperadas.

Al revisar manuales y tratados sobre AHO encontramos recomendaciones por los autores respecto a la pauta a seguir en caso de olvido de uno o más comprimidos para evitar la gestación. Casi

siempre hacen referencia a suplementación anticonceptiva con otro método (químico o de barrera) o abstinencia coital y varían según el número de comprimidos olvidados, el tiempo pasado desde el olvido y el momento del ciclo.

Korver, en una revisión amplia del tema en 1995 ya citada anteriormente, tras atender a los fundamentos fisiológicos, afirma que son necesarios más de 7 días de liberación de los AHO a la hipófisis y ovarios para poder producir un óvulo fertilizable. Por otra parte cifra en 7 comprimidos el número necesario para volver quiescente al ovario tras una interrupción pautada o por olvido; la ovulación es un raro evento en la semana posterior al cese de la píldora incluso si sólo se ha tomado durante 7 días. Por tanto, un olvido de hasta 7 días en mitad del ciclo puede ser considerado análogo al intervalo normal libre de la píldora.

Las recomendaciones a las que antes aludíamos van en el sentido de, cuando hay una omisión en la toma, añadir otro método anticonceptivo hasta el final del ciclo, bien 7 días o 14 días. De acuerdo a las consideraciones de Korver en su análisis, la propuesta que él establece y que parece más sensata sería:

1. Olvido de menos de 12 horas: tomar la píldora inmediatamente y seguir la pauta normal.
2. Olvido mayor de 12 horas:
  - a) En la primera semana: si ha habido coito realizar intercepción. Si no lo ha habido basta con tomar la última píldora olvidada, seguir la toma y realizar protección 7 días.
  - b) En la segunda semana: tomar la última píldora olvidada y continuar la toma, recomendando anticoncepción suplementaria si el olvido supera las 4 píldoras.
  - c) En la tercera semana: existen dos opciones, bien tomar la última píldora olvidada, seguir hasta el final y reiniciar otro envase sin descanso, o bien interrumpir la toma hasta un total de 7 días y reiniciar un nuevo envase.

Esta pauta parece sensata a la luz de los conocimientos analizados para asegurar la eficacia anticonceptiva.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

*Resumen: Las interacciones farmacológicas entre los AHO y otros compuestos pueden ser de dos tipos: 1. El medicamento puede disminuir la efectividad del AHO y producir un adelanto del sangrado e incluso embarazo. En algunos casos la actividad del AHO puede verse aumentada. 2. El AHO interfiere con el metabolismo o la actividad de otros compuestos incrementando o disminuyendo su efecto.*

*La evidencia encontrada en el caso de la interacción con antibióticos procede de 3 estudios recientes de nivel probatorio medio (Neely, 1991; Weemerling, 1995, y Back, 1991) y de los estudios referenciados en las revisiones consultadas de nivel probatorio bajo (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995; Gibson, 1994; Pyle, 1993, y Back, 1990). En ellos observan una gran variabilidad en los resultados obtenidos respecto a los niveles sanguíneos de los AHO estudiados.*

*En cuanto a la interacción anticonvulsivantes y AHO la información recogida procede de 3 estudios recientes, de nivel probatorio medio-bajo, realizados en mujeres voluntarias, de muestra pequeña (Saano, 1991; Klosterkov, 1992; Crawford, 1990) que estudian los niveles de esteroides en sangre en mujeres tomando anticonvulsivantes y AHO y observan una disminución de dichos niveles cuando se está tomando el anticonvulsivante. Existen además varios estudios de nivel bajo referenciados por Shenfield que establecen un aumento del número de problemas relacionados con el ciclo en mujeres en tratamiento con anticonvulsivantes y tomando AHO.*

*La información disponible del resto de las interacciones es de nivel bajo, la mayoría procede de revisiones de casos recogidos en las revisiones citadas (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995; Gibson, 1994; Pyle, 1993, y Back, 1990.)*

#### **1. Interacciones en las que las concentraciones de AHO o su eficacia es reducida por otros medicamentos**

Hoy en día puede ser frecuente que muchas usuarias de AHO estén tomando, o puedan tener que tomar, algún fármaco de manera

concomitante con los AHO, ya sea de forma crónica (epilepsia, artritis, etc.), o de forma puntual (antibioterapia).

Si un AHO es menos efectivo el resultado final puede ser desde un adelanto del sangrado, que puede inducir ansiedad y falta de confianza en el método, a un embarazo, en una persona que está tomando medidas para impedirlo (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995; Gibson, 1994; Pyle, 1993, y Back, 1990).

### 1.1. Antibioterapia

Los estudios encontrados son de nivel medio bajo. Tres estudios recientes (Neely, 1991; Weemerling, 1995, y Back, 1991) de muestra baja, miden los niveles de esteroides antes y después de recibir el tratamiento antibiótico de prueba (doxiciclina, diritromicina y una temafloxacin, una quinolona). Neely (1991) observaba una gran variabilidad intra e inter sujeto en los niveles de etinilestradiol (EE). Weemerling (1995) encontró un descenso de un 7,6% de los niveles de EE, aunque ninguna de las mujeres estudiadas cumplía los criterios de ovulación establecidos por el autor. Back (1991) no encuentra diferencias significativas entre las dos niveles de esteroides medidos antes y durante el tratamiento con temafloxacin.

Las revisiones de Shenfield (1993 y 1991), Weisberg (1995), Gibson (1994), Pyle (1993) y Back (1990) se clasificarían en un nivel probatorio bajo.

Gibson (1994) cita el estudio de Guillebaud (1984) en el que se dice que la tasa de fallo de los AHO durante un año es razonable esperar un embarazo). Para los AHO que contienen sólo progesterona la tasa sería de entre 0,5 a 4 por cada 100 usuarias año. El mismo autor cita el estudio de Back (1988) en el que se encontraba que en el período 1968-1984 se informó de un total de 63 embarazos en personas que estaban tomando antibióticos y AHO de manera concomitante. De ellas 44 (70%) estaban tomando penicilinas o tetraciclinas. El autor concluye que se deben tomar casi las mismas precauciones cuando se toman antibióticos de amplio espectro que cuando se olvida alguna toma. La Family Planing Association (FPA) británica aconseja que cuando se está tomando AHO y se deben tomar antibióticos durante 7 días, si éstos son cercanos al fin del pack de medicación el siguiente envase debe comenzarse inmediatamente, sin pausa alguna. Si el tratamiento excede de 2 semanas es posible que las resistencias antibióticas surgidas hagan innecesarias otras precauciones. El uso de otras medidas contraceptivas como el condón deben de considerarse en todos estos casos.

Respecto a la interacción AHO rifampicina, Shenfield (1993) cita los estudios de Bholt (1977) en el que se observaba una disminución de los

niveles de EE tras 6 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina. La muestra era de sólo 5 pacientes. Shenfield cita además el estudio de Reimers (1974) en el que se observaron 5 embarazos en 88 mujeres que estaban tomando rifampicina, 68 de las cuales sufrieron un adelanto del sangrado.

Van Dijek (1985), citado por Shenfield (1993), dice que también la griseofulvina interfiere en la eficacia de los AHO.

Shenfield (1993) comenta que el cotrimoxazol aumenta los niveles de etinilestradiol.

## 1.2. Anticonvulsivantes

Saano (1995), en un ensayo clínico de asignación aleatoria al grupo de tratamiento, y Klosterskov (1992), en un ensayo experimental en el que compara el mismo grupo de sujetos con y sin tratamiento concomitante, estudian la posible interacción entre 2 anticonvulsivantes usados en el tratamiento de la epilepsia. En ambos se observa un descenso en los niveles sanguíneos del AHO estudiado (42% en el estudio de Saano). Concluyen que los AHO se deben usar con precaución en pacientes con estos tratamientos. Crawford, en un estudio experimental de muestra pequeña observaba que la fenitoína disminuía el área bajo la curva de EE de  $806 \pm 50$  a  $411 \pm 132$  ng/ml/h y la de levonorgestrel de  $33,6 \pm 7,8$  a  $19,5 \pm 3,8$  ng/ml/h. La carbamacepina disminuía el área bajo la curva de etinilestradiol de  $1.163 \pm 466$  a  $672 \pm 211$  pg/ml/h y la de levonorgestrel de  $22,9 \pm 9,4$  a  $13,8 \pm 5,8$  ng/ml/h. El autor comenta que los pacientes tomando estos anticonvulsivantes pueden necesitar incrementar la dosis de EE para conseguir el efecto anticonceptivo buscado. La evidencia aportada por estos estudios es de nivel medio.

Shenfield (1993) cita a Back (1984) que informó de disminuciones en la concentración de hormonas en sangre. Además, el mismo Back (1988) observó 43 embarazos en usuarias de AHO tomando anticonvulsivantes. Diamont (1985), citado por Shenfield (1993), en un estudio transversal retrospectivo informa de un 65% de problemas en el grupo que toma anticonvulsivantes y AHO y del 9% en el grupo que sólo toma AHO o anticonvulsivantes.

Todos los autores (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995, y Back, 1990), coinciden al informar sobre los mecanismos de la interacción.

Shenfield (1993, 1991) dice que el EE es conjugado con sulfato en la pared del intestino delgado. En pacientes con enfermedad celiaca esta sulfatación está en cierta manera dificultada. El EE libre restante es transportado por la vena porta hacia el hígado donde es hidroxilado o conjugado con ácido glucurónico. En la eliminación del OH-EE participa el cito-

cromo P450 IIIA4. Los glucurónidos se excretan por la bilis y pasan al duodeno para eliminarse por heces. En el caso del EE existe un cierto grado de recirculación enterohepática.

### **1.3. Drogas psicoactivas**

Shenfield (1993 y 1991), Weisberg, (1995), y Back, (1990)- Recogen información acerca de la interacción AHO y drogas psicoactivas. Un estudio de prevalencia de problemas de sangrado en mujeres que tomaban AHO y sedantes citado por Shenfield (1993) (Somos 1990) sugiere que el sangrado es más frecuente en mujeres que tomen meprobamato o clordiacepoxido que en las que no lo toman.

### **1.4. Otros medicamentos**

Sólo disponemos de la información recogida por Shenfield (1993 y 1991), Weisberg, (1995), y Back, (1990), y acerca de los antiácidos y purgantes y su influencia en la absorción intestinal de AHO.

## **2. Interacciones en las que las concentraciones de AHO o su eficacia es aumentada por otros medicamentos**

Este segundo tipo de situaciones descrito por Shenfield (1993 y 1991), Weisberg (1995), y Back (1990) suele dar como resultado el aumentar la eficacia del AHO.

Tres estudios citados por Shenfield (1993) analizan las interacciones entre AHO y otros compuestos. Back (1981) y Morris (1981) encuentran un aumento en los niveles de etinilestradiol en mujeres que tomaban preparados con vitamina C. Rogers (1987) encontró un efecto similar en usuarias de paracetamol.

### **2.2. Incremento del nivel en plasma de otros medicamentos**

Los AHO pueden incrementar los niveles en plasma de otros medicamentos. En las revisiones citadas aparece citado el efecto de los AHO sobre las benzodiazepinas (Shenfield, 1993 y 1991), y otros fármacos (alprazolam, aminopirina, cafeína, teofilina corticosteroides, ciclosporinas, diazepam, imipramina, metoprolol, nitrazepam, oxprenolol, propranolol, vitamina A, teofilinas, tirazolan, vitamina D).

### ***2.3. Disminución del nivel en plasma de otros medicamentos causados por AHO***

Sin embargo, en el caso de otros como el lorazepam, la morfina, el oxazepam y el temazepam ocurre una disminución de los niveles de los mismos en plasma por inducción de la glucuronidación (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, (1995), y Back (1991). De nuevo la fuerza de la evidencia recogida es de nivel bajo.

## Interacciones medicamentosas y AHO

DR. JOSÉ LUIS DOVAL CONDE

Los primeros datos documentados sobre interacción farmacológica entre AHO y medicamentos fue realizada en 1971 por Reimers y Jezek, quienes observaron un aumento de sangrado intermenstrual en mujeres que tomaban, AHO y rifampicina y otros tuberculostáticos.

La interacción medicamentosa puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, sobre todo al disminuir la dosis de estrógeno y también es posible la reducción de la eficacia e incluso el aumento de la toxicidad de los medicamentos que se tomen al mismo tiempo que los AHO (Back, 1990).

### Mecanismos de interacción

Los mecanismos pueden ser en su *farmacocinética* o en su *farmacodinámica*.

### Interacciones

#### 1. Farmacocinéticas

Pueden ser a nivel de mecanismos de absorción, distribución del metabolismo o excreción del fármacol.

##### 1.1. Reducción de la absorción o reabsorción

La reducción puede ser a través de aumentar la *motilidad gastrointestinal* por modificación de la flora bacteriana.

Otro mecanismo puede ser por alteración de la circulación enterohepática. Se han descrito medicamentos que pueden inhibir la sulfatación (intestinal) o en la conjugación hepática. En este sentido antibióticos que alteren la flora intestinal van a impedir la desconjugación de los esteroides, aumentando y acelerando su excreción fecal (Sheffield 1993).

### **1.2. Inducción enzimática**

A través del aumento de la *actividad* de las enzimas microsomaes. Fundamentalmente de citocromo P-450 hepático, esto acelera la metabolización hepática de los esteroides, disminuyendo el área bajo *curva*.

Como ejemplo algunos anticonvulsivantes como barbitúricos, carbamazepina y antibióticos como la rifampicina (Breckenridge, 1987).

### **1.3. Inhibición enzimática**

Se puede producir una inhibición directa sobre el sistema enzimático, lo cual reduce el metabolismo de los medicamentos.

Entre los fármacos capaces de reducir la actividad de citocromo P-450 se encuentran algunos antibióticos como cotrimoxazol, inhibidores de la monoaminoxidasa y la cimetidina.

Estas interacciones pueden provocar en algunas mujeres pre-dispuestas efectos secundarios como enfermedad tromboembólica, hipertensión o diabetes, la trascendencia clínica no debe sobrevalorarse.

Asimismo se ha observado que el componente estrogénico de los AHO puede ser el responsable de la inhibición de la oxidación de algunos fármacos.

### **1.4. Unión con proteínas de transporte plasmático**

Se ha descrito que la capacidad de unión de las SHBG se incrementa significativamente en las mujeres que toman fármacos con

capacidad de inducción enzimática como la rifampicina y ciertos anticonvulsivantes (Víctor y cols., 1977) situaciones similares se han descrito por la interacción entre AHO y corticoides y la tiroxina.

La trascendencia clínica no está bien establecida.

## 2. Farmacodinámicas

Se definen como el efecto directo de un determinado fármaco en la acción molecular, celular o fisiológica del otro.

### 2.1. Sinergismo

2.1.1. Incremento del efecto fisiológico.

2.1.2. Incremento de los efectos secundarios.

### 2.2. Antagonismo

2.2.1. Disminución del efecto fisiológico.

2.2.2. Reducción de los efectos secundarios.

Como resumen del mecanismo de interacción de AHO y fármacos se pueden agrupar en 3 apartados:

I. *Fármacos* que disminuyen los niveles de AHO:

A) *Inductores enzimáticos.*

B) Los que interfieren en la circulación *enterohepática.*

II. *Fármacos* que aumentan los niveles de AHO:

— Por *inhibición enzimática.*

— Por *aumento de la absorción.*

III. Los AHO que interfieren en el metabolismo de otros fármacos:

— A través de que los estrógenos son inhibidores de las enzimas microsomiales hepáticas.

— Los AHO pueden inducir la glucuroconjugación hepática.

La interacción I pueden disminuir la efectividad del AHO y producir sangrado e incluso embarazo.

La interacción II puede aumentar la actividad del AHO.

La interacción III puede aumentar o disminuir el efecto de los medicamentos.

Después de este recuerdo de la fisiología de las interacciones medicamentosas entraremos en el tema de las evidencias de interacciones entre fármacos y AHO, así como de sus consecuencias clínicas.

### ***3. Interacciones en las que la concentración AHO o su eficacia es reducida por otros medicamentos***

Si como consecuencia de la interacción un AHO es menos eficaz, el resultado final puede ser un sangrado irregular que puede condicionar ansiedad, falta de confianza en el método o un embarazo no deseado.

#### **3.1. Antibioterapia**

Los estudios encontrados son de nivel medio bajo. Tres estudios recientes (Neely, 1991; Weemerling, 1995, y Back, 1991) de muestra baja, miden los niveles de esteroides antes y después de recibir el tratamiento antibiótico de prueba (doxiciclina, diritromicina y una temofloxacina, una quinolona). Neely (1991) observaba una gran variabilidad intra e inter sujeto en los niveles de etinilestradiol. Weemerling (1995) encontró un descenso de un 7,6% de los niveles de etinilestradiol, aunque ninguna de las mujeres estudiadas cumplía los criterios de ovulación establecidos por el autor. Back (1991) no encuentra diferencias significativas entre los dos niveles de esteroides medidos antes y durante el tratamiento con temofloxacina.

Las revisiones de Shenfield (1993 y 1991), Weisberg (1995), Gibson (1994) Pyle (1993) y Back (1990) se clasificarían en un nivel probatorio bajo.

Gibson (1994) cita el estudio de Guillebaud (1984) en el que se dice que la tasa de fallo de los AHO combinados oscila entre 0,1 y

1 embarazos por cada 100 usuarias-año (si 100 usuarias usan AHO durante un año es razonable esperar 1 embarazo). Para los AHO que contienen sólo progesterona la tasa sería de entre 0,5 y 4 por cada 100 usuarias año. El mismo autor cita el estudio de Back (1988) en el que se encontraba que en el período 1968-1984 se informó de un total de 63 embarazos en personas que estaban tomando antibióticos y AHO de manera concomitante, de ellas 44 (70%) estaban tomando penicilinas o tetraciclinas.

El fallo de la eficacia anticonceptiva en caso de administración simultánea de AHO y determinados antibióticos será el resultado de la coincidencia de varios factores que alteran la *circulación enterohepática* del *etinilestradiol*:

- A) Incremento del metabolismo de pared intestinal con disminución de la biodisponibilidad del etinilestradiol.
- B) Existencia de una flora bacteriana intestinal incapaz de hidrolizar adecuadamente los conjugados de etinilestradiol.
- C) Existencia de una placa bacteriana intestinal sensible al antibiótico prescrito.

Solo en algunos individuos se produce la concurrencia de estos factores.

*La Family Planing Association* (FPA) británica aconseja que cuando se está tomando AHO y se deben tomar antibióticos durante 7 días, si éstos son cercanos al pack de medicación el siguiente envase debe comenzarse inmediatamente, sin pausa. Si el tratamiento antibiótico excede de 2 semanas, es posible que las resistencias antibióticas surgidas hagan innecesarias otras precauciones. El uso de otras medidas contraceptivas como el condón deben ser recomendadas durante la toma del antibiótico y hasta 7 días después.

### **La rifampicina**

Respecto a la interacción AHO y rifampicina, Shenfiel (1993) cita los estudios de Bholt (1977) en el que se observa una disminución de los niveles de etinilestradiol tras 6 días de tratamiento con 600 mg de

rifampicina, la muestra era de sólo 5 pacientes Shenfield cita además el estudio de Reimers (1974) en el que se observaron 5 embarazos en 88 mujeres que tomaban rifampicina, 68 de las cuales sufrieron un adelanto del sangrado.

Con la rifampicina se ha demostrado el aumento de la actividad folicular (Meyer y cols. 1987) y la disminución de la concentración plasmática de etinilestradiol y novetisterona (Back y cols., 1979, 1980); citados por Geuters (1993).

El mecanismo de acción sería por *inducción enzimática*. En este caso y por períodos largos en caso de no poder usar otra medicación sin propiedades de la inducción enzimática, la contracepción oral estaría contraindicada.

### ***La griseofulvina***

Van Dijek (1985), citado por Shenfield (1993), dice que la griseofulvina interfiere en la eficacia de la AHO por un mecanismo de inducción enzimática.

En tratamiento corto se debe actuar como con la mayoría de antibióticos.

## **3.2. Anticonvulsionantes**

Saano (1995), en un ensayo clínico de asignación aleatoria al grupo de tratamiento, y Klosterkov (1992), en un ensayo experimental en el que compara el mismo grupo de sujetos con y sin tratamiento concomitante, estudian la posible interacción entre los anticonvulsivantes usados en el tratamiento de la epilepsia (felbamato y oxicarbazepina).

En ambos se observa un descenso en los niveles sanguíneos del AHO estudiado (42% en el estudio de Saano). Concluyen que los AHO se deben usar con precaución en pacientes con estos tratamientos. Crawford, en un estudio experimental de muestra pequeña observaba que la fenitoína disminuía el área bajo la curva de etinilestradiol de  $806 \pm 50$  a  $411 \pm 132$  pg/ml/h y la de levonorgestrel de  $33,6 \pm 7,8$  a  $19,5 \pm 3,8$  ng/ml/h. La carbamacepina

disminuía el área bajo la curva de etinilestradiol de  $1.163 \pm 466$  a  $672 \pm 211$  pg/ml/h y la de levonorgestrel de  $22,9 \pm 9,4$  a  $13,8 \pm 5,8$  ng/ml/h. El autor comenta que los pacientes que toman estos anticonvulsivantes pueden necesitar incrementar la dosis de EE para conseguir el efecto anticonceptivo buscado. La evidencia apartada por estos estudios es de nivel medio.

Shenfield (1993) cita a Back (1984) que informó de disminuciones en la concentración de hormonas en sangre, además el mismo Back (1988) observó 43 embarazos en usuarias de AHO tomando anticonvulsivantes, Diamont (1985), citado por Shefield (1993), en un estudio transversal retrospectivo informa de un 65% de problemas en el grupo que toma anticonvulsivantes y AHO y del 9% en el grupo que solo toma AHO o anticonvulsivantes.

Todos los autores (Shenfield 1993 y 1991, Weisberg 1995 y Back 1990) coinciden al informar sobre los mecanismos de la interacción.

Los anticonvulsivantes en los que se ha estudiado la reducción de la eficacia de las AHO son Fenotoina, fenobarbital frimidona y carbamazepina.

El mecanismo de acción es por *inducción enzimática*. Es importante destacar que al retirar esta medicación, que actúa por inducción enzimática, puede mantenerse dicha propiedad por un período de cuatro semanas.

Debería utilizarse un fármaco alternativo sin propiedades de inducción enzimática como el *valproato sódico*, y la *etosuximida* o usar otro método anticonceptivo.

### 3.3. Drogas psicoactivas

Shenfield (1993 y 1991), Weisberg (1995), y Back (1990). Recogen información acerca de la interacción AHO y drogas psicoactivas; un estudio de prevalencia de problemas de sangrado en mujeres que tomaban AHO y sedantes citado por Shenfield (1993) (Somos, 1990) sugiere que el sangrado es más frecuente en mujeres que toman meprobamato o clordiacepoxido que en las que no lo toman.

### 3.4. Otros medicamentos

Disponemos de información recogida por Shenfield (1993, 1991), y Weisberg (1995) y Back 1990 acerca de antiácidos, purgantes y su influencia en la absorción intestinal de AHO.

#### ***Laxantes***

Los mecanismos de interacción son por *disminución de la absorción*. Los llamados *catárticos*, que pueden provocar evacuación *acuosa* en las tres primeras horas (salinas, parafinas), podrán disminuir la absorción, pero no hay datos clínicos relevantes.

Los que actúan preferentemente a nivel de colon (incrementadores de volumen) no interaccionan, pues los esteroides se absorben en la parte proximal del intestino delgado.

No hay evidencia de que se deba modificar la dosis o prescribir medicación alternativa.

#### ***Los antiácidos***

Actúan teóricamente por disminución al de la absorción o de la reabsorción de la hormona esteroidea en intestino delgado. Los esteroides reaccionan con los antiácidos sin disolverse y serían incapaces de atravesar la pared intestinal.

No hay evidencias de que se deba ajustar dosis o prescribir medicación alternativa.

### ***4. Interacciones en que la concentración de AHO o su eficacia es aumentada por otros medicamentos***

Este segundo tipo de situaciones descrito por Shenfield (1993 y 1991), Weisberg (1995) y Back (1990) suele dar como resultado el aumentar la eficacia del AHO.

Tres estudios citados por Shenfield (1993) analizan las interacciones entre AHO y otros compuestos. Back (1981) y Morris (1981) encuentran un aumento en los niveles de etinilestradiol en mujeres

que tomaban preparados con vitamina C. Rogers (1987) encontró un efecto similar en usuarias de paracetamol.

### **Paracetamol**

El mecanismo de acción sería por aumento de absorción al inhibir la conjugación con sulfato del etinilestradiol.

Pero se ha observado un mecanismo de compensación que aumenta la conjugación con Ac. glucorónico, lo que mantendría los niveles plasmáticos de estrógenos libres.

No hay evidencias clínicas de efectos secundarios por la administración conjunta de paracetamol y AHO.

### **Vitamina C**

Se ha demostrado por Back y cols. (1981) un incremento de los niveles de etinilestradiol en personas que tomaban vitamina C y no se demostraron efectos secundarios.

El mecanismo de acción sería por aumento de la absorción por una conjugación incompleta de los sulfatos de etinilestradiol, en la mucosa intestinal, reduciéndose el efecto del primer paso y aumentándose la absorción intestinal.

Una *situación especial* serían los 140 casos descritos en Francia y Bélgica de colestasis hepática por la interacción entre un *macrólido* (*triacetiloleandomicina*) y AHO, que por inducción enzimática provocó una acumulación de esteroides sexuales en el hígado dando lugar a hepatotoxicidad.

El resto de los *macrólidos* no producen complejos inactivos en las enzimas del citocromo P-450.

### **Cotrimoxazol**

Shenfield (1993) comenta que aumenta los niveles de etinilestradiol; al respecto existe un trabajo de Grimmer y cols. (1983) en que demuestra esta elevación. El mecanismo sería por inhibición enzimática del metabolismo oxidativo. No tiene importancia clínica.

## **5. Incremento del nivel en plasma de otros medicamentos causados por AHO**

Los AHO pueden incrementar los niveles en plasma de otros medicamentos. En las revisiones citadas aparece citado el efecto de los AHO sobre las benzodiazepinas (Shenfield 1993, 1991) y otros fármacos (alprazolam, aminopirina, cafeína, teofilina, corticosteroides, ciclosporinas, diazepam, imipramina, metropolol, nitrazepam, oxprenolol, propranolol, vitamina A, teofilinas, tirazolan, vitamina D).

### ***Benzodiazepinas***

Los estudios existentes hacen referencia a interacciones farmacocinéticas aunque no existen evidencias clínicas de que se modifique la eficacia terapéutica.

El mecanismo de interacción sería por la inhibición enzimática en las benzodiazepinas, que se metaboliza por vía oxidativa (diazepam, midazolam, triazolam y alprazolam).

### ***Corticosteroides***

El mecanismo de acción sería por inhibición del citocromo P-450 inhibiendo la metabolización de los corticoides.

Otro mecanismo posible sería porque los AHO produzcan un aumento de los corticoides al modificar (elevando) los niveles de CBG, lo que llevaría a un retraso de la eliminación y una prolongación de su efecto biológico.

Clínicamente no tiene riesgo el uso concomitante de corticoides y AHO.

### ***Antidepresivos***

Se ha observado que su biodisponibilidad aumenta y su aclaramiento plasmático disminuye, en mujeres que toman concomitantemente antidepresivos y AHO, respecto de sujetos control.

El mecanismo sería por inhibición enzimática, inhibiendo el metabolismo oxidativo por el que los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina y nortriptilina) se metabolizan.

No hay evidencia clínica, por el amplio margen terapéutico de estos fármacos, que fuese necesario un ajuste de dosis.

### ***Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, oxprenolol, etc.)***

Los beta-bloqueantes que se oxidan mediante enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450 pueden interactuar con AHO, dado que los estrógenos y gestágenos pueden inhibir dicha vía de metabolización.

Dado el amplio margen terapéutico de estos productos no hay evidencia clínica de necesidad de ajustar dosis.

### ***Vitamina A***

En humanos se han observado niveles elevados de vitamina A en mujeres que toman AHO, respecto de las que no los toman. Estos niveles se encuentran muy por debajo de los considerados tóxicos o teratogénicos (Mooij y cols., 1991).

Su elevación sería secundaria a la elevación de la proteína transportadora de vitamina A y *retinol*.

### ***Ciclosporina***

Se habían descrito casos de hepatotoxicidad por uso concomitante de ciclosporina y AHO; el mecanismo sería por inhibición competitiva a nivel del citocromo P-450.

Estas alteraciones hepáticas serían reversibles al retirar al tratamiento hormonal.

En estudios clínicos bien diseñados no se ha podido demostrar una interacción clara.

Resumen del incremento de los niveles en plasma de medicamentos provocados por AHO; no existe una evidencia clara que exija modificar las dosis del medicamento o prescribir una medicación alternativa.

### **6. Disminución del nivel en plasma de otros medicamentos causados por AHO**

Sin embargo, en el caso de otros como el lorazepam, la morfina, el oxazepam y el temazepam ocurre una disminución de los niveles de los mismos en plasma por inducción de la glucuronidación (Shenfield, 1993, 1991; Weisberg 1995 y Back 1991). De nuevo la fuerza de la evidencia recogida es de nivel bajo.

#### **Morfina**

Se produce un aumento de metabolización por *inducción enzimática* de la vía de conjugación de la *uridinfosoglucuronosiltransferasa*.

No hay referencias clínicas de que las mujeres que toman AHO precisen mayor dosis de morfina.

#### **Benzodiazepinas (lorazepam, oxazepam y temazepam)**

Los AHO pueden acelerar las biotransformaciones por conjugación de la benzodiazepina, incrementando su aclaramiento plasmático y disminuyendo su vida media.

El mecanismo sería por inducción enzimática de las benzodiazepinas que se metaboliza por conjugación.

No hay referencia clínica de la necesidad de modificar dosis o prescribir otros medicamentos.

### **Resumen de las interacciones medicamentosas resumen**

Las interacciones farmacológicas entre los AHO y otros compuestos pueden ser de dos tipos:

1. El medicamento puede disminuir la efectividad del AHO y producir un adelanto del sangrado e incluso embarazo. En algunos casos la actividad del AHO puede verse aumentada.
2. El AHO interfiere con el metabolismo o la actividad de otros compuestos incrementando o disminuyendo su efecto.

La evidencia encontrada en el caso de la interacción con antibióticos procede de 3 estudios recientes de nivel probatorio medio (Neely, 1991; Weemierling, 1995, y Back, 1991) y de los estudios referenciados en las revisiones consultadas de nivel probatorio bajo (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995; Gibson, 1994; Pyle, 1993 y Back, 1990). En ellos observan una gran variabilidad en los resultados obtenidos respecto a los niveles sanguíneos de los AHO estudiados.

En cuanto a la interacción de anticonvulsivantes y AHO la información recogida procede de 3 estudios recientes, de nivel probatorio medio-bajo, realizados en mujeres voluntarias, de muestra pequeña (Saano, 1991; Klosterkov, 1992; Crawford, 1990) que estudian los niveles de esteroides en sangre de mujeres que toman anticonvulsivantes y AHO y observan una disminución de dichos niveles cuando se esta tomando el anticonvulsivante. Existen además varios estudios de nivel bajo referenciados por Shenfield que establecen un aumento del número de problemas relacionados con el ciclo en mujeres en tratamiento con anticonvulsivantes y tomando AHO.

La información disponible del resto de las interacciones es de nivel bajo, la mayoría procede de revisiones de casos recogidos en las revisiones citadas (Shenfield, 1993 y 1991; Weisberg, 1995; Gibson, 1994; Pyle 1993, y Back, 1990).

## Aplicación en la práctica clínica

### Anticonvulsivantes

- Hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamacepina.
- Mec. acción: *inducción enzimática*.
- Nivel evidencia: *media*.
- *Manejo*: A) Usar un fármaco alternativo.  
B) ¿Usar un AHO de dosis alta?  
C) Usar otro método anticonceptivo.

### **Rifampicina**

- Mec. acción: *inducción enzimática*.
- Nivel evidencia: *medio*.
- Manejo:
  - Usar fármaco alternativo si es posible.
  - Período corto de tiempo asociación un método barrera.
  - ¿Usar AHO de dosis alta?
  - Usar otro método anticonceptivo.

### **Antibióticos (penicilina y derivados, tetraciclina)**

- Mec. acción: alteración de círculo enterohepático.
- Nivel evidencia: *medio-bajo*.
- Manejo:
  - Método de barrera durante toma y siete días más.
  - Si coincide con intervalo libre de AHO, iniciar la toma sin descanso. Más de dos semanas de tratamiento no precisa medios de barrera.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Fazio A: Oral contraceptive drug, interactions: Important considerations. *South Med J* 1991; 84:997-1002.
- Geuters TBP, Soorissen EM, Sitsen MA: Compendio de Interacciones Farmacológicas. Con los anticonceptivos orales. The Parthenon Publishing Group. New York 1993. Edit. Española. Organon Española SA 1994.
- Mooji PNM, Thomas CMS, Doesburg WH, Eskes TKAB: Multivitamin supplementation in oral contraceptive users. *Contraception* 1991; 44:277-288.
- Parrilla JJ, Alvarez J, Escarbano MD, Server J, Abad L: Farmacología de los esteroides contraceptivos. En *Avances en contracepción hormonal oral*. Acción Médica 1992; 5:15.
- Sánchez Borrejo R, Coll Capdevila C: Contracepción oral y fármacos: interacciones posibles, en *Cuadernos de Contracepción* año II, n.º 4, 1995; 17:22. Editores Médicos SA.
- Wolfgang Schulz: Anticoncepción hormonal. Aula Médica SA, 1996.

### Efectos secundarios

Los efectos secundarios comunicados con mayor frecuencia, responsables en ocasiones del abandono del método, son las cefaleas y la teni-sión mamaria (3-5%), seguidas de las náuseas. Ante la aparición de estas eventualidades es conveniente tranquilizar a la usuaria y facilitar su acceso al sistema sanitario.

### Olvidos

La evidencia científica respecta a los consejos a impartir a las usuarias ante los olvidos es de calidad baja. En cualquier caso, lo más importante es no superar el intervalo libre de toma de 7 días. Respecto al olvido < 12 horas se recomienda tomar la pastilla olvidada y continuar la toma. Frente al olvido > 12 horas se recomienda continuar con la toma de la pastilla correspondiente y aconsejar la adopción de medidas anticonceptivas complementarias durante 7 días.

### Control del ciclo

La fuerza de la evidencia respecto al control del ciclo la podemos considerar aceptable. La aparición de sangrado intermenstrual ocurre en el 15-20% de los primeros ciclos de toma de un AHO y presenta una tendencia a ir disminuyendo.

No existe una evidencia científica de calidad buena para apoyar las recomendaciones ante los problemas de control del ciclo, por lo que las recomendaciones que se realizan a continuación se basan en el sentido común y la experiencia clínica de los participantes en la CDC.

- Ante la ausencia de hemorragia de privación:
  - Intentar aclarar su origen.
  - Prueba de embarazo.
  - Tranquilizar a la mujer.
  - Continuar la toma del AHO.
  
- Persistencia de la ausencia de hemorragia de privación:
  - Proceder como en el apartado anterior.
  - Interrumpir la AHO y estudiar el origen, si preocupa.

— Ante la presencia de sangrado intermenstrual:

- Metorragia:
  - Descartar patología orgánica
  - Aclarar origen y tranquilizar.
- Manchado intermenstrual (spotting):
  - Aclarar origen.
  - Tranquilizar.
  - Aumentar la dosis.

### **Interacciones medicamentosas**

#### **Anticonvulsivantes**

Anticonvulsivantes, como las hidantoínas, barbitúricos, primidona y carbamacepina, mediante un mecanismo de inducción enzimática del citocromo P-450, pueden producir una disminución de la eficacia anti-conceptiva. Ante una paciente con tratamiento anticonvulsivante y deseo de tomar AHO sería adecuado utilizar un fármaco alternativo a los anteriormente reseñados (ácido valproico) o recomendar la utilización de otro método anticonceptivo.

#### **Rifampicina**

Este antibiótico actúa también mediante mecanismo de inducción enzimática. Si una paciente se encuentra en tratamiento prolongado con rifampicina, sería adecuado utilizar un método anticonceptivo diferente a la AHO, mientras persista el tratamiento antibiótico. Si el tratamiento con rifampicina se plantea durante un período de tiempo corto, debería asociarse al AHO un método de barrera o bien plantearse la utilización de otro método.

Tras la finalización del tratamiento con rifampicina es conveniente esperar cuatro semanas antes de asegurar la eficacia anticonceptiva del AHO.

#### **Antibióticos**

Algunos antibióticos como la penicilina y sus derivados y las tetraciclinas pueden modificar la acción del AHO actuando a nivel del circuito enterohepático. Durante la toma de uno de estos antibióticos es adecuado utilizar un método de barrera que complemente la AHO, prolongando su uso hasta siete días después de la finalización del tratamiento antibiótico. Si el tratamiento coincidiese con el intervalo libre de la ingesta del AHO (semana de descanso) lo recomendable sería prescindir de esta semana libre de toma.

Ante una mujer en tratamiento farmacológico por cualquier patología que no constituya una contraindicación absoluta para la toma, hay que considerar la posibilidad de existencia de interacciones farmacológicas, y sería recomendable, en aquellos casos en los que no exista evidencia sobre las posibles interacciones, la utilización complementaria de un método de barrera mientras dure el tratamiento.