



Anticonceptivos orales combinados

Combined oral contraceptives.

David Vásquez-Awad,¹Ana María Ospino²

Resumen

Los anticonceptivos orales combinados son los fármacos más prescritos y consumidos en todo el mundo. La primera píldora anticonceptiva hormonal combinada se aprobó en 1960 y desde su introducción al mercado han sucedido considerables cambios en su composición, principalmente asociados con el tipo y la dosis de estrógenos y progestinas. Los anticonceptivos orales combinados se clasifican de acuerdo con la concentración de estrógenos y progestinas (monofásicos, bifásicos o trifásicos). Las progestinas más prescritas incluyen: levonorgestrel, acetato de ciproterona, drospirenona, dienogest, chlormadinona y acetato de nomegestrol. Los anticonceptivos orales combinados pueden prescribirse a cualquier paciente que busque un método de anticoncepción reversible. Debe considerarse que los anticonceptivos orales combinados no protegen de las enfermedades de transmisión sexual. Entre los beneficios de los anticonceptivos orales combinados están: regulación del ciclo menstrual; disminución del sangrado menstrual, de la dismenorrea, de los síntomas premenstruales severos y del desorden disfórico premenstrual. Incrementan la densidad mineral ósea, particularmente en los últimos años de la vida reproductiva; disminución de los síntomas perimenopáusicos; control del acné, disminución del hirsutismo, del riesgo de neoplasias benignas de la mama, sobre todo de fibromas mamarios; reducción de la incidencia de salpingitis, del origen de endometriomas relacionados con endometriosis; bajo riesgo de cáncer endometrial y de ovario, y disminución del riesgo de carcinoma colorrectal. Los efectos secundarios de los anticonceptivos orales combinados son comunes en los primeros tres meses de tratamiento; sin embargo, desaparecen espontáneamente.

PALABRAS CLAVE: Anticonceptivos orales combinados; estrógenos; progestinas; ciclo menstrual; riesgo de cáncer.

Abstract

Combined oral contraceptives are the most prescribed and consumed drugs in the world. The first combined hormonal contraceptive pill was released in 1960 and since its introduction into the market there have been considerable changes in its composition, mainly associated with the type and dose of estrogens and progestins. Combined oral contraceptives are classified according to the concentration of estrogens and progestins (monophasic, biphasic or triphasic). The most prescribed progestins include: levonorgestrel, cyproterone acetate, drospirenone, dienogest, chlormadinone, and nomegestrol acetate. Combined oral contraceptives can be prescribed to any patient seeking a method of reversible contraception. It should be considered that combined oral contraceptives do not protect against sexually transmitted diseases. Among the benefits of combined oral contraceptives are: regulation of the menstrual cycle; decrease of menstrual bleeding, of dysmenorrhea, of severe premenstrual symptoms and of premenstrual dysphoric disorder; increase in bone mineral density, particularly in the last years of reproductive life; decrease in perimenopausal symptoms; acne control; decreased hirsutism and risk of benign breast neoplasms, especially breast fibroids; reduction of the incidence of salpingitis, of the origin of endometriomas related to endometriosis; low risk of endometrial and ovarian cancer, and decreased risk of colorectal carcinoma. Side effects of combined oral contraceptives are common in the first months of treatment; however, they disappear spontaneously.

KEYWORDS: Combined oral contraceptives; Estrogens; Progestins; Menstrual cycle; Cancer risk.

¹ Ginecoobstetra, epidemiólogo, especialista en Seguridad Social; miembro de número y secretario general de la Academia Nacional de Medicina de Colombia; miembro del Consejo de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia.
² Médica general, Colsubsidio, Bogotá DC, Colombia.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: enero 2019

Este artículo debe citarse como
Vásquez-Awad D, Ospino AM. Anticonceptivos orales combinados. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S13-S31. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i-Supl1.3843>

ANTECEDENTES

Los anticonceptivos orales combinados son, después de los analgésicos, los medicamentos más prescritos y consumidos por más de 100 millones de mujeres en todo el mundo.¹

La primera píldora de anticoncepción hormonal combinada se aprobó en 1960 y desde su introducción al mercado han sucedido considerables cambios en su composición, principalmente asociados con el tipo y la dosis de estrógenos y progestinas utilizadas.

Gran parte de las progestinas iniciales derivaban de la testosterona; de ahí sus efectos adversos androgénicos no deseados (hirsutismo, acné, piel grasa, disminución del colesterol HDL). Sin embargo, con el paso de los años se han desarrollado nuevas progestinas derivadas de la espironolactona y la progesterona sin los efectos androgénicos indeseados, incluso con algunos beneficios no anticonceptivos, como el control del ciclo menstrual y tratamiento del acné, entre otros.²⁻⁵

Composición de los anticonceptivos orales combinados

Estos fármacos contienen un estrógeno y una progestina. Para lograr el efecto anticonceptivo y de control del ciclo menstrual se requiere el sinergismo entre ambos componentes, porque por separado no se lograría tal reacción con las dosis que hoy se dispone.

Estrógenos

Casi todos los estrógenos se derivan de las hormonas esteroideas naturales o de sus metabolitos. Sus precursores son los andrógenos, que se sintetizan en los ovarios y en algunos tejidos periféricos (piel y adipocitos).⁶

Figura 1

Los estrógenos son compuestos lipofílicos, que se difunden de modo pasivo a través de las membranas celulares y se enlazan a los receptores del núcleo de distintas células del cuerpo, sobre todo en el útero, ovarios, mamas, huesos e hígado. Desde el punto de vista anticonceptivo, tienen participación importante en la amplificación de la acción de las progestinas, porque estimulan, en la célula, la síntesis de receptores de progesterona en todos sus tejidos diana. Su función específica es estabilizar el endometrio y, con ello, lograr la regulación del ciclo menstrual.

Entre los principales estrógenos se encuentran:

- *Estradiol* (17-β-estradiol o E2): es el estrógeno natural más potente producido en el ovario. Es poco eficaz cuando se prescribe por vía oral, debido a su rápida metabolización y baja biodisponibilidad (50%), razón por la que prácticamente no se agrega a los anticonceptivos orales combinados. Los derivados sintéticos se han evaluado para aumentar su potencia después de la administración por vía oral.
- *Etinilestradiol*: es un estrógeno artificial potente, con vida media más larga que el resto de los estrógenos (entre 13 y 27 horas). Se obtiene al añadir un grupo etinilo en la posición 17 del estradiol, que le confiere la posibilidad de administrarse por vía oral y metabolizarse con mayor lentitud, lo que mejora su biodisponibilidad. Es el componente más prescrito comercialmente. **Figura 2**
- *Progestinas*: los progestágenos pueden ser naturales (progesterona natural) o sintéticos (progestinas). Las progestinas son compuestos con estructura química igual o similar a la hormona progesterona. Cada progestina varía en su metabolismo y efectos. Ejercen su función en los receptores de progesterona y otros receptores esteroideos, con subsiguiente efecto mineralocorticoide, glucocorticoides y androgénico.

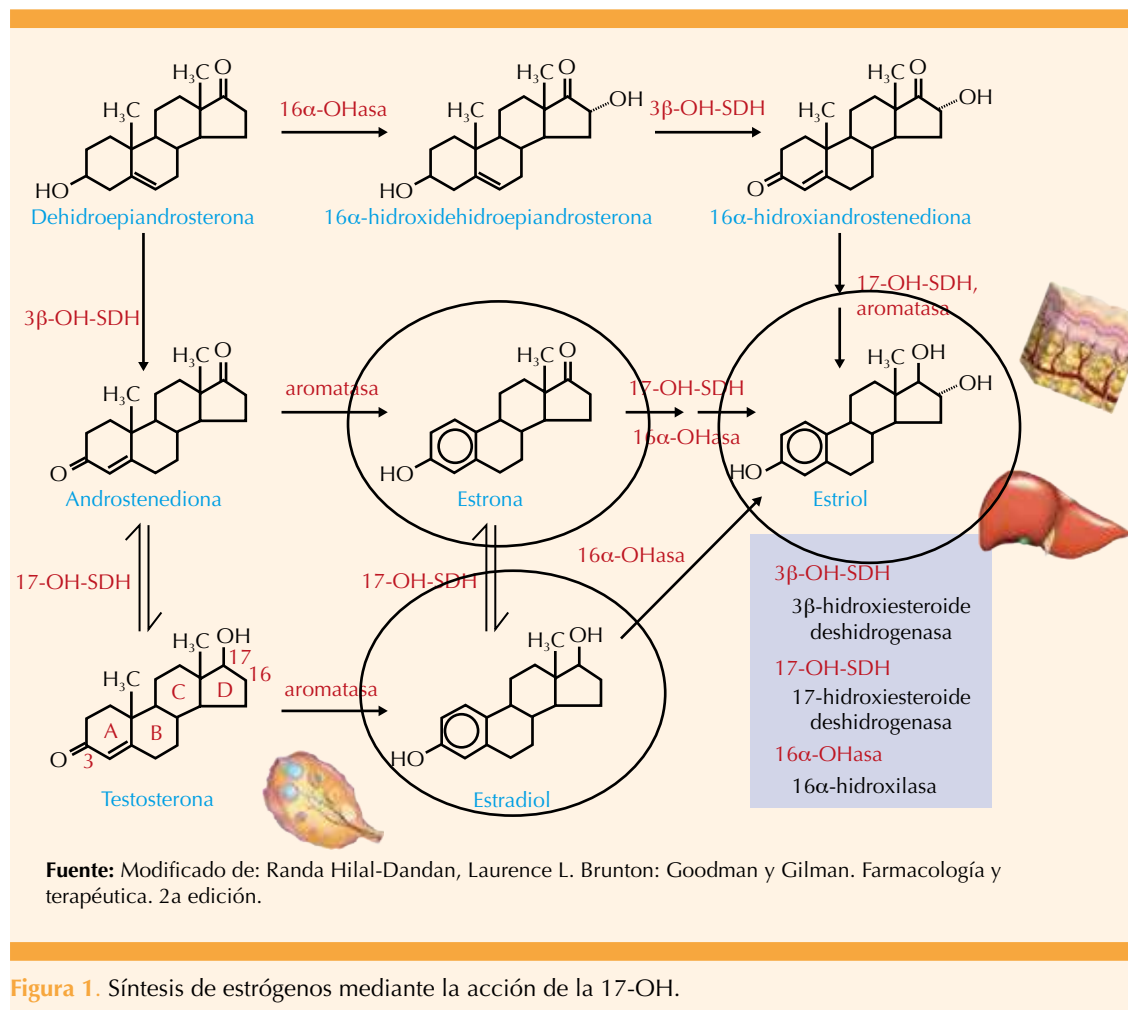
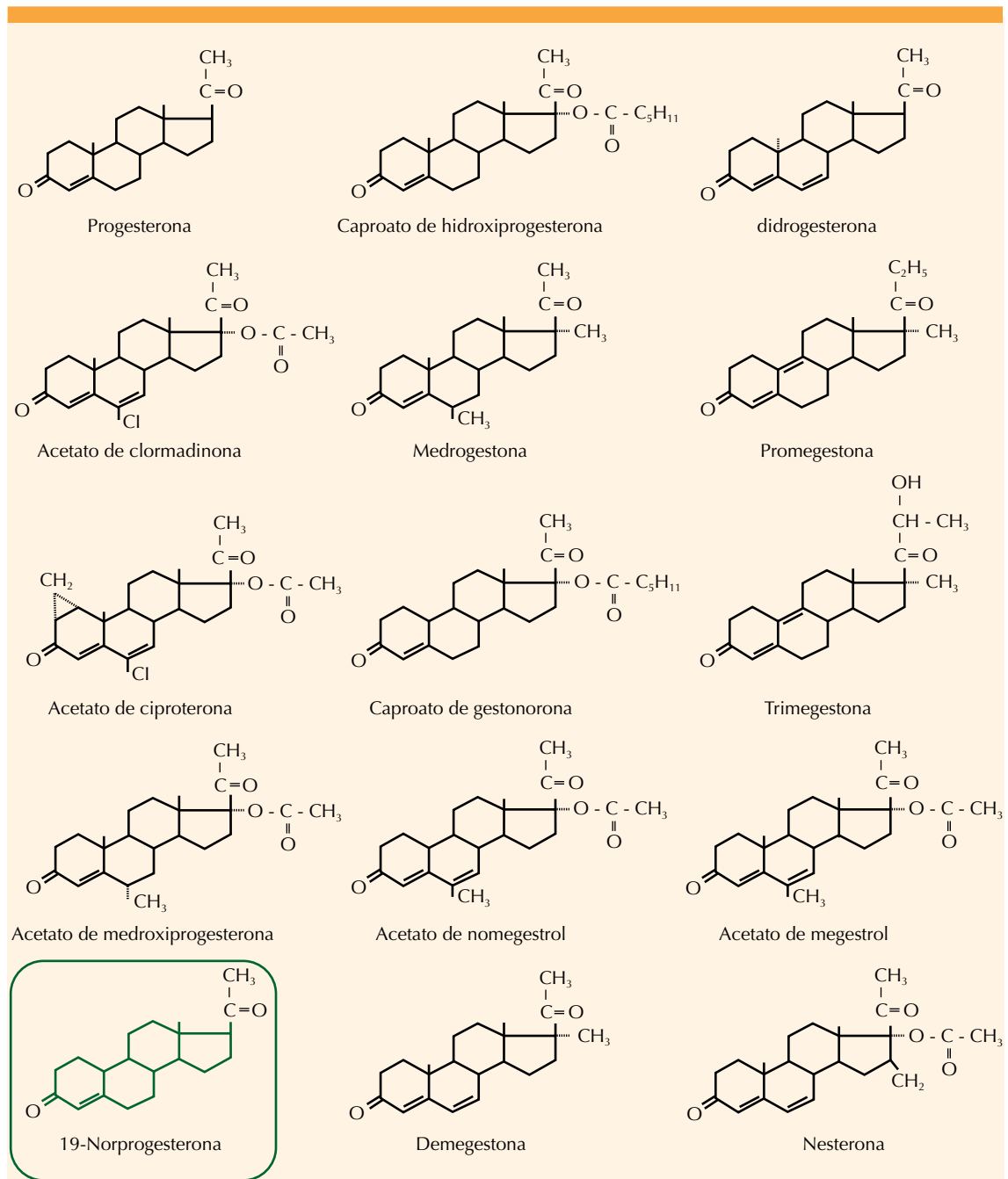


Figura 1. Síntesis de estrógenos mediante la acción de la 17-OH.

Estos fármacos constituyen el elemento primordial de los anticonceptivos orales combinados, pues su efecto principal es anovulatorio, es decir, son responsables de la anticoncepción, propiamente dicha. Puesto que la hormona natural (progesterona) es rápidamente metabolizada en el hígado, no resulta efectiva su administración por vía oral; por tanto, se han desarrollado diversos compuestos sintéticos derivados de la progesterona que se clasifican en distintos grupos. Una de las clasificaciones más aceptadas es la propuesta en 2003 por la NAMS (North American Menopause Society):⁷

Estructuralmente relacionados con la progesterona. Son derivados de la progesterona y se clasifican en dos grandes grupos, según su origen:

- a) Derivados de la alfa-hidroxi progesterona (pregnanos): tienen gran potencial gestagénico y antiandrogénico, y carecen de actividad androgénica y estrogénica.
- b) Derivados de la 19-norprogesterona (norpregnanos): este grupo incluye a los nuevos progestágenos sintéticos, que poseen una gran potencia progestacional.



Fuente: Pérez E., et al. Anticoncepción hormonal combinada. Sociedad Española de Contracepción [Serial online] [citado 2 abril de 2018] Disponible en: URL <http://sec.es/area-cientifica/documentacioncientifica/anticoncepcion-hormonal/>.

Figura 2. Progestinas derivadas de la progesterona: pregnanos y norpregnanos.^{9,10}



Estructuralmente relacionados con la testosterona. Son derivados de la testosterona o 19-nortestosterona. Se obtienen mediante la supresión del carbono 19 de la etisterona, para originar la noretindrona, con la que se logra la acción progestagénica. En algunos componentes persiste la actividad androgénica, aunque suele ser mínima. Según el anillo del que se originan, se subdividen, a su vez, en compuestos:

Etinilados

- *Estranos:* mediante la incorporación de un grupo metilo en el carbono 17 se interfiere su hidroxilación y conjugación hepática, que lo convierte en un andrógeno efectivo por vía oral, porque suprime el radical metilo del carbono 10, para reducir la actividad androgénica de la testosterona.
- *Gonanos:* se caracterizan por actividad gestagénica potente y androgénica mínima, incluso nula respecto de los estranos, efecto que se logra mediante la sustitución del radical metilo del carbono 18 de la testosterona.

No etinilados

- *Dienogest:* comparte las propiedades de los gonanos y estranos. **Figura 3**

Estructuralmente relacionados con aldosterona (drospirenona): análogo de la espironolactona, un agonista de la aldosterona, con efectos progestagénicos potentes, antiminerlocorticoides y antiandrogénicos. **Figura 4**

Las progestinas también se clasifican según la secuencia en que fueron desarrolladas (primera, segunda, tercera y cuarta generación), pero no se encuentran aceptadas de manera universal.

Enseguida se describen algunas de las más prescritas comercialmente y para consideraciones prácticas se recalca la indicación puntual de cada una:⁸

- *Levonorgestrel:* es un derivado de la testosterona, ampliamente adicionado en los anticonceptivos orales combinados. No tiene efecto antiandrogénico, por lo que carece de beneficios en la piel y el cabello. Puede indicarse en pacientes con pérdida de la libido. Los preparados de 30 mg se indican con la finalidad de lograr ciclos menstruales regulares.
- *Acetato de ciproterona:* cuenta con acción progestacional importante; sin embargo, se prescribe como fármaco antiandrogénico, debido a su alta potencia, y no como anticonceptivo, por lo que se considera el patrón de referencia *versus* otras progestinas en el tratamiento del hirsutismo y ovario androgénico. No obstante, también representa el fármaco con mayor relación de eventos trombóticos. Tiene elevada afinidad tisular y se acumula en el tejido adiposo, por lo que al prescribir dosis altas ejerce un efecto marcado de depósito.
- *Drospirenona:* es un derivado de la espironolactona, con propiedades antiminerlocorticoides. Posee un efecto antigonadotrófico, inhibe la secreción androgénica ovárica y bloquea los receptores de andrógenos, con subsiguiente aumento de la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales. Incluso tiene efectos benéficos en el perfil lipídico, pues reduce las concentraciones de colesterol LDL y colesterol total.
- *Dienogest:* a pesar de su origen, tiene acción antiandrogénica. Ha de-

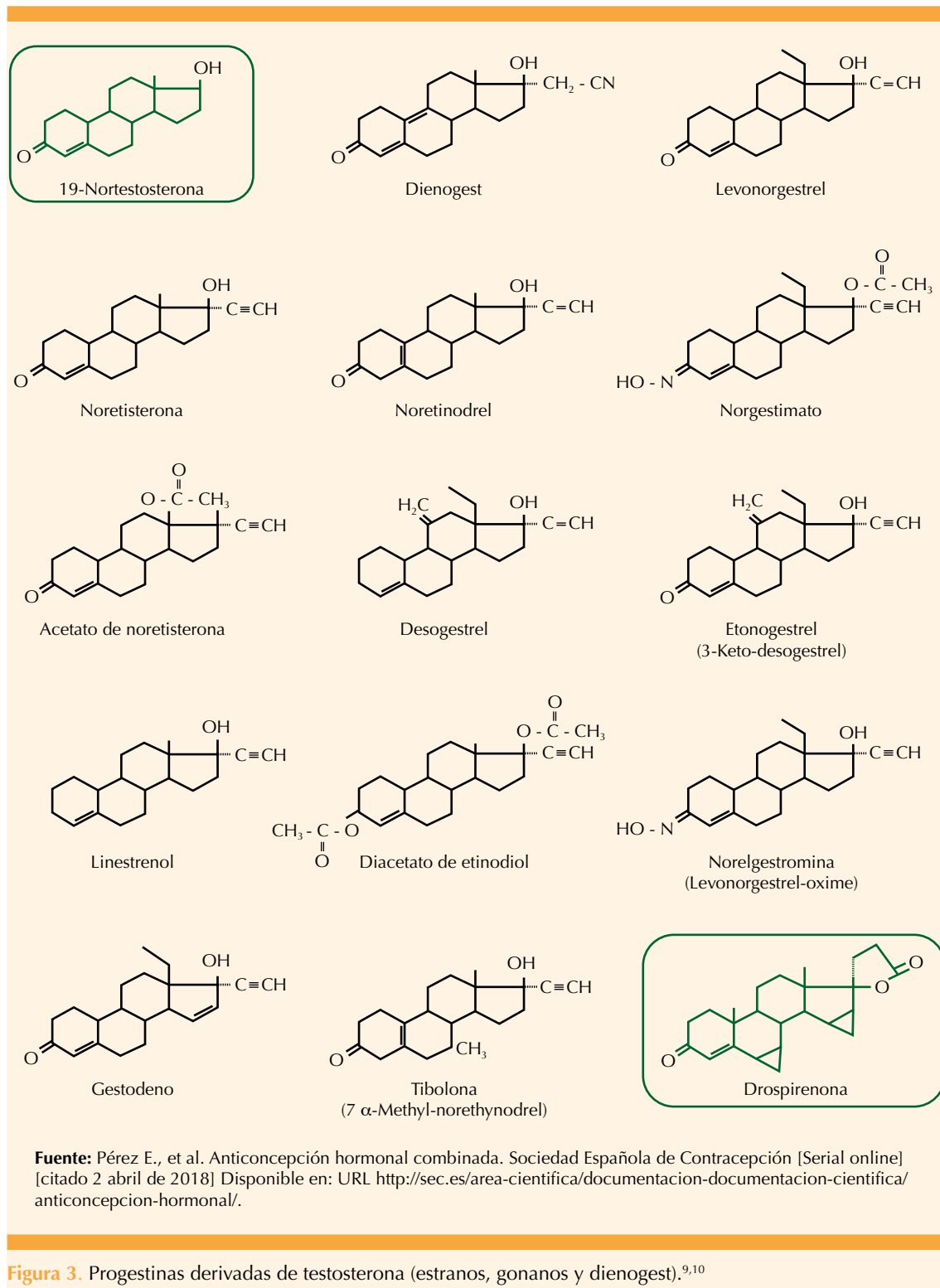


Figura 3. Progestinas derivadas de testosterona (estrano, gonano y dienogest).^{9,10}

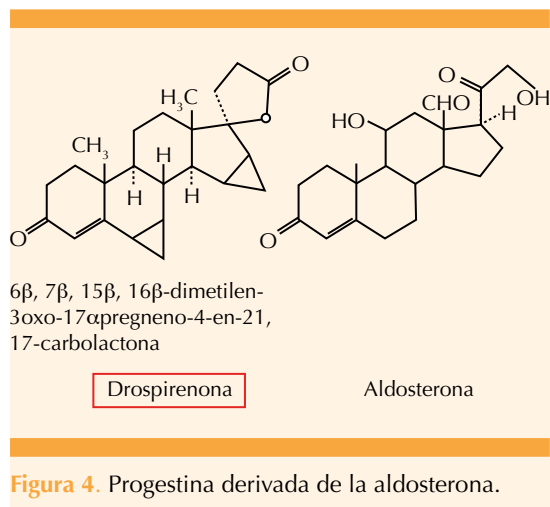


Figura 4. Progestina derivada de la aldosterona.

mostrado eficacia en el tratamiento de la endometriosis y, en combinación con etinilestradiol, en la hemorragia menstrual abundante, debido a su marcado efecto antiestrogénico. Es la progestina con mayor desarrollo en los últimos años, además de prescribirse ampliamente en pacientes menopáusicas.

- *Clormadinona*: es una molécula similar a la progesterona, con efecto antiandrogénico moderado y se prescribe como tratamiento del acné, seborrea e hirsutismo, incluso muestra efectos benéficos en pacientes con hipermenorrea y dismenorrea.
- *Acetato de nomegestrol*: es un anticonceptivo con potente efecto anovulatorio; su vida media es de 40 horas y ha demostrado efecto benéfico en la glándula mamaria.

Esquemas de dosificación de los anticonceptivos orales combinados

Los anticonceptivos orales combinados se clasifican de distintas maneras. Una de estas se basa en la concentración de estrógenos y progestinas, es decir, si varían o permanecen constantes durante el ciclo de administración:⁹

Esquema monofásico: todas las píldoras contienen la misma concentración de estrógeno y progestina. Se administra una píldora al día durante 21 días. Después de este periodo se propone un descanso farmacológico, conocido como “período libre de hormona” o píldoras placebo, que se administran durante 7 días.

Esquema bifásico: la dosis de estrógeno es constante en todas las píldoras, pero la de progestina varía, pues en la primera mitad del tratamiento de 21 tabletas se prescribe una dosis y en la segunda mitad aumenta.

Esquema trifásico: la dosis de estrógeno aumenta en la segunda mitad del ciclo de las píldoras y la dosis de progestina cambia progresivamente, por ejemplo, es baja en los primeros 7 días, aumentan en los siguientes 7 y aún más en los últimos 7 días. El objetivo de este protocolo es aproximarse a las variaciones de estrógeno-progestina que se observan durante el ciclo menstrual natural. Al igual que los preparados monofásicos, tiene un período de descanso libre de hormonas, en el que ocurre sangrado menstrual predecible.

Los intervalos de descanso farmacológico, o de píldoras placebo, también varían; por tanto, existen diferentes regímenes:

- Régimen 21/7 (7 días libres de dosis)
- Régimen 24/4 (4 días libres)
- Régimen 24/2/2 (2 días de etinilestradiol y 2 días libres)
- Régimen 26/2 (2 días libres de dosis)

Eficacia de los anticonceptivos orales combinados

La eficacia de un método anticonceptivo se define como la capacidad de impedir el emba-

razo y se mide con el Índice de Pearl (IP), que corresponde al número de fallas (embarazos no deseados) que presentarían, teóricamente, 100 usuarias del método durante un año.¹⁰ La eficacia se considera con dos puntos de vista:

1. Eficacia teórica: se relaciona con el método anticonceptivo en condiciones óptimas.
2. Eficacia real: está condicionada por posibles fallas humanas previsibles en la indicación o consumo del método anticonceptivo.

Se estima que la eficacia teórica de los anticonceptivos orales combinados (si se prescriben de manera adecuada) es muy alta (IP de 0.12-0.34), es decir, cuando no se cometen errores al consumir las píldoras existe menos de 1 embarazo no deseado por cada 100 usuarias de anticonceptivos orales combinados en el primer año de tratamiento (falla en 3/1000 usuarias).¹¹

El desapego al tratamiento limita la eficacia de los anticonceptivos orales combinados. Cuando se consumen de manera normal, la tasa de falla aumenta con un índice de Pearl de 9 en el primer año de tratamiento.¹² Un estudio europeo de cohortes encontró que 42.2% de los embarazos no planeados se asociaron con el consumo irregular de anticonceptivos orales combinados.¹³

Mecanismo de acción

Los anticonceptivos orales combinados tienen diversos mecanismos de acción, debido a su componente estrogénico y progestagénico. El principal efecto consiste en impedir la ovulación, mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas por el hipotálamo y la hipófisis. La progestina inhibe, principalmente, la función de la hormona luteinizante (LH), con subsiguiente

inhibición de la ovulación, mientras que el estrógeno inhibe la secreción de FSH impidiendo la formación del folículo dominante.¹⁴

La progestina, además de su función en la anovulación, estimula al endometrio para no mostrar receptividad, pues es capaz de modificarlo y hacer menos posible la implantación, incluso aumenta la viscosidad del moco cervical y de esta manera se torna impermeable al transporte de los espermatozoides, además de disminuir la motilidad tubárica y reducir la ventana de fertilización.¹⁵

El componente estrogénico también se encarga de controlar el ciclo menstrual, pues estabiliza el endometrio, regulariza la menstruación y disminuye el sangrado intermenstrual.¹⁴

Indicaciones

Los anticonceptivos orales combinados pueden prescribirse en cualquier usuaria que busque un método de anticoncepción reversible. Debe considerarse que los anticonceptivos orales combinados no protegen contra enfermedades de transmisión sexual.

La Organización Mundial de la Salud y los Centros de Control y Prevención de Enfermedades desarrollaron guías de práctica clínica para la indicación de anticonceptivos, mediante la clasificación (categoría) de ciertas enfermedades y el establecimiento de 4 grupos de riesgo, con "criterios de elegibilidad para el uso de los métodos anticonceptivos":¹⁶

Categoría 1: no existe restricción para prescribir anticonceptivos orales combinados.

Categoría 2: las ventajas de los anticonceptivos orales combinados sobrepasan los riesgos teóricos y comprobados.



En las categorías 1 y 2 se encuentran las enfermedades que no forman parte de las 3 y 4; por tanto, pueden prescribirse anticonceptivos orales combinados sin contraindicación. Enseguida se nombran las circunstancias en que se contraindica el uso de anticonceptivos orales combinados:

Categoría 3: incluye enfermedades en que los riesgos de prescribir anticonceptivos orales combinados sobrepasan las ventajas, por ejemplo:

- Mujeres en lactación, entre 4-6 semanas posparto y con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (inmovilidad, antecedente de embolia); mujeres mayores de 35 años, con transfusión sanguínea durante el parto, cardiopatía periparto, índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², hemorragia posparto, cesárea, preeclampsia o tabaquismo.
- Mujeres que no se encuentran en lactancia, entre las 3-6 semanas posparto y con factores de riesgo de tromboembolismo.
- Pacientes con trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en tratamiento con anticoagulantes, sin factores de riesgo adicionales para embolia (síndrome antifosfolípido, trombofilia, cáncer activo, tromboembolia pulmonar recurrente).
- Antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar con bajo riesgo de recurrencia.
- Esclerosis múltiple con inmovilidad prolongada.
- Tabaquismo (15 cigarrillos al día) en mujeres mayores de 35 años.
- Mujeres con múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad, diabetes, hipertensión arterial, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia).

- Hipertensión (límites de tensión sistólica 140-160 y diastólica 90-99 mmHg):
- Cardiopatía periparto con función cardíaca normal o antecedente de cardiopatía periparto con disfunción leve de 6 meses o más de evolución.
- Antecedente de cáncer de mama, en seguimiento y sin evidencia de enfermedad mayor de 5 años.
- Enfermedad de vesícula biliar actual.
- Hepatitis viral aguda.
- Diabetes con complicaciones microvasculares o diabetes de más de 20 años de evolución.
- Antecedente de cirugía bariátrica u otros procedimientos malabsortivos (derivación biliopancreática)
- Consumo de fármacos anticonvulsivos (fenitoína, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbacepina, lamotrigina).
- Terapia actual con rifabutina o rifampicina.
- Terapia actual con antirretrovirales.

Categoría 4: la prescripción de anticonceptivos confiere alto riesgo para la salud. Deben contraindicarse en los siguientes casos: pacientes durante el primer mes posparto (pacientes en lactancia), primeros 21 días posparto (pacientes que no estén dando lactancia), antecedente de tabaquismo o tabaquismo activo por más de 35 años (más de 15 cigarrillos al año); enfermedades vasculares, hipertensión (cifras mayores de 160/100), trombosis venosa profunda o aguda, antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar; posoperatorio de cirugía mayor con inmovilización prolongada; trombofilia comprobada, antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad valvu-

lar complicada, lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolipídicos positivos, antecedente de migraña con aura, antecedente de cardiopatía periparto con disfunción deteriorada severa o moderada, cáncer de mama, cirrosis descompensada severamente, adenoma hepatocelular o hepatocarcinoma, y antecedente de trasplante de órgano sólido con complicaciones.

Ventajas no anticonceptivas

Entre los beneficios de los anticonceptivos orales combinados se encuentran:¹⁷ regulación del ciclo menstrual, disminución del sangrado menstrual y, por consiguiente, de la anemia secundaria; disminución de la dismenorrea, de los síntomas premenstruales severos y del desorden disfórico premenstrual. Incremento de la densidad mineral ósea, particularmente en los últimos años de vida reproductiva; disminución de los síntomas perimenopáusicos; control del acné, disminución del hirsutismo, del riesgo de neoplasias benignas de la mama, sobre todo de fibromas mamarios; reducción de la incidencia de salpingitis, del origen de endometriomas relacionados con endometriosis; bajo riesgo de cáncer endometrial y de ovario, y disminución del riesgo de carcinoma colorrectal.

Efectos adversos

Los efectos secundarios de los anticonceptivos orales combinados son comunes en los primeros tres meses de tratamiento; sin embargo, desaparecen espontáneamente y, por fortuna, son menos frecuentes, puesto que las concentraciones actuales de hormonas contienen dosis más bajas comparadas con las preparaciones antiguas.¹⁸ Al iniciar el tratamiento debe asesorarse a las pacientes de los efectos adversos, ya que se incrementa la posibilidad de desapego.

Cambios en el patrón de sangrado menstrual

Durante el primer mes de uso puede ocurrir sangrado inesperado en más de 30% de las pacientes.¹⁹ No existe suficiente evidencia acerca de las diferencias en los patrones de sangrado entre las usuarias de píldoras multifásicas y monofásicas.²⁰

La amenorrea es común cuando se prescriben anticonceptivos orales combinados que contienen menos de 20 µg de etinilestradiol y en los regímenes con periodos cortos libres de hormona o píldoras placebo.^{21,22}

Sensibilidad mamaria y náuseas

Es probable que al inicio del tratamiento haya mastalgia y náuseas, pero estos síntomas, como la mayor parte de los efectos secundarios de los anticonceptivos orales combinados, desaparecen con el tiempo. Incluso son menos referidos por usuarias de dosis bajas de estrógenos.^{18,23} Los estudios que comparan los anticonceptivos orales combinados *versus* placebo no reportan diferencias significativas.²⁴

Ganancia de peso

La ganancia de peso se asocia con el uso de anticonceptivos y, frecuentemente, es motivo de desapego al tratamiento; sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado relación con la indicación de anticonceptivos orales combinados. Existe evidencia clínica que demuestra que los cambios en el peso corporal son los mismos en usuarias de anticonceptivos orales combinados y placebo.²⁵

Cambios en el estado de ánimo

Los ensayos clínicos controlados que comparan los anticonceptivos orales combinados *versus* placebo no señalan aumento significativo de cam-



bios de ánimo en las usuarias; sin embargo, otros estudios evidencian un efecto protector, es decir, tienen menos cambios de ánimos.²⁵ Una investigación realizada en Estados Unidos reportó que las usuarias de anticonceptivos orales combinados tuvieron menos síntomas depresivos recurrentes que quienes no recibieron tratamiento.²⁶

Función sexual

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados pueden experimentar diferentes efectos en la función sexual; sin embargo, estos datos aún se discuten. Algunos estudios han demostrado que los anticonceptivos orales combinados no interfieren en este aspecto,^{27,28} otros señalan efectos negativos^{29,30} y otros más, incluso, concluyen que mejoran la función sexual de las pacientes.^{31,32} Los efectos adversos potenciales incluyen disminución de la libido y resequedad vaginal,³⁰ quizá debido a que, de forma natural, el deseo y la frecuencia del coito aumentan en los días cercanos a la ovulación y la menstruación, por lo que al inhibirse la ovulación mediante el uso de anticonceptivos orales combinados, en teoría, disminuye la libido y la actividad sexual. La resequedad vaginal se relaciona con la supresión de estrógenos endógenos; no obstante, pueden prescribirse anticonceptivos orales combinados con dosis mayores de estrógenos o el uso del anillo vaginal.²⁵

Cefalea

La cefalea es un síntoma secundario, frecuentemente referido por las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Al comparar estos fármacos con placebo, no se observó un incremento significativo en quienes recibieron anticonceptivos.³⁷ En las pacientes que manifiestan migraña con aura deben suspenderse los anticonceptivos orales combinados y considerar otro método que no contenga estrógenos;¹⁶ por su parte, quienes experimentan

migrañas menstruales sin aura pueden reducir la frecuencia de las crisis mediante la disminución o eliminación de las píldoras sin contenido hormonal, con regímenes extendidos.^{33,34}

Melasma

En casos excepcionales, los anticonceptivos orales combinados pueden provocar pigmentación de la piel.^{35,36} Suspender las píldoras no desaparece la hiperpigmentación; por tanto, solo debe indicarse el uso de protector solar para no empeorar la alteración.

Riesgos de los anticonceptivos orales combinados

Tromboembolia venosa

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados tienen 2-3 veces más riesgo de tromboembolismo venoso. Durante el primer año de tratamiento el riesgo es más alto que en los siguientes.³⁷⁻³⁹

Eventos coronarios y cerebrovasculares

Algunos estudios demuestran que el riesgo de trombosis arterial (manifestada como infarto agudo de miocardio y evento cerebrovascular isquémico) no aumenta en usuarias *versus* no usuarias de anticonceptivos orales combinados, excepto en quienes reciben píldoras de 50 mg o más de etinilestradiol (hoy día representa un protocolo discontinuado).^{40,41}

Alteraciones de la vesícula biliar

Aunque la prescripción de anticonceptivos orales combinados aumenta la secreción de sales biliares, lo que resulta en disminución de la motilidad de la vesícula biliar, con subsiguiente formación de cálculos, no se ha demostrado un incremento de alteraciones de la vesícula biliar.⁴²⁻⁴⁴

Cáncer de mama

El aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales combinados aún se discute. Un metanálisis llevado a cabo en 1996 reportó que las usuarias de píldoras anti-conceptivas tuvieron riesgo elevado de padecer cáncer de mama (RR 1.24; IC95%: 1.15-1.33), que disminuye lentamente hasta su límite basal después de 10 años de seguimiento, con la suspensión del método.³⁷ En cuanto a las pacientes con riesgo de cáncer de mama, quienes expresan el gen BRCA-1 y 2, no existe un consenso de tratamiento específico; sin embargo, algunos estudios demuestran aumento del riesgo^{38,39} y otros señalan que no existe tal incremento.^{45,46}

Cáncer de cuello uterino

La infección por VPH se relaciona directamente con el cáncer de cuello uterino. Aunque no todos los estudios han considerado el VPH, otros reportan que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta en usuarias *versus* no usuarias de anticonceptivos orales combinados.⁴⁷⁻⁴⁹ Un estudio de cohortes asiático reciente encontró que el consumo de anticonceptivos orales combinados por más de 20 meses, en pacientes con antecedente de tabaquismo, incrementa significativamente el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).⁵⁰ Aunque en ambos casos se ha demostrado una posible asociación, no se ha encontrado una fuerte implicación causal.

Mitos y realidades

Preguntas frecuentes de las usuarias en la consulta con el médico general o el especialista.

¿Si llevo mucho tiempo consumiendo anticonceptivos orales combinados, debo tener un periodo de descanso libre de píldoras?

Respuesta: Falso. Este periodo es innecesario, incluso puede implicar un riesgo de embarazo

no deseado para la paciente o causar irregularidades del ciclo menstrual. Además, el riesgo de tromboembolia venosa es alto durante el primer año de tratamiento y cuando la mujer reinicia el protocolo después un mes.^{51,52}

¿Consumir anticonceptivos orales combinados por periodo prolongado repercute en la fertilidad futura?

Respuesta: Falso. La fertilidad se restaura rápidamente, casi siempre entre el primer y tercer mes de suspender el tratamiento.^{53,54} La posibilidad de lograr un embarazo después del primer año de suspender el protocolo varía de 79-96%.⁵⁵

¿Si logro embarazarme mientras consumo anticonceptivos orales combinados, éstos pueden provocar defectos congénitos en el feto?

Respuesta: Falso. No existe evidencia que respalde que el uso inadvertido de anticonceptivos orales combinados durante el embarazo cause efectos indeseables en el feto;^{56,57} sin embargo, cuando se confirma el embarazo y la paciente continua en tratamiento, se recomienda suspenderlo de inmediato.

¿Las mujeres mayores de 35 años pueden recibir anticonceptivos orales combinados? y si previamente los consumían ¿Deben suspenderlos al llegar a esta edad?

Respuesta: Falso. Las mujeres sanas, sin antecedente de tabaquismo, pueden continuar con los anticonceptivos orales combinados después de los 35 años de edad.⁵⁸

¿Los anticonceptivos orales combinados provocan acné?

Respuesta: Falso. Los anticonceptivos orales combinados disminuyen la concentración de andrógenos circulantes, lo que provoca, incluso,



disminución del acné. Algunos anticonceptivos orales combinados muestran efectos antiandrogénicos; además, la combinación de acetato de ciproterona y etinilestradiol está aprobada en el tratamiento del acné moderado a severo y como anticonceptivo.⁵⁹⁻⁶¹

¿Consumir anticonceptivos orales combinados provoca cáncer?

Respuesta: Falso. El riesgo combinado de cáncer de útero, ovario y cérvix es menor en usuarias de anticonceptivos orales combinados (al menos consumidos una vez en su vida) que quienes no reciben tratamiento (RR 0.7; IC95%: 0.5-0.8).⁶² Incluso los anticonceptivos orales combinados se han considerado un factor protector, pues han demostrado disminuir el riesgo de cáncer de ovario en quienes los han consumido una vez en la vida (RR 0.5; IC95%: 0.4-0.7) y cáncer de endometrio después de 49 a 72 meses de tratamiento (RR 0.5; IC95%: 0.3-0.7).^{45,47,63-66} Sumado a esto, un metanálisis reportó disminución del riesgo de cáncer colorrectal en usuarias *versus* no usuarias de anticonceptivos orales combinados (RR 0.81; IC95%: 0.72-0.92).⁶⁷

¿Cómo y cuándo iniciar el tratamiento con anticonceptivos orales combinados?

Como toda prescripción de medicamentos, la historia clínica completa es primordial para iniciar el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, pues en este proceso pueden identificarse contraindicaciones e interacciones medicamentosas. También es importante considerar los diversos tipos de anticonceptivos orales combinados comerciales y la razón de que exista variedad es adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente, además de buscar la opción que otorgue la máxima eficacia, mínimos efectos secundarios y mejor tolerancia.

Después de establecer el tratamiento específico de anticonceptivos orales combinados, debe asesorarse a la paciente acerca del momento preciso de iniciar el protocolo, los beneficios no anticonceptivos y efectos adversos, además de aclarar los mitos, ofrecer instrucciones en cuanto al olvido de píldoras y recalcar la protección con métodos de barrera para prevenir enfermedades de transmisión sexual.

El tratamiento iniciar en cualquier momento del ciclo, mientras se haya descartado un embarazo; sin embargo, aunque los beneficios superan los riesgos, en caso de sospecha de embarazo puede iniciar el protocolo anticonceptivo y dar seguimiento en las siguientes 4 semanas para definir la continuidad de las píldoras. Iniciar el tratamiento el primer día del ciclo menstrual resulta práctico, garantiza eficacia desde ese día y hace más fácil recordar el día de la semana que empezará cada caja.⁶⁸ La ovulación se inhibe, efectivamente, después de consumir siete días consecutivos los anticonceptivos orales combinados; en caso de no iniciar el primer día del ciclo, debe utilizarse algún método de barrera durante los primeros siete días de iniciar el tratamiento para evitar el embarazo.^{69,70}

SOLUCIÓN DE PROBLEMAS COMUNES

Sangrado espontáneo

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados suelen tener sangrado inesperado durante el primer mes de tratamiento; sin embargo, desaparece espontáneamente. Este evento sucede, principalmente, en pacientes que reciben dosis iguales o menores de 20 mg de etinilestradiol. La tasa de sangrado varía de 15 a 30%.^{21,23,71,72} Cuando el sangrado persiste después del tercer ciclo de tratamiento, deben evaluarse causas adicionales como: consumo irregular de las píldoras, tabaquismo, alteraciones uterinas o cervicales, síndrome de

malabsorción, embarazo, interacción medicamentosa, entre otras.⁷³⁻⁷⁵

Olvido del consumo de píldoras

Representa uno de los problemas más comunes. El asesoramiento depende de 3 factores: 1) el medicamento fue consumido antes de 24 horas de la última dosis o se olvidó por completo (pasaron más de 24 horas desde la última píldora tomada), 2) se olvidó consumirla cercana o no al periodo libre de hormona y 3) cantidad de píldoras olvidadas (**Figura 5**).

Episodios de vómito y diarrea

La eficacia de los anticonceptivos orales combinados disminuye cuando las pacientes sufren episodios de vómito o diarrea,^{76,77} por lo que se recomienda seguir las indicaciones señaladas en el apartado de olvido del consumo de píldoras.

Amenorrea

La amenorrea es común en pacientes que reciben anticonceptivos orales combinados con dosis menores de 20 g de etinilestradiol y en quienes tienen regímenes cortos de periodos libres de hormona.^{21,23} Debe explicarse a las usuarias que se trata de un efecto normal y esperado, pero si les resulta incómodo, puede cambiarse el método por otra preparación, con dosis mayores de estrógenos.

Mastalgia

La mastalgia desaparece después de varios ciclos de anticonceptivos orales combinados. Las preparaciones con menor contenido de estrógenos puede disminuir este síntoma.¹⁸

Náuseas

Las náuseas suelen reportarse como un efecto adverso durante los primeros ciclos del tratamiento

con anticonceptivos orales combinados.⁷⁸ Para evitarlo pueden prescribirse fármacos con menor concentración de estrógenos, incluso indicar el consumo de la píldora en la noche.

Embarazo

Aunque no existe evidencia de que los anticonceptivos orales combinados provocan defectos congénitos durante el embarazo, se recomienda suspenderlos inmediatamente.^{56,57}

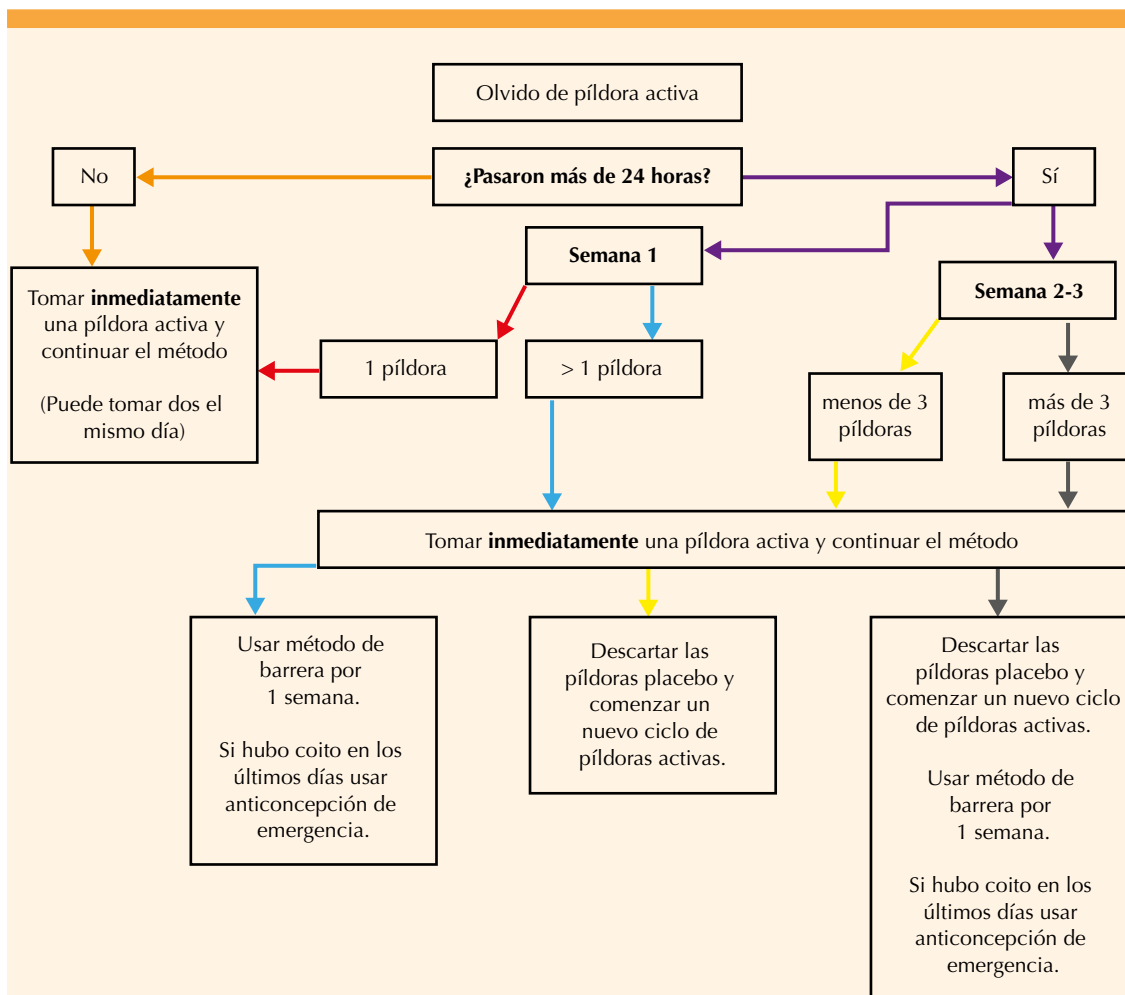
Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas ocurren cuando un fármaco altera el pKa de otros fármacos, o sus metabolitos, y desencadena alteraciones de absorción, unión con proteínas séricas, enlace con el receptor del fármaco o del metabolismo.

La interacción entre fármacos es un aspecto que debe considerarse al momento de prescribir anticonceptivos orales combinados, pues se ha reportado que 5% de las interacciones medicamentosas se asocian con embarazos no deseados.⁷⁹ En el **Cuadro 1** se muestran los fármacos que alteran la eficacia de los anticonceptivos orales combinados (disminución e incremento de la acción).

Visión y futuro de los anticonceptivos orales combinados

El control de la natalidad ha sido un punto preocupante a lo largo de la humanidad, pues deriva de la necesidad de separar la sexualidad de la procreación y no solo es responsabilidad de cada individuo o cada pareja, sino que representa un tema de interés para las organizaciones humanas y, más aún, para quienes trabajan en el ámbito de la salud. En esto radica la importancia de realizar actualizaciones para los profesionales de la salud, encargados de la prescripción y seguimiento de las usuarias de métodos anticonceptivos, pues



Fuente: Modificado de Black A., Guilbert E., No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception J. Obstet Gynaecol Can 2017;39(4):229e268

Figura 5. Algoritmo de seguimiento en caso de olvido de consumo de píldoras.

el desconocimiento por parte de la mujer y de los médicos, además de los mitos infundados y los efectos adversos potenciales de los fármacos, pueden repercutir en el desapego al tratamiento; por tanto, la educación en este aspecto evitará tales inconvenientes.

Un hecho preocupante y que debe considerarse en el presente y futuro, es el panorama en Colombia en cuanto a la prescripción de

anticonceptivos orales combinados, porque a pesar de contar con diversas preparaciones, esquemas y precios que otorgan a la mujer un abanico de posibilidades en este ámbito, el consumo de anticonceptivos es de 7%, lo que contrasta significativamente con las cifras de países industrializados y explica las altas tasas de embarazos no deseados y todo el trasfondo socioeconómico que esto implica para el país.

Cuadro1. Interacciones medicamentosas

Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales combinados	Incrementa la acción de los anticonceptivos orales combinados	Efecto alterado del medicamento por uso de anticonceptivos orales combinados
Antiepilépticos	Acetaminofen	Anastrozol
Secuestrantes o quelantes de ácidos biliares	Amiodarona	Anticoagulantes
Bosentan	Hierbas estrogénicas (alfalfa, sangui-naria, jengibre, lúpulo, soya, kudzu, regaliz, tomillo, yuca)	Benzodiazepinas
Dafranib	Antifúngicos	Beta bloqueadores
Deferasirox	Eritromicina	Cafeína
Exenatide	Hierbas gestogénicas (damiana, oréga-no, yuca, sanguinaria)	Corticoides
Fosaprepitant	Rosuvastatina	Ciclosporina
Inhibidores de proteasa de hepatitis C	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina	Fosamprenavir
Inhibidores de proteasas de VIH		Lamotrigina
Modafinil		Mifepristona
Micofenolato		Fenitoína
Prucalopride		Ropinirola
Rifampicina		Selegilina
		Teofilina
	Vitamina C	Tirotrópicos
		Tizanidina
Acetado de ulipristal		Ácido tranexámico
		Antidepresivo tricíclico
		Ursodiol
		Acetato de ulipristal
		Voriconazol

REFERENCIAS

1. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill -- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(6):825-834. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003>.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). *World Contraceptive Use 2017 (POP/DB/CP/Rev2017)* [en línea]. Dirección URL: <<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception/wcu2017.shtml>>.
3. Encuesta Nacional de Demografía y salud 2015. [en línea]. Dirección URL: <<http://profamilia.org.co/docs/ENDS%20TOMO%20II.pdf>>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900-1999: family planning. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1073-80. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4847a1.htm>
5. Sitruk-Ware R, et al. Contraception technology: past. Present and future. *Contraception* 2013;87(3):319-30. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.002>.
6. Vásquez-Awad D, et al. Historia y farmacología de los esteroides y los estrógenos. En: *Menopausia una visión clínica*. Bogotá: Editorial Kimpres, 2016;49-75.
7. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003;10(2):113-32.



8. Vásquez-Awad D, et al. Guías Latinoamericanas: Anticonceptivos orales combinados. *Medicina (Bogotá)* 2014;36(2):136-150. <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/105-4>
9. Sánchez-Borrego R, et al. Guía práctica en anticoncepción oral basada en la evidencia. Sociedad Española de Contracepción. 2003. http://hosting.sec.es/descargas/AH_2003_GuiaPracticaAnticOral.pdf.
10. Pérez E, et al. Anticoncepción hormonal combinada. Sociedad Española de Contracepción. <http://sec.es/area-cientifica/documentacion-cientifica/anticoncepcion-hormonal/>.
11. Valero LP, et al. Planificación familiar: información general y seguimiento de anticonceptivos orales. <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap029planfam.pdf>.
12. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.021>.
13. Dinger JC, et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:263.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.03.017>.
14. Speroff L, et al. Oral contraception. A clinical guide for contraception. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
15. Rossmanith WG, et al. Comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 1997;56:23-30.
16. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf;jsessionid=D1F539419FBA8ABC84F098F3EB592F63?sequence=1.
17. Bahamondes L, et al. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update* 2015;21:640-51. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv023>.
18. Rosenberg MJ, et al. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. *Contraception* 1999;60:321-9.
19. Bachmann G, et al. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. *Contraception* 2007;76:182-9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.05.081>
20. van Vliet HA, et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD003553. [10.1002/14651858.CD003553.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003553.pub3).
21. Ahrendt HJ, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.03.018>.
22. Kaunitz AM, et al. Cycle control with a 21-day compared with a 24-day oral contraceptive pill: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1205-12. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181beab47>.
23. Archer DF, et al. Norethindrone acetate 1.0 milligram and ethinyl estradiol 10 micrograms as an ultra low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):601-7. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a1741c>.
24. Redmond G, et al. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception* 1999;60(2):81-5.
25. Gallo MF, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003987. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub5>.
26. Keyes KM, et al. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *Am J Epidemiol* 2013;178:1378-88. [10.1093/aje/kwt188](https://doi.org/10.1093/aje/kwt188).
27. Davis AR, et al. Oral contraceptives and libido in women. *Ann Rev Sex Res* 2004;15:297-320.
28. Elaut E, et al. Cycle-related changes in mood, sexual desire, and sexual activity in oral contraception-using and nonhormonalcontraception-using couples. *J Sex Res* 2014;53:1-12. <https://doi.org/10.1080/00224499.2014.976780>.
29. Graham CA, et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception* 1995;52:363-9.
30. Sabatini R, et al. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006;74:220-3. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.022>
31. Pastor Z, et al. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:27-43. <https://doi.org/10.3109/13625187.2012.728643>.
32. Strufaldi R, et al. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception* 2010;82:147-54. [10.1016/j.contraception.2010.02.016](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.02.016).
33. Vetvik KG, et al. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain* 2014;15:30. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-30>
34. De Leo V, et al. Combine oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011;96:917-20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089>.
35. Handel AC, et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014;171:588-94. [10.1111/bjd.13059](https://doi.org/10.1111/bjd.13059).
36. Guinot C, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol 2010;24:1060e9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03592.x>.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(1917):1713-27.
 38. Narod SA, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
 39. Brohet RM, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3831-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.1179>
 40. Farley TM, et al. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998;57:211-30.
 41. Roach RE, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;27(8):CD011054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2>.
 42. Bennion LJ, et al. Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women. *New Engl J Med* 1976;294:189-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM197601222940403>
 43. Benign gallbladder disease: newer data suggest little or no excess risk with oral contraceptive use. *Contracept Rep* 1997;8(5):9-11.
 44. Jick S, et al. Drospirenone- and levonorgestrel-containing oral contraceptives and the risk of gallbladder disease. *Contraception* 2012;86:220-3. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.01.006>.
 45. Moorman PG, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4188-98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.9021>.
 46. Iodice S, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>.
 47. Vessey M, et al. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678-83. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.08.008>.
 48. Moreno V, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3)
 49. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
 50. Oh HY, et al. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J Epidemiol* 2016;26:22-9. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150047>.
 51. Dinger JC, et al. The safety of a drospirenone containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-54. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.019>
 52. Sidney S, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93-9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.09.015>.
 53. Shulman LP. Oral contraceptives: risks. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2000;27:695-704.
 54. Mikkelsen EM, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:1398-405. <https://doi.org/10.1093/humrep/det023>.
 55. Mansour D, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011;84:465-77. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.04.002>.
 56. Briggs GC, et al. *Drugs in pregnancy and lactation*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989726/>
 57. Charlton BM, et al. Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2016;352:h6712. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6712>
 58. Allen RH, et al. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ* 2013;185(7):565-73. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121280>
 59. Palli MB, et al. A single-center, randomized double-blind, parallel-group study to examine the safety and efficacy of 3mg drospirenone/0.02mg ethinyl estradiol compared with placebo in the treatment of moderate truncal acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6):633-7.
 60. Kelly S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2010;30:325-36. <https://doi.org/10.2165/11535450-000000000-00000>.
 61. Arowojolu AO, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD004425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub6>.
 62. Vessey M, et al. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603260>



63. Cibula D, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq022>.
64. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1061-70. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00212-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00212-0/fulltext)
65. Vessey M, et al. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010;82:221-9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.04.006>.
66. Gross TP, et al. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;83:419-24
67. Bosetti C, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp017>.
68. Curtis KM, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(4):1-66. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6504a1>.
69. Westhoff C, et al. Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;79:322-9.
70. Brahmi D, et al. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs)? A systematic review. *Contraception* 2013;87:524-38. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.09.010>.
71. Halbe HW, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113-20.
72. Archer DF, et al. Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse). *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:39e44.
73. Rosenberg MJ, et al. The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding. *Contraception* 1996;53(2):85-90.
74. Grossman MP, et al. Menstrual cycle bleeding patterns in cigarette smokers. *Contraception* 2006;73:562-5. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.01.016>
75. Murphy PA, et al. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71(6):402-8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.11.004>
76. Dinger J, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):33-40.
77. Dinger JC, et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:263.e1-9. [10.1016/j.ajog.2009.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.03.017).
78. Lopez LM, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD003552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003552.pub4>.
79. Cozza KL, et al. The concise guide to the cytochrome P450 system: drug interaction principles for medical practice. Washington: American Psychiatric Publishing, 2001;103-14. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.01024_1.x

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.