

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES. PRINCIPIOS GENERALES

Jorge Fernández Parra, Aida González Paredes, Julia Gómez Fernández, Jesús Carlos Presa Lorite, Francisca Hurtado Sánchez, Mercedes Valverde Pareja

HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

La prescripción más antigua anticonceptiva está contenida en el papiro Petrie o Kahun que fue escrito 1850 años a.C. en forma de pesarios o pastas vaginales. Como el objetivo de este capítulo es la revisión de la anticoncepción hormonal me centraré en la historia de la anticoncepción hormonal. Esta historia puede centrarse en cinco grandes avances que hacen posible la situación actual¹.

1.- Conocimiento de la fisiología de la ovulación. El proceso de luteinización que seguía a la ovulación fue descrito por Sobotta en 1897. John Beard y August Prenant en 1898 sugieren que la presencia del cuerpo lúteo inhibía la ovulación.

2.- Demostración que la ovulación podía inhibirse. Ludwig Haberlandt y Otto Felner en 1920 inhibieron la ovulación en animales utilizando extractos de ovario. Pinkus y Chang en 1951 descubren que la progesterona inhibe la ovulación.

3.- Síntesis de preparados hormonales:

- Principio de los 30 se obtuvieron en el laboratorio los primeros esteroides: Doisy (procesó 80.000 ovarios de cerda para conseguir 12 mg de estradiol) y Marker (necesitó 2.500 ovarios para extraer 1 mg de progesterona).
- El químico alemán Henrich Wieland en 1932 descubrió la estructura básica de los esteroides.
- En 1933 el grupo de Cooke sintetizó el primer estrógeno artificial.

- Antes de la segunda guerra mundial, Hans H. Inhoffen sintetizó la 17 alfa etiniltestosterona.
- Como la síntesis artificial era difícil, cara y precisaba mucho tiempo se centran las industrias farmacéuticas en conseguirla de una forma barata y asequible, a partir de las plantas. Marker descubrió que la diosgenina estaba presente en grandes cantidades en la batata de cabeza negra mexicana (1939).
- Principio de la década de los 50, Síntesis de la etisterona. A finales de 1930 se sintetizó la etisterona, derivado de la testosterona que era activo por vía oral. En 1951 Djerassi descubre que al sustraer el carbono 19 de la progesterona aumenta la actividad gestagénica de la molécula, formando la noretindrona que no anulaba la actividad oral y modificaba el efecto hormonal de androgénico a progestacional.

4.- Primer anticonceptivo hormonal. Con los conocimientos que en la década de los 50 había sobre hormonas e inhibición de la ovulación, la industria farmacéutica comienza con el desarrollo de un preparado anticonceptivo hormonal oral. Pinkus y Chang anunciaron en otoño de 1955 que mujeres que tomaban 10-40 mg de progestina durante 20 días no ovularon durante el tratamiento.

El primer ensayo en humanos lo desarrolló en 1954 John Rock. La primera experiencia controlada la realizan en Puerto Rico Celso Ramón García y Edris Rice-Wray: "Río Piedras contraceptive field study".

En noviembre de 1959 fué aprobado el primer anticonceptivo oral combinado: Enovid (10 mg de noretinodrel y 150 µg de mestranol).

5.- Evolución de los anticonceptivos. El primer efecto adverso importante de la píldora fue documentado por el doctor WM Jordan en 1962 quién describió un caso de tromboembolismo en una paciente que utilizaba Enovid como tratamiento para la endometriosis. En 1969 el National Coordinating Group on Oral Contraceptives, propone cuales son las dosis óptimas. Comienza una carrera por reducir la dosis de hormonas en los preparados anticonceptivos.

- 1974: Reducción dosis: 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel).
- 1979: Contraceptivos trifásicos.

- 1987: Nuevos gestágenos que permiten reducir la dosis. Son el Gestodeno, Desogestrel y Norgestimato.
- 1998: 20 µg de etinilestradiol y 75 µg de gestodeno.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos hormonales (AH) son de dos tipos: los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) y los anticonceptivos de gestágenos (PG). Los primeros se componen de un componente estrogénico y otro progestacional.

La estructura química de cada hormona determina sus propiedades:

- Grado de fijación a proteínas séricas como la albúmina o la sex hormona-binding globulin (SHBG).
- Distribución.
- Almacenamiento en el cuerpo.
- Afinidad a los receptores esteroides.
- Metabolismo en los tejidos diana.

La biodisponibilidad dependerá de la vía de administración, de la formulación del principio, de la estabilidad en el tubo digestivo, del metabolismo hepático, de los metabolitos activos, y de las características de la paciente.

COMPONENTE ESTROGÉNICO

El etinilestradiol es el estrógeno más utilizado en los AHC. Fue sintetizado en 1930 incorporando un grupo etinilo en el carbono 17 al estradiol. El estradiol es el estrógeno natural más potente, aunque no puede ser administrado por vía oral por su inactividad.

El EE es activo por vía oral con una vida media de 24-36 horas. Se absorbe por la mucosa gastrointestinal y se metaboliza en el hígado. Tiene una biodisponibilidad cien veces superior a la del 17 beta estradiol natural. En el intestino delgado y el hígado se conjuga con grupos sulfatos y glucoronados, circulando por sangre periférica como 3-sulfato-etinilestradiol. Un 97% circula unido a albúmina y permanece en sangre periférica durante 24 horas. Tras la metabolización en el hígado pasa a bilis donde se elimina en las heces o se reabsorbe en el intestino. El metabolismo del EE varía de persona a persona, entre poblaciones e incluso en un mismo individuo.

El megestrol también ha sido utilizado en anticoncepción, aunque no puede unirse al receptor estrogénico y debe convertirse en su metabolito activo (etinilestradiol) en el hígado.

Otros estrógenos utilizados por vía parenteral son el enantato de estradiol, el cipionato de estradiol y el valeriano de estradiol. En España se comercializaba el Topasel ® (5 mg de enantato de estradiol y 75 mg de acetofido de dihidroprogesterona). La administración en suspensiones oleosas o acuosas consigue prolongar su acción.

Recientemente se han incorporado dos nuevas vías de administración: el parche y el anillo. En ambos casos el estrógeno utilizado también es el etinilestradiol.

En 1980 la Organización Mundial de la Salud comunicó los resultados de un estudio randomizado, doble ciego de un año de duración de dos anticonceptivos conteniendo 3 mg de acetato de noretisterona combinado con 50 µg de EE y el otro preparado con 4 mg de estradiol y 2 mg de estriol². El anticonceptivo con estrógenos naturales demostró igual eficacia pero un peor control del ciclo (más de amenorrea y manchado intermenstrual), por lo que la tasa de abandonos fue mayor.

Otros estudios desarrollados posteriormente también han comunicado mayor tasa de abandonos por irregularidades del ciclo aunque con buena eficacia anticonceptiva³. Estudios recientes con anticonceptivos multifásicos con valerato de estradiol y dienogest demuestran una eficaz inhibición de la ovulación y un aceptable control de ciclo. Además la utilización de estrógenos naturales tiene menos impacto en algunos parámetros metabólicos (aumento de HDL y disminución de LDL) y hemostáticos (menor alteración del dímero D).

La combinación valerato de estradiol por vía oral también ha demostrado una buena tolerancia con un índice de Peral de 0,73⁴.

Tabla 1: Clasificación de los estrógenos

Estrógenos naturales	Estrógenos sintéticos
Estradiol: <ul style="list-style-type: none"> - Benzoato. - Valerato. - Cipionato. - Enantato. - Diundicelinato. - Hemisuccionato. Estrona: Estrógenos conjugados. Estriol.	Esteroides (derivados del estradiol): <ul style="list-style-type: none"> - Etinilestradiol. - Mestranol. - Quinestrol. No esteroides (derivados del estilbena) <ul style="list-style-type: none"> - Dietilestilbestrol (DES). - Dinestrol y hexestrol. - Benzestrol. - Clorotianiseno. - Dietildioxistilbestrol.

Dosis de estrógenos

Desde los 150 µgr utilizados en 1959, la dosis de estrógenos ha ido disminuyendo de forma progresiva. Actualmente los preparados utilizados son de 15 a 35 µgr de etinilestradiol. La comunicación de efectos adversos de los anticonceptivos hizo que se iniciara un interés por modificar la composición de los mismos. Por un lado aparecieron nuevos gestágenos, y por otro se intentó reducir la dosis de estrógenos. El etinilestradiol sustituyó al mestranol disminuyendo los adenomas hepáticos, aunque persistían los problemas vasculares y otros efectos: mastodinia, vómitos, náuseas...

La dosis de estrógenos ha disminuido a 30 µg (1979), 20 µg (1985) y 15 µg en 2001. El intento de disminuir la dosis de estrógenos por parte de la industria farmacéutica tenía como objetivo disminuir los efectos adversos de los mismos. Efectivamente se ha demostrado una disminución del riesgo de trombosis cuando los preparados disminuyeron de 100 mcgr a 50 µg r⁵. Dos estudios recientes han puesto de manifiesto que los anticonceptivos con 30 mcgr de etinilestradiol tienen menos riesgo de trombosis que los de 50 ^{6,7}, aunque no había diferencias con los anticonceptivos con 20 µg ⁷.

En una revisión de la Cochrane se concluyó que los ACO que contenían 20 µg de EE tuvieron mayores tasas de trastornos en el patrón de sangrado, con igual eficacia anticonceptiva⁸ que los que tenían más de 20 µg.

COMPONENTE GESTAGÉNICO

La píldora ha conseguido tener una alta eficacia con un control adecuado del ciclo. Para ello es muy importante el componente gestagénico. La progesterona natural tiene pocos efectos adversos, aunque tendría que administrarse a dosis tan altas que resultaría perjudicial para el hígado.

En anticoncepción son muchos los gestágenos utilizados tanto en anticonceptivos combinados como en la píldora con gestágenos⁹. Dependiendo de la molécula de origen podemos agruparlos en:

1.- Derivados de la progesterona natural.

Se obtienen de la acetilación del grupo 17-hidroxi de la 17-hidroxiprogesterona y son:

- Derivados de la 17 alfa-hidroxiprogesterona (pregnanos). No tienen efectos androgénicos y estrogénicos, con una fuerte acción antiandrogénica (mayor en el acetato de ciproterona y acetato de clormadiona) y una leve acción glucocorticoidea. (Tabla 2)
- Derivados de la 19 norprogesterona (gonanos). Tienen una gran potencia progestacional, siendo utilizados en contracepción en implantes o parches. (Tabla 2)

Tabla 2: Derivados de la progesterona natural.

Derivados de la 17 alfa-hidroxiprogesterona (pregnanos)	Derivados de la 19 norprogesterona
Acetato de ciproterona.	Nestorona.
Acetato de medroxiprogesterona.	Demegestrona.
Acetato de clormadiona.	Trimegestona.
Acetato de megestrol.	Promegestona.
Medrogestona.	
Acetato de 17 alfa-hidroxiprogesterona.	
Norpregnanos.	

2.- Derivados de la testosterona (19 norderivados).

La noretindrona se obtiene por la sustitución del grupo etinil de la testosterona y la desaparición del carbono 19, en el que la actividad androgénica es sustituida por la progestacional. No obstante, salvo el noretinodrel, todos tienen una mínima acción androgénica y una cierta acción estrogénica (excepto el levonorgestrel), aunque ninguno tiene acción glucocorticoidea. De la noretindrona se derivan dos grupos:

- **Derivados del anillo estrano.** Con efecto similar a los gestágenos naturales (tabla 3).
- **Derivados del anillo gonano.** En el carbono 13 un grupo etilo es sustituido por un grupo metilo.
 - Levonorgestrel (LNG). El norgestrel es una mezcla de formas dextro y levo en las que la última es activa.
 - Gestodeno. Considerado gestágeno de tercera generación, deriva del LNG. Es el único gestágeno activo sin necesidad de convertirse en metabolito por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

- Desogestrel. Tras dos transformaciones se convierte en su forma activa: 3-ceto-desogestrel.
- Norgestimato. Sus metabolitos activos son el 17 deacetil norgestimato, el 3-ceto-norgestimato y el LNG.
- Etonogestrel. Empleado en el anillo vaginal, no precisa transformación enterohepática.
- Norelgestromina. Tampoco necesita transformación enterohepática y es utilizado en los parches.

Tabla 3: Derivados de la testosterona.

<i>Derivados del anillo estrano.</i>	<i>Derivados del anillo gonano</i>
Noretinodrel.	Levonorgestrel.
Noretisterona.	Gestodeno.
Linestrenol.	Desogestrel.
Acetato de etinodiol.	Norgestimato.
	Etonogestrel.
	Norelgestromina.

En el estudio de los gestágenos conocemos la potencia gestagénica y androgénica in vitro. Por orden de potencia gestagénica están el gestodeno, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato y la progesterona. La potencia androgénica es mayor en la dihidrotestosterona, seguido de levonorgestrel, gestodeno, desogestrel, norgestimato y progesterona.

El dienogest es un derivado de la nortestorena caracterizado por un fuerte efecto progestogénico en el endometrio, con menor acción antiandrogénica y estrogénica.

3.- Derivados de la espironolactona.

La progesterona tiene un efecto mineralcorticoide del que carecen los gestágenos sintéticos. Este hecho se relaciona con algunos efectos secundarios de los ACH como la mastodinia, la hinchazón, el aumento de peso o incluso la hipertensión arterial. La síntesis de la drospirenona, derivado de la espironolactona, actúa como antagonista de la aldosterona.

La drospirenona tendría un efecto progestagénico, antiandrogénico (similar al acetato de ciproterona) y antiminerocorticoide. ´

Hemos hablado de actividad progestacional, androgénica o glucocorticoidea. Esta actividad se mide mediante diferentes pruebas la mayoría de ellas realizadas en experimentación animal. Como bien dice Speroff¹, no existen indicios que un progestágeno concreto sea mejor o peor, por lo que no debemos basarnos en una clasificación artificial de potencia.

Algunos autores recomiendan⁹:

- Si pretendemos actuar contra el acné podemos elegir anticonceptivos con acetato de ciproterona o de clormadiona. Aunque todos los ACO tienen un efecto antiandrogénico por su inhibición de la LH y por tanto de la testosterona.
- Aumento de peso: elegir la drospirenona si bien todos los ACO se comportan igual a largo plazo.
- Ante una disminución de la libido podemos elegir un anticonceptivo que tenga un gestágeno derivado de la testosterona.

MECANISMO DE ACCIÓN

El componente estrogénico de los AH es responsable de:

- Suprimir la secreción de la FSH.
- Estabilizar al endometrio.
- Potenciar la actividad del componente gestagénico, por lo que la dosis necesaria de gestágenos es menor.

Tiene otros efectos sobre los órganos reproductivos porque induce la síntesis de factores de coagulación y de fibrinólisis, la SHBG, globulina transportadora de cortisol o de lipoproteínas.

El progestágeno actúa:

- Inhibiendo la secreción de la LH.
- Transforma el endometrio en un endometrio no receptivo a la implantación del óvulo, con glándulas atróficas.
- El moco cervical lo hace espeso e impermeable al transporte de los espermatozoides.

- Alteran el peristaltismo tubárico.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Actualmente contamos con varias vías de administración que tienen unas características específicas:

1.- Vía oral.

Los estrógenos naturales son rápida y completamente absorbidos en el tracto gastrointestinal, aunque su metabolismo hace que sean poco efectivos al transformarse en el hígado en estriol y otros estrógenos poco activos. El etinilestradiol se inactiva en el hígado de forma muy lenta lo que explica su gran potencia. Igual ocurre con la progesterona natural, que si bien se absorbe rápidamente también se inactiva en el hígado, al contrario de otros preparados progestágenos.

La píldora de gestágenos Cerazet® contiene 75 µg de desogestrel. Este gestágeno se absorbe rápidamente y se transforma en su metabolito activo etonorgestrel, que se convierte a su vez en metabolitos polares en el hígado. Su acción anticonceptiva la realiza porque espesa el moco cervical, hace al endometrio hostil e inhibe la ovulación.

2.- Vía vaginal.

En España está comercializado el anillo vaginal Nuvaring® que contiene 2,7 mg de EE y 11,7 mg de etonogestrel, liberando 15 µg de EE y 120 mcg de etonogestrel diariamente. Con este método anticonceptivo los niveles de estrógenos son inferiores a cuando se utiliza parches o anticonceptivos orales, con menos efectos secundarios como náuseas o tensión mamaria¹⁰.

3.- Parche anticonceptivo.

El parche Evra® contiene 6 mg de norelgestromina y 0,6 mg de EE, que libera diariamente 150 µg y 20 µg respectivamente. Al igual que el anillo tiene como ventajas:

- Disminuye la variabilidad de la absorción gastrointestinal.
- Evita el primer paso hepático.

- La concentración plasmática del fármaco es estable.

4.- Dispositivo liberador de levonorgestrel.

Mirena® es un dispositivo intrauterino que contiene 52 mg de levonorgestrel (LNG-SIU), liberando 20 µg diarios. Aunque previene el embarazo durante 7 años, sólo está autorizado para 5. La dosis de progesterona liberada en la cavidad uterina es 1000 veces mayor que la concentración de progesterona dentro de la cavidad de los implantes de gestágenos.

La acción anticonceptiva se debe a que:

- Inhibe la proliferación del endometrio.
- Espesa el moco cervical.
- Inhibe la motilidad y función de los espermatozoides.
- Reacción a cuerpo extraño.

5.- Implantes de gestágenos.

En España hay comercializados dos tipos de implantes: Implanon® (Etonogestrel) y Jadelle® (Levonorgestrel). Los implantes de gestágenos es un método muy eficaz, con efectos adversos como el mal control del ciclo, las cefaleas, el acné, el dolor mamario y el incremento de peso.

El etonogestrel se libera a la sangre directamente evitando el primer paso hepático.

Los implantes realizan su función anticonceptiva con la supresión de la ovulación y el espesamiento del moco cervical.

EFICACIA

Dentro de la anticoncepción hormonal la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales combinados, de la píldora de gestágeno, del parche anticonceptivo y del anillo es igual. Tienen mejor eficacia anticonceptiva el Mirena® y aún mejor los implantes.

Tabla 4: Eficacia de los anticonceptivos hormonales¹¹.

Método	% de mujeres con embarazo dentro del primer año de uso		% de mujeres que continúan usando el método al año
	Uso habitual	Uso perfecto	
Combinados	8	0,3	68
PGestágeno	8	0,3	68
Parche	8	0,3	68
Anillo	8	0,3	68
LNG-IUS	0,2	0,2	80
Implante	0,05	0,05	84
Esterilización femenina	0,5	0,5	100

EFFECTOS ADVERSOS

En la elección de un anticonceptivo también hay que tener en cuenta los efectos adversos que en ocasiones hace que la mujer deje de usarlos. Estos efectos ¿dependen de la dosis de los preparados? ¿depende del tipo de anticonceptivos? ¿depende de la vía de administración?.

1. Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial está relacionada con la dosis de estrógenos y el tipo de gestágeno. En pacientes hipertensas no se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados, ni en parches ni en anillos¹². Pueden utilizarse los anticonceptivos con gestágenos: píldora, LNG-IUS, o implantes.

2. Incremento de peso.

Es una de las mayores preocupaciones que tienen las mujeres a la hora de tomar un anticonceptivo. En una revisión Cochrane¹³ no encuentran pruebas que apoyen una asociación causal entre los anticonceptivos orales o el parche y el aumento de peso.

La dosis de estrógenos puede influir en el peso, ya que anticonceptivos con 30 µg de EE y 150 µg de DSG aumentan el peso más que los de 20 µg de EE y 150 µg de DSG⁸.

3. Mastalgia.

Más frecuente con el uso del parche¹⁴, puede relacionarse con el estímulo estrogénico o bien si es en el período de descanso se debe a la retención de líquido.

4. Cefalea.

La cefalea es frecuente en la mujer, pudiéndose incrementar con el uso de anticonceptivos hormonales, coincidiendo con la menstruación o con la semana de descanso. La cefalea migrañosa es una contraindicación para la anticoncepción hormonal cuando tiene aura, si bien pueden utilizarse cuando no tiene aura por debajo de los 35 años cualquier tipo de anticonceptivos, y los de gestágenos también por encima de los 35 años¹².

5. Control del ciclo.

El control del ciclo, en cuanto a sangrado se refiere, es mejor con los preparados de más de 20 µg de estrógenos que con los de 20 µg⁸. El anillo también controla mejor el patrón de sangrado que los anticonceptivos orales combinados¹⁴, quizás debido al mantenimiento de los niveles de hormona.

6. Náuseas.

Son más frecuentes en las usuarias de parches y menos en las de anillo vaginal¹⁴.

7. Acné.

Los anticonceptivos orales de baja dosis mejoran el acné independientemente del producto utilizado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los anticonceptivos pueden interactuar con otros medicamentos con efectos como:

1.- Alteración del metabolismo de otras sustancias. Los estrógenos pueden inhibir la capacidad oxidativa o bien alteran la unión a proteínas de transporte. De esta forma hay fármacos que modifican su acción, como:

- Anticoagulantes (antivitaminas K) que disminuye su eficacia.
- Antifibrinolíticos: efecto sinérgico con ácido aminocaproico.
- Paracetamol: disminuye su efecto analgésico.
- Potencia el efecto de los corticoides.

- Disminuye el efecto de insulina e hipoglucemiantes orales.
- Hipotensores: alfametildopa, reserpina, metropolol...
- Vitaminas: folatos y vitamina B que disminuyen sus tasas séricas de absorción.
- Potencia la acción de diazepam, clordiazepóxido, antidepresivos tricíclicos.
- Potencia la acción de la teofliina.

2.- Alteración del metabolismo de anticonceptivos. Los fármacos que estimula la capacidad metabólica del hígado pueden alterar la eficacia de los anticonceptivos, aunque también puede afectarse la absorción del mismo. La guía de la OMS recomienda:

Tabla 5: Contraindicaciones de tratamiento con métodos anticonceptivos¹².

	AHC	PG	IMPLANTE	DIU – Cu	LNG-SIU
TERAPIA ANTIRETROVIRAL					
Inhibidores nucleóticos transcriptasa reversa	1	1	1	2/3	2/3
Inhibidores no nucleósidos transcriptasa reversa	2	2	2	2/3	2/3
Ritonavir	3	3	2	2/3	2/3
ANTICONVULSIVANTES					
Fenitoina	3	3	2	1	1
Carbamazepina					
Barbitúricos					
Primidona					
Topiramate					
Oxcarbazepina					
Lamotrigine	3	3	1	1	1
ANTIMICROBIANOS					
Antibióticos amplio espectro	1	1	1	1	1
Antifúngicos	1	1	1	1	1
Antiparasitarios	1	1	1	1	1
Rifampicina/rifabutin	3	3	2	1	1

AHC (anticonceptivos hormonales combinados/incluye parche y anillo); PG (píldora gestágenos), DIU-Cu (dispositivo de cobre).

Clasificación: 1 (Ninguna restricción para usar el método), 2 (las ventajas de su uso supera los riesgos), 3 (los riesgos superan las ventajas de su uso), 4 (riesgo inaceptable para la salud)

Como podemos apreciar, no hay contraindicación para usar antibióticos de amplio espectro, antifúngicos ni antiparasitarios con cualquier anticonceptivo. Los implantes nos permiten utilizarse en pacientes que precisan algún tipo de medicación.

Otros autores¹⁵, recomiendan un método de barrera durante el tratamiento y 7 días después, o inicial el tratamiento lo antes posible si está en el período de descanso en: derivados de la penicilina, griseofulvina y tetraciclina.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Speroff L, Fritz MA. Anticoncepción oral. En: Speroff L, Fritz MA, editores. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Madrid: Wolters Kluwer Health; 2006:861-942.

² World Health Organization Task Force on Oral Contraception. A randomized, double-blind study of two combined oral contraceptives containing the same progestogen, but different estrogens. *Contraception* 1980; 21: 445-59.

³ Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81:8-15.

⁴ Hoy SM, Scott LJ. Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception. *Drugs*. 2009; 69: 1635-46.

⁵ Gestman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 32-7.

⁶ Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.

⁷ Van Hylckama A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921.

⁸ Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Anticonceptivos orales combinados con 20 mcg versus > 20 mcg de estrógeno para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁹ Coll C. Gestágenos. En: Manual Sociedad Española de Contracepción. Anticoncepción hormonal combinada. http://www.sec.es/area_cientifica/manuales_sec/anhocombinada/index.php

¹⁰ Van den Heuvel MW, Van braga AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72: 168-74.

¹¹ Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. *Contraceptive Technology: Nineteenth Revised Edition*. New York NY: Ardent Media, 2007.

¹² World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition 2009.

¹³ Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Anticonceptivos combinados: efectos sobre el peso (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁴ Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Shulz KF. Parche cutáneo y anillo vaginal versus anticonceptivos orales combinados para el control de la natalidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁵ Interacción de los anticonceptivos orales. En: Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O, editores. Guía Práctica en anticoncepción oral. Basada en la evidencia. Madrid: Emisa; 2003: 405-410.