

# **TRABAJO FIN DE GRADO**

MÉTODOS DE  
ANTICONCEPCIÓN  
COMBINADA Y  
ANTICONCEPCIÓN CON  
GESTÁGENOS Y RIESGO DE  
ACCIDENTES  
TROMBOEMBÓLICOS.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**MARLENE ESPIÑO MONTERO**

Leioa, 12 de Mayo de 2015



## **RESUMEN**

**Introducción:** Existen dos grupos de anticonceptivos hormonales, los anticonceptivos hormonales combinados, en los que coexisten un estrógeno y un gestágeno y el grupo de los anticonceptivos solo gestágeno formados por un único componente hormonal, el gestágeno. El uso de anticonceptivos hormonales se ha vinculado con aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente por la presencia de estrógeno y varios factores de riesgo que favorecen su aparición.

**Objetivo:** Analizar el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres en edad fértil (15-49 años) en tratamiento con anticonceptivos orales combinados y en aquellas tratadas con anticonceptivos orales solo gestágeno.

**Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica informatizada en las bases de datos PubMed, Scopus, ProQuest Central, Dialnet, Medline y Biblioteca Cochrane. Se han aplicado criterios de inclusión y de exclusión determinados para seleccionar finalmente 16 artículos incluidos en el trabajo.

**Resultados:** La mayoría de los estudios muestran aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en consumidoras de anticoncepción hormonal combinada. Se han analizado la dosis de estrógeno, el tipo de gestágeno y factores de riesgo. El consumo de anticonceptivos solo gestágeno no se relaciona con aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

**Conclusiones:** El consumo de anticoncepción combinada en mujeres en edad fértil aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso con respecto a no usuarias, en baja proporción si se trata de mujeres sin factores de riesgo. Los anticonceptivos solo gestágeno en principio no se relacionan con riesgo de tromboembolismo venoso, pero es necesario seguir investigando por escasez de estudios y resultados contradictorios.

**Palabras clave:** anticoncepción, tromboembolismo venoso, anticonceptivos orales combinados, progestágeno, estrógeno, trombofilia.

**Key words:** contraception, venous thromboembolism, contraceptives oral combined, progestin, estrogen, thrombophilia.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS .....	5
3. METODOLOGÍA.....	6
4. RESULTADOS .....	9
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22

# **1. INTRODUCCIÓN**

La anticoncepción hormonal consiste en la ingestión mediante diferentes vías, de sustancias sintéticas procedentes de la modificación de las hormonas segregadas por las gónadas con el fin de crear una situación que imposibilite la concepción. Se modifica la molécula natural, en el caso de los estrógenos el estradiol y en la síntesis de gestágenos la progesterona o la testosterona. Las terapias hormonales a parte de para el control de las funciones reproductivas, también son de utilidad en la terapéutica de procesos ginecológicos como la dismenorrea, la endometriosis o la hemorragia uterina disfuncional entre otros<sup>1</sup>.

Existen dos grupos de anticonceptivos hormonales, los llamados Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC) y los conocidos como Anticoncepción sólo gestágenos (ASG). Cuando la forma de administración de los AHC es oral se denominan anticonceptivos orales combinados (AOC)<sup>2,3,4</sup>.

En primer lugar, hablaremos de los AHC que son fármacos en cuya composición coexisten un estrógeno y un gestágeno de origen sintético conocido este último como progestina. Su mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación. El estrógeno que contienen la mayoría de los preparados comercializados en la actualidad es el Etinil Estradiol, cuya dosis varía dependiendo del tipo de preparado. En cuanto al gestágeno, existen diferentes tipos y varía en función del anticonceptivo. Cada tipo de gestágeno presenta diferente actividad biológica a la hora de actuar sobre los receptores hormonales<sup>2</sup>. (Anexo 1) Con los años se han investigado sus características y se han ido desarrollando diferentes “generaciones de gestágenos”, intentando que en cada una se redujeran los efectos secundarios en relación a la anterior<sup>2</sup>. Una de las clasificaciones de los gestágenos, los organiza en gestágenos de primera-, segunda-, tercera- o cuarta- generación. Esta clasificación se basa en el momento de la introducción en el mercado del producto farmacológico<sup>5</sup>. (Anexo 2).

En noviembre de 1959 en Estados Unidos se aprobó el primer anticonceptivo oral combinado cuya composición era 10 mg de noretinodrel (gestageno) más 150 µg de mestranol (estrógeno)<sup>1</sup>. Tras los primeros casos de trombosis que se dieron en la década de los 60 se comenzó a investigar y se consideró al estrógeno como responsable del efecto protrombótico de la anticoncepción hormonal. Desde entonces, se ha ido disminuyendo progresivamente la dosis de

estrógeno hasta alcanzar la cantidad más baja (15-30 mcg de etinilestradiol), con el fin de reducir los efectos secundarios, manteniendo una anticoncepción eficaz y fiable<sup>6</sup>.

En el resumen de la Encuesta de Anticoncepción del 2014 realizada por la Sociedad Española de Contracepción (SEC) y publicado en su página web, se dio a conocer que un 72,7% de las mujeres españolas con edad (15-49 años), considerada como edad fértil según la World Health Organization (WHO), utiliza algún método anticonceptivo. Además la anticoncepción oral combinada es la segunda más utilizada (16,2%) tras el preservativo y se determinó también que la edad media de inicio de uso de la anticoncepción oral combinada es en torno a los 21 años de edad<sup>7</sup>.

El segundo grupo de anticonceptivos hormonales son los ASG, citados anteriormente. Estos anticonceptivos presentan diferentes vías de administración y se caracterizan por estar constituidos por un único componente hormonal, un gestágeno que será el que confiera la eficacia anticonceptiva al producto. Al carecer de estrógenos queda eliminado el efecto secundario de riesgo trombótico relacionado con su uso<sup>3</sup>. Por ello, los ASG pueden considerarse una buena alternativa en mujeres en las que está contraindicado el uso de estrógenos, por ejemplo en las mujeres con trombofilia<sup>4</sup>. El mayor inconveniente que presenta este método anticonceptivo y que suele ser con frecuencia motivo de abandono es el sangrado irregular. Debido a que no existe una privación hormonal, la respuesta del endometrio suele ser variable. Por lo que puede no haber un ciclo de sangrado habitual, sino hemorragias muy frecuentes o infrecuentes, incluso amenorrea<sup>8</sup>. Este método anticonceptivo es utilizado por un 0,3 % de mujeres en edad fértil en España<sup>7</sup>.

Como se ha señalado anteriormente desde los primeros casos de trombosis relacionada con el uso de AHC, se sospechó de la existencia de vinculación entre el aumento de Tromboembolismo venoso (TEV) y el consumo de estrógenos. Para comprenderlo es necesario ver la influencia que producen los estrógenos sobre el sistema de coagulación. La coagulación se entiende como un equilibrio entre los factores fibrinogénicos y los fibrinolíticos.

Por un lado, el desequilibrio puede ser debido al aumento de la actividad fibrinogénica. Se puede dar la circunstancia de que el fibrinógeno y los factores de coagulación VII, VIII y X aumenten, como consecuencia la coagulación se

incrementa. En el caso de que la antitrombina III, la Proteína C y S disminuyen, se favorece la coagulación.

Por otro lado, el desequilibrio se puede dar por una disminución de actividad fibrinolítica. En el caso de que el plasminógeno y el Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1 (PAI-1) disminuyan, la coagulación a su vez se ve disminuida. Si la antiplasmina aumenta, en este caso, la coagulación disminuye<sup>5</sup>.

Los anticonceptivos que contienen altas dosis de estrógenos, incrementan los factores fibrinogénicos sin aumentar la actividad fibrinolítica, al producirse este desequilibrio el resultado es un aumento de la coagulación de la sangre y como consecuencia un aumento del riesgo de formación de TEV. Sin embargo, los anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos estimulan la actividad tisular del plasminógeno y disminuyen los niveles del inhibidor tisular del plasminógeno. Por tanto, el incremento de la actividad fibrinolítica de los anticonceptivos de baja dosis contrarresta el aumento de la actividad procoagulante, reduciendo el riesgo de sufrir un TEV<sup>5</sup>.

En el año 2013 se realizó una revisión europea de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos por el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, sobre el riesgo de TEV asociado con el uso de AHC. En ella se llegó a la conclusión de que a pesar de existir un riesgo de TEV poco elevado, la probabilidad de aparición es mayor si se dan alguna de las siguientes circunstancias: primer año de tratamiento, reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y mujeres con factores de riesgo (mayor edad, hábito de fumar, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente)<sup>9</sup>.

Cabe destacar una serie de factores que pueden favorecer el riesgo de sufrir TEV. Entre los que se encuentran los defectos hereditarios protrombóticos, el más común entre la población conocido como la mutación del factor V de Leiden. Se trata de una mutación en el factor de coagulación V, que tiene una prevalencia de 5% entre población blanca y que apenas está presente en poblaciones de Asia y África. Las mujeres portadoras de la mutación del factor V y además consumidoras de anticonceptivos orales presentan un 35% de riesgo mayor de padecer TEV, en comparación con las no usuarias de anticonceptivos sin la mutación del factor V<sup>10</sup>. El tabaco es otro factor que actúa sinérgicamente junto con los anticonceptivos aumentando el riesgo de TEV. Puede ser debido a que el tabaco aumenta los factores de coagulación, entre ellos los niveles de

fibrinógeno<sup>11</sup>. La obesidad también se considera factor de riesgo de TEV al actuar junto con la anticoncepción. El aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), está relacionado con un aumento de los factores procoagulantes, tales como factor VII, factor VIII, factor XII y fibrinógeno. Se considera que las mujeres con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  y  $< 30$ ) y las mujeres obesas (IMC  $\geq 30$ ) que toman anticonceptivos orales, al compararlas con mujeres no usuarias de anticonceptivos y peso normal (IMC  $< 25$ ) presentan aproximadamente el doble y el triple de riesgo de padecer TEV respectivamente<sup>12</sup>.

El consumo generalizado y creciente en los últimos años de anticoncepción hormonal combinada en mujeres durante su edad fértil y su relación con la aparición de tromboembolismo venoso resultan datos relevantes. Además, el desconocimiento y la falta de información sobre los posibles riesgos que supone el uso de la anticoncepción oral combinada, es un fenómeno ampliamente extendido en nuestro entorno. Todo ello, pone en evidencia la importancia que el rol de los profesionales de enfermería puede desarrollar en este sentido tanto a nivel preventivo como de promoción de la salud. Resolviendo dudas y proporcionando información sobre los riesgos que puede tener el consumo de anticonceptivos hormonales combinados, descartando factores de riesgo e informando de alternativas existentes como anticoncepción sólo gestágenos.

## **2. OBJETIVOS**

Partiendo de la hipótesis inicial formulada en la que se pretende estudiar el riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de anticoncepción oral combinada y el riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de anticoncepción oral con gestágenos; se plantea el siguiente **objetivo general**:

Analizar el riesgo de casos de tromboembolismo venoso en mujeres entre 15 y 49 años con tratamiento de anticoncepción oral combinada, y el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres entre 15 y 49 años con tratamiento de anticoncepción oral con gestágenos.

Para la consecución de este objetivo general, se plantean los siguientes **objetivos específicos**:

- Valorar el efecto de la anticoncepción oral combinada en el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres entre 15 y 49 años.
- Valorar el efecto de la anticoncepción oral con gestágenos en el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres entre 15 y 49 años.

### **3. METODOLOGÍA**

Con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados, se ha realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos de ciencias de la salud: PubMed, Scopus, ProQuest Central, Dialnet, Medline y Biblioteca Cochrane entre otras. La búsqueda completa se realizó en cuatro meses, desde noviembre de 2014 que se inició la búsqueda hasta febrero de 2015. En las bases de datos mencionadas se seleccionaron artículos entre los años 2000 a 2013, siendo más de la mitad de los últimos cinco años.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda, términos DeCS han sido las siguientes. Búsquedas en inglés: contraception, venous thromboembolism, contraceptives oral combined, progestin, estrogen, thrombophilia. Búsquedas en castellano: anticoncepción, tromboembolismo venoso, anticonceptivos orales combinados y progestágeno. Se utilizó el operador booleano AND y en menor medida OR y términos "Mesh": contraception [Mesh Terms] AND venous thromboembolism [Mesh Terms], contraception [Mesh Terms] AND thrombophilia [Mesh Terms], progestins [Mesh Terms] AND venous thromboembolism [Mesh Terms], progestins [Mesh Terms] OR estrogen [Mesh Terms] AND venous thromboembolism [Mesh Terms].

Algunos de los limitadores utilizados han sido disponibilidad del texto completo, fecha de publicación en los últimos 10-5 años, especie humana, idiomas inglés o español y sexo femenino.

Una vez introducidas las palabras clave y obtenidos los resultados, se han analizado los títulos y resúmenes de los artículos. Se consultó las listas de referencia de éstos con la intención de encontrar otros posibles artículos o revisiones de interés para este trabajo. Para la selección de artículos e inclusión en el trabajo se han seguido una serie de criterios.

Por un lado, los artículos incluidos en el trabajo deberán reunir los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados en castellano o inglés.
- Documentos primarios (artículos originales) entre lo que se encuentran los estudios de cohorte y estudios de casos y controles. Documentos secundarios como son las revisiones bibliográficas.

-Referencias de artículos relacionadas con anticoncepción y riesgo de trombo embolismo.

-Estudios y revisiones posteriores al año 2000 y más de la mitad publicadas dentro de los últimos 5 años.

Por otro lado, no se incluyeron en el trabajo o fueron motivo de exclusión:

-Artículos en los que la edad de las mujeres a estudio no esté comprendida entre 15-49 años, considerada como edad fértil.

-Estudios con muestras no representativas.

-Artículos de opinión o guías prácticas de anticoncepción.

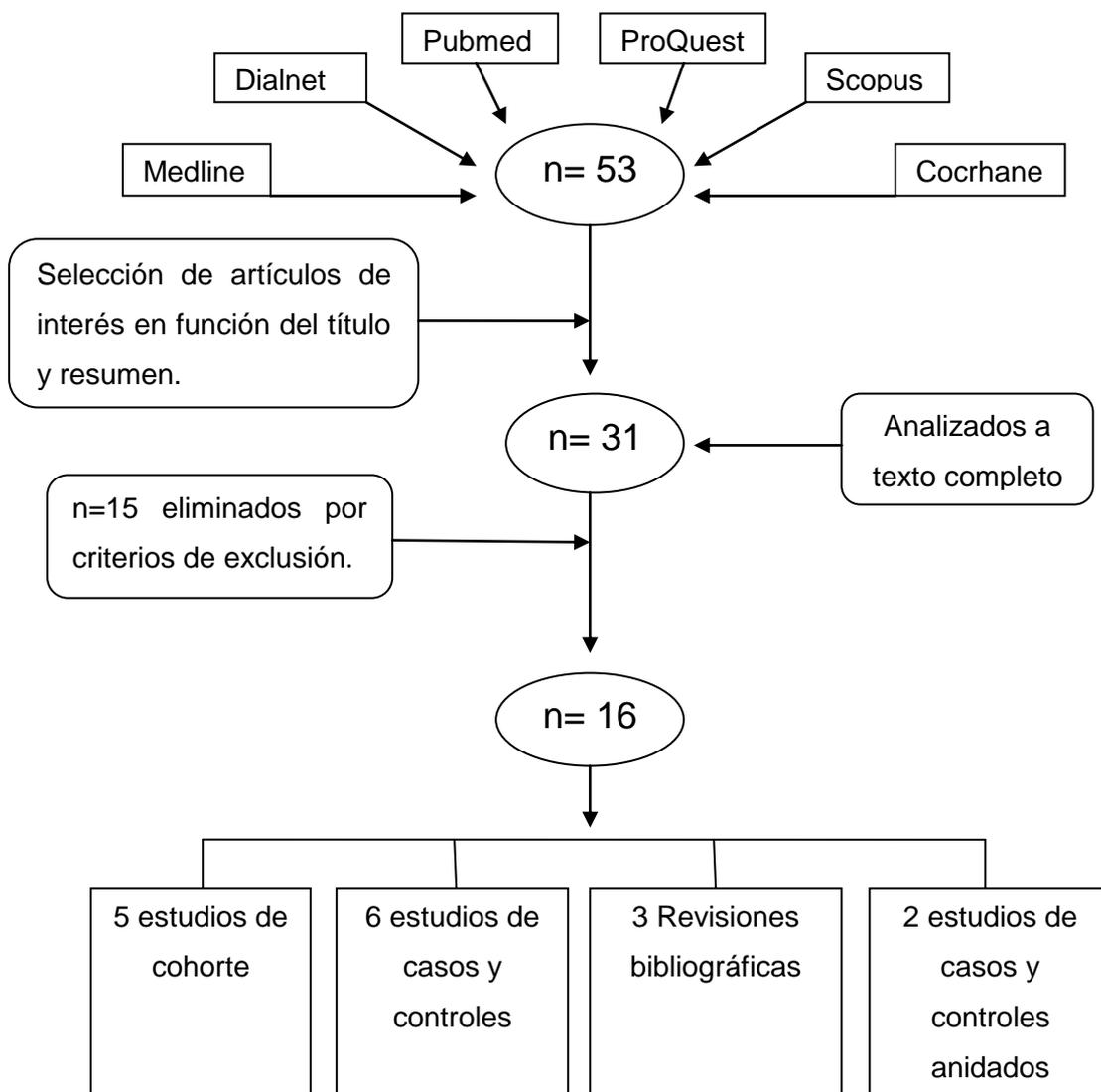
-Artículos que estudian otro tipo de problemas cardiovasculares diferentes al tromboembolismo venoso.

-Artículos que estudian métodos anticonceptivos que no sean orales.

-Artículos cuyos objetivos planteados no se adaptan a los objetivos formulados en el trabajo.

Tras la búsqueda en las bases de datos se obtuvo un total de 53 artículos; un alto porcentaje de la base de datos Pubmed. De los 53 artículos totales en un primer momento se analizó el resumen y el título, desechándose 22 artículos por no reunir criterios de inclusión. Los 31 artículos restantes fueron analizados a texto completo y de estos 15 se eliminaron por criterios de exclusión. Algunos criterios fueron edad de muestra no comprendida entre el rango 15-49 años, ser artículos de opinión, estudiar métodos anticonceptivos no orales, estudiar otro tipo de riesgos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio o infarto cerebral. Finalmente 16 artículos se incluyeron en el trabajo, de los cuales cinco estudios son de cohorte, seis son estudios de casos y controles, tres son revisiones bibliográficas y dos son estudios de casos y controles anidados. Para la búsqueda y selección de artículos se siguió el orden de la figura 1, en la que se presenta un diagrama de flujo con un resumen del proceso.

Figura 1. Secuencia de búsqueda y selección de artículos



Fuente: elaboración propia.

## **4. RESULTADOS**

Tras realizar la búsqueda y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se seleccionan 16 artículos para ser analizados. A continuación, se presentan los estudios seleccionados, los cuales aparecen agrupados en función del objetivo de estudio.

Una serie de autores entre los que se encuentran Lidegaard “et al”<sup>13,14,15,16</sup>, Van Hylckama Vlieg A “et al”<sup>17</sup>, Jick H “et al”<sup>18</sup>, Heineman LA “et al”<sup>19</sup> y Dinger J “et al”<sup>20</sup> estudian en sus artículos (Tabla 1) si el consumo de AOC aumenta el riesgo de TEV, además de cómo afecta la dosis de estrógeno y el tipo de gestágeno en ese mismo riesgo.

Lidegaard “et al”<sup>13,14</sup> señala que el riesgo de padecer TEV en mujeres usuarias de anticoncepción hormonal es mayor que en no usuarias. El tipo de gestágeno utilizado influye en la aparición de TEV<sup>13,14,15,16</sup>. En el estudio del 2011 al comparar el uso de anticonceptivos orales de 2ª generación que contienen levonogestrel con no usuarias, el riesgo era tres veces mayor. En los anticonceptivos 3ª y 4ª generación que contienen desogestrel, gestodeno, drospirina o acetato de ciproterona era seis veces mayor. Por lo que los anticonceptivos 3ª y 4ª generación presentan aproximadamente el doble de riesgo de TEV que los de 2ª generación<sup>13</sup>. En otro de sus estudios del 2012 Lidegaard “et al”<sup>16</sup> llegó a la misma conclusión. Los anticonceptivos 3ª generación con gestágenos como desogestrel o gestodeno y los anticonceptivos 4ª generación con drospirina presentan doble de riesgo de TEV que los anticonceptivos 2ª generación con levonogestrel. Al comparar los anticonceptivos 3ª y 4ª generación entre sí el riesgo era el mismo. En sus otros dos estudios afirma que los anticonceptivos con gestágenos 2ª generación (levonogestrel), son los que menor riesgo de TEV presentan al compararlos con anticonceptivos de gestágenos 3ª y 4ª generación<sup>14,15</sup>.

En lo que refiere a la dosis de estrógeno también influye. Al comparar diferentes dosis de estrógeno (50 mcg, 30-40 mcg y 20 mcg) llegó a la conclusión que cuanto menor es la dosis menor es el riesgo de TEV<sup>13,14,15</sup>. La reducción de dosis de 50 mcg hasta 30-40 mcg en AOC de levonogestrel redujo el riesgo de TEV en un 17% y al reducir la dosis de estrógeno 30-40 mcg hasta 20 mcg en los AOC de desogestrel o gestodeno se redujo el riesgo en un 18%<sup>14</sup>.

Lidegaard “et al”<sup>15</sup> en su estudio del 2002 estudió la influencia de una serie de factores de riesgo como son el IMC, el hábito de fumar y la historia familiar de TEV. Mujeres con IMC >30 presentan cinco veces más riesgo que aquellas con IMC inferiores. En cuanto al tabaco, fumar menos de 10 cigarrillos al día no aumento el riesgo de TEV, más de 10 cigarrillos al día aumento el riesgo en un 71% y más de 20 cigarrillos diarios lo aumentó en un 94%. Tener historia familiar de TEV aumentó tres veces el riesgo con respecto a los que no tienen. Por lo tanto, el IMC >30, fumar más de 10 cigarrillos al día y tener historia familiar de TEV actúan como factores de riesgo de TEV en mujeres consumidoras de AOC. La edad también fue considerada factor de riesgo, a mayor edad mayor riesgo de TEV<sup>13,14</sup>. El número de casos de TEV en mujeres usuarias de AOC con edad 15-19 años fue de 239 y en usuarias 45-49 años fueron 319 casos. El rango de edad en el que más eventos se dieron fue 35-39 años en el que aparecieron 447 casos de TEV<sup>13</sup>. En el estudio del 2009 obtuvo como resultados que en las mujeres consumidoras de AOC con edades 15-19 años se dieron 250 casos y en las mujeres con edades 45-49 años se dieron 902 casos de TEV<sup>14</sup>.

En su revisión bibliográfica Lidegaard “et al”<sup>16</sup> tras el análisis de los estudios elaboró una serie de recomendaciones clínicas orientadas a mujeres que presenten factores de riesgo de TEV (predisposición genética, obesidad, hipertensión) y a mujeres sanas sin factores de riesgo.

El riesgo de TEV entre las mujeres que toman AOC disminuyó con la duración de su uso y con el aumento de la educación<sup>13,14,15</sup>. En mujeres usuarias de AOC con solo estudios de primaria se produjeron 762 casos de TEV y mujeres con estudios de secundaria y superiores fueron 223 casos. En lo referente al tiempo de uso del anticonceptivo, las mujeres con tratamientos menores de tres meses tenían mayor riesgo que las que llevaban más de 4 años de tratamiento<sup>13</sup>.

El consumo de ASG y su relación con el riesgo de aparición de TEV fue estudiado en dos de los artículos de Lidegaard “et al”<sup>14,15</sup> y en ambos llegó a la misma conclusión, refiriendo que el consumo de ASG no confiere aumento significativo de TEV con respecto a no usuarias.

Van Hyckama Vlieg A “et al”<sup>17</sup> en su estudio del 2009 concluyó que el uso de AOC favorecía la aparición de TEV frente al no uso, se asoció con un riesgo cinco veces mayor. Al estudiar la influencia de la dosis de estrógeno (etinil-estradiol) en dosis de 50mcg, 30mcg y 20mcg junto con diferentes gestágenos, las dosis mayores se asociaban con mayor riesgo de TEV. Para estudiar la influencia del tipo de gestágeno comparó el uso de diferentes tipos de

anticonceptivos con los anticonceptivos que contienen levonogestrel (gestágeno de 2ª generación). Llegó a la conclusión que los AOC de 3ª generación con gestágenos como gestodeno y desogestrel al igual que los de 4ª generación con drospirinona presentan mayor riesgo de TEV que los de 2ª generación con levonogestrel. Los anticonceptivos de 3ª y 4ª generación presentan un riesgo de TEV similar. Además se estudio la influencia de la edad y del tiempo de uso del anticonceptivo, llegando a la conclusión de que el riesgo de TEV en las consumidoras de AOC aumenta con la edad y disminuye con la duración del uso.

Jick H "et al"<sup>18</sup> en su estudio del Reino Unido asoció el consumo de AOC en mujeres en edad fértil con aumento del riesgo de TEV. Añadió que no se da en una proporción elevada por lo que el riesgo de TEV es pequeño. Al comparar los tipos de géstagenos llegó a la conclusión de que los anticonceptivos de 3ª generación con gestágenos como gestódeno o desogestrel presentan al rededor del doble de riesgo de TEV que los anticonceptivos de 2ª generación con levonogestrel. Se evaluó como afectaba el tiempo de uso del anticonceptivo y se concluyó que a mayor tiempo de uso de AOC menor riesgo de TEV. Se analizaron factores de riesgo como son el IMC y el hábito de fumar. Los IMC elevados (>30) se asociaron con mayor riesgo de TEV al compararlos con mujeres con IMC bajos (<25). Fumar se asoció con un mayor riesgo de TEV al comparar con no fumadores y ex fumadores. Por lo tanto, los IMC elevados (>30) y fumar se consideran factores de riesgo de TEV en mujeres consumidoras de AOC.

Heinemann LA "et al"<sup>19</sup> apoya la idea que el uso de AOC en mujeres en edad fértil aumenta el riesgo de TEV. Comparó por separado el riesgo de TEV en usuarias de AOC de 3ª generación con gestágenos desogestrel o gestodeno frente a no usuarias de AOC y por otro lado comparó usuarias de AOC con gestágenos diferentes a desogestrel o gestodeno frente a no usuarias. El resultado fue mayor en los dos casos de usuarias frente a no usuarias, dando unos resultados similares. Por otro lado, comparó anticonceptivos 3ª generación con gestodeno frente a anticonceptivos 2ª generación con levonogestrel, resultando que no se obtuvieron diferencias significativas respecto al riesgo de desarrollar TEV. Por tanto, según este estudio los AOC 3ª Y 2ª generación presentan similar riesgo de producir TEV.

Dinger J “et al”<sup>20</sup> en su estudio publicado en 2010 defiende que el consumo de AOC por mujeres en edad fértil se asocia con incremento del riesgo de TEV. Para analizar el efecto del tipo de gestágeno sobre el riesgo de TEV, por un lado comparó AOC 3ª generación con dienogest con los de 2ª generación que contiene levonogestrel llegando a la conclusión de que el riesgo era similar. Por otro lado, comparó AOC 4ª generación con drospreinona frente a los de 2ª generación con levonogestrel y el resultado fue que el riesgo de TEV era muy parecido.

Tabla 1: Riesgo de sufrir TEV asociado al consumo de AOC en función del tipo de gestágeno y dosis de estrógeno.

Autor y año	Lugar (País)	Diseño	Participantes	Objetivos del estudio	Principales resultados según objetivos
Lidegaard “et al” <sup>13</sup> , 2011.	Dinamarca	Estudio de cohorte	1.296.120 mujeres danesas entre 15-49 años, no embarazadas y sin antecedentes de enfermedad trombótica.	Evaluar el riesgo de TEV en función del uso de AOC según tipo de gestágenos y dosis de estrógeno.	-El consumo de AOC aumenta el riesgo de padecer TEV. -La dosis de estrógeno influye en el riesgo de TEV. -Los AOC de 3ª y 4ª generación presentan mayor riesgo de TEV al comparar con los de 2ª generación.
Lidegaard “et al” <sup>14</sup> , 2009.	Dinamarca	Estudio de cohorte	945.454 mujeres danesas entre 15-49 años, no embarazadas, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o cáncer.	Evaluar el riesgo de TEV en mujeres usuarias de diferentes AOC en función de dosis de estrógeno y tipo de gestágeno.	-El riesgo de TEV aumenta con el consumo de AOC. -La dosis de estrógeno influye en la aparición de TEV. -AOC de 2ª generación suponen menor riesgo de TEV que los de 3ª y 4ª generación.
Lidegaard “et al” <sup>15</sup> , 2002.	Dinamarca	Estudio de casos y controles	987 casos (309 casos de embolia pulmonar y 678 de TEV) y 4054 controles. Mujeres 15-44 años, no embarazadas.	Evaluar la influencia que tienen los AOC sobre el riesgo de TEV.	-Las distintas dosis de estrógeno varían el riesgo de TEV. -AOC de 3ª generación presentan mayor riesgo de TEV que AOC 2ª generación.

Lidegaard "et al" <sup>16</sup> , 2012.	Dinamarca	Revisión bibliográfica	19 estudios	Renovar conocimientos sobre riesgo de TEV en consumidoras de AOC y proponer recomendaciones clínicas en mujeres que presentan riesgos concretos.	-Mayor riesgo de TEV en AOC de 3ª y 4ª generación en comparación con los de 2ª generación. -Similar riesgo de TEV en usuarias de AOC de 3ª y 4ª generación.
Van Hylckama Vlieg A "et al" <sup>17</sup> , 2009.	Holanda	Estudio de casos y controles	1524 casos y 1760 controles. Mujeres 18-49 años, no embarazadas ni dentro de las cuatro semanas postparto.	Evaluar el riesgo de TEV para el uso de AOC, teniendo en cuenta la dosis de estrógeno y el tipo de gestágeno	-El uso de AOC favorece la aparición de TEV. -La dosis de estrógeno influye en el riesgo de TEV. -Los AOC de 3ª y 4ª generación se asocian con mayor riesgo de TEV que los de 2ª generación.
Jick H "et al" <sup>18</sup> , 2000.	Reino Unido	Estudio de casos y controles anidado	1.340.776 mujeres son la cohorte. 106 casos y 569 controles. Mujeres de 15-39 años, consumidoras de AOC.	Comparación el riesgo de TEV en mujeres consumidoras de AOC según el tipo de gestágeno.	-El consumo de AOC se asocia con aumento del riesgo de sufrir TEV. -AOC de 3ª generación se asocian con mayor riesgo de TEV que AOC de 2ª generación.
Heineman LA, "et al" <sup>19</sup> 2010.	Austria	Estudio de casos y controles	451 casos y 1920 controles. Mujeres de 15-49 años. Casos con sospecha o diagnóstico de TEV. Controles sin sospecha de TEV durante el estudio.	-Comparar el riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos con gestágenos 2ª y 3ª generación.	-El consumo de AOC aumenta el riesgo de TEV. -Riesgo de TEV similar entre usuarias AOC de 2ª y 3ª generación.
Dinger J "et al" <sup>20</sup> , 2010.	Alemania	Estudio de casos y controles	680 casos y 2720 controles. Mujeres 15-49 años. Casos con diagnóstico clínico de TEV. Controles sin diagnóstico confirmado de TEV.	-Evaluar el riesgo de TEV comparando anticonceptivos de 3ª y 2ª generación. -Evaluar el riesgo de TEV comparando anticonceptivos de 4ª y 2ª generación.	-El uso de AOC se asocia con aumento del riesgo de TEV. -Usuarias de AOC de 2ª y 3ª generación tienen riesgo similar de TEV. -Usuarias de AOC de 2ª y 4ª generación presentan riesgo similar de TEV.

Fuente: tabla de elaboración propia.

La drospirinona conocido como gestágeno de 4ª generación es de los últimos gestágenos en salir al mercado<sup>21,22,23,24</sup>. Una serie de autores Jick SS “et al”<sup>21</sup>, Parkin L “et al”<sup>22</sup>, Bird S “et al”<sup>23</sup> y Dinger JC “et al”<sup>24</sup> (Tabla 2) basaron sus investigaciones en el estudio de este gestágeno al compararlo con anticonceptivos de levonogestrel.

Jick SS “et al”<sup>21</sup>, Parkin L “et al”<sup>22</sup> y Bird S “et al”<sup>23</sup> llegaron a la misma conclusión en sus tres artículos y es que al comparar anticonceptivos con drospirinona frente a anticonceptivos 2ª generación con levonogestrel, se relacionaron con mayor riesgo de TEV los AOC que contienen drospirinona. Parkin L “et al”<sup>22</sup> afirmó que las usuarias de anticonceptivos con drospirinona tenían tres veces más posibilidades de desarrollar TEV al comparar con usuarias de anticonceptivos con levonogestrel. Bird S “et al”<sup>23</sup> por su parte concluyó que el riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos con drospirinona era aproximadamente el doble que en los de levonogestrel. Además su artículo también compara las dosis de estrógeno (20-30 mcg) en AOC drospirinona-etinil-estradiol para valorar su efecto sobre el riesgo de TEV. El resultado fue que las dosis de 20 mcg de etinil-estradiol se relacionaban con mayor riesgo de TEV que las dosis con 30 mcg de etinil-estradiol, por lo tanto a mayor dosis menor riesgo de TEV.

Dinger JC “et al”<sup>24</sup> en el conocido estudio de Vigilancia Activa Europea (EURAS) analizó el efecto de los anticonceptivos 4ª generación con drospirinona en el riesgo de TEV comparándolos con otro tipo de anticonceptivos de 2ª y 3ª generación entre los que se encontraban los AOC con levonogestrel. Se llegó a la conclusión de que no existía mayor riesgo de TEV para las usuarias de AOC con drospirinona respecto a usuarias de otro tipo de AOC.

Tabla 2: Comparar el riesgo de TEV en anticonceptivos con gestágenos de 2ª y 4ª generación.

Autor y año	Lugar (País)	Diseño	Participantes	Objetivos del estudio	Principales resultados según objetivos
Jick SS "et al" <sup>21</sup> , 2011.	Estados Unidos	Estudio de casos y controles	186 casos y 681 controles. Mujeres 15-44 años. Consumidoras actuales de AOC con levonogestrel o drospirona, sin factores de riesgo de TEV.	Comparar el riesgo de TEV no mortal en mujeres consumidoras de AOC 4ª y 2ª generación.	-Los AOC 4ª generación que contienen drospirona presentan un mayor riesgo de sufrir TEV en comparación con los AOC 2ª generación de levonogestrel
Parkin L "et al" <sup>22</sup> , 2011.	Reino Unido	Estudio de casos y controles anidado.	318825 mujeres son la cohorte. 61 casos y 215 controles. Mujeres 15-44 años sin factores de riesgo de TEV, usuarias de AOC con levonogestrel o drospirona entre mayo de 2002 y septiembre de 2009.	Comparar el riesgo de TEV entre usuarias de AOC con drospirona contra el riesgo en las usuarias de AOC de levonogestrel.	-Usuarias de AOC con drospirona tienen más posibilidades de desarrollar TEV en comparación con las usuarias de AOC con levonogestrel.
Bird S "et al" <sup>23</sup> , 2013.	Estados Unidos	Estudio de cohorte	432178 mujeres. Entre 18 y 46 años, usuarias de AOC cuyo gestágeno sea drospirona o levonogestrel.	-Evaluar el riesgo de TEV en usuarias de AOC con drospirona. -Determinar si las dosis de estrógeno (20/30 mcg de etinil-estradiol) varían el riesgo de TEV en los AOC con drospirona.	-El riesgo de TEV en usuarias de AOC con drospirona es mayor que en las consumidoras de AOC con levonogestrel. -Los AOC de drospirona con 20mcg de estrógeno se relacionan con mayor riesgo de TEV que los de 30 mcg de estrógeno.
Dinger JC "et al" <sup>24</sup> , 2007.	Europa	Estudio de cohorte	58674 mujeres de diferentes países europeos. Mujeres nuevas usuarias de drospirona, levonogestrel u otros AOC.	-Comparar el riesgo de eventos cardiovasculares (entre ellos TEV) con el uso de AOC de 4ª generación con drospirona y otros AOC.	-El riesgo de eventos cardiovasculares en usuarias de AOC con drospirona es similar al de las usuarias de otro tipo de AOC.

Fuente: tabla de elaboración propia.

Los ASG pertenecen al segundo grupo de anticonceptivos hormonales y son analizados por Mantha S “et al”<sup>25</sup>, Conard J “et al”<sup>26</sup>, Bergendal A “et al”<sup>27</sup> y Barsoum MK “et al”<sup>28</sup> en sus artículos (Tabla 3).

Mantha S “et al”<sup>25</sup> y Conard J “et al”<sup>26</sup> defienden en sus artículos que el uso de ASG no se relaciona con aumento del riesgo de TEV al comparar con no usuarias. Mantha S “et al”<sup>25</sup> tuvo en cuenta la vía de administración del producto. En la revisión bibliográfica se incluyeron artículos que analizaban compuestos orales fundamentalmente con diferentes tipos de gestágenos pero también había algún artículo en el que se incluía el dispositivo intrauterino de progestágeno solo y progestinas inyectables. Las formulaciones orales y el dispositivo intrauterino no se relacionaron con aumento del riesgo de TEV, en cambio las fórmulas inyectables se relacionaron con el doble de riesgo. Conard J “et al”<sup>26</sup> estudió el impacto de los ASG en mujeres con alto riesgo de trombosis venosa bien por ser mujeres con trombofilia o por historia familiar de trombosis venosa. El ASG utilizado para el análisis fue el acetato de clormadinona y no se asoció con aumento significativo de TEV. Se consideró la edad como factor de riesgo, en mujeres con edades mayores de 35 años había riesgo de TEV.

Bergendal A “et al”<sup>27</sup> hizo una revisión bibliográfica sobre el uso de ASG y el riesgo de TEV sin llegar a ninguna conclusión. La mayor parte de los artículos analizados (tres artículos) relacionaban ASG con un pequeño aumento no significativo del riesgo de TEV, a excepción de uno que encontró una disminución del riesgo y otro que afirmó no existir asociación con aumento de TEV. Debido a los pocos estudios reunidos y resultados divergentes se concluyó que aún faltaba investigación en muestras más representativas sobre el uso de ASG.

Barsoum MK “et al”<sup>28</sup> en su artículo relaciona consumo de gestágeno solo con aumento de riesgo de TEV. Los gestágenos con o sin estrógenos suponen un factor de riesgo de TEV independiente. Además el consumo de estrógenos solo y de AOC son factores de riesgo de TEV.

Tabla 3: Consumo de ASG y riesgo de TEV.

Autor y año	Lugar (País)	Diseño	Participantes	Objetivos del estudio	Principales resultados según objetivos
Mantha S "et al" <sup>25</sup> , 2012.	Reino Unido	Revisión bibliográfica y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales	8 estudios observacionales.	-Evaluar el riesgo de desarrollar TEV en mujeres usuarias de ASG en comparación con no usuarias. - Valorar si el modo de administración del anticonceptivo (oral, inyectable o intrauterina) podría influir en el riesgo de TEV.	-El uso de ASG no se relaciona con riesgo de TEV al comparar con las no usuarias de anticoncepción hormonal. -Podría existir cierta asociación entre los ASG administrados como inyectable y el TEV. Los métodos de administración oral e intrauterina no se relacionaron con aumento de TEV.
Conard J "et al" <sup>26</sup> , 2004.	Francia	Estudio de cohorte	204 mujeres de 15-49 años que presenten alto riesgo de TEV.	-Evaluar cómo influye en el desarrollo de TEV la utilización de los ASG (acetato de clormadinona) en mujeres con alto riesgo de TEV.	-No se relacionó uso de ASG con aumento de aparición de TEV.
Bergendal A "et al" <sup>27</sup> , 2009.	Suecia	Revisión bibliográfica	4 estudios de casos y control, 1 estudio de cohorte sobre mujeres expuestas a ASG.	-Valorar el conocimiento existente sobre ASG y riesgo de TEV.	-Existen pocos estudios en la literatura que analicen ASG y TEV, por lo que se debe seguir investigando.
Barsoum MK "et al" <sup>28</sup> , 2010.	Estados Unidos	Estudio de casos y controles	726 casos y 830 controles. Mujeres con TEV objetivamente diagnosticada.	-Analizar el estrógeno, gestágeno y la combinación estrógeno-gestágeno como factores de riesgo de TEV independientes.	-Gestágeno solo, estrógeno solo y AOC se asocian con riesgo de TEV.

Fuente: tabla de elaboración propia.

## **5. DISCUSIÓN**

Siendo el objetivo principal del trabajo analizar el riesgo de TEV en mujeres que toman AOC y el riesgo de TEV en usuarias de ASG. Se ha visto en los artículos analizados que el consumo de AOC aumenta el riesgo de sufrir TEV en comparación con las no usuarias<sup>13,14,17,18,19,20</sup>. Los ASG en cambio, podrían aumentar el riesgo de TEV pero en menor medida aunque se debe seguir investigando al respecto ya que no hay suficientes estudios<sup>25,26,27,28</sup>.

El primer caso publicado en 1961 que relacionaba uso de AOC con problemas de tromboembolismo, fue el de una mujer de 40 años con endometriosis tratada con anticonceptivos de base y durante una exacerbación de los síntomas tratada con Enavid (noretinodrel y etinil-estradiol 3-metil éter) . A los 10 días de cesar el tratamiento la mujer fue diagnosticada de embolia pulmonar bilateral e infarto<sup>29</sup>. Tras este caso le siguieron muchos otros y se comenzó a investigar las posibles causas. Varios autores defienden que la dosis de estrógeno utilizada influye, a mayor dosis de estrógeno mayor riesgo de TEV<sup>13,14,15,17</sup>. Bird S “et al”<sup>23</sup> fue el único autor que obtuvo resultados totalmente contrarios. En su estudio afirma que los anticonceptivos de drospirina con menores dosis de estrógeno (20 mcg) se relacionaban con mayor riesgo de TEV que las dosis mayores (30 mcg). Este hallazgo paradójico podría explicarse debido a que la terapia con drospirina/etinil-estradiol 20 mcg tiene tres días adicionales (24 días) que la terapia de drospirina/etinil-estradiol 30 mcg que dura 21 días.

El tipo de gestágeno utilizado también influye en el riesgo de TEV, los de 2ª generación (levonogestrel) presentan menor riesgo de TEV que los de 3ª (gestodeno o desogestrel) y 4ª generación (drospirina)<sup>13,14,15,16,17,18,21,22,23</sup>. Los resultados del artículo de Van Hyckama Vlieg A “et al”<sup>17</sup> pueden estar sesgados ya que al seleccionar la muestra control se incluyeron algunas parejas masculinas de los casos y otras participantes fueron seleccionadas mediante llamadas telefónicas aleatorias.

Varios autores en sus estudios defienden que no existe aumento de riesgo en los AOC de 3ª y 4ª generación con respecto a los de 2ª generación, sino que el riesgo de TEV era similar<sup>19,20,24</sup>. Este hecho se ha podido ver influenciado en el estudio de Heinemann LA “et al”<sup>19</sup> ya que tras la primera ingesta de anticonceptivos se dejó pasar un tiempo antes de iniciar el estudio y el riesgo de

TEV es conocido por ser más alto durante los primeros 3 meses de uso. Además el estudio EURAS creado por Dinguer JC “et al”<sup>24</sup> fue diseñado con el propósito previo de demostrar que no había diferencias en el riesgo de TEV de los anticonceptivos con drospirinona y los anticonceptivos de 2ª y 3ª generación. Ese propósito pudo tener influencia sobre los resultados finales del estudio.

Jick H “et al”<sup>18</sup> al igual que otros autores relaciona en su artículo consumo de AOC en mujeres en edad fértil con aumento del riesgo de TEV en comparación con no usuarias<sup>13,14,17,19,20</sup>. Pero Jick H “et al”<sup>18</sup> añade, que el aumento del riesgo no es en proporciones elevadas y en caso de existir factores de riesgo como IMC elevados (>30) o hábito de fumar el riesgo de TEV aumenta en mayor proporción. Lidegaard “et al”<sup>15</sup> en uno de sus estudios también analiza la influencia del IMC, hábito de fumar y la historia familiar de TEV. El IMC >30, fumar más de diez cigarrillos al día y tener historia familiar de TEV son considerados factores de riesgo y aumentan la probabilidad de padecer TEV en consumidoras de AOC. La edad también actúa como un importante factor de riesgo, a mayor edad mayor riesgo de sufrir TEV<sup>13,14,17,26</sup>. El tiempo de consumo del AOC afecta de la misma manera en todos los casos en los que ha sido estudiado, el riesgo de TEV es mayor durante los primeros meses de uso y va disminuyendo con los años de uso<sup>13,14,15,17,18</sup>.

En uno de sus artículos Lidegaard “et al”<sup>16</sup> tiene el objetivo de promover recomendaciones clínicas y discutir aspectos clínicos en mujeres consumidoras de AOC que presenten riesgos concretos. En él, se recomienda que las mujeres que presenten factores de riesgo de TEV (predisposición genética, obesidad, hipertensión) no usen AOC. En mujeres sanas como primera opción se puede utilizar AOC con baja dosis de estrógeno asociado a un gestágeno de 2ª generación como son la norestisterona, el levonogestrel o el norgestimato. Estas recomendaciones recalcan que la existencia de factores de riesgo en mujeres aumenta el riesgo de padecer TEV<sup>15,18</sup>.

El consumo de ASG en mujeres en edad fértil no se relaciona con aumento de TEV en comparación con no usuarias<sup>14,15,25,26</sup>. El modo de administración del anticonceptivo puede influir ya que los ASG administrados como inyectables se relacionaron con cierto aumento del riesgo de TEV, a diferencia de los orales en los que no se encontró aumento<sup>25</sup>. En cambio, Barsoum MK “et al”<sup>28</sup> en su artículo afirma que los gestágenos solos se asocian con aumento del riesgo de

TEV pero son pocas las mujeres a estudio que utilizan este tipo de anticonceptivo. En definitiva existen pocos estudios sobre el consumo de ASG y la aparición de TEV, además tienen resultados divergentes y muestras poco representativas<sup>26,27,28</sup>. Sería preciso realizar más investigaciones sobre el uso de ASG y las posibles consecuencias tromboembolicas<sup>27</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

El consumo de AOC en mujeres en edad fértil aumenta el riesgo de sufrir TEV con respecto a no usuarias, pero no lo hace en proporciones elevadas si se trata de mujeres sin factores de riesgo. La cantidad de estrógeno y el tipo de gestágeno influyen, ya que las mayores dosis de estrógeno aumentan el riesgo de TEV y los gestágenos de 3ª y 4ª generación producen mayor riesgo de TEV en comparación con los de 2ª generación.

Existe una serie de factores de riesgo que favorecen la aparición de TEV y hacen que este se dé con mayor frecuencia, entre ellos se encuentran IMC >30, el hábito de fumar, antecedentes familiares de TEV, problemas de coagulación y aumento de la edad.

En cuanto a los ASG, aunque en principio no se relacionan con aumento del riesgo de TEV debido a la falta de estrógeno, resulta preciso seguir investigando ya que los pocos estudios al respecto presentan resultados muy divergentes.

En mujeres sanas que no presenten factores de riesgo se aconseja como primera opción AOC con dosis bajas de estrógeno y gestágenos de 2ª generación como el levonogestrel. Aquellas mujeres con factores de riesgo modificables, como IMC >30 o hábito de fumar, deberán ser informadas sobre los riesgos que existen al consumir anticonceptivos hormonales y se recomendarán cambios higiénico-dietéticos. Por último, en el caso de mujeres con factores de riesgo no modificables como mayor edad, trastornos de coagulación o historia familiar de TEV además de informar de los posibles riesgos de TEV con el consumo de anticoncepción hormonal, se deberían presentar otras alternativas a los AOC entre las que se encuentra el tratamiento con ASG.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Calaf J. Manual básico de anticoncepción. 3ª edición. Madrid: Ed. Masson; 2005.
2. SEC: Sociedad Española de contracepción [Internet]. Serrano JR, Quilez J; c1997-2015 [actualizado junio del 2013; citado enero 2015]. Protocolo Anticoncepción hormonal combinada oral, transdérmica y vaginal; 20 páginas. Disponible en: [http://sec.es/descargas/PS\\_Anticoncepcion\\_Hormonal\\_Combinada\\_Oral\\_Transd\\_ermica\\_Vaginal.pdf](http://sec.es/descargas/PS_Anticoncepcion_Hormonal_Combinada_Oral_Transd_ermica_Vaginal.pdf)
3. SEC: Sociedad Española de contracepción [Internet]. Quesada M; c1997-2015 [citado enero de 2015]. Anticoncepción solo gestágenos; 16 páginas. Disponible en: [http://sec.es/descargas/PS\\_ANTICONCEPCION\\_SOLO\\_GESTAGENOS.pdf](http://sec.es/descargas/PS_ANTICONCEPCION_SOLO_GESTAGENOS.pdf)
4. Blanco-Molina M, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo L, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012; 129(5):e257-e262.
5. Borrego RS, Pérez OM. Guía práctica en anticoncepción oral: basada en la evidencia [Internet]. Madrid: Emisa; 2003. [Citado diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.net/3clics/quies/101/img/Guiaanticoncepcionoral>
6. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126(1):5-11.
7. SEC: Sociedad Española de contracepción [Internet]. Madrid: SEC; c1997-2015 [actualizado el 26 de septiembre de 2014; citado enero 2015]. La Encuesta de Anticoncepción SEC 2014 revela que casi el 16% de las mujeres mantiene relaciones sexuales sin protección; [aproximadamente 7 pantallas]. Disponible en: <http://sec.es/la-encuesta-de-anticoncepcion-sec-2014-revela-que-casi-el-16-de-las-mujeres-mantiene-relaciones-sexuales-sin-proteccion/>

8. de Castro FL, Prieto JL. Novedades en anticoncepción hormonal. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005; 29(3):57-68.
9. AEMPS Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS;[actualizado el 14 de octubre de 2013; citado febrero 2015]. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_27-2013-anticonceptivos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm)
10. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344(20):1527-1535.
11. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008; 83(2):97-102.
12. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol 2007; 139(2):289-296.
13. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011 Oct 25; 343:d6423.
14. Lidegaard Ø, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009 Aug 13; 339:b2890.
15. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study☆. Contraception 2002; 65(3):187-196

16. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(7):769-778.
17. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, 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 Aug 13; 339:b2921.
18. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000 Nov 11; 321(7270):1190-1195.
19. Heinemann LA, Dinger JC, Assmann A, Do Minh T. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". *Contraception* 2010; 81(5):401-407.
20. Dinger J, Assmann A, Mohner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010 Jul; 36(3):123-129.
21. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011 Apr 21; 342:d2151.
22. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011 Apr 21; 342:d2139.
23. Bird S, Delaney J, Etminan M, Brophy J, Hartzema A. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 11(6):1059-1068.

24. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. 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(5):344-354.
25. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012 Aug 7; 345:e4944.
26. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M, Pelissier C, Thalabard J. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70(6):437-441.
27. Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(3):261-266.
28. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* 2010; 126(5):373-378.
29. Jordan WM. Pulmonary Embolism. *Lancet*. 1961; 278:1146-1147
30. Pérez E, Lobo P. Gestágenos y mujeres Algoritmos de decisión [Internet]. Madrid: Laboratorios EFFIK; 2012. [ citado marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.gestagenosymujeres.com/pdf/LibroAlgoritmos.pdf>

## ANEXOS

ANEXO 1: Actividad biológica de la progesterona y de los gestágenos sintéticos.

Tabla 2: Representa la actividad positiva o negativa que presentan los distintos tipos de gestágenos sobre los receptores hormonales.

Tipo de gestágeno	Tipo de actividad							
	Progestagénica	Antigonadotrópica	Estrogénica		Androgénica		Glucocorticoidea	Antimineralcorticoidea
Anti-			Pro-	Anti-	Pro-			
Progesterona	+	+	+	-	±	-	+	+
<b>Derivados de la 17-<math>\alpha</math> hidroxiprogesterona</b>								
A.Clomadinona	+	+	+	-	+	-	+	-
A.Ciproterona	+	+	+	-	+	-	+	-
A.Medroxiprogesterno	+	+	+	-	-	±	+	-
<b>Derivados de la 19-Nortestosterona</b>								
Levonogestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Norgestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	-	+	+	±
Desogestrel	+	+	+	-	-	+	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	-	-	-	-
Dienogest	+	+	±	±	+	-	-	-
<b>Derivados de la Espironolactona</b>								
Drospirenona	+	+	+	-	+	-	±	+

Fuente: Pérez E, Lobo P. Gestágenos y mujeres Algoritmos de decisión<sup>30</sup>.

ANEXO 2: Clasificación clásica de los gestágenos.

Tabla 3: Presenta la clasificación de los gestágenos según la molécula precursora. Además hay una clasificación en función del tiempo de aparición en el mercado, los primeros en aparecer fueron los de 1ª generación seguidos de los de 2ª y 3ª. En último lugar aparecieron los derivados de la espironolactona, la drospirinona que es considerado gestágeno de 4ª generación.

Derivados de la Testosterona			Derivados de la Progesterona	Derivados de la Espironolactona
1ª generación	2ª generación	3ª generación		
19-Nortestosterona Nandrolona	Noretisterona	Gestodeno	Acetato de Clormadinona	Drospirinona
Etisterona	Acetato de Noretisterona	Desogestrel	Acetato de Ciproterona	
	Acetato de Ethinodiol	Etonogestrel	Acetato de Medroxiprogesterona	
	Lynestrenol			
	Levonogestrel			
	Norgestimato			
	Norelgestromina			
	Dienogest			

Fuente: Pérez E, Lobo P. Gestágenos y mujeres Algoritmos de decisión<sup>30</sup>.