

Gracias

A mis queridos abuelos Zani y Paulino, os doy las gracias por el ejemplo de ética, sacrificio, generosidad, entrega y bondad que me habéis dado cada día de vuestras vidas. Habéis sido los mejores padres y abuelos que se puede desear. Vosotros, junto con mis padres, hicisteis posible mi sueño de convertirme en médico.

A Juan, mi esposo; la principal fuente de motivación en la consecución de esta Tesis; tengo que agradecer la comprensión brindada y el sacrificio en el cuidado de nuestros hijos durante todos estos meses que ha durado la elaboración de este trabajo.

A mis niños, Alba Zani y Miguel. Esencia de la felicidad y la inocencia. Muchas gracias por todo el cariño y la alegría que me entregáis sin reservas a pesar del tiempo que no he podido daros durante estos meses.

A Javier, mi hermano; un hombre bueno y un amigo en la distancia.

A todas las personas que directa o indirectamente han participado en la elaboración de este trabajo. Gracias a la Doctora Cancelo, directora de esta Tesis, por la supervisión y el ánimo que me ha dado en todo momento; a Francis, por su ayuda desde el Departamento de Cirugía de la Universidad; a Héctor, Aisling y Paloma, por su inestimable colaboración en la búsqueda bibliográfica y documentación, a Isabel Millán, por el papel tan importante e incuantificable que ha tenido en el análisis de los datos recogidos y el desarrollo estadístico de esta Tesis.

Gracias al Profesor Iglesias, por darme hace ya más de cinco años la oportunidad de formar parte de su equipo; y también a cada uno de los compañeros, que, una vez iniciado mi ejercicio profesional me han servido de inspiración y ejemplo para mi quehacer diario. Si he conseguido ver algo, es porque me he apoyado en hombros de gigantes.

ÍNDICE

Capítulo 1. Introducción. Revisión crítica e importancia del problema	1
Capítulo 2. Marco teórico	5
2.1 Estudio y utilidad clínica de la composición corporal.....	6
2.1.1 Masa libre de grasa o masa magra	8
2.1.2 Masa grasa total	8
2.2 Bioimpedancia	10
2.2.1 Definición, fundamento e importancia	10
2.2.2 Bioimpedancia. Utilidades clínicas	18
2.2.3 Variación en la composición corporal Bioimpedancia versus Índice de masa corporal	19
2.3 Anticoncepción	23
2.3.1 Breve recuerdo histórico	24
2.3.2 Farmacología de la anticoncepción esteroidea	26
2.3.2.1 Estructura y función de la molécula	27
2.3.2.2 Metabolismo del etinilestradiol	28
2.3.2.3 Farmacocinética del etinil estradiol	28
2.3.3 Componente progestacional de los anticonceptivos orales combinados ...	29
2.3.3.1 Estructura molecular de los progestágenos	30
2.3.3.2 Metabolismo y farmacocinética	37
2.3.3.3 Nuevos progestágenos	37
2.3.3.4 Derivados de la 19- norprogesterona	39
2.3.4 Contracepción hormonal. Mecanismo de acción	41
2.3.5 Clasificación de los anticonceptivos atendiendo a la variación de la dosis	42
2.3.6 Criterios de elegibilidad	43
2.3.6.1 Índice de Pearl	43
2.3.7 Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo en general y los lípidos en particular	45
2.3.7.1 Sistema de coagulación	45
2.3.7.1.a Estudios controvertidos en relación al tromboembolismo venoso y la píldora	48
2.3.7.1.b Conclusiones	50
2.3.7.1.c Trombosis arterial y contraceptivos	51
2.3.7.1.d Trombosis arterial. Estudios controvertidos	53

2.3.7.1.e Conclusiones	58
2.3.7.2 Hipertensión y anticonceptivos hormonales	59
2.3.7.3 Metabolismo e hidratos de carbono	60
2.3.7.4 Efectos en el metabolismo hepático	62
2.3.7.5 Metabolismo lipídico	63
2.3.7.6 Densidad mineral ósea	65
2.3.7.7 Efectos endocrinos	66
2.3.7.7.a Glándulas suprarrenales	66
2.3.7.7.b Tiroides	67
2.3.7.8 Metabolismo vitamínico	67
2.3.8 Efectos secundarios frecuentes	68
2.3.9 Influencia de los anticonceptivos hormonales en el peso	71
2.3.10 Consideraciones prácticas en anticoncepción	76
2.3.11 Efectos beneficiosos no contraceptivos de los Anticonceptivos hormonales	77
2.3.12 Categorías 3 y 4 de los Criterios de elegibilidad de la OMS	82
2.3.13 Anticonceptivos hormonales. Otras vías de administración. Anillo vaginal y parche transdérmico	84
2.3.13.1 Efectos secundarios frecuentes con el parche transdérmico	85
2.3.13.2 Efectos secundarios más frecuentes con el anillo vaginal	86
2.3.13.3 Otros anillos con eficacia contraceptiva en desarrollo	87
2.3.14 Criterios de elección de distintas vías de anticoncepción	88
Capítulo 3. Revisión de estudios publicados	93
Capítulo 4. Hipótesis y Objetivos	113
Capítulo 5. Diseño del estudio	115
5.1 Material y métodos. Recogida de datos y procedimientos	116
5.2 Desarrollo del estudio	121
Capítulo 6. Análisis de resultados	123
Capítulo 7. Discusión	142
Capítulo 8. Conclusiones	146
Glosario	149
Bibliografía	150

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN.

REVISION CRÍTICA E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Durante mucho tiempo, la asociación de los contraceptivos hormonales y el aumento de peso ha constituido un poderoso motivo disuasorio para muchas mujeres que buscaban un método anticonceptivo eficaz.

Existe desde la comercialización de las primeras píldoras, la creencia firme por parte de nuestras pacientes de que los anticonceptivos hormonales provocan ganancia ponderal, y durante años, muchos de los profesionales también lo han dado por hecho.

Si nos detenemos brevemente en analizar la población femenina de Estados Unidos, en la que la mitad de las mujeres que se embarazan no buscaban esa gestación, y que, en la mitad de estos embarazos, el método utilizado no era un contraceptivo hormonal por temor al aumento de peso, creencia generalizada en las mujeres (casi el 40%), el problema adquiere otra dimensión. En el Reino Unido, casi la mitad de las mujeres tienen esta misma creencia, y en otro estudio realizado en Canadá en el año 2004, casi el 68 % relacionaba la píldora con el aumento de peso.

En España, se estima en un 60 % el porcentaje de mujeres que al ser entrevistadas, considera cierto que la píldora hace ganar peso.

Durante la elaboración de esta Tesis, he tenido la oportunidad de revisar casi 200 artículos acerca de distintos métodos contraceptivos hormonales y el aumento ponderal. En muchos de estos trabajos, no aparecía un grupo control y distintos errores metodológicos, así como pérdidas durante el transcurso de los ensayos hacen difícilmente generalizables los resultados al resto de la población.

Casi todos los trabajos publicados se refieren a la vía oral, y hay muy pocos que comparen las distintas vías de administración (oral, transvaginal y transdérmica) frente a un grupo placebo y no existen publicaciones en relación a la variación de la bioimpedancia corporal, que traduciría un cambio en el porcentaje de materia grasa con los contraceptivos hormonales, ya sean orales , vaginales o transdérmicos.

Estos dos últimos, son aún conocidos como las “ nuevas vías de administración”, y a pesar de que llevan casi diez años comercializados, en el contexto histórico de la anticoncepción (años 40 y 50 del pasado siglo), son las últimas y aún nuevas vías de administración, hasta que quizá dentro un tiempo puedan idearse otras.

A la vista de los resultados de los distintos estudios, nos parece estar más cerca de aseverar que los anticonceptivos hormonales no provocan aumento ponderal si el gestágeno empleado además posee efecto anti-mineralocorticoide. A pesar de esto, todos los profesionales que en nuestro quehacer diario prescribimos la píldora, o el anillo, o cualquier otro método hormonal, percibimos el temor de la paciente a aumentar de peso, lo cual, aunque expliquemos lo contrario, genera una gran desconfianza en el método.

Por otro lado, con cierta frecuencia atendemos a pacientes que aseguran haber ganado peso de forma llamativa con contraceptivos de baja dosis que incorporan gestágenos como la drospirenona, recuperando su peso inicial al finalizar el tratamiento. También es cierto que no se trata de un hecho común en todas las pacientes.

¿A qué se debe entonces esta variación ponderal?

Cuando una paciente nos informa acerca de esto, ¿creemos realmente en la certeza de lo que nos cuenta o pensamos que quizá esté exagerando?.

Sea como fuere, estamos obligados a seguir investigando en la posible relación que puede ejercer un preparado hormonal de baja dosis, en un sistema complejo, dominado en gran parte por un potente entramado hormonal que controla todo nuestro metabolismo.

En un capítulo posterior se destaca el papel que tiene la leptina en el metabolismo energético y en la ovulación en especies animales. Uno está tentado a pensar si no existirá ninguna interacción entre ambas hormonas que parecen estar tan íntimamente relacionadas y si esta relación, de existir, tiene una respuesta similar en todas las pacientes.

El objetivo de esta tesis no es buscar una relación entre estos dos sistemas hormonales, asociación, que por otro lado me he planteado mientras investigaba acerca del metabolismo energético, sino intentar averiguar qué puede haber de cierto en la asociación hormonal oral, vaginal o transdérmica y la modificación de la materia grasa.

Conocemos el efecto que tiene la píldora en el metabolismo lipídico; es tenue, pero existe, aunque clínicamente no tenga significación. Pero qué sabemos acerca de los cambios en el porcentaje de materia grasa corporal total, ¿es posible que antes de que exista ganancia ponderal ya puedan observarse modificaciones en la resistencia y reactancia grasas? Sería interesante conocer si, de producirse éstas, esa variación se traduce en un aumento de la proporción de tejido adiposo o de incremento ponderal, y de la relación que éstas pueden tener con la variación en el perfil lipídico.

El hecho de que el estudio esté diseñado con un grupo control y otros dos grupos que reciben tratamiento hormonal oral y transdérmico o vaginal, hace posible observar si la variación objetivable en la resistencia y reactancia del tejido graso se produce de forma similar en las usuarias de la vía oral y de las nuevas vías de administración y qué diferencia hay con el grupo control en estas modificaciones.

Por otra parte, el aumento ponderal tampoco parece que pueda atribuirse al efecto de las nuevas formulaciones de baja dosis. Aquellos estudios que encuentran variación ponderal positiva, carecen de significación estadística, por lo que la sentencia final parece que aún no está emitida al respecto.

En este trabajo, se pretende arrojar algo más de luz en relación a este tema y, como señalé anteriormente conocer si quizá antes de producirse una variación en el peso basal, tienen lugar modificaciones en la resistencia y reactancia del tejido adiposo corporal.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 ESTUDIO Y UTILIDAD CLINICA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El estudio de la composición corporal para su aplicación posterior a la clínica, es aquella rama de la biología humana que se encarga de la cuantificación de los componentes corporales *in vivo*, sus cambios y las relaciones cuantitativas en relación con factores influyentes (Wang et al.).

Es fundamental conocer con exactitud la composición corporal cuantitativa para poder comprender los efectos que el ejercicio físico, la dieta, el crecimiento físico y la enfermedad ejercen sobre el organismo.

Se han elaborado distintos modelos de composición corporal desde comienzos del siglo XIX. Behnke propone un modelo de análisis cuya base asienta sobre el principio de Arquímedes, en el que el peso corporal viene representado por dos componentes principales, la masa libre de grasa y la masa grasa. Éste modelo intenta ser mejorado por Keys y Brozek que desarrollan otro tetracompartimental: masa ósea, masa grasa, agua y proteínas.

Martiegka, en el año 1921 elabora un modelo basado también en cuatro compartimentos que clasifica en masa ósea, masa grasa, masa muscular y masa residual.

Durante los años 70 y posteriormente distintos autores como Wilson, Ross, Kerr y Berral intentan perfeccionar estos últimos presentando el modelo pentacompartimental o multicompartimental. En éste, el primer estamento vendría representado por el nivel elemental o atómico, compuesto a su vez por oxígeno en un 60 %, carbono (20 %), hidrógeno (15%) y calcio y nitrógeno en 1% en total. El segundo nivel, conocido como nivel químico o molecular, viene dado por el agua en un 60 %, lípidos en 15 %, proteínas en 18 %, minerales en 6 % y glucógeno en 1 %. El nivel tercero se refiere a la masa celular, los sólidos y líquidos extracelulares y la grasa. El cuarto nivel, histológico o tisular, a su vez se encuentra dividido fundamentalmente en dos, por un lado, la masa magra, compuesta por tejido músculo esquelético en un 36 %, músculo no esquelético y tejidos blandos en 29 % y hueso en un 10 %, y en tejido adiposo que

completa con un 25 % el compartimento completo. El nivel quinto le corresponde al nivel corporal total.

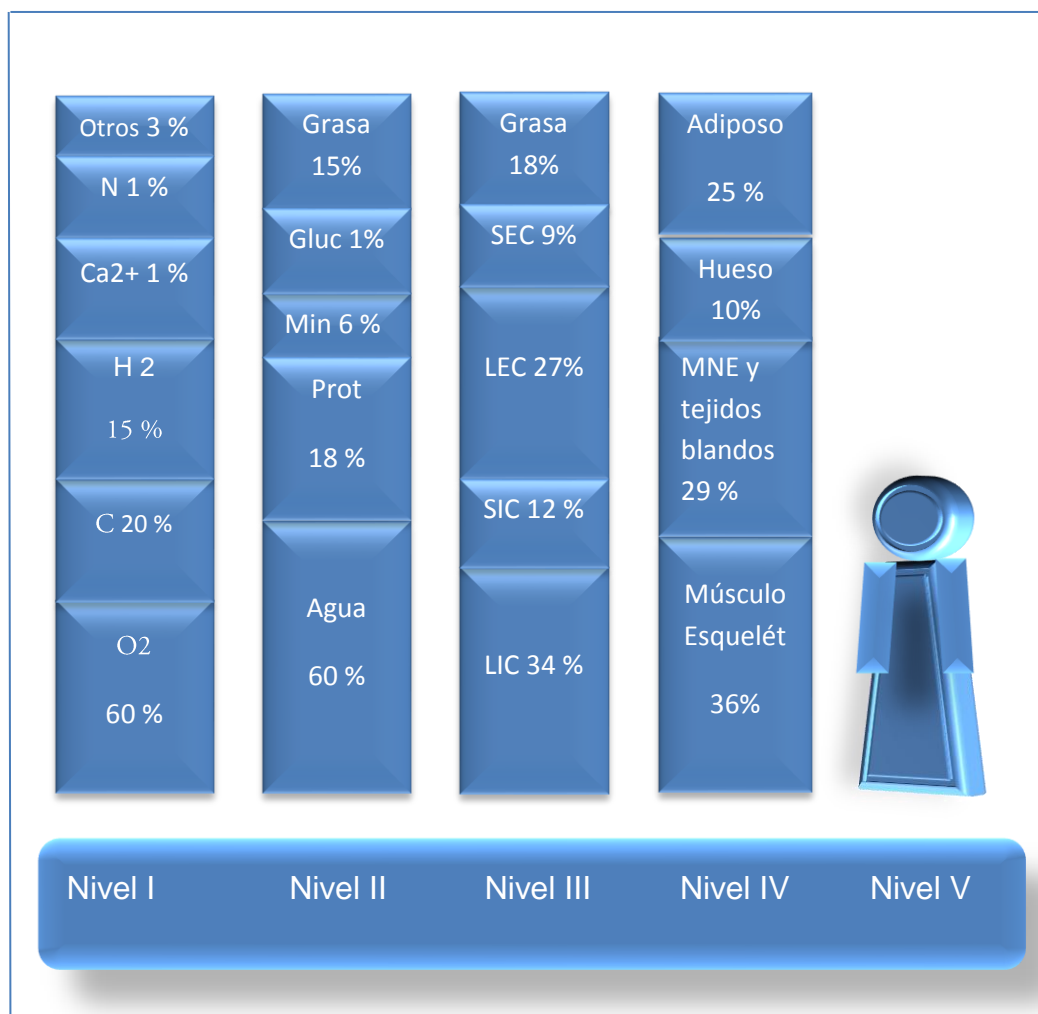


Figura 1 (*adaptado*). Representa el modelo multicompartimental de los cinco niveles de composición corporal. O₂: oxígeno; C: carbono; H₂: hidrógeno; Ca²⁺: calcio; N: hidrógeno; Prot: proteínas; Min: minerales; Gluc: glucógeno; LIC: líquido intracelular; SIC: sólidos intracelulares; LEC: líquidos extracelulares; SEC: sólidos extracelulares; Esquelét: esquelético; MNE: músculo no estriado.

A pesar de ser este último modelo el más completo, resulta más práctico el modelo bicompartimental para el análisis de la composición corporal en seres humanos, que

contempla la división de la masa corporal total en dos compartimentos básicos, por un lado la masa libre de grasa y por otro, la masa grasa total. Asume la no variación de las características químicas y la densidad de ambos compartimentos (la masa grasa posee una densidad de 0.9007 g/ml a 36 °C de temperatura). Considera el tejido graso corporal total como una masa anhidra a pesar de que en condiciones normales el grado de hidratación real de la grasa es de aproximadamente el 13 %.

En el compartimento magro se concentra el 73 % de agua y potasio a 150 mEq / litro. Presenta una densidad de 1.1000 g/ml a 36 °C de temperatura.

2.1.1 Masa libre de grasa o masa magra

La hidratación de la masa magra está sometida a cierta variabilidad que no se afecta a gran escala por factores como la raza o el sexo.

Se encuentra formada por minerales, glucógeno, proteínas y agua, tanto el intra como el extracelular. En niños esta masa tiene una menor densidad (1.084 g/ml) debido a un proceso de osificación inacabado.

El porcentaje de agua corporal oscila entre el 55 y 65 % respecto del peso total y de un 73 % para la masa libre de grasa.

El contenido del agua corporal total va aumentando con la edad. El agua ubicada en el interior celular constituye el compartimento acuoso más importante constituyendo el 30-40% del peso corporal y entre 50-70 % del volumen total de agua corporal.

2.1.2 Masa grasa total

Se trata de un componente esencial de reserva energética y como aislante nervioso.

Podríamos hablar de grasa esencial y panículo adiposo de reserva. La masa grasa total está formada por tejido graso en un 83 %, del cual, el 50 % se localiza subcutáneamente.

A pesar de que está compuesto en un 3% por proteínas, se considera apteico y anhidrico aunque en realidad se compone de agua en un 13 %.

El tejido graso de reserva se encuentra a dos niveles principalmente. El tejido graso subcutáneo representando el 28-50 % del total de las reservas grasas en el organismo según algunos autores ó aumentando hasta un 80 % para otros (si tenemos en cuenta los estudios realizados por Mart et al. a través de métodos de disección en cadáveres, que demostró que por cada kilogramo de grasa subcutánea se encontraban acumulados 200 g de grasa a nivel interno, lo cual indicaría según este autor una relación de grasa subcutánea del 80 % respecto del tejido graso corporal total).

El acúmulo de materia grasa visceral presenta un crecimiento exponencial en relación a la edad en ambos sexos con cierta tendencia a desarrollar mayor acúmulo en varones.

PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN GRASA EN MUJERES

Edad	Esencial	Competición	Excelente	Bueno	Promedio	Pobre	Obeso
9-24	< 7-8%	9-12 %	< 15%	16-20%	21-25%	26-30%	>31%
25-29	< 7-8%	9-12%	< 16%	17-21%	22-26%	27-31%	>32%
30-34	< 7-8%	9-12%	< 17%	18-22%	23-27%	28-32%	>33%
35-39	< 7-8%	9-12%	< 19%	20-23%	24-28%	29-33%	>34%
40-44	< 7-8%	9-12%	< 21%	22-24%	25-29%	30-34%	>35%
45-49	< 7-8%	-	< 23%	24-26%	27-31%	32-36%	>36%
50-54	< 7-8%	-	< 25%	26-28%	29-33%	34-37%	>37%
55-59	< 7-8%	-	< 26%	27-29%	30-34%	35-38%	>38%
+60	< 7-8%	-	< 27%	28-30%	31-35%	36-39%	>39%

Tabla 1. (Adaptado) Muestra el porcentaje de distribución de tejido graso en mujeres por edades.

2.2 BIOIMPEDANCIA

2.2.1 Definición, fundamento e importancia.

La historia de la impedancia bioeléctrica en tejidos se remonta a finales del siglo XVIII, si bien fue a principios del siglo XX cuando comenzó a estudiarse la estructura de los tejidos en base a sus propiedades eléctricas demostrando que son conductores.

Definición: la bioimpedancia se define como la oposición que ejerce un conductor biológico al paso de una corriente alterna. El análisis de la impedancia estudia cómo se comporta la corriente eléctrica cuando atraviesa fluidos, células y tejidos del cuerpo humano.

El análisis de la impedancia bioeléctrica (BIA) es una técnica ampliamente utilizada cuyo objetivo es la estimación de la composición corporal siendo de especial utilidad en grandes estudios poblacionales, por ser rápido, portátil, barato y no invasivo. Ha sido sometida a múltiples estudios de validación en diferentes situaciones fisiopatológicas (Kushner RF, 1992, Carlsson E, 2002, Desport JC, 2003, Cox-Reijven PL, 2003, Dittmar M, 2004, Coppini LZ, 2005. Distintos estudios comparativos realizados entre diversos aparatos de bioimpedancia (Fuller NJ, 1993, Oldham NM, 1996) ha sido los responsables de la revisión y desarrollo de distintas ecuaciones frente a diferentes técnicas de referencia empleadas para llevar a cabo una validación cruzada.

Determinando las mediciones de resistencia y la reactancia del cuerpo humano en el modo tetrapolar y en mono frecuencia de 50 KHz, es posible mediante el análisis informático de las ecuaciones que incorpora el software estimar la composición corporal. Estas ecuaciones de predicción se encuentran modificadas en base a los modelos matemáticos predichos por Lohman, 1992 y Segal et al en 1988. Están basadas tanto en modelos poblacionales específicos como generalizados y estiman la masa libre de grasa, agua corporal total y porcentaje de grasa corporal. Los criterios de validación empleados en la determinación de la precisión de estos métodos fueron propuestos por Lohman (1992) y resumidos y validados por Heyward y Stolaczyk en 1996.

El cuerpo humano, es un elemento de baja resistencia, asociado con grandes cantidades de masa libre de grasa y de masa baja en grasa. La alta resistencia se asocia con una menor cantidad de masa libre de grasa, frente a la baja resistencia que opone la masa grasa.

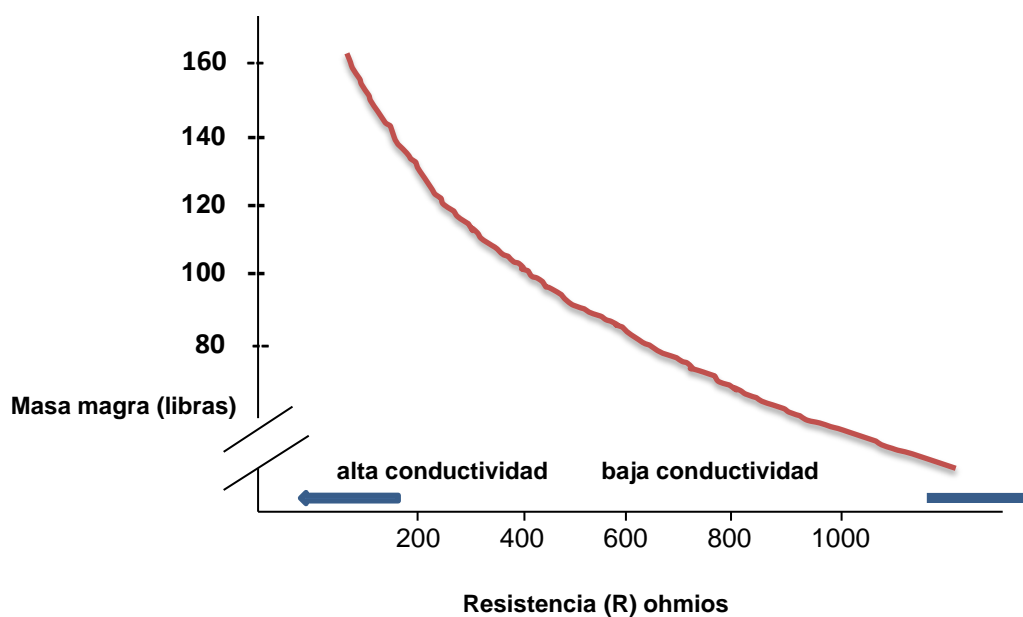


Figura 2 (*adaptado*). Variación de la Resistencia en función del porcentaje de masa libre de grasa.

La alta reactancia en el cuerpo humano, se asocia con grandes cantidades de masa celular corporal (masa intracelular) y la baja reactancia (X_c) (agua extracelular) está asociada con cantidades más pequeñas de masa celular corporal y mayor composición de agua extracelular. A través de los fluidos intra y extracelulares fluyen corrientes de alta frecuencia (500 a 800 KHz). Puesto que la masa libre de grasa contiene una gran cantidad del agua y de electrolitos corporales, es mejor conductor de la corriente eléctrica que la grasa. La impedancia (Z) al flujo de la corriente es una función de la resistencia (R) y de la reactancia (X_c), en donde:

$$Z = (\text{raíz cuadrada de } R^2 + X_c^2)$$

La bioimpedancia guarda un tamaño proporcional con el tamaño y el peso del individuo. Lukaski, 1995.

El organismo se comporta como un circuito de baja resistencia y la bioimpedancia es la disciplina científica encargada de determinar la impedancia bioeléctrica o capacidad del organismo para conducir la corriente eléctrica.

La mayoría de las células están unidas entre sí por una matriz extracelular; agrupaciones de células forman los tejidos que, a su vez, también actúan como conductores, y presentan una resistencia a la conducción, realizada por el agua y los electrolitos. En cambio, las células se encuentran delimitadas por la bicapa lipídica que constituye la membrana celular que puede ser considerada un condensador, presentando por tanto una capacitancia. Utilizando los valores de la resistencia y reactancia capacitiva de cada individuo, contemplando a éste como un conjunto de células y componente extracelular, es posible determinar mediante el empleo de ecuaciones y fórmulas la composición corporal.

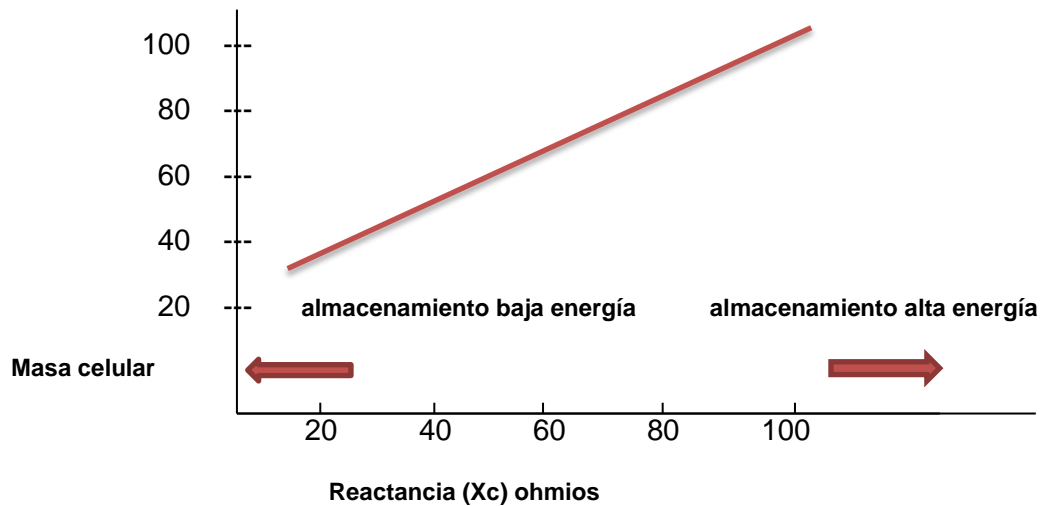


Figura 3 (adaptado). Coordenadas que muestran la variación de la resistencia en ohmios en relación con la masa celular corporal.

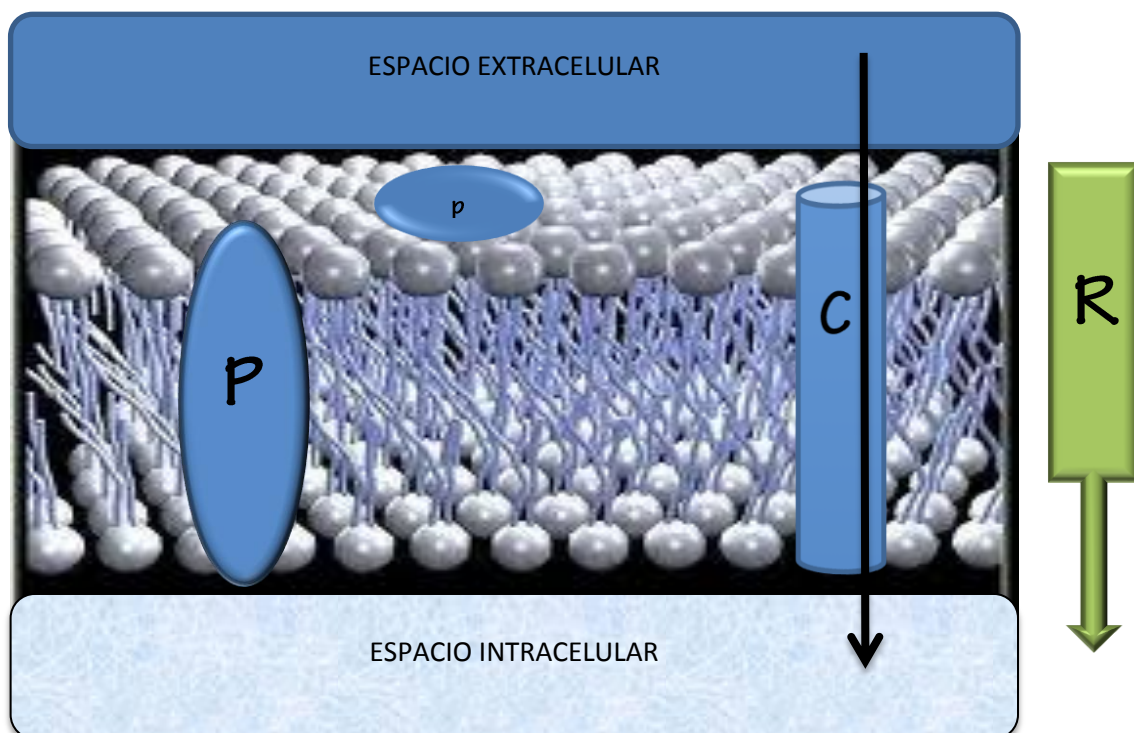


Figura 4 (adaptado). Modelo celular de capacitancia.

Bicapa lipídica celular como modelo de condensador que opone una resistencia (R) al paso de la corriente eléctrica desde el espacio extracelular hasta el intracelular. Canales iónicos (c) y

proteínas de membrana de distinto tamaño (P y p). La masa magra opone poca resistencia al paso de la corriente eléctrica, mientras que la masa grasa opone una resistencia mayor.

Diversos estudios realizados, han confirmado la bioimpedancia como una herramienta validada, segura, rápida, no invasiva y de fácil uso que permite el ajuste del peso seco de una manera fisiológica, lo que la convierte en una opción muy valiosa en el seguimiento de estado nutricional, la composición corporal y el estado de hidratación en pacientes en diálisis a causa de la reproducibilidad del método. A través de una ecuación es posible, conociendo el valor de la resistencia y la reactancia, y analizando sus relaciones vectoriales, determinar el denominado ángulo de fase φ , al que se le atribuya un importante papel en la estimación del riesgo de morbimortalidad en pacientes con patologías metabólicas que asocian además sobrepeso. Existen ensayos realizados que muestran una correlación estadísticamente significativa con el valor de este ángulo de fase y la supervivencia en determinadas enfermedades. Los resultados prometen ser reveladores pero aún se está estudiando su implicación real en determinadas enfermedades.

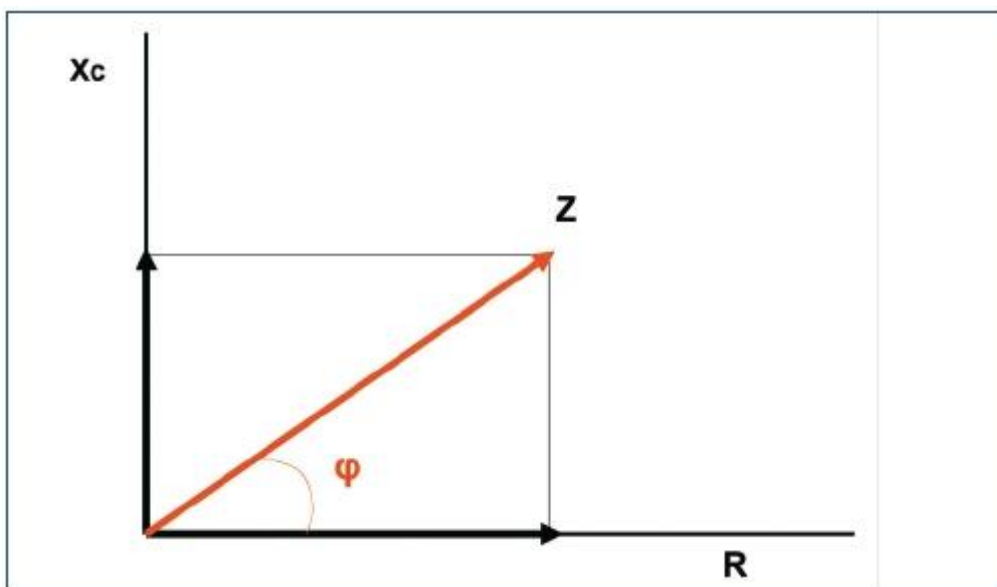


Figura 5 (adaptado). Relación matemática del ángulo de fase φ con la resistencia R y la reactancia X_c . Z representa la tangente del ángulo de fase.

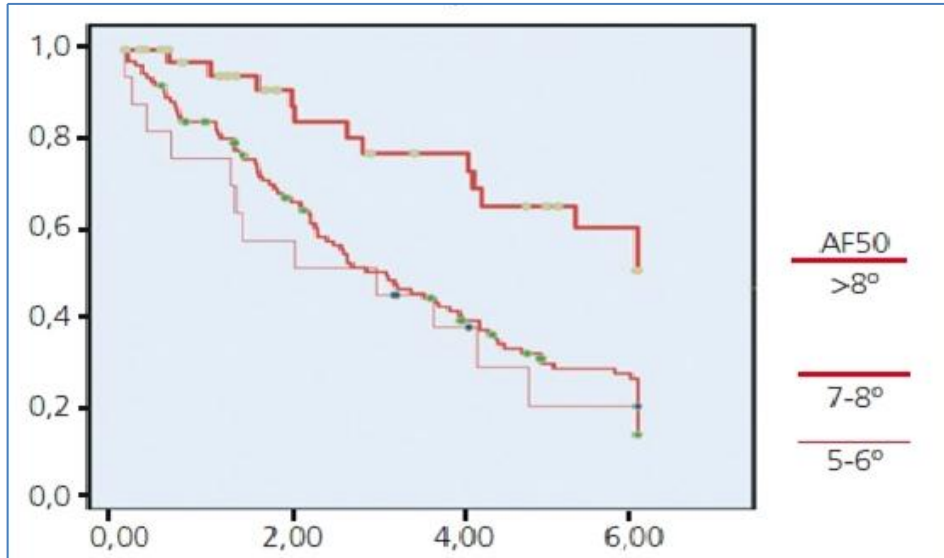


Figura 6 (*adaptado*). Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de ángulo de fase a 50 KHz. Log Rank 14,9. $p < 0,001$. El eje de abscisas representa el tiempo en años.

Existen distintos tipos de dispositivos medidores de bioimpedancia como son los de monofrecuencia (SF-BIA, 50 KHz) donde se asume que la membrana celular se comporta como un aislante a través de la cual no se permite el paso de la corriente eléctrica, y los de multifrecuencia (MF-BIA, 5-500 KHz), donde la corriente penetraría en la membrana celular permitiendo su paso a través del espacio extra a intracelular.

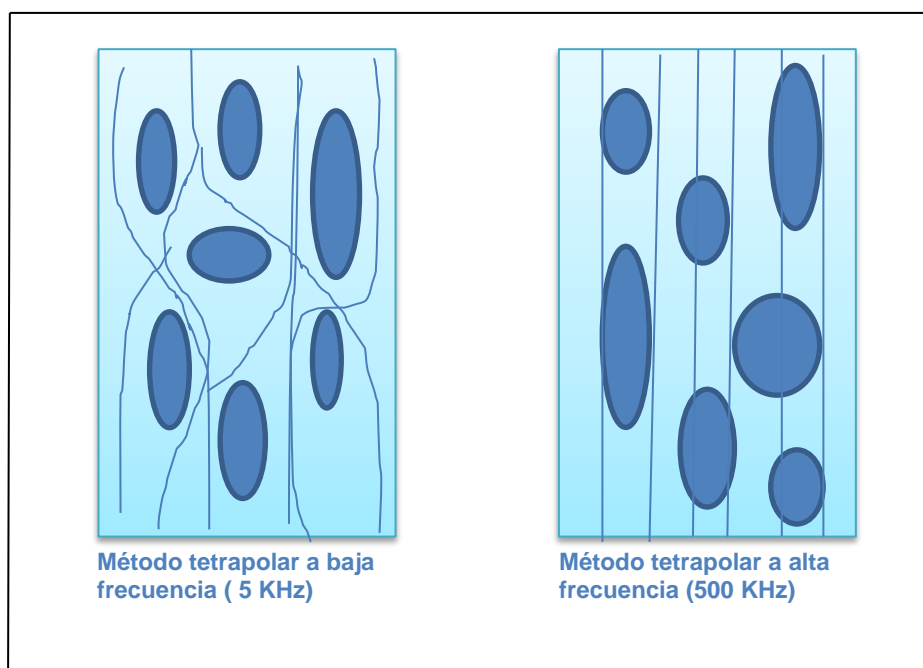


Figura 7 (adaptado). Diferencias en cuanto al modelo de baja frecuencia (figura de la izquierda) y de alta frecuencia (figura de la derecha).

En el método tetrapolar se utilizan cuatro electrodos que son colocados en las manos y pies. Se aplica una corriente de excitación de 800 microA a 50 KHz en los electrodos distales de la mano y del pie, y la caída de voltaje que se debe a la impedancia es detectada por los electrodos proximales. El analizador de impedancia bioeléctrica permite obtener la medida de la resistencia y la reactancia. El índice de resistencia (ht^2/R) se calcula y se emplea para pronosticar la masa libre de grasa (Lukaski, Johnson, Bolonchuk y Lyken, 1995).

La corriente de baja frecuencia (5 KHz), se propaga ignorando a las células y las interfaces celulares, mientras que la corriente de alta frecuencia, atraviesa las membranas celulares y se propaga por el interior de la célula.

Para asegurar la validez del método de bioimpedancia, es fundamental seguir procedimientos estandarizados.

Existe una interesante modificación de la bioimpedancia que es la bioimpedancia electroscópica (BIS) que mediante otros modelos matemáticos y distintas ecuaciones (representación de Cole-Cole y la ecuaciones de Hanai) determina la sobrehidratación individual, constituyendo una herramienta especialmente útil en la valoración hidroelectrolítica de los enfermos sometidos a diálisis. Wizemann et al. diseñan un estudio que permite observar que el estado de hiperhidratación se comporta como un factor independiente de mortalidad en pacientes crónicos en hemodiálisis en presencia o no de diabetes. La implicación clínica de este resultado objetivo a través de bioimpedancia electroscópica es indudable puesto que permite ajustar de forma objetiva la medicación diurética en pacientes con enfermedad crónica avanzada y la ultrafiltración y el peso seco de los pacientes sometidos a diálisis.

Es un método validado y empleado en la práctica clínica habitual de centros pioneros en enfermedades metabólicas como la obesidad, sobrepeso, en el estudio de la pérdida de musculatura con la edad, enfermedades cardíacas, nefropatías, trastornos de la conducta alimentaria, o fallos en el crecimiento y el desarrollo. Es fundamental, por ejemplo, en el caso de los enfermos obesos en los que se plantean dietas diversas, conocer si, por ejemplo, la pérdida de peso se realiza a costa de la masa grasa o, si por el contrario, el individuo pierde peso además en detrimento de la hidratación corporal o la masa muscular.

El desarrollo del estudio de la bioimpedancia, mediante modelos físicos y matemáticos que traducen a un lenguaje biológico la composición precisa de los distintos compartimentos biológicos ha hecho posible eliminar errores de medida en la cuantificación de la proporción de la masa muscular, masa grasa, líquido extracelular (edemas y ascitis) y componente óseo induciendo una herramienta útil en el manejo clínico de muchas patologías. Este hecho es, como se señala anteriormente fundamental para evaluar el estado nutricional e hidroelectrolítico del individuo evitando posibles errores en la interpretación de las medidas de individuos con una gran masa muscular o aumento de líquido extracelular.

2.2.2 Bioimpedancia. Utilidades clínicas.

1. Cardiología, nefrología, enfermedades metabólicas, hepatopatías, y en general, en cualquier proceso que curse con aumento de líquido extracelular (ascitis, edemas). En estos casos permite cuantificar la cantidad exacta con un error estimado inferior al 3 % de líquido extracelular total.
2. En pediatría, ya que además de las medidas corporales que proporcionan información sobre el estado nutricional del niño , la bioimpedancia eléctrica puede ayudar al pediatra a valorar problemas de crecimiento o aquellos casos de obesidad infantil.
3. En estados de desnutrición y trastornos de alimentación. Permite valorar de forma adecuada los distintos compartimentos conociendo de este modo los progresos y la respuesta al tratamiento (la ganancia ponderal puede deberse a edemas o a aumento de masa magra o grasa).
4. En pacientes geriátricos, cuantificando la composición corporal por ser éste un grupo de riesgo de desnutrición.

2.2.3 . Variación en la composición corporal. Bioimpedancia versus índice de masa corporal (IMC)

El cálculo del índice de masa corporal (IMC), requiere para su cálculo el peso total del individuo y su altura. Su valor se determina en base a la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m)}}$$

En base a los distintos valores obtenidos de IMC para cada individuo, se ha establecido una clasificación del hábito constitucional que queda reflejado en la siguiente tabla.

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	
	Valores principales	Valores adicionales
Infrapeso	< 18,50	< 18,50
Delgadez severa	< 16,00	< 16,00
Delgadez moderada	16,00 – 16,99	16,00 – 16,99
Delgadez aceptable	17,00 – 18,49	17,00 – 18,49
Normal	18,50 – 24,99	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
Sobrepeso	≥ 25,00	≥ 25,00
Preobeso	25,00 – 29,99	25,00 – 27,49
		27,50 – 29,99
Obeso	≥ 30,00	≥ 30,00

Tabla 2 Clasificación del hábito constitucional (adaptado OMS).

Fue descrito por Adolph Quetelet en 1835 y ratificado después por Keys en el año 1972 y Garrow y Webster en 1985. Ha sido una herramienta útil para valorar de manera aproximada el grado de adiposidad corporal y estado nutricional de los sujetos. Permite llevar a cabo una aproximación a este último si bien cuenta con importantes limitaciones. La OMS reconoce su utilidad en la clínica y establece unas puntuaciones que quedan recogidas en la tabla anterior.

Cuando el IMC se aplica, por ejemplo en niños, hay que considerar que el índice de masa corporal experimenta variaciones a lo largo del desarrollo. Al nacimiento suele ser de 13 y aumenta hasta 21 a los 20 años de edad.

El IMC no contempla si el exceso de peso en relación a la altura del individuo proviene de una proporción elevada de grasa, superior a lo deseable por altura y edad o si se encuentra en relación con un problema de edemas o desarrollo de la masa muscular.

En uno de los estudios comparativos desarrollados más interesantes sobre este tema, en el que se comparan ambas técnicas, publicado en el *American Journal of Public Health*, se dio a conocer que el IMC como predictor de la grasa del organismo es impreciso, no lineal y muestra errores relacionados con la edad.

Es, a todas luces, un instrumento diagnóstico insuficiente en aquellos casos en los que la valoración nutricional o ponderal del individuo ha de ser determinada con rigor.

La bioimpedancia eléctrica demuestra cómo según vamos envejeciendo, la grasa va aumentando en las mujeres desde los 30 hasta los 60 años y en los hombres desde los 50 años hasta las últimas décadas de la vida, en las que decrece este compartimento. Estos factores, junto con el dato de que la distribución de grasa corporal se va haciendo cada vez más insana con el proceso de envejecimiento, no son reflejados en absoluto por el índice de masa corporal.

De acuerdo con la declaración de la Conferencia de los Institutos Nacionales de Evaluación en Tecnología de Salud (Bethesda, Maryland, 12-14 de diciembre de 1994), en relación a la utilización de la BIA en el estudio de la composición corporal,

se concluyó que el BIA es más preciso que el IMC y la medición de los pliegues cutáneos de cara a una estimación comparativa de la masa grasa

El desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de bioimpedancia permiten, por ejemplo estudiar el efecto que tiene el déficit parcial de hormona de crecimiento en los casos de hipopituitarismo parcial en adultos. Se ha observado, en un estudio desarrollado por De Boer H et al. que en aquellos individuos con déficit en la hormona de crecimiento, poseen valores de resistencia mayores en detrimento de una menor masa muscular y, por ende, una mayor proporción de grasa corporal total. H De Boer, G J Blok, H J Voerman, P M De Vries y E A van der Veen. *Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis*. The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism. Sep 1, 1992 Vol 75(3):833-837.

Ha sido utilizado ampliamente en el estudio de la estimación de la grasa corporal en niños y adolescentes blancos y afroamericanos con muy buen coeficiente de correlación. Los resultados han sido publicados en la revista *Pediatric Obesity* en el año 2012 por Barreira et al. Barreira TV, Staiano AE, Datzmarzyk PT. *Validity assessment of a portable bioimpedance scale to estimate body fat percentage in White and African, American children and adolescents*. *Pediatr Obes*. 2012 Dec 13.

Otro estudio que demuestra la validez y alta fiabilidad de esta técnica ha sido publicado en el *European Journal Clinical Nutrition* en 2013 por Moon JR et al. Realizan un trabajo cuyo objetivo es determinar posibles cambios en la masa libre de grasa en mujeres y hombres utilizando medidas de bioimpedancia y absorciometría dual DEXA con rayos X de doble energía. Los resultados muestran una validez similar para ambos métodos en el análisis de la composición corporal. Moon JR, Stout JR et al. *Tracking fat-free mass changes in elderly men and women using single- frequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry: a four –compartment model comparison*. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan; 67 Suppl 1:S40-6.

Composición corporal- 2 componentes

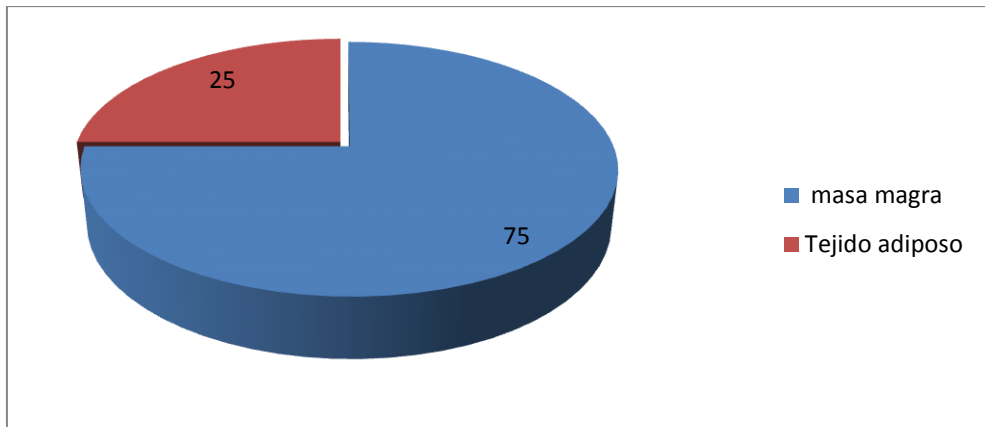


Figura 8 (adaptado). Diagrama de composición corporal según el modelo bicompartimental.

Composición corporal- 5 componentes

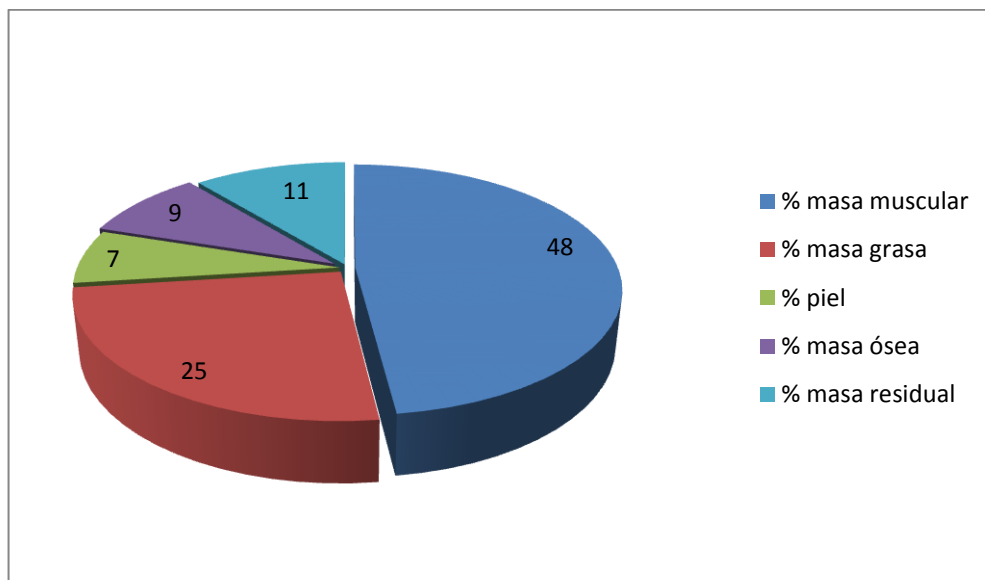


Figura 9 (adaptado). Diagrama de composición corporal según el modelo pentacompartimental.

Los hallazgos del estudio de Kettaneh et al. publicado en 2005, consideran que la medida de la bioimpedancia es conveniente para estudios antropométricos puesto que proporciona una adecuada estimación de la adiposidad corporal.

2.3 ANTICONCEPCIÓN

2.3.1 Breve recuerdo histórico.

A pesar de considerarse la contracepción como uno de los avances más recientes en la historia humana, lo cierto es que los esfuerzos encaminados a limitar la reproducción humana anteceden a nuestra capacidad de escribir sobre ello. El hito reciente en la contracepción es la génesis de esteroides sexuales sintéticos.

Hasta principios del siglo XX no se había observado que la inhibición de la ovulación se hallaba vinculada con la gestación y el cuerpo lúteo. En Austria, Ludwig Haberlandt, profesor de Fisiología de la Universidad de Innsbruck fue pionero en demostrar que podía evitarse la fecundidad en ratonas administrándoles vía oral extractos ováricos.

Haberlandt anticipó el concepto, pero la química de los esteroides aún no estaba madura. La extracción y aislamiento de escasos miligramos de esteroides sexuales requerían cantidades iniciales de varios litros de orina o kilos de órganos, tal es el caso de los 80.000 ovarios de cerda que procesó un obstinado Doisy para producir 12 mg de estradiol.

Se le atribuye a Syntex el mérito de ser el primer laboratorio en procesar los primeros litros de progesterona pero no se puede hablar de Syntex sin hacerlo del químico E. Marker, que aun sin el apoyo de los laboratorios ni las sociedades científicas del momento, en un intento de producir grandes cantidades de progesterona consiguió con su tenacidad e inteligencia producir jarabe de diogenina a partir de ñame mejicano para así poder degradarlo posteriormente a progesterona consiguiendo abaratar de este modo el precio en más de cien por cien.

Carl Djerassi, hijo de médico búlgaro, natural de Viena, que actualmente es novelista y autor teatral fue el responsable en sus comienzos como científico en Syntex del descubrimiento de que la eliminación del carbono de la posición 10 de la molécula de progesterona aumentara la potencia progestacional de la molécula por vía oral.

La Noretindrona se sintetizó en 1951; la patente de este fármaco es la primera de una larga lista de otros fármacos que se encuentra en el Inventor's Hall of Fame de Akron, en Ohio.

Tampoco podemos llevar a cabo un repaso histórico de los anticonceptivos sin citar a Gregory Pincus, un hijo de inmigrantes rusos judíos, mayor de seis hermanos y considerado un genio por su propia familia. Se le atribuye el honor de ser el primero en publicar la obtención de la fecundación in vitro de óvulos de conejo, siendo considerado por la Universidad de Harvard en la que trabajaba uno de los logros científicos más importantes de dicha universidad.

Posteriormente, con la ayuda de John Rock, jefe de Ginecología y Obstetricia en Harvard, consiguió la primera fecundación de ovocitos humanos in vitro.

Podríamos citar a numerosos científicos, trabajadores infatigables en búsqueda de algo aún no conseguido pero lo cierto es que tres de los personajes más decisivos en el logro de una anticoncepción eficaz fueron Pincus, Celso Ramón García y Edris Rice-Wray con su trabajo en laboratorios como Syntex y Wyeth.

Hasta el final de los años setenta no se apreciaron los problemas de la interacción entre dosis y respuesta ni de la cantidad de esteroides de la píldora.

Hoy sabemos que este dilema clínico tiene una solución relativamente sencilla que ahora ya todos conocemos: el empleo de las dosis más bajas que hacen posible obtener una anticoncepción eficaz.

2.3.2 Farmacología de la anticoncepción esteroidea.

El estradiol es el estrógeno natural más potente, así como el más importante de los secretados por los ovarios. La actividad vía oral fue posible por la adición de un grupo etinilo en la posición 17 de la molécula. Es sin duda un potente estrógeno oral y una de las dos formas estrogénicas en todo anticonceptivo oral. El mestranol (3-metil-éster del etinilestradiol), es el otro estrógeno sintético de potencia ligeramente inferior a etinil estradiol que para ejercer su acción ha de convertirse primero a etinilestradiol en el organismo. El mestranol y etinilestradiol son diferentes del estradiol natural y se consideran fármacos. El mestranol no se une al receptor estrogénico celular. Por tanto, el etinilestradiol no conjugado es el estrógeno activo en sangre.

Es un hecho que el metabolismo de etinilestradiol varía de forma significativa de una persona a otra y de una población a otra, e incluso en la misma mujer, existe cierta variabilidad en distintos momentos de muestreo. Esto explicaría los distintos efectos adversos en una mujer y no en otra.

Existe un efecto adverso clínico de capital importancia como es la aparición de trombosis, constituyendo uno de los efectos más graves de la píldora y que está relacionado con la dosis. Es por ello un asunto importante a tener en cuenta al elegir la dosis.

2.3.2.1 Estructura y función de la molécula

Deriva al igual que todos los estrógenos, del núcleo del estrano, compuesto por 18 carbonos, con un anillo A aromático. Las modificaciones de los carbonos de las posiciones 3 y 17 hacen posible la funcionalidad de la molécula en el organismo.

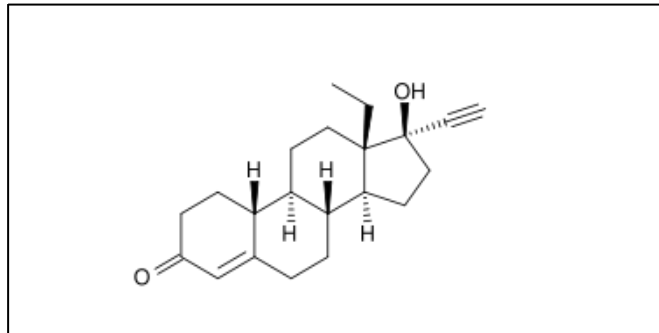


Figura 10 . Molécula de etinilestradiol

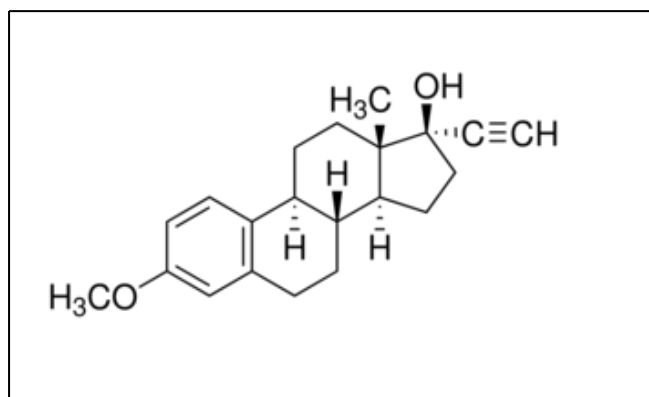


Figura 11. Molécula de mestranol

2.3.2.2 Metabolismo del etinilestradiol

Tras su ingesta, se lleva a cabo una rápida absorción en el tracto gastrointestinal, metabolizándose tanto en el hígado como en la mucosa intestinal, lo cual implica que la biodisponibilidad tras este primer paso se reduzca al 38-48 % de forma aproximada.

Se conjuga asimismo como ocurre con los estrógenos naturales, con grupos sulfato, de tal manera que llegaría al torrente venoso de la vena porta de la forma conjugada y no conjugada. De ahí pasa al hígado donde el proceso de conjugación es completado con grupos sulfato y glucurónido, comenzando el proceso de metabolización. La conjugación hace posible la circulación en sangre de etinilestradiol como 3-sulfato-etinilestradiol, que manera que la relación de este metabolito frente a etinilestradiol de forma pura en sangre oscila entre 6/1 y 22/1.

2.3.2.3 Farmacocinética

El proceso de metabolización condiciona la farmacocinética del estrógeno. La curva plasmática tiene dos fases. La primera fase tiene una duración aproximada de 6-8 horas, y se caracteriza por un rápido aumento, con pico plasmático entre 1 y 2 horas, y un rápido descenso después. Esto le hace parecido a los estrógenos naturales, que sufren la acción de la 17 β -estradiol-dehidrogenasa. No obstante, la ventaja del etinilestradiol, escapando a la acción de este enzima y consiguiendo una biodisponibilidad mucho más alta, se puede apreciar porque aumenta 500 % veces con dosis 20 veces inferiores a las correspondientes de los estrógenos naturales

En la segunda fase, el factor determinante es la circulación enterohepática, que implica un proceso de metabolización y eliminación lentos.

El etinilestradiol circula en sangre unido a la albúmina en más de un 97% y en menor porcentaje a las SHBG (globulina de unión del estradiol y

testosterona).

2.3.3 Componente progestacional de los anticonceptivos orales combinados

Durante los años 30 el descubrimiento del radical etinilo , así como la potencia oral posibilitaron la formulación del preparado de etisterona, un derivado de la testosterona que es activo vía oral. Apenas veinte años más tarde pudo demostrarse que la eliminación del Carbono 19 de la etisterona para formar noretindrona no anulaba la actividad oral y sin embargo sí modificaba el principal efecto hormonal, de androgénico a progestacional. Es por ello que se designó a aquellos derivados progestacionales de la testosterona como 19-nortestosteronas ejerciendo a pesar de las modificaciones moleculares cierto efecto androgénico remanente en su estructura. Son sustancias originales modificadas, potentes como componentes que además con capaces de unirse al etinilestradiol apoyándole en su acción antigonadotropa. Objetivo principal de la anticoncepción hormonal oral.

2.3.3.1 Estructura molecular de los progestágenos

La progesterona es el único progestágeno natural sin embargo, su rápido metabolismo en la vía digestiva lo condena a una muy baja biodisponibilidad, siendo esto limitante para su uso como contraceptivo.

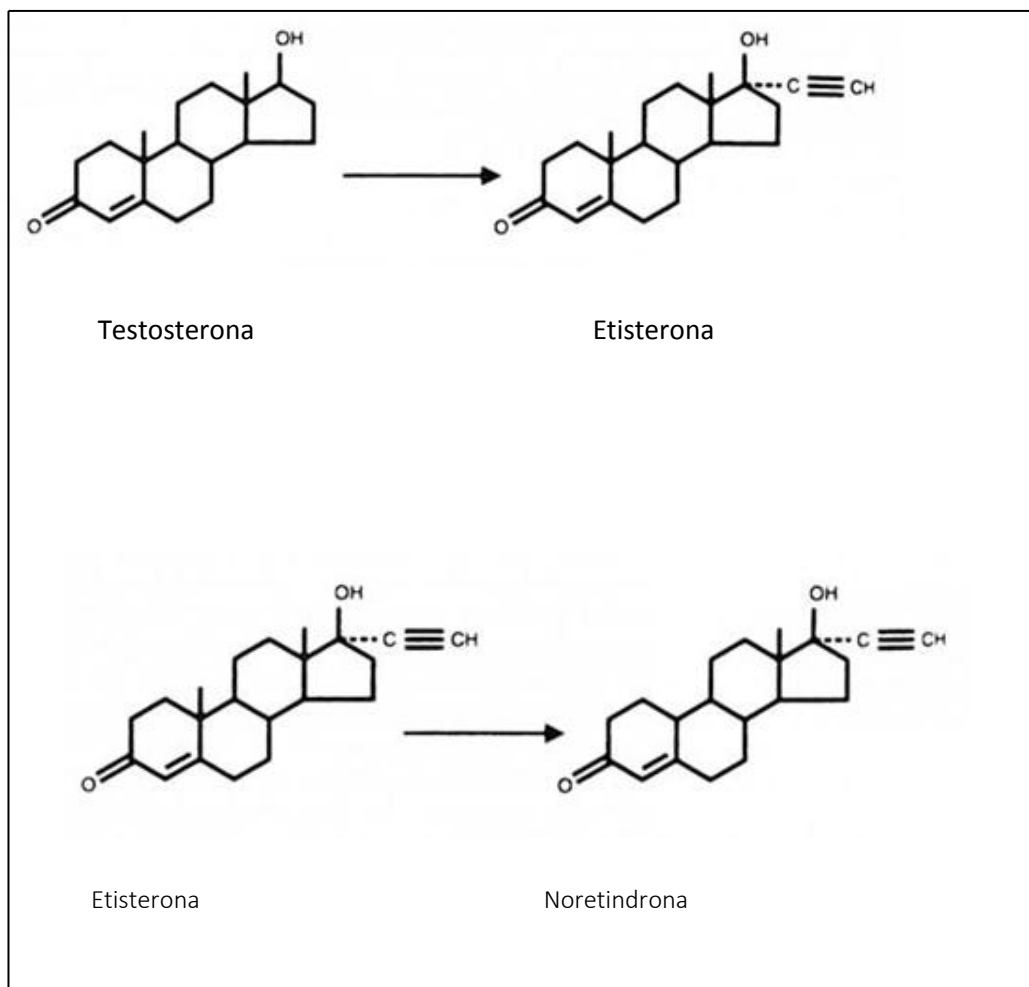


Figura 12. Estructura de la noretindrona y su origen a partir de la testosterona.

Recientes estudios indican que la noretisterona puede convertirse en etinilestradiol; no obstante esta tasa de conversión es insignificante llegando a encontrar concentraciones de etinilestradiol a niveles ínfimos en sangre o en orina tras la administración de las dosis habituales de noretindrona.

Diversos estudios en animales y humanos, demuestran que solamente noretindrona, noretinodrel y diacetato de etinodiol poseen actividad estrogénica muy débil debida a una laxa unión al receptor estrogénico. Esto obliga a decir que clínicamente puede asegurarse que las actividades estrogénicas y androgénicas de los componentes progestacionales sintéticos son insignificantes, apareciendo únicamente efectos secundarios graves con las elevadas dosis utilizadas en las antiguas formulaciones. Actualmente el uso habitual de anticonceptivos orales se limita a productos con la mínima dosis eficaz.

El grupo noretindrona contiene los siguientes progestágenos 19 nortestosterónicos: noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, linestrenol, norgestrel, norgestimato, desogestrel y gestodeno. Puede decirse que la mayoría de los progestágenos íntimamente relacionados con noretindrona se convierten de nuevo en la sustancia original y es por ello que la actividad de noretinodrel, acetato de noretindrona, linestrenol y diacetato de etinodiol se debe a la rápida transformación en noretindrona.

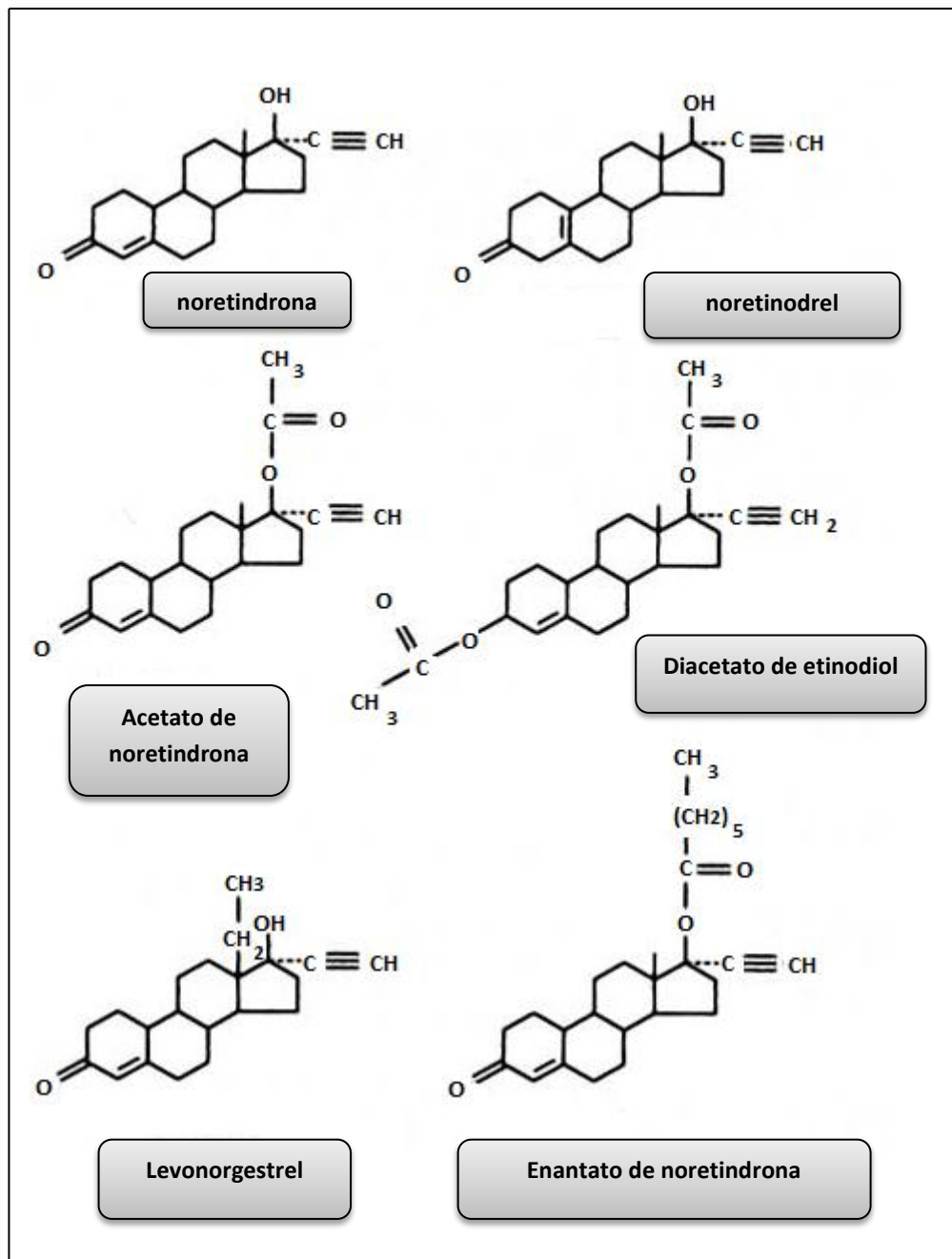


Figura 13 Gestágenos de segunda generación.

Norgestrel es una mezcla racémica de enantiómero levógiro y dextrógiro en cantidades equivalentes. La forma dextrógira se conoce como d-norgestrel y la levógira como l-norgestrel (que es el ya familiar levonorgestrel). Levonorgestrel es el isómero activo de norgestrel.

Desogestrel experimenta dos pasos metabólicos antes de que se exprese su actividad progestacional en su metabolito activo, el 3-ceto-desogestrel, que es ahora conocido como etonogestrel. Un solo grupo metileno en la posición 11 es responsable de su diferencia con levonorgestrel.

Gestodeno y levonorgestrel difieren en la presencia de un doble enlace entre los carbonos 15 y 16 ; por tanto, es un Δ -15 gestodeno. Se metaboliza en muchos derivados con actividad progestacional, pero no levonorgestrel. Hay varios metabolitos que pueden contribuir a la actividad de norgestimato. Norgestimato es un nuevo progestágeno, sin embargo los epidemiólogos lo incluyeron en la familia de los contraceptivos de segunda generación por pensarse que su actividad se debía fundamentalmente a levonorgestrel y a sus metabolitos. Hoy en día sabemos que casi todos los efectos biológicos son atribuibles al metabolito 17-desacetilado, conocido ahora como norelgestromina.

El metabolito levonorgestrel circula unido íntimamente a la globulina fijadora de hormonas sexuales (al contrario que norelgestromina), lo que limita de manera importante su actividad biológica.

La llegada de un segundo grupo de progestágenos fue posible por el descubrimiento del grupo 17-hidroxi de la 17-hidroxiprogesterona, que hacía que la progesterona fuera débilmente activa por vía oral. La adición en la posición 6 proporcionaba una adecuada potencia progestacional para uso humano por una teórica inhibición del metabolismo. El acetato de medroxiprogesterona es uno de estos derivados de la progesterona con radicales en las posiciones 17 y 6.

El dienogest es una 19 nortestosterona con un grupo cianometilo en lugar del etinilo en la posición 17 y combina las propiedades de la familia de las 19 nortestosterona y de los derivados de la progesterona. Posee actividad antiandrogénica y se usa en una dosis de 2 mg en asociación con etinilestradiol

como contraceptivo oral.

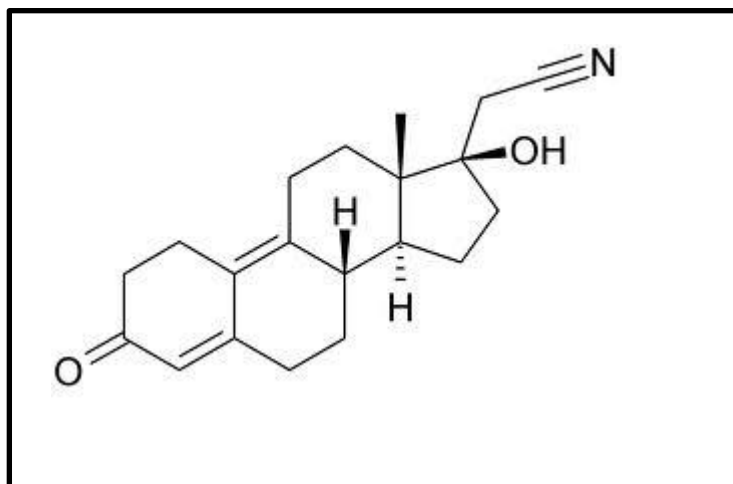


Figura 14 Estructura molecular del dienogest.

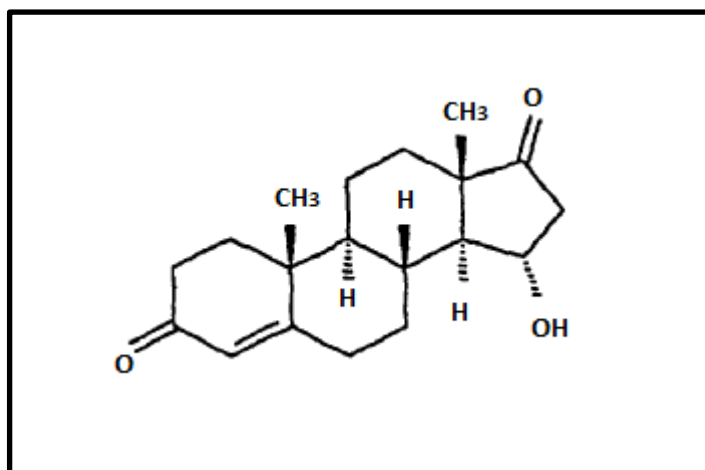


Figura 15. Estructura molecular de la Drospirenona

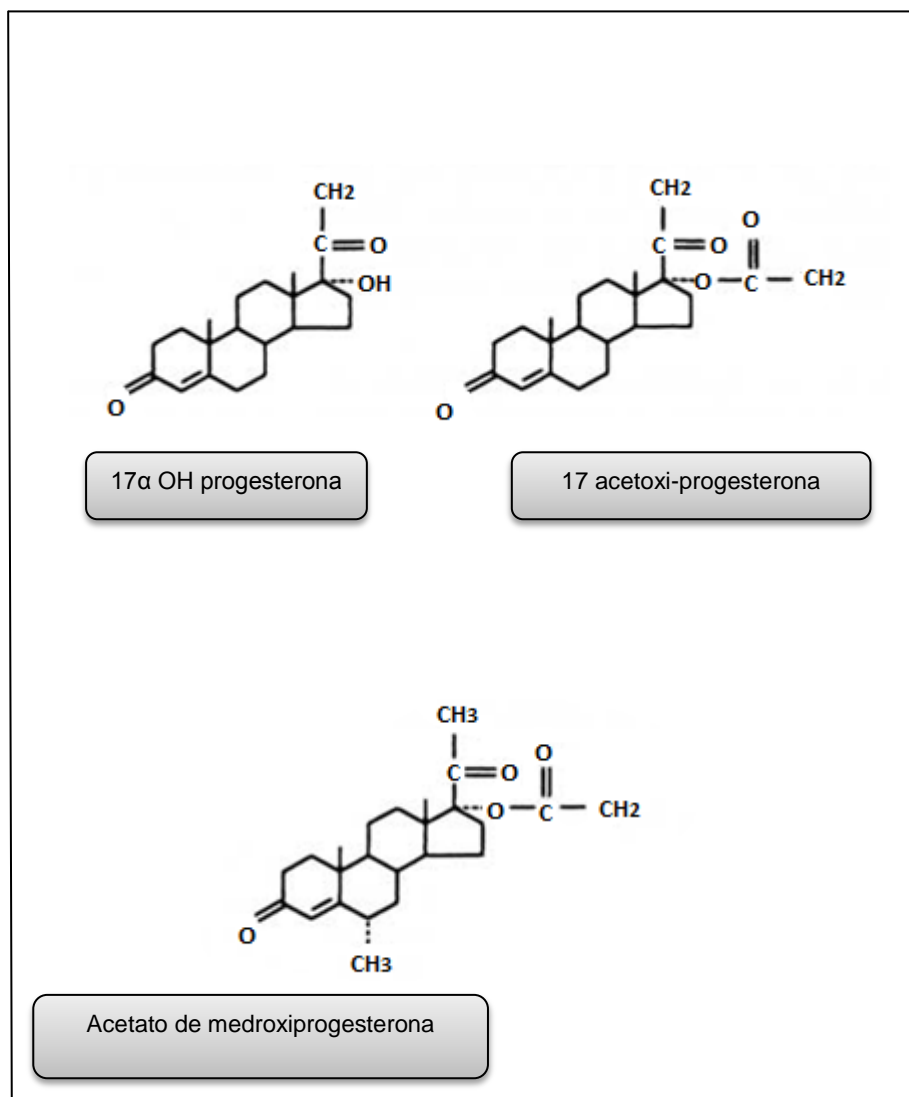


Figura 16 Derivados de la progesterona

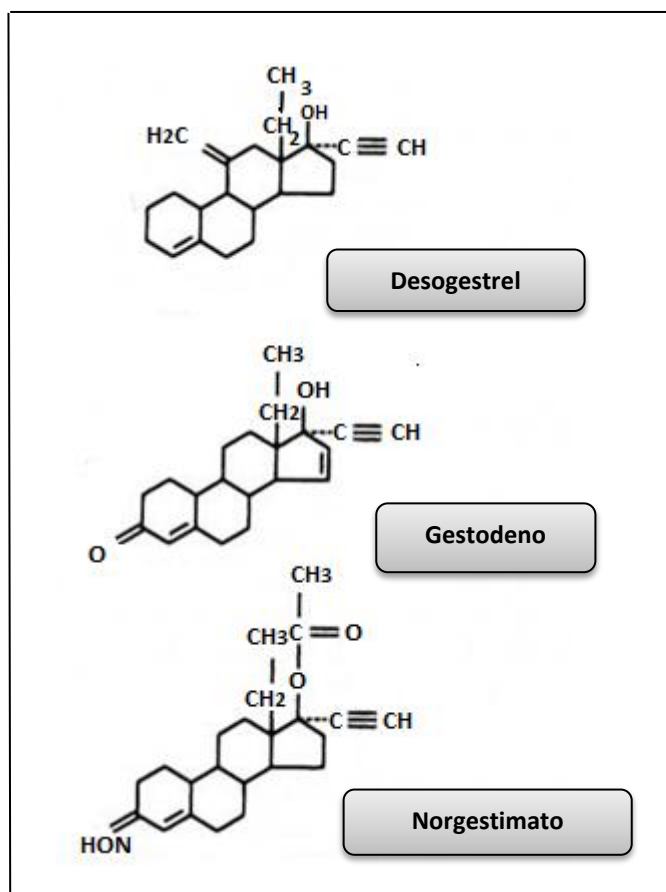


Figura 17. Estructuras moleculares.

2.3.3.2 Metabolismo y farmacocinética

Son, mayoritariamente insensibles a los procesos de conjugación, por lo que consiguen de este modo escapar a la acción de la circulación enterohepática. Tienden a acumularse en cierta medida en el tejido graso, lo que puede convertir al mismo en un reservorio del que se liberan a más largo plazo.

DEFINICIONES UTILIZADAS EN ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS:

Anticonceptivos orales en dosis bajas (productos que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol.

Anticonceptivos orales de primera generación .Productos que contienen 50 µg o más de etinilestradiol.

Anticonceptivos de segunda generación-Prod que contienen levonorgestrel, norgestimato y otros miembros de la familia de las noretindronas y 20, 30 o 35 µg de etinilestradiol.

Anticonceptivos orales de tercera generación que contienen desogestrel o gestodeno con 20, 25 ó 30 µg de etinilestradiol.

2.3.3.3 Nuevos progestágenos:

El empeño en la búsqueda de nuevas formulaciones progestogénicas que minimizaran los efectos androgénicos, especialmente los relacionados con la enfermedad cardiovascular, que entonces se asociaban con los progestágenos (hoy sabemos que los efectos secundarios cardiovasculares se deben a la estimulación de la trombosis, relacionada con la dosis de los estrógenos), dio origen a los nuevos progestágenos: desogestrel, gestodeno y norgestimato con otros en proceso de

desarrollo.

Puede decirse que si las anteriores formulaciones progestagénicas en dosis bajas es mínima sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (pudiendo disminuir la tolerancia a la glucosa y aumentar la resistencia a insulina), el de los nuevos progestágenos es ciertamente insignificante.

Puede observarse una menor androgenicidad con los nuevos progestágenos evidente en un aumento de la globulina fijadora de las hormonas sexuales y en una disminución de las concentraciones de testosterona libre en grado mayor que con los contraceptivos orales anteriores. Cabría entonces pensarse que el valor clínico de estos últimos en los tratamientos de hirsutismo y acné es mayor que con los derivados de la 19 nortestosterona pero sin embargo los distintos estudios clínicos comparativos han indicado que los efectos son similares con todos los anticonceptivos orales.

Es de esperar, conociendo que la androgenicidad de los nuevos progestágenos es menor, no afecten al metabolismo lipídico de forma adversa. Hay diversos estudios que incluso encuentran si bien la muestra reducida hace escasa la significación estadística, que existe un efecto beneficioso en el mismo con cambios favorables en el perfil lipídico.

Drospirenona, componente gestagénico de la píldora elegida para el estudio, es un progestágeno análogo a la espironolactona. Presenta un perfil bioquímico similar al de la progesterona, incluida una gran afinidad por el receptor mineralocorticoideo, que produce un efecto antimineralocorticoide. Su combinación a dosis de 3 mg con 30 µg de etinilestradiol tienen similar eficacia anticonceptiva que la del resto de las formulaciones. Es importante señalar que este contraceptivo, al tratarse de un análogo de la espironolactona, ni se indica ni se ha utilizado en el estudio que motiva esta tesis doctoral en mujeres con función renal, suprarrenal o hepática anormal debido a que puede alterar el metabolismo del potasio.

Todo anticonceptivo hormonal oral que contenga drospirenona es eficaz en el tratamiento del síndrome de disforia premenstrual (Teri B.Pearlstein, Gloria A. Bachamann, Howard A . Zacur, et al. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder*

with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. Contraception 72 (2005) : 414-421).

A pesar de todo lo comentado con anterioridad hay que señalar que no existen indicios clínicos de que un progestágeno concreto sea mejor o peor en lo que respecta a efectos adversos o respuesta clínicas particulares. La disminución de la dosis de esteroides en los anticonceptivos orales ha generado productos que en la clínica carecen de diferencias importantes.

2.3.3.4 Derivados de la 19- norprogesterona

Se conocen como moléculas progestacionales puras, dada su mayor selectividad hacia los receptores de progesterona. El acetato de nomegestrol, la demegestona, la promegestona, la trimegestona y la Nestorona conforman este grupo.

Trimegestona: posee similar potencia progestacional y antiovulatoria que la medroxiprogesterona en ratas. Presenta cierta acción antimineracoloriticoidea y escasa actividad antiandrogénica. Posee más afección por los receptores de progesterona que la MPA (medroxiprogesterona), la noretisterona o el levonorgestrel. Es capaz de antagonizar los efectos estrogénicos del estradiol sobre el útero cuando es utilizada durante un largo período de tiempo, pero no ejerce acción sobre el tejido óseo. Se le atribuyen menos efectos adversos anímicos que la noretisterona por las interacciones con los receptores GABA en el sistema nervioso central.

Es una molécula elaborada para la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas y presenta buena seguridad endometrial con excelente respuesta a los síntomas vasomotores. Carece de efectos androgénicos y no altera el metabolismo lipídico en los estudios realizados.

Acetato de Nomegestrol: Posee un efecto progestacional mayor que el de la MPA y una menor actividad androgénica (20 veces inferior) que la ciproterona. Se ha estudiado también como componente de la THS en combinación con estrógenos en diferentes dosis (1.5 mg y 3.75 mg). Para cualquiera de las dos presenta efectos favorables sobre el perfil lipídico disminuyendo significativamente la fracción LDL del colesterol y de la lipoproteína A. El hecho de presentar una capacidad anovulatoria inferior a otros gestágenos hace que no sea de momento el gestágeno de elección para contracepción si bien sí suprime la ovulación a dosis de 2.5 y 5 mg diarios afectando también al desarrollo folicular.

Nestorona: Es sin duda uno de los progestágenos más potentes por su alta afinidad por los receptores de progesterona. Por vía oral es inactivo pero por ello se ha ideado un sistema de liberación continua a través de la mucosa vaginal mediante anillos vaginales. Su acción anovulatoria in vivo es más potente según los estudios desarrollados hasta ahora que otros progestágenos y está exento de acción estrogénica, glucocorticoidea o androgénica en dosis de 20 mg/Kg/día, que es una dosis mucho mayor que la que se precisa para obtener el efecto contraceptivo.

Se encuentra actualmente en desarrollo un dispositivo vaginal con forma de anillo que libera de manera sostenida 75 microgramos diarios suprimiendo así la ovulación y el crecimiento folicular.

Sus efectos en TSH en combinación con estrógenos están siendo aún estudiados.

2.3.4 Contracepción hormonal, mecanismo de acción.

La píldora combinada (compuesta por progestágeno y estrógenos), se toma de forma diaria durante 3 semanas de cada 4. Sabemos que inhibe la secreción de gonadotropinas a nivel del centro hipotálamo-hipofisario impidiendo así la ovulación. El cometido del progestágeno de la píldora es inhibir la hormona luteinizante (lutropina), impidiendo así la ovulación. Los estrógenos inhiben por otro lado la hormona folículo estimulante (FSH) evitando así la aparición de un folículo dominante.

Además de la función inhibidora de la hormona folículo estimulante, los estrógenos proporcionan estabilidad al endometrio reduciendo así al mínimo la menstruación irregular y hemorragia intermenstrual y potencian la acción de los progestágenos incrementando las concentraciones de receptores progestacionales intracelulares.

El progestágeno de la píldora ejerce su función además en el endometrio, convirtiéndolo en un lecho caduco con glándulas atróficas impidiendo así la receptividad del óvulo. Espesa asimismo el moco cervical aumentando la impermeabilidad a través del cérvix y es probable que también ya dentro de las trompas de Falopio comience a ejercer efectos contraceptivos adicionales disminuyendo el peristaltismo y alterando la secreción a ese nivel.

2.3.5 Clasificación de los anticonceptivos atendiendo a la variación de la dosis.

La otra gran clasificación de los anticonceptivos hormonales se basa en las posibles variaciones del compuesto estrogénico o gestagénico de la formulación.

Si la dosis hormonal experimenta variaciones durante el ciclo las píldoras son bifásicas o trifásicas (multifásicas) y monofásicas si la dosis permanece constante.

Los ACO , en su mayoría presentan 28 comprimidos con 21 días de tratamiento (píldoras activas) y 7 píldoras placebo sin componente hormonal.

Hay tres presentaciones distintas:

Preparados monofásicos: dosis constante de estrógenos y gestágenos en cada tableta.

Preparados bifásicos con dosis constantes de estrógenos en los comprimidos activos pero con un aumento de la dosis de gestágeno en la segunda mitad del ciclo.

Formulaciones trifásicas que contienen dosis creciente de estrógenos en la mitad del ciclo para reducir más la dosis total de esteroides controlando al tiempo el sangrado disfuncional y con gestágeno de dosis baja al comienzo y más elevada a lo largo del ciclo. En fase periovulatoria se incrementan los niveles de géstageno siendo mayor esta concentración en fase lútea con una menor dosis estrogénica.

2.3.6 Criterios de elegibilidad

La Organización Mundial de la Salud establece cuales son los criterios médicos de elegibilidad. Se establecen unos criterios médicos que excluyen u orientan hacia un tipo de contracepción. La edad, paridad, puerperio, patologías ginecológicas como la endometriosis, obesidad, trombofilias familiares o adquiridas, hábitos tabáquicos, cáncer,... orientan per se hacia un tipo de contracepción. Más allá de todas estas indicaciones o contraindicaciones médicas la adopción de un método anticonceptivo es una cuestión individual y voluntaria por parte de la paciente en la que además ahora más que nunca las razones económicas juegan un papel fundamental. Se han ideado cuestionarios de consejos que recogen las expectativas, preferencias, temores y razones por las que una mujer puede optar por uno u otro tipo de contraceptivos. Aunque en la entrevista clínica podemos identificar en pocos minutos el perfil de la usuaria para emitir un “consejo contraceptivo” teniendo en cuenta la elección que más se ajusta a la paciente que tenemos delante.

Pero además, por encima de todo esto, un anticonceptivo, obvia decirlo ha de ser seguro, eficaz y fácil de utilizar asegurando además un fácil cumplimiento.

2.3.6.1 Índice de Pearl.

Se define como el número de embarazos que presentarían teóricamente 100 mujeres que utilizaran este método durante un año no siendo acumulativo a años subsiguientes. Es evidente que la eficacia de un contraceptivo no depende únicamente de la naturaleza del mismo; hay que considerar que la eficacia real está sujeta a posibles errores humanos en la utilización del método.

Tanto los anticonceptivos orales como el anillo vaginal y el parche transdérmico presentan un índice de Pearl similar, que podría definirse como excelente. Durante el estudio *Europeo de Eficacia y Seguridad* se sitúa el índice de Pearl para el anillo vaginal en el 0.65 , que es similiar al índice de Pearl de la píldora anticonceptiva.

Existen numerosos estudios en los que distintos investigadores se han afanado

en buscar razones de abandono e insatisfacción con un método que es el segundo más utilizado en el mundo después del método de barrera. Hablar extensamente de estos motivos podría generar contenido para otra tesis doctoral paralela y nos desviaría del objetivo principal que ha motivado este trabajo. No se puede negar que existe la creencia generalizada de que la píldora en particular y los anticonceptivos hormonales en general provocan un aumento de peso, siendo ésta una razón que aleja a muchas usuarias del tratamiento y provoca abandonos en un porcentaje nada desdeñable.

2.3.7 Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo en general y los lípidos en particular

2.3.7.1 Sistema de coagulación

A mediados de los 90, en concreto en el mes de octubre de 1995, se alertó a todos los médicos y farmacéuticos del aumento de riesgo de tromboembolismo, que parecía asociarse a los contraceptivos hormonales que tenían gestodeno y desogestrel. Esta alerta fue generada en diversos estudios observacionales de los cuales podía deducirse que ciertamente el riesgo de trombosis era mucho mayor en aquellas pacientes usuarias habituales de los mismos. Este temor, patente en toda Europa provocó un abandono masivo de métodos contraceptivos hormonales en general, que derivó en una ola de embarazos no deseados con las consiguientes interrupciones de embarazo posteriores.

La controversia comenzó a resolverse un par de años después, en torno a 1997 a raíz de otros estudios realizados que no parecían encontrar dicha asociación.

Está claro que en pacientes portadoras de cualquier tipo de trombofilia asociada a un aumento de factores procoagulantes como la carencia de antitrombina III, proteínas C o S, mutación de factor V de Leyden, síndrome antifosfolípido, o bien antecedentes familiares que pudieran sugerir cualquiera de éstas, el efecto perjudicial de la píldora hace que de entrada se contraindique. Ahora bien, ¿qué alteraciones hematológicas se producen durante la toma de contraceptivos hormonales y cuál podría ser el alcance clínico de las mismas?).

Las pacientes con mutación del factor V de Leyden en heterocigosis, corren un riesgo 8 veces superior de trombosis venosa, y las homocigotas duplican este riesgo en 80 veces. El riesgo aumenta aún más con los contraceptivos orales. La mutación del factor V de Leiden se encuentra en un 30 % de las personas que padecen tromboembolismo venoso.

La segunda mutación hereditaria que se presenta en mayor frecuencia tras la

mutación del factor V de Leiden es la mutación del gen que codifica la protrombina, en concreto se trata de un cambio de guanina por adenina. Se presenta en un porcentaje variable de la población que oscila entre el 0.7-4 % con clara afección por la raza blanca. En este grupo de pacientes también parece estar clara la asociación del aumento de riesgo de tromboembolismo con la toma de anticonceptivos orales.

Cuando se administran grandes cantidades de estrógenos aumenta la producción de factores de coagulación, tales como el factor V, el factor VIII, el X y el fibrinógeno. El componente gestagénico también sabemos que influye en la respuesta de los factores de la coagulación.

Ahora bien, esta proliferación de factores procoagulantes no se encuentra con dosis bajas de anticonceptivos puesto que si bien existe un ligero incremento de la formación de trombina, éste se ve contrarrestado por una mayor actividad fibrinolítica, lo que haría que clínicamente resulte un hecho irrelevante en cuanto a alteraciones de la coagulación.

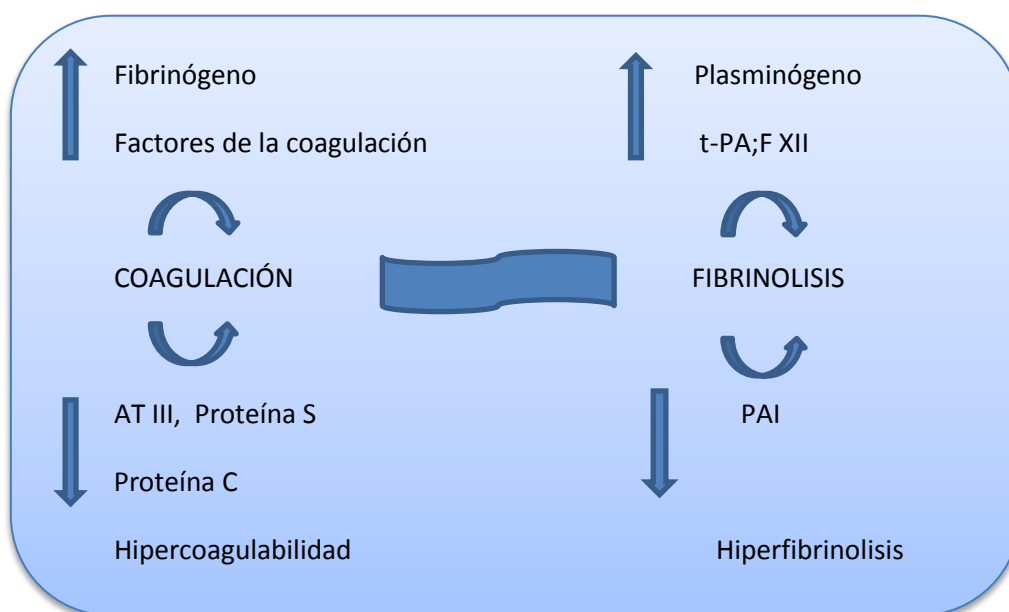


Figura 18. Modificaciones de la hemostasia bajo tratamiento anticonceptivo hormonal. Efecto equilibrado.

Existen diversos estudios con formulaciones de 30 y 35 µg de etinilestradiol que parecen objetivar cierto aumento de la actividad plaquetar sin que clínicamente tampoco presenten relevancia. Los mecanismos que participan en este hecho no parecen estar del todo claros.

El tabaquismo predispone a la hipercoagulabilidad. En un estudio comparativo llevado a cabo con formulaciones de 20 µg versus de 30 µg, pudieron apreciarse similares actividades procoagulantes y fibrinolítica, existiendo una tendencia al aumento de fibrinólisis más clara con la dosis menor. Estos resultados son cuando menos algo contradictorios y nos indican que nuestra decisión clínica debe basarse sobre todo en los estudios epidemiológicos realizados en base a acontecimientos clínicos.

Cabría ahora preguntarse si apreciándose cierta tendencia a hipercoagulabilidad por el aumento de la proliferación de los factores de coagulación en aquellas formulaciones con mayor dosis estrogénica esto se tradujo en el pasado en un aumento de eventos cardíacos en pacientes usuarias de las píldora de primera generación.

En el *Nurses' Health Study*, el *Royal College of General Practitioners' Study* y el *Oxford Family Planning Association Study*, el uso de estas formulaciones contraceptivas con mayor carga estrogénica, no pareció asociarse a un aumento de la mortalidad por evento cardiovascular.

En cuanto a la tromboembolia venosa, sí que es evidente que según incrementamos la dosis, se incrementa el riesgo. Estudios observacionales demuestran que con las dosis de 80 y 100 µg utilizadas al comienzo sí se dispararon los casos de tromboembolismo venoso, incrementando este riesgo 6 veces. Los últimos trabajos llevados a cabo a este respecto señalan cierto aumento del riesgo de trombosis venosa, cuya repercusión clínica sería anecdótica eligiendo de forma cuidadosa a las pacientes a las que prescribimos la píldora.

2.3.7.1.a Estudios controvertidos en relación al tromboembolismo venoso y la píldora

Translational Study on oral Contraceptives and the Health of Young Women. Se trataba de un estudio llevado a cabo en 471 casos de pacientes con episodios de trombosis venosa procedentes del Reino Unido y Alemania.

Se comparaban usuarias de productos de segunda generación con las que no los tomaban con una razón de posibilidades de 3.2 (IC=2.3-4.3). Cuando se establecía comparación en usuarias de productos con gestodeno y desogestrel con las que no tomaban píldora, el riesgo de tromboembolia venosa fue de 1.5 veces superior.

El World Health Organization (WHO) Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception fue otro estudio hospitalario de casos y controles comparando el riesgo de tromboembolia venosa idiopática asociada a compuestos que contenían 30 µg de etinilestradiol y levonorgestrel a dosis que oscilaban entre los 125 y 250 µg con el riesgo que pudiera provocar preparados con 20 ó 30 µg de etinilestradiol y gestodeno o desogestrel. Los hallazgos del estudio arrojaban un riesgo aumentado para usuarias de formulaciones con levonorgestrel de 3.5 frente a las que no las usaban y aquellas mujeres que seguían tratamiento con desogestrel o gestodeno presentaron un incremento del riesgo de 9.1. Los resultados podrían ser alarmantes si no tenemos en cuenta que el intervalo de confianza 4.5-325 refleja cierta imprecisión y que únicamente se disponía de 8 casos y un control para la formulación de desogestrel y etinilestradiol (20 µg).

El tercer gran estudio llevado a cabo en la Universidad de Boston con datos obtenidos del registro informatizado de datos de médicos generales del Reino Unido que pretendía establecer alguna relación entre la tasa de mortalidad por embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus en usuarias de desogestrel, levonorgestrel y gestodeno tampoco arrojó datos significativos por la escasa muestra de pacientes analizadas.

Lidegaard y colaboradores, en los años 90 llevaron a cabo un estudio en

Dinamarca con mujeres con diagnóstico confirmado de tromboembolismo venoso. Se observó en este estudio de casos y controles un aumento del riesgo del doble en mujeres usuarias de anticonceptivos orales con independencia de la dosis de estrógenos que oscilaban entre 20 y 50 µg). El riesgo aumentado parecía concentrarse el primer año de uso.

Los factores asociados al incremento del riesgo de tromboembolia fueron la hipertensión tratada durante el embarazo, trastornos de coagulación, antecedentes familiares de trombosis venosa y el aumento del índice de masa corporal.

Los factores no asociados a un incremento del riesgo de tromboembolia venosa eran la migraña, la diabetes, el tabaquismo, la hiperlipidemia, paridad o edad en el primer parto. Hay que señalar que este estudio carecía de potencia estadística para establecer la relación entre dosis y respuesta en la comparación de dosis de 20 µg de estrógenos y otras dosis.

En una actualización posterior llevada a cabo a los cinco años se aportó una información de gran utilidad:

- El consumo de tabaco de más de diez cigarrillos diarios al día aumentaba el riesgo de trombosis.
- El riesgo de tromboembolismo venoso asociado al empleo actual de contraceptivos orales iba disminuyendo según se prolongaba el uso.
- Los anticonceptivos orales con 20 µg de estrógenos se asociaban a menor riesgo que aquellos productos que contenían 30-40 µg.
- El riesgo era algo mayor con gestodeno o desogestrel.
- Los contraceptivos con progestágeno sólo no aumentaban el riesgo.

Análisis ulteriores llegados a cabo por el *Transnational Case-control Study* y la *U.K. General Practice Database* no hallaron diferencias significativas con las distintas formulaciones de anticonceptivos orales de segunda y tercera generación.

2.3.7.1.b Conclusiones

Tras varios años de estudio y varios trabajos sabemos hoy que los gestágenos en general y gestodeno y desogestrel en particular no influyen en los parámetros de la coagulación. Es cierto que ha podido observarse en alguno de los ensayos un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y contraceptivos con formulaciones de segunda y tercera generación pero ello probablemente se deba a que durante mucho tiempo hubo cierta creencia por parte de los médicos prescriptores de que al disminuir la dosis de estrógenos eran más seguros y se recetaban masivamente incluso a pacientes con riesgo de tromboembolismo aumentado.

El gestágeno utilizado en el estudio que centra esta Tesis, la drospirenona, cabe señalar que durante el período de farmacovigilancia, tras un millón de ciclos de Yasmin, sólo ocurrió un caso de trombosis venosa en comparación con 5 entre las usuarias de otros contraceptivos orales.

Como epílogo a este apartado podemos concluir diciendo que el riesgo de trombosis venosa asociado al uso de los nuevos anticonceptivos oral es mayor, pero se manifiesta fundamentalmente durante los primeros años de uso, y viene íntimamente ligado a la dosis de estrógenos, siendo la diferencia entre los progestágenos de segunda y tercera generación muy pequeña.

El tabaquismo incide directamente sobre el riesgo de trombosis arterial y en menor medida sobre la venosa.

La mayoría de los expertos creen que la búsqueda sistemática de trastornos de coagulación en mujeres sanas con carácter previo a la prescripción de anticonceptivos hormonales es un error, no solo por la incidencia real de trombofilias sino porque aun cuando presenten la mutación del factor V de Leiden (la coagulopatía hereditaria más frecuente), únicamente un 0.15 % tendrán un evento trombótico venoso). Todo esto, sumado a la alta tasa de falsos positivos inherente a las pruebas hace que la

probabilidad real de padecer una mutación homocigota con riesgo aumentado de trombosis (hasta un 15-20 % respecto a mujeres no portadoras) sea anecdótica pesando más el impedimento derivado de una prueba de detección positiva que podría incrementar en cierta medida el aumento de gestaciones indeseadas.

2.3.7.1.c Trombosis arterial y contraceptivos.

El aumento de la dosis de estrógenos tiene una relación con el aumento de la trombosis arterial, por tanto también en el infarto de miocardio y de ictus trombóticos. La relación dosis – respuesta en estrógenos y trombosis arterial no está establecida. Parece claro, que puesto que se trata de un evento que sí puede disminuir el número de años potenciales de vida perdidos con consecuencias discapacitantes, hemos de ser extraordinariamente cuidadosos en la selección de las pacientes mayores de 40 años (edad en la que se ha visto un aumento del riesgo de ictus e infarto de origen arterial) asegurándonos de que carecen de cualquier factor de riesgo predisponente.

- ***Trombosis arterial. Infarto de miocardio.***

En ninguno de los estudios realizados ni en el *Kaiser Permanente Medical Care Program* ni el *Transnational* de casos y controles llevado a cabo en centro de Austria, Alemania, Reino Unido, Suiza y Francia se observó un aumento con significación estadística de la razón de posibilidades para el infarto de miocardio en mujeres usuarias de anticonceptivos orales comparándolas con las que los habían tomado previamente o nunca los habían utilizado. No solo no se encontró relación causa efecto significativa, sino que se vio que el riesgo de sufrir evento arterial se reducía en usuarias de contraceptivos con gestágenos de tercera generación frente a aquellas que no los utilizaban. La asociación era estadísticamente significativa pero la reducida muestra hacía que la potencia estadística quedara limitada.

- ***Trombosis arterial e ictus.***

En un estudio llevado a cabo en California por el *California Kaiser Permanente Medical Care Program*, se encontró que las mujeres que estaban tomando anticonceptivos orales no presentaban mayor riesgo de ictus hemorrágico o isquémico que las que los habían tomado previamente o que las que nunca lo hubiera utilizado.

Se identificaron factores de riesgo para el ictus isquémico como la diabetes, el sobrepeso, el tabaco, la hipertensión, y el bajo nivel socioeconómico y en el caso del ictus hemorrágico se añadió la masa corporal superior y un elevado consumo de alcohol a los anteriores.

El *Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study*, en su análisis de casos y controles concluyó que aquellas usuarias de contraceptivos orales tenían mayor riesgo de ictus en el caso de mujeres fumadoras y en formulaciones de 50 µg. o más de estinilestradiol.

Existe un consenso general a nivel de la OMS congruente con hallazgos de diversos estudios llevados a cabo en Washington con escasos errores metodológicos y sesgos en cuanto a que el riesgo de trombosis arterial aumenta en aquellas mujeres hipertensas o fumadoras que además toman formulaciones con dosis mayores de 50 µg de estrógenos. En población sana, carente de factores de riesgo para eventos trombóticos el riesgo isquémico es extremadamente pequeño. Asimismo, la edad asociada a la hipertensión también parece predisponer a ictus isquémico cuando la paciente es fumadora o simplemente mayor de 40 años e hipertensa. La hiperlipidemia es otro factor añadido que aumenta hasta 12 veces el riesgo de ictus isquémico.

Los distintos ensayos llevados a cabo para esclarecer esta hipótesis formulada tampoco parecen arrojar evidencias claras al respecto. Los resultados son contradictorios.

2.3.7.1.d Trombosis arterial. Estudios controvertidos

Los distintos ensayos llevados a cabo para esclarecer esta hipótesis formulada tampoco parecen arrojar evidencias claras al respecto. Los resultados son contradictorios. De los 187 casos de infarto de miocardio analizados en usuarias de anticonceptivos orales de baja dosis (*Kaiser Permanente Medical Care Program*), como se indica en líneas anteriores, no parece que existiera un incremento del riesgo con significación estadística en aquellas mujeres usuarias de píldora respecto a las que no habían iniciado tratamiento anticonceptivo hormonal o lo habían hecho hacía tiempo.

El estudio Transnational de casos y controles de infarto de miocardio llevado a cabo en Europa (Francia, Austria, Alemania, Reino Unido y Suiza), se interpretó que del análisis de los resultados podía extraerse la conclusión de que si bien no parecía existir aumento del riesgo de infarto de miocardio en formulaciones hormonales con desogestrel o gestodeno como progestágeno, el riesgo parecía elevarse algo más cuando los gestágenos empleados era de segunda generación (y a pesar de que el resultado sí presentaba significación estadística, no parecía reflejar la realidad clínica). Las conclusiones se basaron en 7 casos y 49 controles de mujeres usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación y en 28 casos y 49 controles con formulaciones de segunda generación como gestágeno).

Una vez más, hay que señalar que es difícil extraer conclusiones que puedan respaldar un beneficioso efecto de los gestágenos de tercera generación en relación con los de segunda cuando el evento que queremos observar por suerte se presenta raramente en mujeres jóvenes.

El estudio Transnational también encontró una asociación más fuerte entre el tabaquismo y la probabilidad de infarto de miocardio que la toma de anticonceptivos orales. Aquellas mujeres que no fumaban y tomaban la píldora, no parecían presentar una razón de probabilidades mayor que las que no fumaban en el grupo control. Estos resultados se acercan más a los encontrados en otros ensayos realizados en Estados Unidos, Reino Unido,

Escocia y Gales.

La OMS llevó a cabo un interesante estudio multicéntrico con 368 casos de infarto agudo de miocardio. La diabetes, cardiopatía reumática, tabaquismo, hipertensión (incluida la gestacional), elevación de niveles de lípidos plasmáticos y enfermedad familiar de ictus o infarto de miocardio parecían ser los factores asociados. Todos los casos de infarto agudo de miocardio y el aumento de 5 veces de la razón de probabilidades de infarto en usuarias de anticonceptivos orales parecían deberse a que las mujeres que los tomaban presentaban factores de riesgo cardiovascular. La conclusión única del estudio extrapolable es que solamente parece existir un incremento del riesgo de infarto de miocardio en aquellas mujeres fumadoras que además toman anticonceptivos hormonales orales.

Este resultado es congruente con el que se encuentra en una investigación similar llevada a cabo en Dinamarca y los países bajos. La única sentencia que parece clara es que el incremento del riesgo para padecer un accidente cardíaco agudo tiene lugar cuando se sincroniza el tratamiento anticonceptivo hormonal con el hábito tabáquico. En el estudio llevado a cabo en Dinamarca observaron que el aumento estadísticamente significativo del riesgo se daban en usuarias de 50 mcg de EE y se incrementaba progresivamente el riesgo en fumadoras cuanto mayor era el número de cigarrillos diarios (según el estudio éste era el causante del 80 % de los infartos agudos de miocardio ocurridos en mujeres jóvenes). La hipertensión tratada, el aumento del índice de masa corporal, la diabetes mellitus, hiperlipidemia y migrañas frecuentes, así como la herencia (antecedentes familiares de infarto de miocardio) eran los otros factores de riesgo encontrados. Sin embargo, de todos estos factores de riesgo, los que incrementan claramente la probabilidad de infarto agudo de miocardio asociado al uso de anticonceptivos orales, eran el número de cigarrillos diarios y los antecedentes familiares de infartos agudos de miocardio.

El estudio desarrollado en los Países Bajos encontró un mayor riesgo de infarto de miocardio en mujeres fumadoras que tomaban la píldora, o bien padecían hipercolesterolemia o diabetes mellitus. La mutación del gen de la

protrombina o Factor V de Leyden no parecían (al menos en ese estudio) desempeñar ningún papel en el aumento de la razón de probabilidades para el evento adverso.

Los resultados dispares entre el estudio desarrollado por la OMS y el estudio *Kaiser* llevado a cabo en California (que tampoco encontró indicios de un evento adverso entre el tabaco e ictus isquémico, pero sí hemorrágico), parecen deberse a la hipertensión como factor de confusión. Había más mujeres hipertensas en el estudio de la OMS, si bien no existía documentación clínica y en el estudio *Kaiser* algunas de las clasificadas como hipertensas porque habían referido el uso de antihipertensivos en el pasado, no lo eran; además, ninguna de ellas tomaba productos de altas dosis.

Los nuevos estudios no han logrado demostrar ningún aumento de riesgo destacable de padecer infarto de miocardio con las formulaciones de baja dosis en mujeres sanas que no presentan factores de riesgo.

En población sana, carente de factores de riesgo para eventos trombóticos el riesgo isquémico es extremadamente pequeño. Asimismo, la edad asociada a la hipertensión también parece predisponer a ictus isquémico cuando la paciente es fumadora o simplemente mayor de 40 años e hipertensa. La hiperlipidemia es otro factor añadido que aumenta hasta 12 veces el riesgo de ictus isquémico.

Las formulaciones orales que presentan menos de 50 µg de EE no incrementan el riesgo de ictus ni de infarto de miocardio en mujeres sanas.

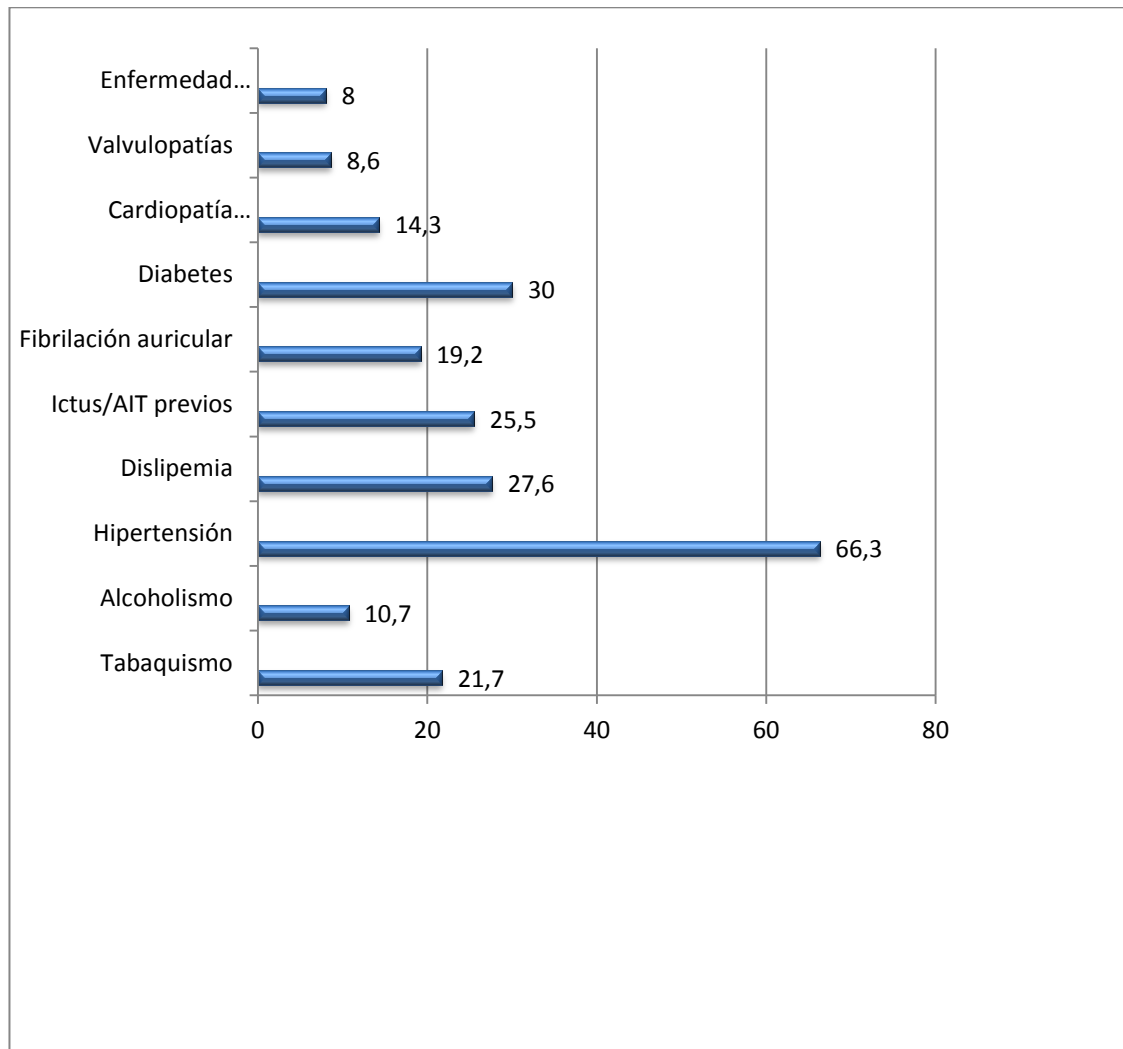


Figura 19 (adaptado). Principales factores de riesgo de ictus/acva en mujeres.

En los siguientes gráficos se muestra la incidencia de ictus en mujeres en edad reproductiva en el año 2012 y los casos debidos a ictus isquémico en mujeres usuarias de anticonceptivos orales que además eran fumadoras e hipertensas. (Los datos hacen referencia a población de EEUU puesto que en España no se han facilitado aún cifras de ictus isquémico durante el último año en relación con los contraceptivos orales).

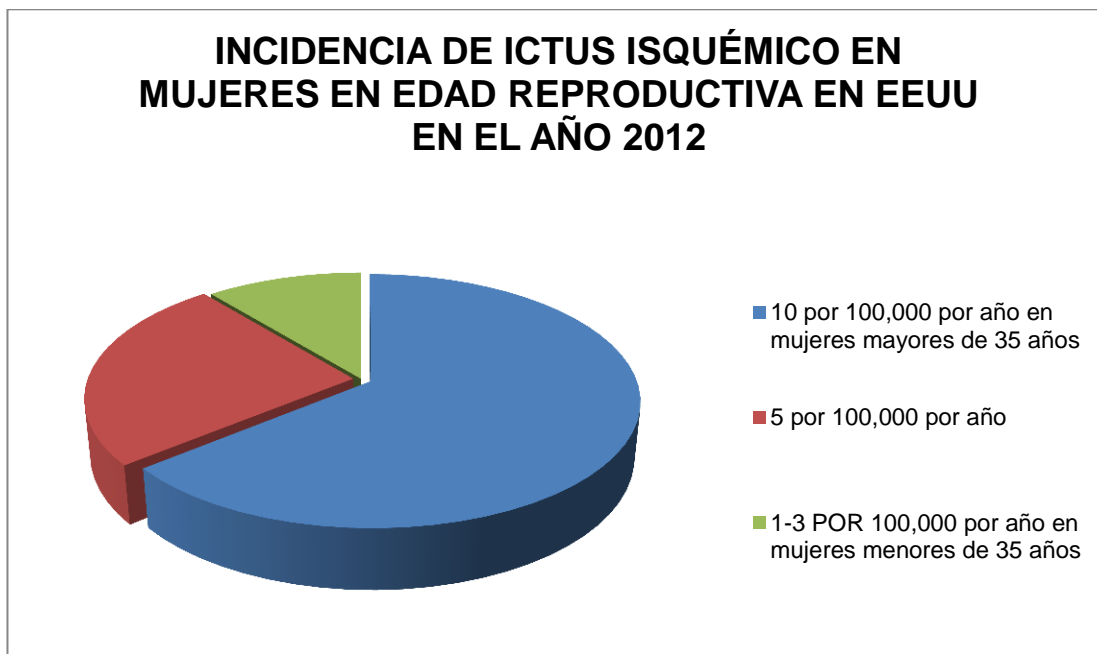


Figura 20 (*adaptado*). Pictograma que representa la incidencia de ictus isquémico en mujeres en edad reproductiva en EEUU en el año 2012.

La incidencia de ictus hemorrágico era de 6 por 100.000 mujeres por año.

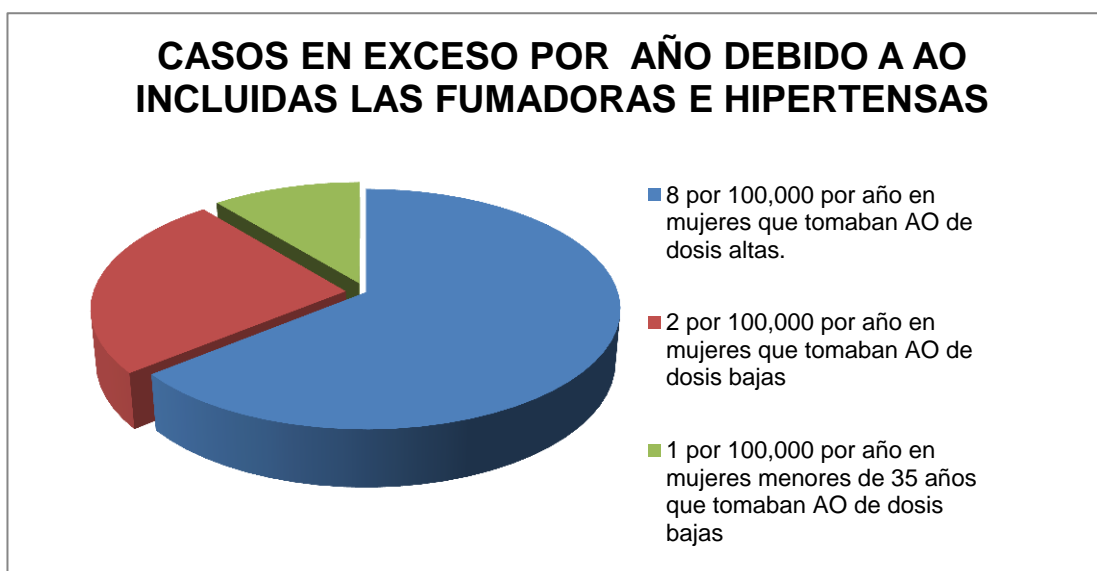


Figura 21 (*adaptado*). Pictograma que representa los casos de ictus asociados a contraceptivos orales en mujeres fumadoras y con hipertensión no complicada en el año 2012 en EEUU.

2.3.7.1.e Conclusiones

- Los anticonceptivos orales con dosis inferior a 50 µg de etinilestradiol no aumentan el riesgo de infarto de miocardio ni de ictus en mujeres no fumadoras, sanas, sea cual sea su edad. Las mujeres hipertensas, por su mayor riesgo de ictus, no son candidatas a iniciar tratamientos contraceptivos hormonales.
- Los progestágenos no influyen de forma significativa en los factores de la coagulación.
- Los estrógenos farmacológicos elevan la producción de factores de coagulación sin que esto tenga traducción clínica alguna.
- Las antiguas usuarias de píldora no presentaban una incidencia aumentada de enfermedad cardiovascular.
- Casi todos los infartos de miocardio o ictus en mujeres usuarias de anticonceptivos orales ocurren en las que usan formulaciones de altas dosis o cuentan con factores de riesgo cardiovascular en edades superiores a los 35 años. (En la cohorte de la *Oxford Family Planning Association* las muertes se produjeron únicamente en mujeres fumadoras de 15 cigarrillos al día o más).
- La trombosis arterial tiene una relación dosis-respuesta con la dosis de estrógenos sin poder determinar a día de hoy la diferencia que existe en el riesgo con productos que contienen 20, 30 ó 35 microgramos de etinilestradiol.
- El tabaquismo tiene menos efecto sobre el riesgo de trombosis venosa que sobre el de tromboembolismo arterial.
- El tabaquismo ejerce un efecto aditivo en el torrente arterial más evidente que en el venoso relacionado posiblemente con una mayor concentración de plaquetas y más baja de fibrinógeno a ese nivel que en el torrente venoso, de menor flujo y elevada concentración de fibrinógeno con menor cantidad plaquetar.
- Los anticonceptivos orales de bajas dosis (< 50 microgramos) no aumentan el riesgo de ictus e infarto de miocardio en mujeres sanas y no

fumadoras cualquiera que sea su edad.

- Durante los dos primeros años del uso de contraceptivos hormonales orales de baja dosis con cualquier tipo de gestágeno, se incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso. El riesgo que aparece asociado parece algo menor en los últimos estudios realizados que en los previos; hecho que puede tener relación con una mejor selección de las pacientes utilizando dosis estrogénicas menores. Blanco-Molina A, Monreal M. *Venous Thromboembolism in women taking hormonal contraceptives* Expert Rev Cardiovasc Ther.2010 Feb ; 8(2):2011-5 . Este último estudio señala un riesgo de fallecimiento a causa de embolismo pulmonar en usuarias de contraceptivos de 10.5 (95 % IC: 6.2-16.6) por millón de mujeres cada año. Concluye que la opción más segura en anticoncepción en estas mujeres son formulaciones de levonorgestrel y estrógenos a bajas dosis. Los estudios llevados a cabo a este respecto en Holanda y Dinamarca han recibido muchas críticas al respecto. Al parecer, errores en el diseño del estudio y una metodología inadecuada en el seguimiento hacen que no sean valorables los hallazgos que relacionaban un aumento del riesgo tromboembólico venoso en pacientes usuarias de contraceptivos orales compuestos por gestágenos de tercera generación. Shapiro S, Dinger J. *Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies* J Fam Plann Reprod Health Care. 2010 Jan; 36 (1):33-8
- Existe contraindicación formal para iniciar tratamiento anticonceptivo hormonal en aquellas mujeres en cuyos antecedes conste historia familiar (en padres o hermanos) de tromboembolia venosa idiopática o si ella misma ha padecido un episodio.

2.3.7.2 Hipertensión y anticonceptivos hormonales.

Existe cierta relación con el incremento de la tensión arterial incluso y los anticonceptivos hormonales incluso en compuestos de baja dosis estrogénica

pudiendo observarse pequeños aumentos de presión arterial incluso con los nuevos progestágenos en formulaciones de 30 microgramos de etinilestradiol. A pesar de este hecho la relevancia clínica es insignificante.

Es aconsejable aun así una toma anual de tensión arterial en cualquier caso aun con compuestos de baja dosis. En el *Nurses' Health Study* se notificó un aumento del riesgo de hipertensión clínica en usuarias de anticonceptivos de baja dosis, presentando una incidencia de 41.5 casos por 10.000 mujeres por año. Otro estudio interesante es el de *Rancho Bernardo Study* que arrojó un aumento medio de la tensión arterial diastólica en mujeres menopáusicas que habían tomado previamente anticonceptivos de 2-4 mm Hg de presión arterial diastólica.

El sistema renina angiotensina podría ser el responsable de este mecanismo. Un hallazgo a tener en cuenta es el notable aumento del angiotensinógeno plasmático, el sustrato de la renina, que se eleva hasta 8 veces por encima de los valores normales en mujeres que siguen tratamiento con etinilestradiol a dosis altas. Paralelamente a este aumento en sangre disminuye paralelamente la concentración plasmática de renina contribuyendo así a evitar la hipertensión que podría tener lugar por este mecanismo.

2.3.7.3 Metabolismo de hidratos de carbono

Parece que la anticoncepción oral somete al organismo a un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina. Existe un mecanismo de tolerancia que desarrolla el individuo a esta acción que es el aumento paralelo de secreción de insulina para contrarrestar este efecto, de tal manera que los resultados de las curvas de glucosa realizadas en mujeres consumidoras habituales de anticonceptivos de baja dosis se encuentran en el rango normal.

Este aumento de resistencia es atribuible al componente progestacional de la píldora. Paralelamente, la alteración del metabolismo de los carbohidratos puede

relacionarse con influencia estrogénica sobre el metabolismo lipídico, elevación de cortisol libre no significativa (existe un aumento mucho mayor de cortisolemia en la gestación) y enzimas hepáticas.

De nuevo encontramos que la intolerancia a la glucosa se relaciona con la dosis siendo menores estos efectos en formulaciones de baja dosis.

La evaluación a largo plazo de la hemoglobina glicosilada A1c apoya la hipótesis de que estos cambios metabólicos son irrelevantes en la clínica.

Los estudios de seguimiento realizados a largo plazo en poblaciones amplia encuentran que no se aumenta la incidencia de alteración de tolerancia a la glucosa ni de diabetes mellitus en mujeres que hubieran tomado en el paso anticonceptivos de altas o bajas dosis.

Creemos poder hoy afirmar con rotundidad que no se aumenta la incidencia de diabetes por tomar anticonceptivos orales sea cual sea la dosis empleada.

Los compuestos de baja dosis no generan un aumento de las necesidades de insulina por tanto no interfieren en el metabolismo hidrocarbonado aun en pacientes diabéticas pero sí parece haber un ligero aumento del riesgo de trombosis arterial en pacientes diabéticas usuarias habituales de contraceptivos hormonales. A esto hay que añadirle que en un estudio de un año realizado en pacientes diabéticas insulino dependientes que tomaban la píldora de dosis bajas no se pudo documentar ningún tipo de empeoramiento de los parámetros bioquímicos lipoproteicos o hemostáticos que pudieran redundar en un aumento del riesgo cardiovascular.

Por último señalar que no parece que los anticonceptivos orales tengan ningún papel en la mortalidad de causa cardiovascular en mujeres con diabetes mellitus.

2.3.7.4 Efecto en el metabolismo hepático

El hígado es el órgano más afectado por los cambios que inducen los anticonceptivos hormonales orales. Los estrógenos influyen en la síntesis de DNA y RNA hepáticos, enzimas plasmáticas que se sintetizan en el hígado, enzimas celulares hepáticas y proteínas plasmáticas.

La formación de lípidos y lipoproteínas se ve afectada por las hormonas estrogénicas que también afectan al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y la actividad enzimática intracelular. La impresión a este respecto del estudio del *Royal College of General Practitioners' Oral Contraception* y *Oxford Family Planning Association Contraceptive Study* parece clara en cuanto a que no se han detectado indicios de un aumento del riesgo de hepatopatía grave en usuarias de anticonceptivos orales.

Sin embargo los estrógenos de dosis elevadas eventualmente pueden provocar ictericia colestática y prurito similares a la ictericia recurrente gestacional, con las propiedades de esta última en cuanto a reversibilidad y benignidad. No se conoce la incidencia con los anticonceptivos de baja dosis a pesar de que se considera muy baja.

La única contraindicación hepática absoluta para la toma de anticonceptivos orales es la hepatopatía colestática crónica o aguda. La hepatitis y la cirrosis no se agravan y siendo puristas podemos indicar contraceptivos hormonales de bajas dosis en pacientes con enfermedad hepática crónica excluyendo la patología que la contraindica y las fases agudas de la enfermedad hepática.

En cuanto al riesgo de litiasis sintomáticas, parece no verse aumentado a largo plazo pero sí la incidencia de litiasis asintomáticas en los primeros años de uso en mujeres vulnerables. Existen alteraciones en la composición de la bilis vesicular, en concreto un aumento de la saturación de colesterol que se deben a un efecto estrogénico. Este hallazgo coincide con lo encontrado en el *Nurses's Health Study* que señala que no existe ningún aumento significativo en el riesgo de litiasis sintomáticas en aquellas mujeres que en algún momento han tomado anticonceptivos oral.

Aun cuando hay estudios que sí que encuentran un aumento mínimo del riesgo

de enfermedad vesicular este en los casos documentados hasta ahora es asintomático desconociéndose la incidencia real el mismo.

Los adenomas hepatocelulares se relacionan con los esteroides de las familias androgénicas y estrogénicas. Tiene clara relación con la dosis utilizada y el tiempo de uso.

2.3.7.5 Metabolismo lipídico

Hoy sabemos que los contraceptivos empleados con anterioridad con formulaciones progestogénicas no utilizadas hoy en la práctica clínica habitual, sí alteran desfavorablemente el perfil lipídico.

El levonorgestrel trifásico, por ejemplo, no induce cambios en el colesterol HDL, apoproteína B ni la fracción LDL del colesterol.

Desogestrel monofásico y en comprimidos ejercen una acción favorable sobre el perfil lipoproteico.

El norgestimato trifásico y gestodeno producen cambios beneficiosos en el cociente LDL/HDL y las apoproteína B/Apo A .

La noretindrona monofásica apenas ejerce influencia en el perfil lipoproteico transcurrido un año de uso.

Los diferentes estudios realizados en formulaciones de dosis bajas indican que los efectos desfavorables de los progestágenos se limitan a la combinación de dosis fijas con dosis elevadas de levonorgestrel que supera la dosis de la formulación de los productos de dosis bajas o multifásica.

En el caso, por ejemplo, de los compuestos de 100 µg de levonorgestrel y 20 µg de etinilestradiol se producen modificaciones a corto plazo en el perfil lipoproteico similares a aquellas observadas con otros contraceptivos orales de bajas dosis que tras el uso a largo plazo retornan a los valores basales previos al tratamiento.

Durante el transcurso de un estudio llevado a cabo en monos pudo observarse un efecto beneficioso de los estrógenos frente a la aterosclerosis merced a un mecanismo que nada tiene que ver con el perfil colesterol-lipoproteínas. Era llamativo el efecto protector de los estrógenos en el desarrollo de aterosclerosis coronaria en monas alimentadas con dieta rica en colesterol LDL bajo la influencia de estrógenos. Un estudio similar se reprodujo en conejos con hallazgos muy parecidos.

Los estrógenos tienen un papel importante como protectores de los vasos coronarios por el efecto vasodilatador merced al aumento de óxido nítrico, prostaciclina y plaquetar en las paredes vasculares.

No todos los estudios son concluyentes en cuanto a las variaciones lipoproteicas ni al efecto. Tampoco se ha observado un aumento de la morbimortalidad a largo plazo relacionada con aterosclerosis en aquellas usuarias de contraceptivos hormonales.

Ciertamente, los anticonceptivos orales de bajas dosis tienen un efecto intrascendente en el perfil lipoproteico. A pesar de considerarse la hiperlipidemia una contraindicación no absoluta, sí es cierto que ante cifras de triglicéridos superiores a 250 mg/dl pocos especialistas indicarían un tratamiento con la píldora. Si además de estar elevados los triglicéridos coexisten otros factores de riesgo como el tabaco, la contraindicación es absoluta. Niveles de triglicéridos superiores a 750 mg/dl sí suponen una contraindicación absoluta.

Los anticonceptivos orales con desogestrel, norgestimato o gestodeno pueden aumentar los niveles de fracción HDL de colesterol, sin poder asegurar que este hallazgo, inconstante en los estudios, presente alguna relevancia clínica.

2.3.7.6 Densidad mineral ósea

La variación de la densidad mineral ósea tras y durante el consumo de anticonceptivos hormonales ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones.

En el año 2000 se revisó el efecto sobre la masa mineral ósea en trece estudios llevados a cabo.

En ninguno de ellos se objetivó disminución de la DMO y en nueve de ellos se encontró un efecto positivo. En otros cuatro no se demostró asociación.

El papel beneficioso en cuanto al aumento de la DMO lo ejercen los estrógenos aunque puede que los gestágenos también ejerzan una acción importante.

En aquellas mujeres con hipoestronismo como en trastornos de alimentación y amenorreas de origen hipotalámico, se sabe que los AO ejercen un efecto protector en la DMO. Este efecto es asimismo patente en las mujeres menopáusicas.

En una publicación de Williams del año 2000 se recoge que los datos de que disponemos actualmente sugieren el beneficio del tratamiento con AO durante un plazo mayor a 5 años en la DMO siendo este beneficio mayor cuanto mayor es el tiempo de utilización.

Lo siguiente en conocer sería si ese aumento de la DMO con el uso a largo plazo de los compuestos contraceptivos se traduce en una reducción del riesgo de futuras fracturas osteoporóticas en usuarias. Por el momento esta pregunta sigue sin respuesta (López et al., 2007).

En los últimos años, la preocupación por una posible pérdida de masa mineral ósea se ha centrado especialmente en los preparados depot de acetato de medroxiprogesterona alertando de la posibilidad de que esta pérdida de masa ósea inducida por la hormona podría traducirse en largo plazo mayor riesgo de fracturas a largo plazo.

En 2004, la FDA añadió una advertencia de recuadro negro para el DMPA alertando del riesgo de pérdida significativa de hueso y los peligros a largo plazo. Diversos estudios advierten acerca de la posibilidad de una reducción en la masa mineral ósea en tratamientos prolongados en jóvenes que no han alcanzado aún el pico de masa ósea.

Hacen falta estudios epidemiológicos más extensos para averiguar si este efecto

negativo que parece presentarse con los preparados de liberación sostenida de DMP puede extrapolarse también de forma más atenuada a las formulaciones contraceptivas combinadas. Isley MM, Kaunitz AM. *Update on hormonal contraception and bone density*. Department of Obstetrics and Gynecology, The Ohio State University, Columbus, USA. *Rev.Endocr Metab Disord*.2011 Jun;12(2):93-106.

Las revisiones llevadas a cabo por Di Meglio y colaboradores en relación a este tema parecen evidenciar una media de masa mineral ósea menor en aquellas pacientes que comenzaron a seguir tratamiento contraceptivo oral antes de los 21 años con preparados de baja dosis (20 microgramos de EE) respecto de aquellas que no comenzaron. Agostino H, Di Meglio G. *Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go?*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Aug; 23(4) :195-2010 Mar 15. Señalan en definitiva que se necesitan más estudios que informen de las prácticas de prescripción específicas para esta población y sus efectos en la masa mineral ósea.

2.3.7.7 Efectos endocrinos:

2.3.7.7.a Glándulas suprarrenales.

La toma de AO hace que los niveles de cortisol libre y activo estén ligeramente elevadas.

El metabolismo hepático disminuye ligeramente su capacidad para metabolizar el cortisol por el efecto estrogénico y asimismo, la progesterona y los compuestos derivados pueden desplazar el cortisol de la transcortina elevando así el cortisol libre.

Estos cambios fisiológicos, no suponen un efecto clínico obvio ni aumentan la probabilidad de hábito cushingoide.

La ACTH no se encuentra suprimida durante el uso de AO.

Los estrógenos aumentan la conjugación de metirapona hepática (bloqueante de la 11-beta-hidroxilasa), con el que el fármaco podría ver disminuido su efecto.

Existe, por tanto, una reacción hipofisaria-suprarrenal normal antes el estrés en mujeres usuarias de AO.

2.3.7.7.b Tiroides.

En el tiroides se producen varios efectos.

Por un lado, los incrementan la síntesis y las concentraciones circulantes de globulina de unión a la tiroxina.

Los AO afectan a la concentración total de tiroxina en sangre, y también a la cantidad de globulina de unión por el efecto de los estrógenos al elevar la síntesis y las concentraciones plasmáticas de globulina de unión a tiroxina. Hay que decir que la concentración de tiroxina libre no se modifica ni existe un efecto clínico relevante.

2.3.7.8 Metabolismo vitamínico.

El metabolismo vitamínico también cambia. Estas variaciones consisten en un aumento no patológico de la vitamina A y disminución de la concentración de piridoxina (vit B 6). Altera además la concentración de ácido fólico, ascórbico y vitaminas del grupo B en general de forma irrelevante en la clínica por lo que no es preciso administrar suplementos de las mismas de forma sistemática.

2.3.8 Efectos secundarios frecuentes:

Tradicionalmente se han asociado a los contraceptivos hormonales de baja dosis

efectos menores que ejercen un impacto variable en las pacientes, con buena tolerancia posterior y carentes de gravedad como son la tensión mamaria y las náuseas como efectos más frecuentes, las cefaleas, sensación de pesadez en extremidades inferiores y molestias gástricas les siguen en frecuencia. Los anticonceptivos de baja dosis han contribuido en gran medida a la disminución de su aparición.

Los efectos que con más frecuencia se comunican y que en ocasiones constituyen un motivo de abandono del tratamiento son el spotting o sangrado intermenstrual, con menor frecuencia las amenorreas, la cefalea en segundo lugar y la tensión mamaria , aumento de peso y las náuseas después.

Un estudio realizado en España durante el año 2000 por el equipo Daphne, constató que la aparición de los efectos citados era responsable de los abandonos de la anticoncepción oral en un 34 % de los casos.

Lo cierto es que tienden a presentarse durante los primeros meses de uso desapareciendo después de manera progresiva y que cada vez se notifican con menor frecuencia quedando minimizados tanto por las nuevas vías de administración como por las formulaciones de baja dosis.

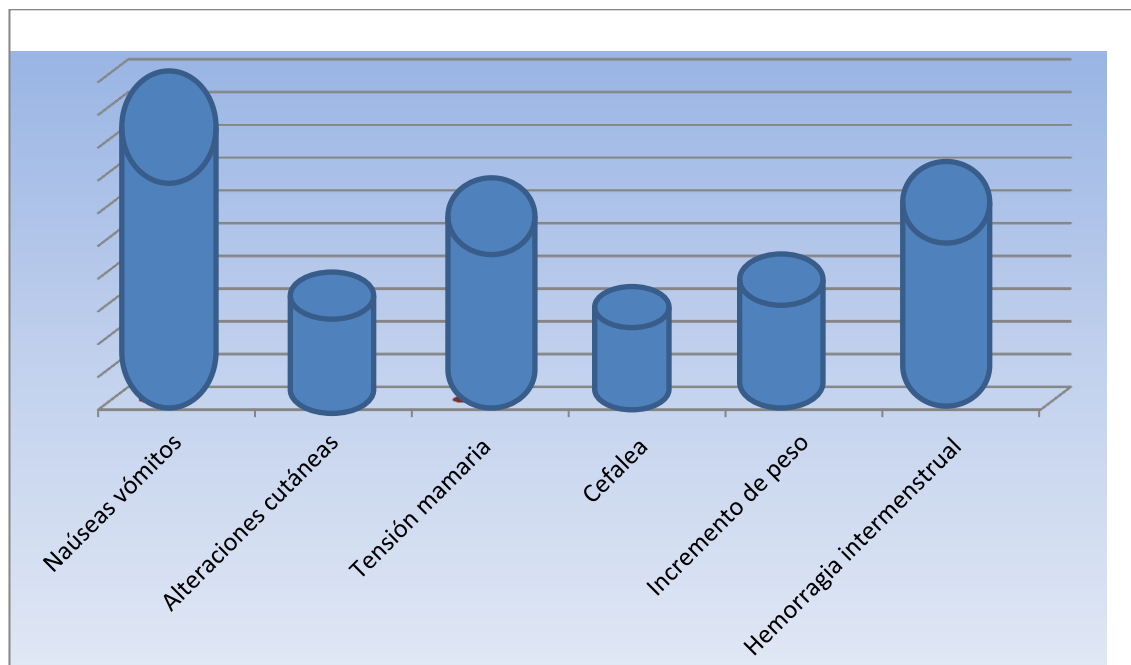


Figura 22 (*adaptado*). Representación cualitativa de efectos secundarios atribuidos al uso de formulaciones contraceptivas hormonales.

La hemorragia intermenstrual puede presentarse básicamente de dos maneras: una hemorragia irregular de escasa cantidad por lo general en los primeros meses de uso y otra que aparece al cabo de un largo periodo de utilización de forma inesperada con carácter más hemorrágico. Hay que señalar que no existe ningún indicio que haga pensar que estos sangrados irregulares se relacionen con una disminución de la eficacia contraceptiva sea cual sea la formulación empleada si bien existe una tendencia a utilizar compuestos con dosis más elevadas.

Por lo general, la característica predominante de la hemorragia intermenstrual es su aparición durante los primeros meses de uso con mayor frecuencia variando desde el 10 – 30 % el primer mes a menos del 10 % en el tercero. No existe relación alguna en los estudios llevados a cabo con los niveles estrogénicos en plasma y la aparición de hemorragia intermenstrual.

La hemorragia tardía que a veces tiene lugar se debe a la decidualización progresiva y la fragilidad capilar endometrial que con frecuencia y de manera no sincrónica se descaman y sangran.

A veces simplemente obedece a una posología irregular y hay que insistir que la toma del anticonceptivo debe realizarse escrupulosamente intentando guardar un horario similar en todas las tomas.

El tabaco guarda también relación con la aparición de estas hemorragias intermenstruales estando con mayor frecuencia asociado a las mismas.

Hay que procurar tranquilizar a la paciente cuando estas aparezcan puesto que tienden a desaparecer en un tercer ciclo de tratamiento.

Las distintas formulaciones de anticonceptivos orales son aproximadamente equivalentes en cuanto a dosis de estrógenos y progestágenos y no hay evidencias de que unas u otras formulaciones produzcan tasa de hemorragia distinta de forma significativa.

La amenorrea provocada por la píldora presenta un problema fundamental que provoca ansiedad a la paciente por el temor a un posible fallo del método.

La justificación a este efecto secundario radica en que en ciertas mujeres, la dosis empleada de etinilestradiol no es lo suficientemente elevada como para estimular el crecimiento del endometrio siendo prevalente el efecto progestágeno que induce la génesis de un endometrio atrófico tan poco profundo que no llega a producirse una hemorragia por privación. Por suerte, el porcentaje de amenorrea durante el primer año de uso en dosis bajas de contracepción es inferior al 2 %. Tras varios años de uso podría elevarse al 5%.

El tratamiento de este efecto es difícil. Hay que intentar tranquilizar a la paciente advirtiéndole de que se trata de un efecto secundario conocido que no afectará a su fertilidad futura. No está justificado emplear contraceptivos de mayor dosis estrogénica para minimizar la aparición de este efecto secundario.

El melasma o cloasma que como sabemos consiste en una hiperpigmentación facial es un efecto observado con los AO de altas dosis estrogénicas. Suponía un defecto estético con tendencia a la desaparición tardía y no total tan solo después de suspender el tratamiento.

2.3.9 Influencia de los anticonceptivos hormonales en el peso

La creencia de que los anticonceptivos hacían aumentar de peso ha desalentado a muchas mujeres con tendencia a ganarlo o miedo a perder su figura a iniciar tratamientos anticonceptivos hormonales incrementando en algunas ocasiones los embarazos no deseados.

Se ha relatado aumento de peso en pacientes usuarias de anticonceptivos con antiguas formulaciones que contenían estrógenos a altas dosis por el efecto anabolizante atribuible a los mismos. En un capítulo posterior se hará alusión a los múltiples estudios que a lo largo de estos años de comercialización se han desarrollado intentando arrojar algo de luz sin que hasta el momento haya podido encontrarse ninguna asociación y la diferencia de peso de las mujeres usuarias y no usuarias sea significativa al respecto.

El aumento de peso asociado al envejecimiento es un dato que no siempre se tiene en cuenta en los tratamientos a largo plazo de usuarias de AO. En este grupo es probable que en sí juegue el factor envejecimiento un papel fundamental en el incremento de peso sin que entren los anticonceptivos orales a formar parte como mediadores.

Tras revisar decenas de artículos publicados en la literatura y observar que ninguno de los estudios llevados a cabo encuentra una asociación clara estadísticamente significativa entre los anticonceptivos hormonales y el aumento de peso, se podría deducir entonces que los anticonceptivos bajo ningún concepto provocan aumento de peso. Pero no podemos obviar aquellos hallazgos durante alguno de los ensayos realizados en los que las pacientes incrementan de forma variable su peso corporal. Hay mujeres que refieren claramente un aumento de peso significativo de hasta 4 ó 5 Kg desde el comienzo del tratamiento recuperando progresivamente su peso basal cuando lo finalizan, aun en el caso de formulaciones con drospirenona de baja dosis en ausencia de otros factores clínicos o comportamientos de la vida diaria que lo justifiquen. Si, como creemos, el tratamiento con contraceptivos hormonales de bajas dosis, con gestágenos de

acción anti- mineralocorticoide no provocan ganancia ponderal alguna habría que responder entonces a la siguientes preguntas ¿ por qué entonces se producen estas variaciones ponderales?, ¿ a qué se deben?, ¿ por qué motivo no encontramos este efecto con otros muchos fármacos que también se administran durante períodos prolongados como inmunomoduladores o antihistamínicos?

La génesis de últimas formulaciones de gestágenos como la drospirenona, con su conocido efecto antiminerlocorticoide, hace que al aumentar la concentración de renina plasmática y aldosterona se produzcan efectos natriuréticos repercutiendo incluso de forma beneficiosa sobre el peso evitando cualquier posible variación ponderal atribuible a la retención de líquidos

Pero incluso en estudios llevados a cabo en pacientes usuarias de microdosis de EE en asociación con drospirenona se ha notificado aumento de peso llamativo, motivo fundamental de abandono del tratamiento. El efecto anti mineralocorticoide de la drospirenona contrarresta la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona previniendo la retención de agua y promoviendo la excreción de sodio.

En el pasado, los antiguos estrógenos, podían haber sido responsables de este efecto, por ser anabolizantes, por provocar retención hídrica. Si atendemos al perfil lipídico, también sabemos que los contraceptivos hormonales a baja dosis no afectan de manera relevante a los niveles de LDL, triglicéridos o colesterol, e incluso parece que provocan un ligero aumento de la fracción HDL del colesterol. Hoy hemos eliminado estas posibles asociaciones responsables de introducir una variación ponderal positiva, pero ¿podemos asegurar que las hormonas sexuales no intervienen alterando a otros niveles el sistema hormonal que regula tanto el apetito como el catabolismo?.

¿Podría deberse esta variación en el peso a un efecto orexígeno del progestágeno?. Hay algún estudio publicado que tampoco encuentra relación con el patrón de alimentación, el apetito y el aumento ponderal con los contraceptivos orales. Tendríamos que conocer en estos casos cómo se ha podido averiguar de manera fehaciente que cada paciente que participó en el ensayo no experimentó un

aumento de peso debido a un exceso de consumo energético pero sí a otras causas.

La regulación del sistema endocrino metabólico responsable del balance de peso es demasiado complicada como para una única respuesta.

Sabemos que hormonas como la leptina o la colecistocinina se encuentran alteradas en enfermedades tales como la obesidad, la anorexia o bulimia. Se dan documentado aumentos de niveles elevados de neuropéptido Y (NPY), un potente orexígeno endógeno, en paciente con bulimia nerviosa, con peso normal, con independencia del IMC. En la bulimia nerviosa, se sabe que determinados pacientes poseen niveles disminuidos del neuropéptido que estimula la gastrina (GRP), una bombesina que actúa como anorexígeno en el sistema nervioso central. ¿Podemos estar seguros por otro lado, que los estrógenos en combinación con los gestágenos exógenos carecen de efecto por ejemplo, sobre la colecistocinina – pancreomocina (CCK-PZ), que interviene en la regulación del apetito y las cantidades ingeridas o las beta endorfinas?

La ghrelina es una hormona compleja que participa en la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo energético, el sueño y el comportamiento; se sabe que está disminuída en personas obesas y aumentan en la anorexia, bulimia o caquexia.

Sabemos que los estrógenos poseen tienen múltiples acciones sobre el sistema nervioso central que son ejercidas fundamentalmente a través de cambios en la liberación o en la síntesis de neurotransmisores. Existe además una función sinaptogénica vinculada con los factores de crecimiento neuronal.

El estradiol es capaz de provocar una activación rápida de proteínas cinasas que tienen múltiples efectos neuronales. Aún no están bien identificadas las vías de transducción y los receptores involucrados pero se sabe que el estradiol puede alterar la neurotransmisión de GABA y opioides mediante eventos de naturaleza no transcripcional en neuronas con proopiomelanocortina (POMC), GABA y Dopamina.

Pueden prevenir la apoptosis, inducen sinaptogénesis, modulan la neurotransmisión, aumentan la regeneración neuronal, incrementan el flujo cerebral y modulan el metabolismo de la sustancia β amiloide en el cerebro. Los efectos estrogénicos sobre los neurotransmisores en el sistema nervioso central van desde el estímulo de la síntesis de noradrenalina, aumento de la captación de triptófano, serotonina y acetilcolina y elevación de la β endorfina. Conociendo todas estas atribuciones de los estrógenos en el sistema nervioso central es posible asegurar que quizá en un futuro pueda identificarse una relación entre alguna de las sustancias conocidas que interviene en la regulación del peso y metabolismo y estrógenos exógenos. Puede que incluso esta relación no sea uniforme en todas las usuarias de anticonceptivos, explicando así las variaciones interindividuales entre unos y otros estudios.

El papel de la leptina es notable no solo en el metabolismo energético sino también en la reproducción. Fue descubierta a finales del siglo pasado. Se trata de un péptido de 167 aminoácidos secretado en el tejido adiposo que circula en la sangre unida a una familia de proteínas y que actúa sobre las neuronas del sistema nervioso central que regular el equilibrio energético y la conducta alimentaria.

La función de la leptina en la fisiología humana quedaría respaldada en las siguientes observaciones:

1. Estudios realizados en ratones muestran que cuando se les deprivan de leptina a pesar de que su desarrollo sexual sea normal, no ovulan ; la administración de leptina revierte este cuadro anovulatorio y vuelven a ser fértiles. Se sabe que existe un cuadro similar con una respuesta semejante en un joven con carencia congénita de leptina.
2. En individuos que realizan ejercicio físico extenuante, en la anorexia y en la pubertad retrasada, se observan concentraciones bajas de leptina.
3. La concentración de leptina se eleva durante la pubertad en varones.
4. En simios se ha detectado un aumento del nivel de leptina que precede al pico nocturno de la secreción de LH.
5. La leptina exógena acelera el inicio de la pubertad en roedores.

Quizás sean necesarias investigaciones adicionales que amplien los posibles factores responsables del aumento de peso y la relación que unas hormonas endógenas (leptina, colecistocinina, NPY, GRP, CCK-PZ) podrían tener con otras exógenas administradas como el etinilestradiol y la progesterona.

La regulación del metabolismo energético es multifactorial y hormonal en su mayoría. Si bien es necesario ampliar la información conocida mediante estudios multicéntricos que contemplen quizá otras variables que hasta ahora no se han tenido en cuenta en ninguno de los estudios publicados hasta la fecha: la interacción hormonal endógena con la administración de hormonas exógenas que como sabemos también ejercen su acción en el sistema nervioso central.

2.3.10 Consideraciones prácticas en anticoncepción

En párrafos anteriores se expone que a pesar de que no existen indicios clínicos de que un progestágeno concreto sea mejor o peor en lo que respecta a efectos adversos o respuesta clínicas particulares sí es cierto que las pequeñas diferencias que existen en unos y otros pueden orientarlos hacia su prescripción en determinadas situaciones.

En aquellas pacientes en las que el motivo de inicio de anticoncepción hormonal sea la irregularidad menstrual, se pueden utilizar formulaciones de 30 µg de etinilestradiol.

En pacientes con tendencia al aumento ponderal o si manifiestan expresamente su temor a la ganancia de peso, puede utilizarse la drospirerona, puesto que está demostrado que durante su utilización no va a existir una retención de líquidos que induzca a pensar que se aumentó de peso.

Cuando la indicación viene dada por un problema de acné, los gestágenos de elección por ser más antiandrogénicos son la clormadinona o el acetato de ciproterona sin olvidar que todos los gestágenos poseen actividad antiandrogénica por disminuir en un 50 % la síntesis de testosterona debido a la supresión de la LH.

Los gestágenos derivados de la testosterona tendrían en teoría un efecto beneficioso de la libido si bien no se recoge como indicación primera en el tratamiento de los trastornos del deseo sexual.

2.3.11. Efectos beneficiosos no contraceptivos de los anticonceptivos hormonales

Es cierto que la primera indicación de la anticoncepción hormonal en la práctica clínica habitual es el beneficio anticonceptivo, pero no podemos olvidar ciertos efectos que suponen un beneficio para la mujer los utiliza y que la propia usuaria normalmente desconoce.

Es obvio señalar que su efecto anticonceptivo disminuye el número de abortos provocados, gestaciones ectópicas y de esterilizaciones quirúrgicas.

Por otro lado, al disminuir la frecuencia de gestación total durante su uso, de forma obvia se deduce que también lo hace el número de gestaciones ectópicas.

- Ejercen un efecto protector ante el cáncer de ovario y endometrio.
- Regularizan el ciclo ovárico, con lo que la disminución de pérdida hemática y de anemia van parejas.
- Mejoran clínicamente la dismenorrea.
- Aumentan la densidad ósea.
- Disminuyen el riesgo de salpingitis y hay señalar además otros efectos posibles asociados no demostrados como son la probable disminución de enfermedad mamaria benigna, aterosclerosis, miomas, quistes de ovario (en especial aquellos ACO con mayor contenido de estrógenos) y endometriosis.
- Se estima que la reducción en el riesgo del cáncer de endometrio en las variedades histológicas : adenocarcinoma, adenoacantoma y carcinoma epidermoide, se produce hasta en un 50 % a partir de tres años de uso. Se piensa que este efecto beneficioso se mantendría durante la menopausia.
- También en un 50 % se ve reducido el riesgo de cáncer de ovario. Este efecto aumenta con la duración de su uso y se mantendría alrededor de 20 años o más tras interrumpir el tratamiento. Esta disminución en teoría tiene

lugar a partir de los 3-6 meses si bien se necesitan al menos tres años para que su efecto sea notable y se llegue a una reducción del 80% tras 10 años de utilización (Vecchia, 2006).

Es importante señalar que en aquellas pacientes con riesgo familiar aumentado de padecer cáncer de ovario por mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 la evidencia del beneficio en cuanto a reducción es tan obvia que debería recomendarse su uso en aquellas mujeres con elevado riesgo de padecer cáncer de ovario. El metaanálisis llevado a cabo por Cibula D, Zikan et al. Acerca del uso de ACO en pacientes con mutación BRCA 1 o 2, confirma, a la vista de los resultados de los tres estudios revisados publicados a este respecto, que existe una disminución del riesgo de cáncer de ovario en pacientes que presentan mutación BRCA 1 ó 2 con el uso de contraceptivos hormonales, siendo los resultados inconsistentes en cuanto al cáncer de mama. Algunos autores lo consideran una opción estratégica en la quimioprevención del cáncer de ovario en mutaciones BRCA 1 en aquellas pacientes que no aceptan la salpingooforectomía profiláctica. Cibula D. et al. *Oral contraceptives risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Aug;11(8):1197-207.

- El cáncer colorrectal podría verse disminuido en un 20 % según los estudios más optimistas (IARC, 1999, Fernández et al., 2001).
- La relación establecida durante un tiempo entre el tratamiento con ACO y el aumento del riesgo de cáncer de mama ha quedado esclarecida en los grandes estudios llevados a cabo en Estados Unidos con resultados negativos muy tranquilizadores.

No existe descrito ningún efecto del uso de un máximo de 15 años de ACO con el aumento del riesgo de cáncer de mama y tampoco incrementa el riesgo de aquellas mujeres con antecedentes familiares de riesgo. No obstante, en un estudio llevado a cabo en mujeres con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2, el riesgo aumentado para cáncer de mama y anticonceptivos hormonales no resultó estadísticamente significativo por su baja potencia, sin embargo, sí hay otro trabajo extenso de casos y controles en el que se

mostraban pequeños aumentos del riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA 1 cuando seguían tratamiento contraceptivo durante más de 5 años (RP=1,29-1,52) y en aquellas que presentaron cáncer de mama premenopáusico (antes de los 40 años) (RP=1,38, IC = 1,11 – 1,72).

- En cuanto a la reducción del riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica, hay que indicar que tras 12 meses de uso se estima una disminución del 70 % en base a la protección que ejerce el moco cervical al ser modificado por los gestágenos. Ha podido comprobarse también, que en aquellos casos de usuarias de ACO en las que tiene lugar un episodio agudo de EIP , éste reviste por lo general menor gravedad siendo más frecuentes las EIP de grado I y mucho más infrecuentes la salpingitis.
- La densidad mineral ósea es protagonista de un apartado de este trabajo quedando claros los mecanismos y efectos que sobre la misma tienen los ACO.
- El teórico beneficio de los ACO sobre la mama se ve enturbiado por los sesgos que presentan los estudios que así lo indican, no siendo tan claro el beneficio actual en cuanto a reducción de la frecuencia de fibroadenomas y quistes mamarios en la mastopatía fibroquística con las formulaciones de baja dosis.
- Los anticonceptivos orales juegan un papel incierto con el cáncer de cuello. Distintos estudios y un extenso metaanálisis realizado parecen encontrar un riesgo aumentado de adenocarcinoma tras más de 10 años de uso a pesar de que son estudios con sesgos en la selección de las pacientes. Con frecuencia se encuentra incrementada la incidencia de cáncer de cuello de útero en pacientes que han sido o son usuarias de anticonceptivos y han tenido mayor número de parejas sexuales. Hay que señalar que este aumento de riesgo parece estar presente solo en las pacientes portadoras de HPV. Es decir, aquellas pacientes infectadas o colonizadas por HPV parece que podrían tener mayor riesgo de adenocarcinoma si fueron usuarias de ACO de larga duración respecto a las que simplemente se aísla el HPV.

- El estudio retrospectivo llevado a cabo por Castro Romero JI y colaboradores, publicado en el año 2011. *Hormonal contraception as a risk factor for developing cervical cancer:biological, epidemiological and immunological evidence*. Castro Romero JI, Hernández Girón C, Madrid Marina V. Ginecol Obstet Mex.2011 Sep;79(9):553-9, intenta encontrar alguna relación entre el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de cérvix y el uso prolongado de anticonceptivos orales. Concluye que es preciso realizar estudios epidemiológicos más extensos puesto que en el que desarrollaron no encontraron un aumento de riesgo para el cáncer de cuello.
- Gadducci y colaboradores, publican una revisión bibliográfica en el año 2011 en relación al hábito tabáquico, contraceptivos hormonales orales, terapia hormonal sustitutiva y cáncer de cérvix. Parece no haber, según los autores una correlación entre la THS y el cáncer de cuello. La relación de causalidad ya conocida del HPV es el factor más importante y determinante en la génesis del cáncer de cuello; el tabaco ejerce un papel de inmunosupresión que dificulta el aclaramiento del virus y favorece, por tanto, su persistencia. La modulación de la respuesta inmune que el estradiol y la progesterona pueden tener en el HPV 16 genera cierta desconfianza haciendo menos clara su indicación en las pacientes portadoras de virus de papiloma de alto riesgo. Gadducci A et al. *Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literatura*. Gynecol Endocrinol. 2011 Aug;27(8):597-604.
- La frecuencia de aparición de miomas se sabe que es más baja en pacientes que utilizan ACO cuanto más tiempo lo hacen, y se estima que se reduce el riesgo de aparición de miomas un 31 % tras 10 años de uso. Tienen además un claro efecto beneficioso en aquellos miomas sintomáticos con hemorragias menstruales o intermenstruales.

El papel de los ACO en endometriosis es claramente positivo al reducir en un 75 % de los casos la dismenorrea, además de la dispareunia y disquecia, si bien su

beneficio en endometriosis de grado IV es algo más cuestionable. A pesar de este hecho aceptado, que supone con mucha frecuencia un motivo de indicación, es poco lo que se conoce a través de estudios por la escasa literatura que existe hasta la fecha en cuanto a ACO como tratamiento de la endometriosis, probablemente porque la endometriosis sigue siendo en cierta medida una enfermedad que conocemos parcialmente.

Ya he comentado previamente el beneficio antiandrogénico de los anticonceptivos, inherentes a los gestágenos de última generación. Aquellas pacientes que presenten un acné refractario a los tratamientos dermatológicos y que además se asocie a hirsutismo, pueden beneficiarse del tratamiento con formulaciones cuyo gestágeno presenta clormadinona, acetato de ciproterona o drospirenona por su acción inhibitoria de la 5 alfa reductasa (Hillard, 2005).

2.3.12 Categorías 3 y 4 de los Criterios de elegibilidad de la OMS.

Categoría 3

- Migrañas
- Hipertensión
- Leiomioma uterino
- Diabetes mellitus
- Diabetes gestacional
- Tabaquismo
- Hiperlipidemia
- Hepatopatía
- Lupus eritematoso sistémico
- Prolapso mitral
- Cirugía programada
- Transtornos comiciales
- Drepanocitosis
- Enfermedades de la vesícula biliar
- Ictericia obstructiva- colestasis gestacional

(Estas contraindicaciones están sometidas a los juicios clínicos expuestos en apartados anteriores y son matizables en cierta medida) Precisan consentimiento informado y juicio clínico cuidadoso.

Categoría 4 de los Criterios de elegibilidad de la OMS.

- Fumadoras de más de 35 años.
- Embarazo conocido o sospecha.
- Hipertensión arterial.

- Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos o antecedentes familiares que sugieran predisposición hereditaria (casos en padres o hermanos).
- Hemorragia vaginal anormal no filiada.
- Cáncer de mama diagnosticado o sospecha clínica del mismo.
- Insuficiencia hepática grave o hepatitis en fase aguda.
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves.

La edad y perimenopausia no suponen una contraindicación para el comienzo del tratamiento con anticonceptivos hormonales, salvo en mujeres mayores de 35 años con migrañas o hábito tabáquico. Al año de abandonar el tabaco el riesgo vascular asociado se iguala al de mujeres que nunca han fumado.

2.3.13 Anticonceptivos hormonales. Otras vías de administración. Anillo vaginal y parche transdérmico

La ventaja que ha supuesto la administración de los tradicionales anticonceptivos orales frente a los ya no tan nuevos como son el parche y el anillo es notable, no solo en cuanto a los efectos secundarios que quedan minimizados por eludir ese primer paso hepático consiguiendo que libere en sangre la mínima dosis eficaz sino por la comodidad que supone su uso. En el caso del anillo vaginal de utilización mensual y del parche semanal. Este nuevo formato de presentación facilita el cumplimiento del tratamiento de forma evidente.

Eludir la vía gastrointestinal para administrar una medicación, cualquiera que ésta sea hace que desaparezcan modificaciones de la concentración del fármaco en sangre asociadas con la absorción. La piel y las mucosas son lugares ideales para la administración de hormonas en particular.

A pesar de evadir el primer paso hepático, sigue recomendándose precaución con el uso de fármacos inductores enzimáticos por la falta de estudios a este respecto.

El parche anticonceptivo transdérmico es de uso semanal y contiene 6 mg de norelgestromina y 0.6 mg de EE. Se liberan diariamente 150 µg de norelgestromina y 20 µg de EE.

La norelgestromina es el metabolito activo principal del norgestimato. La norelgestromina continúa experimentando un metabolismo hepático, pero el levonorgestrel (metabolito resultante), queda unido en gran medida a la globulina fijadora de hormonas sexuales con lo cual su actividad biológica queda limitada (el 97 % aproximadamente de la norelgestromina se une a albúmina y el 3% queda sin unir).

El anillo vaginal, compuesto por evatane presenta en su núcleo etinilestradiol y etonogestrel que de forma continuada, libera 15 mg de EE y 150 mg de

etonogestrel con carácter diario. Su eficacia no se ve disminuida por el uso de espermicidas con nonoxinol-9.

Las concentraciones circulantes de progestágenos y de estrógenos con el anillo son del 40 y 30 % respectivamente, de los que se aprecian en formulaciones orales que asocian 150 µg de desogestrel y 30 µg de etinilestradiol.

Si se respetan la posología y las normas de utilización de estos nuevos métodos no existen diferencias en eficacia y efectividad respecto a los anticonceptivos orales según recoge la SEC en las conclusiones de la Conferencia de Consenso. Madden T, Blumenthal P. *Contraceptive vaginal ring*. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 50 (4):878-85. Muestra alta eficacia y establece un índice de Pearl de 1.18 y eficacia de 99.1 %.

Pueden extrapolarse por tanto las contraindicaciones y efectos beneficiosos que presenta el uso de anticonceptivos hormonales orales. Swica, Yael. *El parche transdérmico y el anillo vaginal: dos nuevos métodos de contracepción hormonal combinada* Publicado en Obstet Gynecol Clin N Am. 2007;34:31-42. - vol.34 núm 01

2.3.13.1 Efectos secundarios frecuentes con el parche transdérmico

Son con mucho la mastodinia y las reacciones cutáneas en el lugar que se aplica.

Las molestias mamarias tienden a desaparecer en un tercer ciclo de uso y las reacciones cutáneas, inferiores al 2 % quedan minimizadas al alternar el lugar de aplicación del parche.

No han tardado en aparecer estudios de tolerabilidad del parche transdérmico (Ortho Evra ®), como el diseñado por Laureen M López et al. *Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3.), que encuentra una similar efectividad para los tres métodos comparados, una tasa de abandonos algo mayor

para el parche respecto del anillo vaginal a los 6 meses de uso pero mejor cumplimiento para el parche que para los anticonceptivos orales. Los efectos secundarios, por otra parte, son mayores con la píldora que con las otras vías de administración, siendo mejor en general su tolerancia. Las usuarias del anillo vaginal relatan menos efectos adversos que las de ACO pero mayor irritación vaginal. Al finalizar estudio indican que la validez de las conclusiones podría verse afectada por el elevado número de pérdidas durante el estudio (Burkman RT. *The transdermal contraceptive patch: a new approach to hormonal contraception*. Int J Fertil Womens Med. 2002 Mar-Apr;47(2):69-76. Review.

Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. *Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception*. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003552 Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD003552.

2.3.13.2 Efectos secundarios más frecuentes con el anillo vaginal

Son los que aparecen en la presentaciones orales pero más atenuados (cefalea en 5.8 %, náuseas (3.2 %), mastalgia (2.6 %) y acné (2 %).

La leucorrea y la vaginitis aparecen por primera vez como efectos secundarios asociados a los anticonceptivos hormonales y su frecuencia de aparición es baja con un 4 y 5 % aproximadamente.

El estudio ETN@ (Lete Lasa I., et al. Prog Obstet Ginecol.2006;49;695-700), realizado en España en el año 2003 se trata del mayor estudio observacional, multicéntrico y prospectivo en una muestra de 896 mujeres que solicitaron anticoncepción hormonal y cuya finalidad era evaluar la tolerabilidad y eficacia del método. Las conclusiones del estudio, son una mejor tolerabilidad y satisfacción con el método que para usuarias de la píldora y menor tasa de sangrado intermenstrual (únicamente un 5% de las pacientes durante los dos primeros ciclos, con una tendencia a desaparecer a partir del tercer mes de tratamiento). Constata además un

efecto beneficioso sobre el acné explicado por el elevado índice de selectividad del desogestrel y el estímulo de la síntesis de la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG) provocada por la dosis constante de etinilestradiol.

Establece asimismo que el índice de Pearl se sitúa en el 0.65 siendo similar al de los anticonceptivos hormonales orales.

2.3.13. 3 Otros anillos vaginales con eficacia contraceptiva en desarrollo

En Chile y Perú, se dispone actualmente de un nuevo anillo de inserción vaginal (Progering®) con progesterona como única formulación (libera 10 mg diarios) especialmente indicado en aquellas mujeres que desean comenzar con contracepción hormonal durante el período de lactancia. Está ideado para su uso continuo durante el período de lactancia, de 3 a 4 meses. Prolonga de forma significativa el período de amenorrea asociado a la lactancia sin interferir con la producción de la leche materna.

Un nuevo dispositivo que libera etinilestradiol 15 microgramos diarios y nesterona 150 microgramos al día aún se encuentra en fase 3 de estudio y promete ser al igual que Nuvaring® un método de gran adherencia por su comodidad y seguridad como método contraceptivo.




2.3.14 Criterios de elección de distintas vías de anticoncepción

Existen distintas razones médicas que nos inducen a indicar un tratamiento anticonceptivo sin embargo la indicación principal de éste es un deseo de evitar gestación.

Es imprescindible una valoración previa y una anamnesis detallada en búsqueda de posibles factores que contraindiquen el comienzo del tratamiento.

Hay que tener en cuenta que los anticonceptivos, cuentan con una serie de efectos beneficiosos no contraceptivos a tener en cuenta cuando se decida su prescripción.

Cualquiera que sea la vía administrada (oral, transdérmica o vaginal) la eficacia teórica o efectividad se superpone para cualquiera de las tres vías.

			
	AO	PARCHE	ANILLO VAGINAL
*Efectividad	8	8	8
*Eficacia	0.3	0.3	0.3
*Continuidad	68	68	68
después de un año			

En líneas generales, cualquier mujer sana sin las patologías que ya conocemos que contraindican de forma absoluta y relativa con ciertas matizaciones, no fumadoras, pueden utilizar hasta los 35 años de forma segura la anticoncepción hormonal en cualquiera de sus vías.

La elección de una u otra es un tema que atañe a la comodidad de la paciente teniendo en cuenta distintos factores como el nivel socioeconómico, el manejo de la vía vaginal, y la cumplimentación adecuada de la posología.

No podemos obviar las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Española de Contracepción tras la Conferencia de Consenso sobre la actualización en el manejo clínico de los anticonceptivos hormonales ni las de la OMS recogidas en sus Criterios médicos de elegibilidad.

Creo interesante adjuntar estas tablas elaboradas por estas Sociedades para exponer de forma clara cuáles son dichos criterios de elegibilidad que deben de regir en gran medida la práctica clínica.

Se clasifica en cuatro categorías en función de la seguridad de uso:

- Categoría 1 : ninguna restricción en su utilización.
- Categoría 2: las ventajas superan claramente a los riesgos.
- Categoría 3: los riesgos en general, son mayores que los beneficios.
- Categoría 4 : no deben indicarse.

Modificación en la valoración de la Resistencia y la Reactancia del tejido adiposo corporal con las nuevas vías de administración de anticoncepción hormonal

M. Begoña Encinas Pardilla

Condición	Categoría
Lactancia materna < 6 semanas	4
Lactancia materna de 6 semanas a 6 meses	3
Postparto sin lactancia < 21 días	3
Edad > 35 años y > 15 cigarrillos diarios	4
Edad > 35 años y < 15 cigarrillos diarios	3
Edad > 35 años sin fumar < 1 año	3
Edad > 35 años sin fumar > 1 año	2
Obesidad 35-39 IMC	3
Obesidad > 40 IMC	4
Múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad, tabaco, diabetes, hipertensión, perímetro cintura > 88 cm)	3/4
Hipertensión controlada	3
Hipertensión no controlada 140-159/90-99	3
Hipertensión no controlada > 160/100	4
Historia personal de TEV / TEP	4
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4
Inmovilidad no relacionada con la cirugía	3
Trombofilia conocida	4

Modificación en la valoración de la Resistencia y la Reactancia del tejido adiposo corporal con las nuevas vías de administración de anticoncepción hormonal

M. Begoña Encinas Pardilla

Sospecha de trombofilia	4
Ictus (hemorrágico o isquémico)	3/4
Cardiopatía isquémica	4
Hiperlipemia sin otros factores de riesgo	2/3
Valvulopatía congénita	4
Migraña con aura	4
Migraña sin aura < 35 años	2 (Inicio) 3 (continuación)
Migraña sin aura > 35 años	2 (Inicio) 3 (continuación)
Cáncer de mama actual	4
Cáncer de mama previo, > 5 años evolución	3
Diabetes con afectación microvascular	3/4
Diabetes con otras enfermedades vasculares o duración > 20 años	3/4
Historia de colestasis relacionada con anticonceptivos	3
Hepatitis viral activa	4
Cirrosis compensada o descompensada	3/4

Adenoma hepático	4
Hepatocarcinoma	4
Fármacos inductores enzimáticos	3

Tabla 2 (*adaptado*). Tabla que recoge el grado de recomendación establecido por la OMS para el uso de contraceptivos hormonales según diferentes situaciones o patologías.

CAPÍTULO 3 REVISIÓN DE ESTUDIOS PUBLICADOS.

ANTICONCEPCIÓN Y METABOLISMO.

*TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS CON LAS
NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.*

Desde la comercialización de la píldora como método contraceptivo distintos grupos de investigadores han intentado demostrar la asociación y la influencia existentes entre el consumo de formulaciones hormonales cualquiera que sea su vía de administración y los cambios metabólicos que pudieran producirse.

Berenson AB y Rahman M. Publicaron en el año 2009 un estudio acerca de los cambios en el peso, grasa total, porcentaje de grasa corporal y ratio de grasa central-periférica con contraceptivos orales y acetato de medroxiprogesterona depot inyectable (Berenson AB, Rahman M. *Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use.* Am J Obstet Gynecol 2009;200:329.e1-329.e8.) Pretendían averiguar si la administración en preparados depot de medroxiprogesterona realmente provocaba aumento de peso como aseguraban la mayoría de los trabajos publicados, y establecían una comparación con los anticonceptivos orales además de estudiar si esta variación ponderal, de existir, era reversible tras dos años de abandonar el tratamiento. El estudio encontraba una rápida ganancia ponderal media de 4.4 Kg durante los primeros 18 meses en usuarias de DMPA y más lenta los 18 siguientes (0.7 Kg). En usuarias de contraceptivos orales existían muchas fluctuaciones de peso con una ganancia media final de 1.5 Kg versus 2.1 en no usuarias de métodos, transcurridos 36 meses de seguimiento. Las variaciones de peso con el DMPA son muy distintas en la literatura publicada. Existen otros estudios como el llevado a cabo por Clark y colaboradores, que muestran un incremento ponderal de 6.1 Kg tras 30 meses de uso y por el contrario hay trabajos en los que no parece haber un aumento de peso significativo si bien en éstos parece ser que las usuarias no siguen de forma adecuada el tratamiento por lo que los resultados no son valorables. En todos los casos, el aumento ponderal, cuando se observa, se refleja en un aumento del porcentaje de masa grasa y no de masa magra. En cuanto a las usuarias de ACO, no se encontró un aumento ponderal significativo respecto a aquellas mujeres que no utilizaban anticonceptivos hormonales.

El estudio llevado a cabo por Elizabeth Salisbury-Afshar, MC, MPH es congruente con el hallazgo de la investigación llevada a cabo por el equipo del Dr Berenson, y

tampoco muestra asociación la variación de peso con la toma o no de anticonceptivos hormonales orales.

En una revisión de artículos de la Cochrane, en 49 ensayos ranzomizados de al menos 3 ciclos de tratamiento que comparaban distintas alternativas de tratamiento (oral, anillo, parche y placebo) la hipótesis nula de la no diferencia de peso parece ser la más aceptada. Hay que señalar que solamente 4 de estos 49 estudios revisados incluían en su diseño un grupo placebo o de no tratamiento.

En otra revisión aún más amplia, publicada por el equipo de Gallo MF y colaboradores se localizaron 570 artículos publicados en relación al aumento de peso con el uso de contraceptivos orales incluyendo finalmente en la revisión un total de 42 ensayos controlados randomizados. Las pacientes al menos habían de cumplir 3 ciclos de tratamiento hormonal de distinta dosis, composición y con grupo control o placebo. La media de seguimiento de los ensayos revisados fue de doce meses. Las fuentes del estudio fueron la Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, Lilacs, Medline y Popline.

La hipótesis formulada para este estudio era la no asociación entre el uso de ACO y el aumento de peso. La segunda hipótesis, que la diferencia entre las distintas formulaciones tampoco implicaba ganancia ponderal. Cuarenta de los estudios revisados no describían el método de asignación del tratamiento de forma adecuada. La mayoría de los estudios eran abiertos. Ninguno de los estudios era doble ciego. Un único estudio era triple ciego (ni las pacientes, ni los investigadores que asignaban el tratamiento ni los que recogían los datos conocían el tipo de fármaco administrado). En 14 estudios restantes no se hacía mención de este aspecto. Solamente dos artículos indicaban el número total de mujeres que participaban en el estudio. El porcentaje de pérdidas durante los estudios se cifra entre 0 a 35 % de aquellos que lo reportaban. Los tres ensayos que incluyen grupo placebo (Sibai B, et al. Fertil Steril 2001;76:S188) no encontraron evidencias que determinaran la asociación entre la combinación de anticonceptivos orales y el aumento de peso. Se encontraron 74 pacientes con cambio de peso frente a 45 presentaciones y formulaciones distintas. El porcentaje de mujeres que no continuaban el tratamiento a causa de este aumento de peso fue pequeño (0 – 5%) siendo similar para los distintos grupos de estudios. Se encontró una diferencia de peso media de 1.8 Kg tras 12 ciclos de tratamiento.

Asumiendo una vez más todos los errores en la selección, diseño, información, recogida de datos (en muchos casos, el peso era reportado por las propias pacientes), puede concluirse que no es posible asegurar una relación entre los efectos estudiados. Las odds ratios para las proporciones de mujeres que ganaron o perdieron más una cantidad de peso similar, por lo general eran débiles o demasiado imprecisas como para poder extraer conclusiones.

En resumen, los tres ensayos diseñados con grupo control – placebo no encontraron pruebas que apoyen una asociación causal entre los anticonceptivos combinados y el aumento de peso.

Las conclusiones de la revisión llevada a cabo por Gallo MF y colaboradores en relación al aumento de peso con el uso de contraceptivos orales con congruentes con lo que señalan más del 80% de los estudios encaminados a indagar en este aspecto. Fueron revisados todos los artículos publicados en lengua inglesa, de las bases de datos de la Cochrane Libray, Medline Popline, Embase and Lilacs con contraceptivos orales combinados que presentaran un grupo control y que al menos hubieran cumplimentado al menos tres ciclos de tratamiento. Se encontraron 49 estudios publicados de ensayos randomizados. No encontraron diferencias significativas en el peso en 45 estudios y en cuatro de ello no hubo cambios ponderales. Gallo MF et al. *Combination contraceptives: efectos on weight*. Cochrane Dtase Syst Rev. 2011 Sep 7;9:CD 003987.

Distintas publicaciones revisadas entre el año 1995 y 2005 llegan a la misma conclusión. M.M. Lech y L. Ostrowska. Centro de Esterilidad y Fertilidad de Varsovia. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, marzo 2005; 10(1):59-65. Encuentran que el grupo de mayor riesgo en aumento ponderal con la toma de anticonceptivos orales se producía en mujeres con obesidad infantil ó sobrepeso en primera gestación”. No encontraron asociación entre los ACOs y el aumento de peso en jóvenes centroeuropeas.

P. Rosebaum y cols. Univ. Hamburgo, Hospital policlínico de Berlín, 2001. Anticonceptivos orales monofásicos (20 mcg EE y 75 mcg de gestodeno), según completasen o no el tratamiento durante 12 meses. “Aumento medio de peso tras 12 ciclos es inferior a 0.3 Kg.” Indicaban factores asociados a esta no significativa

ganancia ponderal como son la edad, nivel sociocultural, nacionalidad y la actividad física”.

De Melo N.R. y colaboradores, Sao Paulo, 2003 llevan a cabo un estudio prospectivo para evaluar efectos de ACO compuestos de gestodeno 75 mcg/EE 20 mcg, en la grasa corporal, tras 6 meses de tratamiento, mediante análisis de la bioimpedancia con un medidor de resistencia y reactancia portátil. No evidenciaron diferencia en la composición de grasa corporal al final del estudio ni aumento significativo del peso pero no registran los posibles cambios en la resistencia y reactancia encontrados.

M. Rosenberg, Carolina del Norte. *Contraception* 1998;58:345-349. Estudian el comportamiento de 128 mujeres jóvenes, blancas durante 4 ciclos con ACOs trifásicos (EE 35mcg y NET), sin mostrar apenas cambios en el peso. Estudio posterior con múltiparas, hallaron que a mayor paridad, mayor incremento de peso. No demuestran si el aumento ponderal se debía o a los ACOs o a los hábitos higiénico-dietéticos.

Centrándonos más en la literatura más reciente, en una revisión sistemática llevada a cabo por Warholm L, Petersen KR, Ravn P en la Universidad del Sur de Dinamarca, Odense, en relación a la influencia de los anticonceptivos orales combinados en el peso, la composición corporal, altura y densidad mineral ósea en niñas menores de 18 años se intenta arrojar más claridad a este respecto. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando PubMed / Medline y Scopus (enero 1990-febrero 2012) sobre los ACO en niñas menores de 18 años de edad y la posible influencia sobre los parámetros corporales. El estudio no encuentra evidencia de que los ACO induzcan aumento de peso en las niñas menores de 18 años. En las niñas obesas no existe un mayor riesgo de aumentar de peso. No encuentran indicios de cambios tanto en la masa corporal como en la masa magra más allá de los cambios provocados por el desarrollo natural. Además, el crecimiento y la estatura no se ven afectados. Hay pocos estudios que indiquen que los anticonceptivos orales combinados tienen un impacto negativo sobre la DMO, pero la evidencia es actualmente demasiado limitada para extraer conclusiones definitivas. Es preciso llevar a cabo estudios prospectivos sobre esta cuestión puesto que existe una demanda creciente entre las mujeres menores de 18 años que, cada vez más, adelantan la edad de la primera relación

sexual. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. *Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women*. Cochrane Database Syst Syst Rev. 2010 Jul 7;(7):CD008452.

En la literatura publicada, existen pocos ensayos encaminados a estudiar la ganancia ponderal en usuarias de contraceptivos orales que cuenten con un grupo control o placebo que no reciba tratamiento hormonal.

Existe un estudio bien diseñado cuya corrección metodológica cabe destacar que permite acercarnos algo más al efecto real que los anticonceptivos orales podrían tener en el peso.

Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to.peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. Abbey B. Et al. *Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to.peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use.*; Am J Obstet Gynecol 2009;200:329.

El objetivo del estudio era conocer qué efecto podrían tener los anticonceptivos hormonales tanto en el peso como en la composición corporal. En una muestra de un total de 703 mujeres afroamericanas, hispanas y blancas (raza caucásica) y se fue evaluando el impacto de la terapia hormonal durante tres años de tratamiento mediante la Absorciometría dual de rayos X de doble energía, diseñada en principio para estudiar la masa ósea, pero permite valorar de forma clara con pequeños coeficientes de variación, la masa grasa y la masa libre de grasa. El estudio se dividió en tres grupos:

240 mujeres seguirían un tratamiento con acetato de medroxiprogesterona depot, 245 contraceptivos orales (0,030 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona) y 218 no seguirían ningún tratamiento hormonal (podrían elegir entre abstinencia, dispositivo intrauterino, esterilización tubárica o método de barrera). La edad media de la muestra era de 24.3 años al comienzo. Las mujeres podrían elegir uno de los tres métodos de tratamiento.

A los 36 meses, el grupo de mujeres con DMPA incrementaron su peso en 5.1 Kg, su masa grasa en 4.1 Kg, el porcentaje de masa grasa corporal 3.4 % y el ratio de grasa central y periférica 0.1 %. Estos hallazgos contrastaban con los otros dos grupos de usuarias de ACO y no usuarias de contraceptivo hormonal.

El grupo de DMPA ganaba más peso durante los primeros 18 meses (4.4 Kg). Después de este rápido incremento de peso, los siguientes 18 meses la ganancia ponderal era más sutil (0.7 Kg) Lo mismo ocurría con el porcentaje de grasa corporal (3% versus 0.4 % los 18 meses siguientes y el ratio dentro y periférico de distribución grasa de 0.08 a 0.02 durante la segunda mitad del seguimiento.

Las mujeres que eligieron iniciar tratamiento contraceptivo presentaban muchas variaciones de peso con un peso total al final de 1.5 Kg más de media frente a los 2.1 Kg de aumento ponderal en mujeres que optaron por no iniciar contraceptivo hormonal. Las usuarias de ACO no experimentaron variaciones en el ratio de grasa central y periférico. Durante los 6 primeros meses de tratamiento, el grupo de mujeres con ACO presentaban una pérdida de masa magra de 0.9 Kg en contraposición con los 5.1 Kg de media de incremento de peso en usuarias de DMPA. El grupo “ sin hormonas” no mostró un patrón especial en cuanto a ganancia de peso.

Un hecho curioso es la asociación entre mujeres etiquetadas como no obesas en el grupo de DMPA y la ganancia de peso más pronunciada que en las clasificadas como obesas.

Durante el análisis de los datos, se encontraron otros predictores que presentaban una asociación significativa con la ganancia de peso.

Cuando se analizaban las diferencias de raza, las usuarias de raza blanca de ACO ganaban más peso total y porcentaje de grasa corporal que las negras que seguían el mismo tratamiento. Las mujeres hispanas mostraban mayor aumento de ratio de grasa central y periférica que las caucásicas con independencia del método. Las antiguas usuarias de DMPa experimentaban una menor influencia en el peso que las nuevas. El uso de alcohol, la edad al comienzo, menarquia, nivel educativo, paridad, amamantamiento en gestaciones previas, estado civil, ingresos y uso previo de ACO no fueron predictores de cambio ponderal.

El estudio llevado a cabo señala que el aumento de peso observado con el tratamiento de DMPA es debido al aumento de porcentaje de masa grasa y no magra.

No se conoce con exactitud el mecanismo que ocasiona este aumento de peso. El hecho de que las pacientes usuarias de DMPA no relaten en el cuestionario facilitado una sensación de mayor apetito y admitan no haber aumentado la ingesta de calorías

durante el tratamiento, descarta la teoría de la hiperorexia con la administración de DMPA en este estudio. Podría deberse al estado de hipoestronismo que comparten con las pacientes menopáusicas, y que se asocia con cambios ponderales y aumento de ratio de grasa central y periférica.

La asociación encontrada entre no obesas y mayor ganancia ponderal con DMPA también es difícil de explicar. Existen otras investigaciones que no observan esta diferencia en el aumento de peso con respecto al porcentaje de masa corporal al inicio del estudio.

Las usuarias de ACO no ganaban más peso que las usuarias de otros métodos no hormonales pero en cambio sí aumentaban su porcentaje de grasa corporal y veían algo disminuída su masa magra. Es probable que los distintos grados de pérdida de masa magra entre las mujeres usuarias de ACO se deban a una diferencia en la actividad física entre unas y otras mujeres. Los niveles mayores de disminución de masa magra se presentaban en aquellas pacientes que veían reducido su tiempo de ejercicio, lo que implicaría que el ejercicio físico es un factor de protección de pérdida de masa magra en mujeres usuarias de ACO.

Las críticas al estudio radican en la falta de randomización del tratamiento asignado, si bien es cierto que para asegurar un adecuado cumplimiento y evitar pérdidas durante el estudio, la paciente debe estar conforme y mostrar su voluntad de seguimiento del método sobre todo si es durante un largo período de tiempo.

En conjunto, los posibles sesgos de selección de pacientes, la tasa de abandono del estudio, sobre todo en el grupo de las pacientes que preferían DMPA, así como el empleo de una única formulación, suponen limitaciones que pueden afectar la generalización de los resultados en general haciendo necesario el desarrollo de nuevos estudios que puedan corroborar los hallazgos de éste.

Frans JME y Roumen llevan a cabo una revisión acerca del anillo vaginal y los contraceptivos orales de todos aquellos ensayos aleatorios controlados llevados a cabo hasta diciembre del año 2006 . El objetivo era evaluar el control del ciclo, eficacia contraceptiva, tolerabilidad y aceptabilidad valorando también el aumento de peso con uno y otro método.

Identificaron dos grandes estudios multicéntricos y 7 ensayos controlados (6 con Nuvaring® y uno con ACO).

Los resultados de los estudios no comparativos no mostraron diferencias significativas entre los grupos de usuarias del anillo frente al de ACO. El grado de cumplimiento y el control del ciclo en usuarias de anillo eran mejores que en el grupo ACO. La alta eficacia anticonceptiva para ambos métodos no mostró diferencia. Paradójicamente, frente a otros estudios que encuentran un porcentaje menor de efectos secundarios en mujeres que utilizan anillo vaginal, en esta revisión los hallazgos son similares en cuanto a incidencia de cefaleas, náuseas y mastodinia. La tasa de leucorrea y disminución de sequedad vaginal era mayor en usuarias del anillo. Tras finalizar el estudio, más mujeres siguieron el tratamiento contraceptivo con anillo vaginal que con la píldora, que mostró una mayor tasa de discontinuidad de tratamiento.

En cuanto al peso corporal, en el estudio europeo no comparativo, la media de peso se elevó en 0.43 ± 3.35 Kg en los 13 ciclos del tratamiento (Roumen et al 2001). Se informó de una disminución en el peso corporal en un 7 % en el 8 % de las mujeres mientras que otro 10 % aumentaban más \geq de 7 %. Los datos combinados de los estudios no comparativos americanos y europeos mostraron un aumento de peso corporal medio de 0.84 ± 3.81 Kg durante los 13 meses de tratamiento (Dieben et al 2002). En la mayoría de los estudios aleatorios no hay cambios marcados en el peso corporal (Sabatini y Cagiano 2006; O'Connell et al 2005; Roumen y Dieben 2006).

En el estudio desarrollado por Oddson y colaboradores en 2005 había un menor porcentaje de usuarias de Nuvaring® con incrementos irregulares o mayores del 7 % del peso basal . Al final del estudio tampoco encuentran diferencias significativas entre los grupos de usuarias de ACO (LNG 150 μ g / 30 μ g de EE).

Milson en su estudio desarrollado durante el año 2006 comparando los efectos de Nuvaring® y contraceptivos orales en el peso, tampoco encuentra diferencias significativas. Para el anillo vaginal, el aumento medio ponderal fue de 0.37 Kg y en usuarias de ACO el cambio medio de peso corporal fue de -0.03 Kg.

En cambio en el estudio de O'Connell y colaboradores durante el año 2005, que comparaba la variación de peso media después de tres ciclos de Nuvaring en una muestra de 82 mujeres y de contraceptivos orales en 79, se constató una variación media en el IMC de 0.6 Kg/m², que van desde una disminución de 1.8 Kg/m² a un

incremento de 3.2 Kg/m². Estas ganancias ponderales fueron similares entre los grupo de ACO y Nuvaring y no mostraban asociación con el peso inicial ni IMC basal. Constatan por tanto un pequeño aumento de peso sin relevancia clínica. O'Connell KJ, Osborne LM, Wsthoff. *Measured and reported weight change por women using a vaginal contraceptive ring vs a low-dose oral contraceptive*. *Contraception* 2005; 72:323-7. Frans JME Roumen. *Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®* Ther Clin Risk Manag. 2008 April; 4(2): 441–451.

La posibilidad de un aumento ponderal motivó el estudio multicéntrico llevado a cabo por Bruni V, Pontello V, Luisa S y Petraglia F cuya finalidad era evaluar entre otras la posible variación en el peso y modificación de la presión arterial tras la utilización del anillo vaginal así como la frecuencia de aparición de efectos adversos. Encuentran spotting y sangrado intermenstrual en el 5.01 % de las mujeres que siguen tratamiento con anillo. Los parámetros bioquímicos y hematológicos no muestran cambios significativos tras 7 meses de uso pero entre los efectos referidos por las pacientes se encuentran en orden descendente de frecuencia el aumento de peso (10 casos de 165 mujeres objeto de estudio), cefalea (9 casos), nauseas (4) y similar efectividad a la ya conocida en contraceptivos orales.

Análisis similares se han desarrollado en Alemania por el equipo del Dr Brucker C, Kark U y Merkle E. *Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring. Nuvaring ®: results of clinical experience in Germany*. *Eur J contraception Reproduction Health Care*. 2008 Mar; 13(1): 31-8. Este estudio de carácter multicéntrico, prospectivo, no controlado, en el que participaron 1204 ginecólogos, con una muestra total de 5823 mujeres que utilizaron anillo vaginal durante 6 ciclos. Las conclusiones de éste tampoco muestran grandes diferencias en cuanto a los efectos secundarios esperados con el anillo vaginal. Menor incidencia de sangrado intermenstrual con mejor control del ciclo, sin cambios significativos en la tensión arterial o el peso final a los 6 meses de tratamiento. En resumen, 82 % de las mujeres se encontraban muy satisfechas con el método, 72 % mostraban su intención de seguir utilizándolo y el 82 % lo recomendaría a otras mujeres. El 90 % no encontraba ninguna dificultad en su colocación y en el 80 % aproximadamente tampoco experimentaba disconfor en las relaciones sexuales.

Los cambios metabólicos con el uso de contraceptivos orales han sido objeto del estudio llevado a cabo por Sitruk –Ware R y Nath en la Universidad de Rockefeller, en Nueva York. *Metabolic effects of contraceptive steroids*. Sitruk-Ware R, Nath A. Rev Endocr Metab Disor.2011 Jun;12(2):63-75. Sabemos que el etinilestradiol ejerce un efecto metabólico más potente en el hígado que el estradiol natural. La vía no oral de administración no previene su efecto en las proteínas hepáticas. Este impacto en el metabolismo parece deberse a su grupo etinilo en la posición 17. Las nuevas composiciones de bajas dosis y los gestágenos como el dienogest, drospirenona , nesterona o acetato de nomegestrol y sobre todo la vía de administración no oral, van encaminados a mejorar estos efectos si bien persiste un efecto claro debido a su metabolismo hepático por lo que siguen siendo una contraindicación en muchas enfermedades.

En Human Reprod.2011 Jan;26(1):191-201 se publicó un meta análisis de varios estudios observacionales que intentaban averiguar una posible alteración en la resistencia a la insulina, glucemia basal o desestabilización del perfil lipídico en mujeres con diagnóstico de ovario poliquístico usuarias de píldora. *The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Halperin IJ et al. Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):191-201. Se llevó a cabo este meta-análisis de estudios observacionales y cohortes dentro de los estudios controlados aleatorios para investigar la asociación entre ACO y disglucemia, dislipemia y resistencia a la insulina en este grupo de pacientes. Los resultados del estudio son un aumento de HDL-colesterol, así como de triglicéridos. Los hallazgos no demuestran asociación entre las diversas respuestas encontradas en cuanto a los niveles de glucemia en ayunas, LDL- colesterol e insulina. Una vez más el de ACO no se asoció con consecuencias metabólicas adversas clínicamente significativas.

La interacción de los anticonceptivos en el metabolismo de los hidratos de carbono es objeto de estudios tanto para la vía oral como transvaginal o transdérmica. López LM y Grimes DA no solamente han estudiado los efectos hormonales en el metabolismo hidrocarbonado para la administración transvaginal sino para la vía oral.

Llevan a cabo una revisión de todos los ensayos controlados aleatorizados a este respecto publicados en la base de datos de la Cochrane. Localizaron 43 ensayos con los criterios de inclusión establecidos (mujeres sanas, no diabéticas usuarias de anticonceptivos orales). Sus conclusiones indican que en líneas generales los resultados para desogestrel fueron a menudo favorables sobre el metabolismo de hidratos de carbono siendo inconsistente en otros estudios revisados. En definitiva, la evidencia actual sugiere que los anticonceptivos hormonales tienen un efecto limitado en los carbohidratos si bien existen pocos estudios que comparen todas las formulaciones de anticonceptivos por lo que no pueden extraerse conclusiones generalizadas.

Otros estudios cuya finalidad es averiguar posibles cambios metabólicos que tengan lugar con el uso de la vía transvaginal en comparación con la vía oral son, por ejemplo, los llevados a cabo por Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostaza WA, publicado en *Gynaecol Obstet.* en agosto de 2011. Mohamed AM et al. . *Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenona)*. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Aug; 114(2): 145-8. Epub 2011 Jun 12. El hallazgo de este estudio es congruente con lo que hasta ahora se sabe de los cambios inducidos por los ACO en el metabolismo en general. Aquellas mujeres usuarias del anillo vaginal presentaban con mayor frecuencia leucorrea, vaginitis, disminución de la libido mientras que el acné y la labilidad emocional fueron más comunes con las usuarias de ACO. No relatan diferencias entre ambos métodos en cuanto a la medida de la presión arterial, niveles de glucemia, perfil lipídico, enzimas hepáticos y coagulación pero sí en la disminución de los niveles de lipoproteínas a los 6 y 12 meses en el grupo de mujeres que utilizaron Nuvaring ® respecto al de anticonceptivos orales. En este estudio sí parece encontrarse un aumento de peso inferior a 2 Kg con las usuarias de los ACO tras un año de tratamiento no atribuible de entrada a la retención de líquidos puesto que el gestágeno empleado posee actividad anti mineralocorticoide.

Otra investigación reciente liderada por Guazelli en relación al metabolismo hidrocarbonado ha sido publicada el pasado año en la revista *Contraception*.

El objetivo del estudio era conocer en qué medida se afectaban los niveles de glucosa plasmática en ayunas y la concentración de insulina de las mujeres que usaban el anillo vaginal anticonceptivo durante un periodo medio de un año.

Al final del estudio no hubo cambios significativos en los niveles medios de glucosa en ayunas (79,3 y 78,9 mg / dl al inicio del estudio y después de 12 meses, respectivamente), la media de la concentración de insulina en ayunas (9,6 y 10,1 mcU / ml): La concentración de glucosa plasmática en ayunas y los niveles de insulina de las mujeres que usan el anillo vaginal en un régimen prolongado no cambió significativamente a lo largo de un período de 1 año. Guazzelli C A F, Barreiros F A, Torloni M R and Barbieri M . *Effects of extended regimens of the contraceptive vaginal ring on carbohydrate metabolism* Contraception 85(3): 253-256, 2012 .

El perfil de seguridad del anillo vaginal en el metabolismo de los hidratos de carbono está a fecha de hoy bastante establecido. En el Centro Nacional de planificación familiar y reproducción de Moscú, Grodnitska y colaboradores llevan a cabo otros estudios cuyo objetivo es evaluar el efecto del anillo vaginal en pacientes diagnosticadas de diabetes Mellitus tipo 1. Grodnitskaya, EE, Grigoryan OR, Klinyshkova EV, Andreeva EN, Melnichencko GA, Dedov II. *Effect on carbohydrate metabolism and analysis of acceptability (menstrual cycle control) of extended regimens of the vaginally inserted hormona-releasing system "Nuvaring" as compared with the Estandar 21/7 regimen in reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus*. Gynecol Endocrinol. 2010 Sep ; 26(9):663-8. Durante 24 meses se compararía la respuesta metabólica del anillo vaginal con la pauta tradicional de tratamiento (21 días frente a 7 de descanso) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 frente a mujeres no usuarias de métodos contraceptivos hormonales. El grupo control, formado por 22 mujeres de la misma edad no usuarias de métodos contraceptivos. 109 mujeres utilizarían el anillo vaginal. Tras finalizar el período de tratamiento y determinar periódicamente los niveles de hemoglobina glicosilada, no encuentran diferencias respecto de las mujeres que no siguieron tratamiento anticonceptivo. Concluye finalmente que el anillo vaginal presenta una alternativa segura y cómoda de contracepción en mujeres con DM tipo 1 incluso en edades reproductivas tardías.

El dispositivo vaginal parece no variar la sensibilidad a la insulina, por lo que le convierte en un método ideal para mujeres con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Cagnacci A et al, del Departamento de Obstetricia y Ginecología de Módena, en su publicación en *Contraception* en el año 2009 acerca de la influencia del anillo y los ACO respecto a la sensibilidad de la insulina, aprecian varias alteraciones metabólicas. Las variables principales objetivo de estudio son la sensibilidad a la Insulina y glucemia basal. Las variables secundarias estudiadas son el colesterol, fracción HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos. De los datos encontrados por el estudio puede concluirse que en contraste con el uso de ACO, la contracepción vaginal con el anillo no provoca alteraciones en la sensibilidad tisular a la insulina. El colesterol total y la fracción HDL aumentan con los ACO independientemente de la dosis empleada de etinilestradiol (30 o 15 microgramos) y sin embargo los niveles de triglicéridos aumentarían con el uso de ambos. Los niveles se incrementan en cantidades no significativas clínicamente. (Cagnacci A et al. *Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study*. *Contraception*. 2009 Jul; 80 (1):34-9).

Otro estudio aleatorizado cruzado desarrollado para indagar posibles alteraciones en factores hemostáticos y hepáticos se lleva a cabo durante el año 2006-2007 en Nueva York por Sitruk-Ware R y colaboradores. *Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study*. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G G et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun ; 92 (6) :2074-9. Los principales hallazgos de las medidas son la “inmunidad” de los niveles de los fragmentos 1+2 de la protrombina en plasma cuando se emplea el anillo vaginal. La angiotensina I se incrementa de igual manera con la vía oral y vaginal y el resto de las variables apenas experimentan cambios con cualquiera de los dos tratamientos salvo el colesterol total, que aumenta algo más con la vía oral aunque este incremento carece de relevancia clínica.

Estudios ideados para conocer la respuesta pancreática al uso del anillo vaginal como el publicado en *Contraception* en 2007 (Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Orden B, et al. *Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. Contraception. 2007 Nov; 76 (5) : 348-56. Epub 2007 Sep 27*) parecen indicar que la administración de EE y etonogestrel vía vaginal tiene menos efectos en el metabolismo de los carbohidratos y mayor reducción de los niveles de andrógenos y dihidroepiandrosterona sulfato que la vía oral.

Un trabajo publicado en *Contraception* en el año 2006 por Croxatto HB y Brache V acerca del anillo de EE-Nestorona (*Feasibility study of Nestorone-Ethinylestradiol vaginal contraceptive ring for emergency contraception. Croxatto HB. et al. Contraception. 2006 Jan; 73 (1):46-52 Epub 2005 Nov 14*), intenta averiguar el poder contraceptivo de esta presentación en anticoncepción de emergencia mostrando una interferencia del 87.5 % en el proceso ovulatorio a través de determinaciones de estradiol, progesterona LH y FSH a los cinco días de inserción en mujeres usuarias de métodos contraceptivos no hormonales. Otros hallazgos son acortamiento del ciclo (algo menor de 24 días), náuseas, molestias abdominales y vaginales inespecíficas. Como he señalado en un párrafo anterior, se encuentra actualmente en fase 3 de ensayo.

El estudio llevado a cabo por Barreiros FA, Guazelli CA y colaboradores, publicado en *Contracepción* en el año 2011, indica que, tras un seguimiento en una cohorte prospectiva de 75 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y 37 años, usuarias de anillo vaginal durante un año, se detectó un aumento de triglicéridos, así como de HDL-colesterol. Se elevó también la Apolipoproteína A-I y disminuyó la Apo-B sin variaciones significativas en el ratio Apo A-I/Apo B. Estas variaciones son las esperadas tras el mismo tiempo de utilización con contraceptivos orales o parenterales, por lo que no se destacan efectos llamativos desconocidos en el perfil lipídico. Barreiros FA, Guazelli CA, Barbosa R, Torloni MR, Bariberi M, Araujo FF. *Extended regimens of the comined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol : efects on lipid metabolism. Contracepción. 2011 Aug; 87 (2): 155-9. Epub 2010 Dec 23. Estos autores, habían reportado previamente en una publicación en marzo de 2010 en Contracepción, un estudio similar con la variación de presión*

arterial y ganancia ponderal como variables principales de estudio. Concluyen señalando que el número de pacientes que reportan irritabilidad y dismenorrea es menor con el uso del anillo que con la píldora, con una leve disminución de cefalea, tensión mamaria y sensación de pesadez de piernas mayor en el grupo que utiliza anillo sin que esta variación sea estadísticamente significativa. Las variables principales no muestran cambios estadísticamente significativos; la presión arterial no sufre variaciones y el peso se eleva mínimamente en las usuarias de ACO sin que tampoco presente ninguna significación desde el punto de vista estadístico.

La última publicación hasta el momento del anillo vaginal y los contraceptivos orales en el metabolismo lipídico está realizada en abril del 2012 por Guazelli CAF et al. Se trata de un estudio prospectivo en 150 mujeres usuarias de anillo y ACO durante un año. El estudio concluye que a pesar de la administración vía vaginal existen pocas diferencias en cuanto al efecto que provocan las formulaciones hormonales de baja dosis. No encuentra diferencias significativas entre los niveles de colesterol total, ni de sus fracciones LDL, HDL, triglicéridos y apolipoproteína A-I y B. Guazzelli C A F, Barreiros F A, Barbosa R, Torloni M R and Barbieri M *Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral contraceptives: Effects on lipid metabolism*. *Contraception* 85(4): 389-393, Apr 2012

Roumen FJ. , en el año 2007 publica una revisión de estudios controlados randomizados acerca del anillo vaginal frente a la píldora. En la revisión de los doce estudios randomizados que encuentra, aprecia una menor elevación de la globulina fijadora de hormonas sexuales y la globulina fijadora de cortisol en sangre con el anillo que con los ACO.

La concentración uterina de EE y etonogestrel no se encuentra elevada con el aillo vaginal y sin embargo sí se notifica de nuevo una mejor regulación del sangrado irregular con el anillo que con la píldora de baja dosis. No se observan variaciones en la presión arterial ni el peso. Aparecen con más frecuencia molestias vaginales inespecíficas y leucorrea que son la causa principal de abandono de usuarias de anillo vaginal pero disminuyen los efectos secundarios típicamente asociados a los ACO como son la cefalea, tensión mamaria y náuseas con el uso del anillo. *The contraceptive vaginal ring compared with the comined oral contraceptive pill: a*

comprehensive review of randomized controlled trials. Roumen FJ. *Contraception.* 2007 Jun; 75 (6):420-9. Epub 2007 Mar 26.

Pero no es este ensayo el único ideado para estudiar si la concentración de etinilestradiol uterina es mayor con el anillo que con la píldora. En *Fértil Steril*, en Enero del 2006 Roumen JF y Diejen TO publican un trabajo encaminado a conocer algo más de este aspecto. Hay que señalar que este estudio se lleva a cabo en 8 mujeres premenopáusicas sanas, con indicación de histerectomía y se les administra anillo vaginal o ACO durante un ciclo. Tras realizar la histerectomía se toman muestras de los tercios externo y medio del miometrio, endometrio y a nivel endocervical. No encuentran un aumento de la concentración uterina de EE y etonogestrel en comparación con contraceptivos orales.

Numerosos han sido los estudios de aceptabilidad y tolerancia a anillo vaginal llevados cabo desde su comercialización. Las conclusiones de todos ellos (Brache V, Faundes A. *Contraceptive vaginal ring : a review.* *Contraception.* 2012 Nov : 82(5):418-27. Epub 2010 May 20. *Swing match and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception.* Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Chulz KF. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 29. Efficacy, acceptability and tolerability of the comined contraceptive ring, Nuvaring, compared with on oral contraceptive containing 30 microgramos of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenona. Adrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, Gómez MA, Gemzell-Danielson K, Urdl W, Darskov B, *Contraception.* 2006 Dec; 74 (6):451-7. Epub 2006 Sep 27. *Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared with the pill among students: a randomized controlled trial.* Gilliam ML et al. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar; 115 (3):503-10, son similares al indicar una mejor tolerabilidad, menor porcentaje de pérdidas intermenstruales y mejora notable del cumplimiento por su recambio mensual. Schafer JE y colaboradores refieren en su estudio *Acceptability and satisfaction using Quick Satr with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive.* *Contraception.* 2006 May; 73(5):488-92. Epub 2006 Jan 3 encuentran en su estudio realizado en 201 mujeres a las que se les había signado la píldora frente al anillo vaginal, un 61 % de satisfacción con el uso del anillo frente a un 34 % con la píldora. El 79 % de las usuarias del anillo vaginal mostraban su intención de continuar utilizándolo mientras que este porcentaje descendía al 59 % en el caso de la píldora.

Se han encontrado 15 estudios controlados, randomizados de tolerancia y efectividad de la vía oral respecto a la vaginal y transdérmica . 5 comparaban el parche transdérmico y los contraceptivos orales y 10 el anillo vaginal y los ACO. Un total de 6865 mujeres fueron randomizadas en estos ensayos; El estudio con el parche contó con 3822 y 3043 con el anillo. Se llevaron a cabo en centros de USA, Canadá, Sudáfrica, Europa y Tailandia.

Una revisión de estudios publicados en Cochrane llevada a cabo por Lopez LM, Grimes DA y colaboradores acerca de la tolerabilidad y adherencia, así como de la seguridad de los anticonceptivos hormonales en cualquiera de sus tres versiones de administración (piel, oral y vaginal), muestra que de los cinco estudios encontrados del parche vaginal y 10 del anillo vaginal frente a anticonceptivos orales, la efectividad de las tres presentaciones era similar. Las usuarias del parche mostraban más tasa de abandonos del método que las de la píldora, probablemente en relación con un mayor número de efectos secundarios reportados como náuseas, tensión mamaria, vómitos y molestias suprapúbicas inespecíficas clasificadas como dismenorrea. En esta revisión de 15 estudios randomizados se encontró que las pacientes que utilizaban el anillo frente a las de la píldora tenían la misma tasa de discontinuidad de tratamiento y menos efectos secundarios como náuseas, acné, irritabilidad y depresión, pero con mayor frecuencia presentaban leucorrea y vaginitis y menor sequedad vaginal. El elevado número de pérdidas durante estos estudios puede afectar a la validez de los resultados de los mismos.

Otro gran estudio multicéntrico, observacional y prospectivo para evaluación de tolerabilidad del anillo vaginal llevado a cabo durante el 2003 fue el liderado y publicado por Lete Lasa I., Sánchez Borrego R., Haya Palazuelos J. *Estudio de eficacia y tolerabilidad del anillo vaginal (NuvaRing®) en anticoncepción (ETN@)* Prog Obstet Ginecol. 2006;49:695-700. - vol.49 núm 12. Sus resultados mostraban la buena tolerancia y aceptabilidad del nuevo método de administración vaginal con un 5% de sangrado intermenstrual únicamente (que a los 3 ciclos tendía a desaparecer), y un seguimiento de más del 70 % del tratamiento a los 6 ciclos de uso, lo cual demuestra una mejor adherencia en relación al anillo vaginal como método contraceptivo que las cifras de adherencia que publican otros estudios tras el mismo período con los anticonceptivos orales (en el mejor de los casos no llegan al 60% a los 6 meses).

Sin embargo, la revisión más recientemente publicada acerca de la tolerabilidad y el impacto de los efectos metabólicos del anillo desde su comercialización hace unos 10 años, se publica en *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* en 2012 por Frans JME Roumen y Daniel Mishell Jr. Revisan todos los artículos publicados en lengua inglesa entre los años 2000 y 2012 en las bases de datos de Embase, Sumsearch 2, PubMed, Medline y el registro central de ensayos controlados de Cochrane.

De la revisión de distintos estudios que comparan las concentraciones séricas de EE en usuarias de ACO y anillo vaginal se concluye que la eficacia del anillo se mantiene durante dos semanas después de su uso recomendado de tres semanas por ciclo. Hecho objetivable al determinar la concentración de progesterona durante este período y los cambios foliculares mediante control ecográfico.

Del análisis de estos estudios puede deducirse que la supresión de la ovulación con el anillo vaginal es comparable a la objetivada con los ACO pero los niveles circulantes de EE son inferiores con anillo que con ACO. La efectividad del anillo y parche es similar a la observada con los ACO.

En cuanto a los efectos en el metabolismo, se sabe que la resistencia a la insulina basal se reduce ligeramente durante el uso del anillo vaginal; sin embargo, en mujeres que tomaron un ACO frente a las usuarias de anillo, el índice de sensibilidad a la insulina disminuyó más en el caso de las primeras.

Las variaciones que aparecen en el perfil lipídico son superponibles para ambos grupos. En el tiroides, el nivel de TSH se eleva ligeramente tanto con el uso del anillo como con las formulaciones orales, pero se mantienen sin cambios los niveles de tiroxina libre.

En uno de los ensayos cruzados realizados, los cambios hemostáticos parecen no distinguir entre la administración hormonal oral o vaginal, puesto que ocurren de manera similar en ambos grupos.

Con ambos métodos se producen descensos significativos del Factor VIII y el fibrinógeno. Disminuyen los niveles de antitrombina, proteína S y aumento significativo del fragmento D de plasmina dimerizada y de plasminógeno.

Por otro lado, en un estudio aleatorizado realizado en Egipto con 300 usuarias de anillo y 300 de píldora, los investigadores finalmente encuentran que las mujeres que seguían tratamiento contraceptivo oral y utilizaban después el anillo, experimentaban cambios más favorables en los biomarcadores de trombosis, mientras que en el grupo de las que tras el uso de ACO pasaban al parche, el perfil empeoraba ligeramente respecto del anillo vaginal.

Estas conclusiones son puestas en duda por otros grupos que no llegan a los mismos hallazgos y, por tanto, aún no puede establecerse un acuerdo general a este respecto.

En el metanálisis llevado a cabo por Manzoli L et al, publicado en Drug. Safety 2012 . Manzoli L. et al. *Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*. Drug Safety 2012 Mar 1;35 (3):191-205, la asociación del aumento del riesgo de tromboembolismo venoso con el uso de contraceptivos hormonales se da por hecho, variando esta probabilidad en función de la dosis y formulación empleada.

En lo referente al peso, los distintos estudios llevados a cabo señalan que tampoco “parece haber un aumento de peso asociado al uso del anillo”. La media de aumento ponderal con el uso del anillo es de 0.43-0.84 Kg durante 13 ciclos de tratamiento en estudios no comparativos, cifra que no difiere de lo observado para los anticonceptivos orales.

Y cuando se analizan en esta amplia y última revisión de artículos otros aspectos como el control del ciclo y la tolerabilidad, parece haber un acuerdo en que la tasa de sangrado intermenstrual es algo inferior en mujeres que utilizaban el anillo vaginal y los efectos adversos son prácticamente similares, si bien con el anillo vaginal se perciben más síntomas vaginales y con menor frecuencia náuseas y síntomas digestivos.

CAPÍTULO 4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Objetivo principal del estudio: la finalidad de este trabajo es averiguar si existe variación significativa en la bioimpedancia corporal a través de la determinación de la Resistencia y Reactancia del tejido adiposo corporal, utilizando un medidor no invasivo en usuarias de anticonceptivos hormonales orales y transdérmicos o transvaginales después de un año de tratamiento frente a mujeres no usuarias de contraceptivos.

Objetivo secundario : valoración de variables adicionales que pueden apoyar un aumento del tejido graso, como el IMC, el peso, porcentaje de grasa corporal y perfil lipídico, evaluando cada uno al inicio y tras completar ciclo de un año de tratamiento.

Variables principales : Resistencia y Reactancia del tejido adiposo corporal (variables cuantitativas continuas).

Variables secundarias. Variables cuantitativas continuas todas ellas:

- Índice de masa corporal (IMC).
- Porcentaje de grasa corporal.
- LDL- colesterol.
- Colesterol total.
- Triacilglicéridos.

CAPÍTULO 5 DISEÑO DEL ESTUDIO.

5.1 MATERIAL Y MÉTODOS, RECOGIDA DE DATOS Y PROCEDIMIENTOS

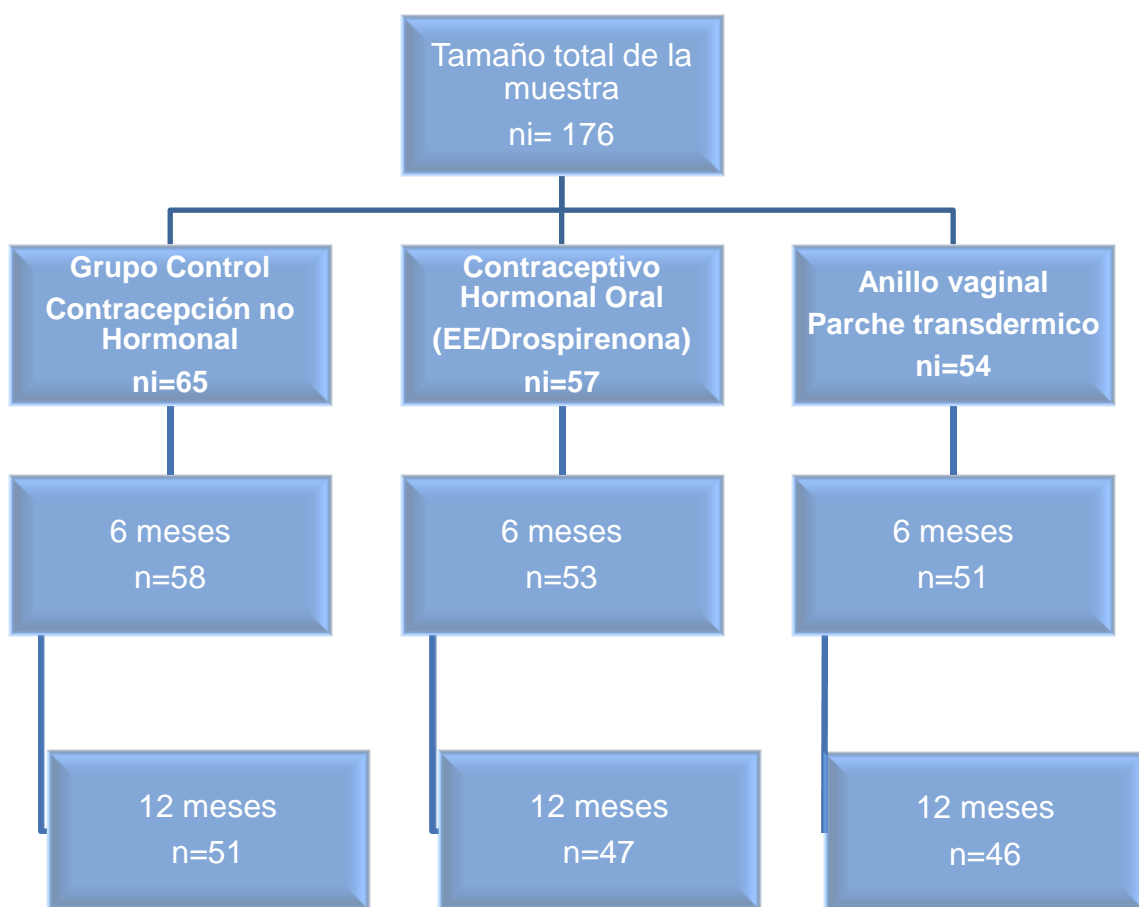


Figura 23. Pictograma que ilustra la evolución de la muestra poblacional y reclutamiento a lo largo del estudio.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo experimental a lo largo de un año con una muestra de 176 mujeres de raza blanca y sudamericana, de edades comprendidas entre los 19 y 40 años.

El grupo control estaba conformado por 65 mujeres al comienzo, (con 14 pérdidas durante el estudio). Se trataba de mujeres sanas, sin ninguna enfermedad metabólica ni tratamientos médicos habituales, no fumadoras, con actividad física moderada y que en el último año no hubieran utilizado anticonceptivos hormonales. En principio eran pacientes sin deseos genésicos a medio plazo, usuarias de método barrera o DIU de cobre. En algún caso no habían iniciado aún relaciones sexuales.

Un grupo de estudio compuesto por 54 mujeres no usuarias de contraceptivos hormonales durante el último año, que al igual que el grupo control no presentaban enfermedades metabólicas ni transtornos de alimentación, sin tratamientos médicos habituales, que durante un año utilizarían anillo vaginal Nuvaring® (Etonogestrel 0,120 mg y Etinilestradiol 0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal) o parches transdérmicos Evra® (Norelgestromina 6 mg y Etinilestradiol 600 mcg).

El otro grupo formado por 57 mujeres con las mismas características que el grupo de las usuarias de los contraceptivos transdérmicos y transvaginales, pero que utilizarían contraceptivos hormonales orales con etinilestradiol 0.03 mg y drospirenona 3 mg (Yasmin®) durante doce meses. La elección de este anticonceptivo en concreto se ha realizado en base a la tolerancia y mejor adherencia en muchos estudios realizados y al perfil del gestágeno que incluye la formulación, que en base a su actividad mineralocorticoide se elimina un posible efecto de retención hídrica evitando un futuro sesgo en la recogida de datos al minimizar cualquier factor que pudiera provocar un incremento de peso no debido al aumento de masa grasa. Machado RB, Pompei Lde M, Giribela AG, Giribela CG. *Drospirenone-7ethinylestradiol: a review on efficacy and non contraceptive benefits*. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan;7(1):19-30.

Criterios de inclusión: como se ha expuesto previamente los criterios a tener en cuenta eran los siguientes:

- Carecer de enfermedades médicas, metabólicas, psiquiátricas y desórdenes alimenticios que pudieran falsear los resultados del estudio.
- No seguir tratamientos médicos habituales.
- No fumadoras.
- Sin deseos genésicos a medio plazo.

Material utilizado. Recogida de datos:

- Para el desarrollo del trabajo se ha utilizado un medidor tetrapolar de bioimpedancia Quantum II RJL con un software incorporado que permite emitir a partir de las dos variables medidas (resistencia y reactancia) el porcentaje de grasa corporal total en base a las fórmulas incorporadas en el software que incorpora Quantum.



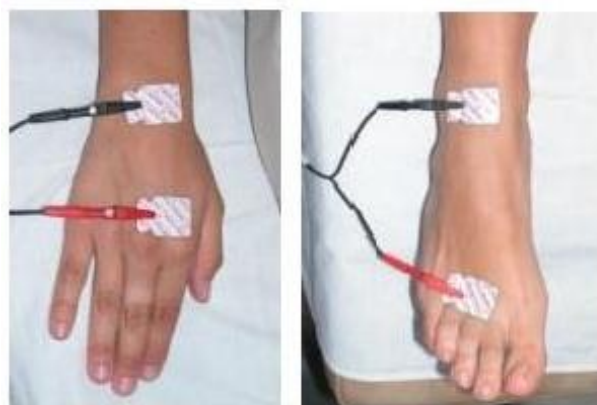
Los rangos de Resistencia y reactancia van de 0 a 1000 ohms con una resolución de 0.1 ohm. El calibrado es automático. Se trata de un medidor preciso, portátil y fácil de usar con un error estimado de un 1 a 3 % según señala el fabricante.

Las medidas se toman en posición supina, tras 5 minutos de reposo y sin ningún elemento metálico; los electrodos se ubican de la siguiente manera: un electrodo se coloca a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas, el segundo entre las apófisis estiloides cubital y radial; el tercero a nivel de las articulaciones metatarsfalángicas y el cuarto electrodo queda adherido entre los maléolos lateral y medial del tobillo. La duración media de la prueba fue de 2 minutos

Para una mayor precisión en la medida, es conveniente respetar las siguientes indicaciones:

1. La última micción debe hacerse en los 30 minutos previos antes de la prueba.
2. Evitar ingesta de alcohol
3. No tomar diuréticos ni sustancias que puedan tener el mismo efecto los siete días previos a la prueba.
4. No realizar ejercicios extremos 12 horas antes de la medición.
5. Ayunas desde 2 horas antes.

Se colocan en dorso de la mano derecha dos electrodos y otros dos en el dorso del pie ipsilateral, de tal forma que los dos electrodos inyectan la corriente (los de color rojo en mano y pie) y dos la leen (los de color negro en mano y pie) creando un circuito cerrado cuya longitud es la altura del paciente. El rango de medida incluido entre 0 a 1000 ohmios es suficientemente amplio como para medir personas con peso extremos (muy delgadas o muy obesas), cuyo valores de resistencia pueden encontrarse fuera de la curva normal. En condiciones óptimas de medida , la precisión de la impedancia determinada es muy alta, con un error de medida casi despreciable que se encuentra entre el 0.2% y 1 KHz y 0.1 a 50 KHz. La precisión del medidor se produce mediante autocalibrado.



El IMC es una medida que necesita del peso y la talla para llevar a cabo su cálculo, se utilizó báscula electrónica que incorpora tallímetro. Ambas medidas se realizaron con el individuo descalzo, en ropa interior y micción reciente.

El contenido de grasa y masa libre de grasa se obtuvo mediante medidas de BIA. Se utilizó el analizador corporal tetrapolar de multifrecuencias Quantum II RJL con corriente $< 1M_a$ y 7 frecuencias fijas de 1kHz hasta 150 kHz.

Todas las pacientes eran revisadas al comienzo del estudio, actualizando la historia clínica, realizándose en todos los casos una toma previa de tensión arterial, una exploración mamaria y ginecológica con ecografía transvaginal salvo en aquellas pacientes que aún no habían comenzado a mantener relaciones sexuales, a las que se realizó vía transabdominal la exploración ecográfica con un ecógrafo del modelo Logiq 5 .

- Se realizó una determinación previa de perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total y su fracción LDL. Se desestimó incluir la fracción HDL puesto que no era una variable necesaria para comenzar el tratamiento. En cambio, la hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos de 200-500 mg/dl) y colesterol total por encima de 300 mg/dl y fracción LDL en rango superior a 170-200 mg/dl, cifras que per se definen la hipercolesterolemia en cualquiera de sus etiologías, sí constituían una contraindicación expresa para comenzar el tratamiento contraceptivo hormonal. El objeto del estudio no es verificar de nuevo los cambios ya conocidos de los contraceptivos hormonales, vía oral o vaginal, en el metabolismo, y es un hecho observado en todos los estudios realizados acerca de contracepción hormonal oral y transdérmica o transvaginal que se produce un leve incremento de la fracción HDL-colesterol que en el caso de la drospirenona se sitúa en torno a un 10-12 % siendo algo inferior con el anillo vaginal.
- Encuesta de satisfacción del método y posibles cambios en cuanto a actividad física o alimentación durante el tiempo de estudio. Durante los doce meses que dura el estudio las participantes anotan cualquier cambio llamativo en cuanto a ejercicio, alimentación o medicación prescrita por cualquier motivo clínico.

5.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Al inicio del estudio, el total de la muestra incluyó a 176 mujeres de raza blanca, caucásica-eslava e hispanoamericana. Pacientes sanas de la consulta de ginecología de edades comprendidas entre los 19 y 40 años con una edad media de 30 años (Descripción detallada en material y métodos).

Se distribuyó el estudio de la siguiente manera: grupo 1 o grupo control, formado en principio por 65 mujeres sanas, con las características ya definidas, usuarias de métodos contraceptivos no hormonales (n =65 al comienzo). Grupo 2 formado por usuarias de anticonceptivos hormonales orales (n=57 inicialmente) y grupo 3 compuesto por mujeres que utilizaron anillo vaginal Nuvaring o parche transdérmico Evra (54 mujeres al inicio) como anticonceptivo durante 12 ciclos.

Las pacientes que deseaban comenzar método contraceptivo hormonal eran informadas de las distintas opciones autoasignándose la formulación (las que mostraban preferencia por los anticonceptivos orales, iniciaban tratamiento con Yasmin®) y las que preferían anillo vaginal o parche eran capturadas para el tercer grupo.

El grupo de mujeres usuarias de anticoncepción oral o grupo 2 comenzó con una muestra total de 57 mujeres.

El grupo de usuarias de nuevas vías de administración contó con una muestra de 54 al comienzo.

Transcurridos 6 meses, se contactaba vía telefónica con las pacientes para conocer su situación actual; si su deseo gestacional había cambiado, posibles variaciones en la alimentación, estilo de vida, nuevos tratamientos y si, fundamentalmente continuaban con el método asignado.

A los 6 meses, en el grupo control 5 mujeres manifestaron su deseo de embarazarse y abandonar el método contraceptivo que utilizaban (barrera, DIU) y dos mujeres se trasladaron a otra provincia por motivos laborales y personales.

En el grupo de las usuarias de píldora, a los 6 meses de seguimiento una expresó su deseo de buscar gestación, a otra su médico de atención primaria, le desaconsejó continuar con el tratamiento por tensión arterial límite (lo había abandonado el ciclo anterior), no se consiguió contactar con una paciente y otra prefirió cambiar de método por temor a un aumento de peso, por lo que salieron del estudio.

En el grupo de las pacientes del anillo vaginal y parche transdérmico, a los 6 meses de seguimiento una paciente había abandonado el tratamiento por insatisfacción de su pareja durante las relaciones sexuales y con dos pacientes no pudo contactarse.

Tras 12 meses de estudio, en el grupo placebo 3 pacientes habían quedado gestantes, se perdió el contacto con otras dos y 2 habían cambiado de ciudad por lo que abandonaron el estudio.

En el grupo de la píldora, tras 12 meses de reevaluación, una de las pacientes había abandonado en el octavo mes de seguimiento el tratamiento por falta de adherencia al método e inadecuado cumplimiento, lo cual suponía un ejercicio de responsabilidad por su parte; también abandonó el estudio. Una fue excluída por diagnóstico de hipotiroidismo. Llevaba un mes recibiendo tto con Eutirox 100 mcg diarios. Dos habían comenzado a buscar gestación habiendo autosuspendido el método los tres meses previos y con dos pacientes no pudo contactarse.

En el grupo del anillo vaginal y parche, tras 12 meses otras cinco pacientes salieron del estudio; tres de ellas por deseo de gestación (dos estaban gestantes y otra había abandonado el tto en en décimo ciclo) y con dos no pudieron completarse los datos de control porque, a pesar de seguir con el tratamiento habían cambiado de ciudad por diversos motivos).

Al final de los doce ciclos, quedaron, en el grupo control 51 mujeres, en el grupo de la píldora 47 y 46 en el grupo del anillo y parche transdérmico.

CAPÍTULO 6 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Análisis estadístico:

En el análisis estadístico de los datos cuantitativos se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, desviación típica y rango de cada variable. Las variables cualitativas se presentaron en valor absoluto y porcentaje. La hipótesis de normalidad de las distribuciones se evaluó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov. Para valorar las diferencias de las variables continuas entre los grupos se empleó un ANOVA (análisis de varianza), seguido del test de comparaciones múltiples de Bonferroni. Los cambios entre el inicio y final se evaluaron mediante la prueba t de Student para datos apareados, presentando los resultados con la media de las diferencias y el intervalo de confianza del 95% de la misma (IC95%). La representación gráfica de las variables se realizó mediante diagramas de cajas (*box-plot*). La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartíl (P75 –P25), y los círculos son los valores extremos (outliers). Las comparaciones serán todas con contrastes bilaterales, con un nivel de significación establecido en valores iguales o inferiores a 0,05. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS v 14.0.

Resultados

Durante el estudio, se perdieron 14 mujeres en el grupo control. En el grupo ACO o grupo 2 salieron del estudio 10 mujeres y en el grupo 3 de usuarias de anillo vaginal 8 mujeres. Las causas se detallan en el capítulo Desarrollo del estudio.

La media de edad y la desviación típica en el grupo 1 (n= 51) era de 30,4 años (DE= 5, IC 95 % (29-31,8)) ; en el grupo 2 (n= 46) de 30,2 años (DE= 5,7, IC 95 % (28,6-31,9)) y en el grupo 3 (n= 47) de 29,9 años (DE= 5,2, IC 95 % (28,4-31,4)).

EDAD

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
1,0	51	30,4	5,0	19,0	40,0
2,0	46	30,2	5,7	18,0	40,0
3,0	47	29,9	5,2	19,0	40,0
Total	144	30,2	5,3	18,0	40,0

Tabla 3. Tabla que muestra la media y desviación típica de la variable edad en cada grupo.

Descriptivos

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
EDAD	1,0	51	30,4	5,0	29,0	31,8	19,0	40,0
	2,0	46	30,2	5,7	28,6	31,9	18,0	40,0
	3,0	47	29,9	5,2	28,4	31,4	19,0	40,0
imc_ini	1,0	51	22,9	2,8	22,1	23,6	17,54	30,86
	2,0	46	22,1	1,5	21,6	22,5	18,96	25,10
	3,0	47	22,2	2,0	21,6	22,8	18,40	27,58
resist_ini	1,0	51	564,5	51,8	549,9	579,1	432	712
	2,0	46	561,8	43,4	548,9	574,7	486	630
	3,0	47	551,5	36,5	540,8	562,2	468	641
react_ini	1,0	51	117,1	32,7	107,9	126,3	74	233
	2,0	46	112,1	16,0	107,4	116,9	74	159
	3,0	47	111,4	15,8	106,8	116,1	70	147
%_gras_ini	1,0	51	22,8	3,0	22,0	23,6	18	32
	2,0	46	22,0	1,6	21,6	22,5	19	26
	3,0	47	22,1	2,1	21,5	22,8	19	29
ldl_ini	1,0	51	94,2	17,9	89,1	99,2	71	161
	2,0	46	91,8	10,6	88,7	95,0	76	117
	3,0	47	94,0	14,0	89,9	98,1	69	142
coles_ini	1,0	51	166,6	12,4	163,1	170,1	149	210
	2,0	46	160,5	9,2	157,7	163,2	149	188
	3,0	47	156,6	11,7	153,2	160,1	134	197
tag_ini	1,0	51	78,7	28,0	70,9	86,6	52	179
	2,0	46	77,3	19,0	71,7	83,0	47	129
	3,0	47	85,8	21,5	79,5	92,1	46	180

Tabla 4. Tabla que recoge el análisis de datos estadísticos al comienzo del estudio.

El análisis estadístico mediante ANOVA de las dos variables principales del estudio, la resistencia y reactancia, estima una media de resistencia inicial para el grupo 1 de 564,5; DE= 51,8 , IC= 95 % (549,9-579,1), grupo 2 \bar{x} = 561,8, DE = 43,4 (IC 548,9-574,7), Grupo 3 \bar{x} = 551,5, DE = 36,5 (540,8- 562,2).

Para la Reactancia (X_c), en el grupo 1, \bar{x} = 117,1, DE= 32,7 , IC 95 % (107,9 – 126,3); grupo 2 : \bar{x} = 112,1, DE= 16 (107,4-116,9); grupo 3 \bar{x} = 111,4 ;DE= 15,8 (106,8-116,1).

Estudio de variables secundarias :

IMC inicial grupo 1 : $x = 22,9$, $DE = 2,8$ (22,1- 23,6) ; IMC inicial grupo 2 $x = 22,1$, $DE = 1,5$ (21,6-22,5); IMC inicial grupo 3 : $x = 22,2$ $DE = 2,0$ (21,6- 22,8).

Porcentaje de grasa corporal al inicio:

Grupo 1 : $x = 22,8$, $DE = 3,0$ $IC = 95\%$ (22,0-23,6) ; Grupo 2: $x = 22,0$, $DE = 1,6$, IC (21,6-22,5) ; Grupo 3 : $x = 22,1$ $DE = 2,1$ (21,5- 22,8).

Fracción LDL de colesterol inicial en el grupo 1: $x = 94,2$, $DE = 17,9$ (89,1- 99,2); grupo 2: $x = 91,8$ $DE = 10,6$ (88,7- 95,0) ; grupo 3: $x = 94,0$ $DE = 14,0$ (89,9-98,1).

Colesterol inicial grupo 1 $x = 166,6$, $DE = 12,4$, $IC 95\%$ (163,1-170,1); grupo 2 $x = 160,5$ $DE = 9,2$ (157,7-163,2); grupo 3 $x = 156,6$ $DE = 11,7$ (153,2- 160,1).

Triglicéridos al comienzo en grupo 1: $x = 78,7$ $DE = 28,0$ ($IC, 95\%$: 70,9-86,6); grupo 2: $x = 77,3$, $DE = 19,0$ (71,7- 83,0) ; grupo 3: $x = 85,8$ $DE = 21,5$ (79,5-92,1).

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.=p
EDAD	Inter-grupos	6,621	2	3,310	,119	,888
	Intra-grupos	3936,539	141	27,919		
	Total	3943,160	143			
imc_ini	Inter-grupos	17,307	2	8,653	1,777	,173
	Intra-grupos	686,802	141	4,871		
	Total	704,109	143			
resist_ini	Inter-grupos	4513,363	2	2256,681	1,134	,325
	Intra-grupos	280686,859	141	1990,687		
	Total	285200,222	143			
react_ini	Inter-grupos	933,806	2	466,903	,859	,426
	Intra-grupos	76606,521	141	543,309		
	Total	77540,326	143			
%_gras_ini	Inter-grupos	16,276	2	8,138	1,511	,224
	Intra-grupos	759,459	141	5,386		
	Total	775,734	143			
ldl_ini	Inter-grupos	157,168	2	78,584	,368	,693
	Intra-grupos	30136,325	141	213,733		
	Total	30293,493	143			
coles_ini	Inter-grupos	2509,781	2	1254,891	9,946	,000
	Intra-grupos	17790,441	141	126,173		
	Total	20300,222	143			
tag_ini	Inter-grupos	1926,645	2	963,323	1,768	,174
	Intra-grupos	76835,993	141	544,936		
	Total	78762,639	143			

Tabla 5. Análisis de varianza de variables principales y secundarias del estudio.

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	P(significación)
Resistencia inicial media (media,DE)	564,5(51,8)	561,8(43,4)	551,5(15,8)	0,325
Resistencia final media	564,7 (50,0)	561,8 (42,9)	550,6 (36,0)	0,250

Tabla 6. Análisis de resistencia al comienzo y final del estudio para cada grupo.

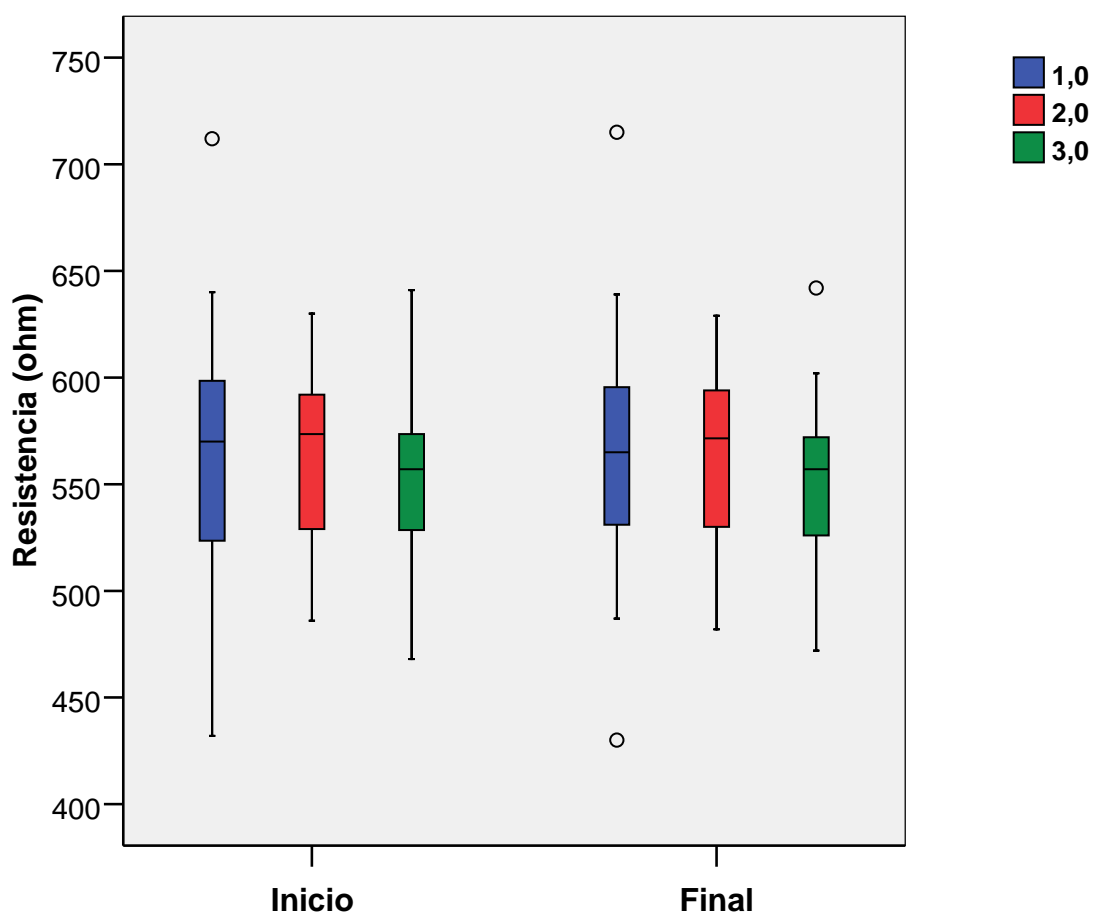


Figura 24 Pictograma de cajas que muestra la modificación de la variable resistencia por cada grupo; en el eje de abscisas se representa el tiempo por cada grupo; en el eje de ordenadas la Resistencia medida en ohmios.

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	P (significación)
Reactancia inicial (media, DE)	117,1(32,7)	112,1(16,0)	111,4(15,8)	0,912
Reactancia final (media, DE)	117,2(32,0)	112,4(16,2)	111,3(15,7)	0,407

Tabla 7 Análisis Comparativo de resultados de Reactancia al comienzo y final del estudio para cada grupo.

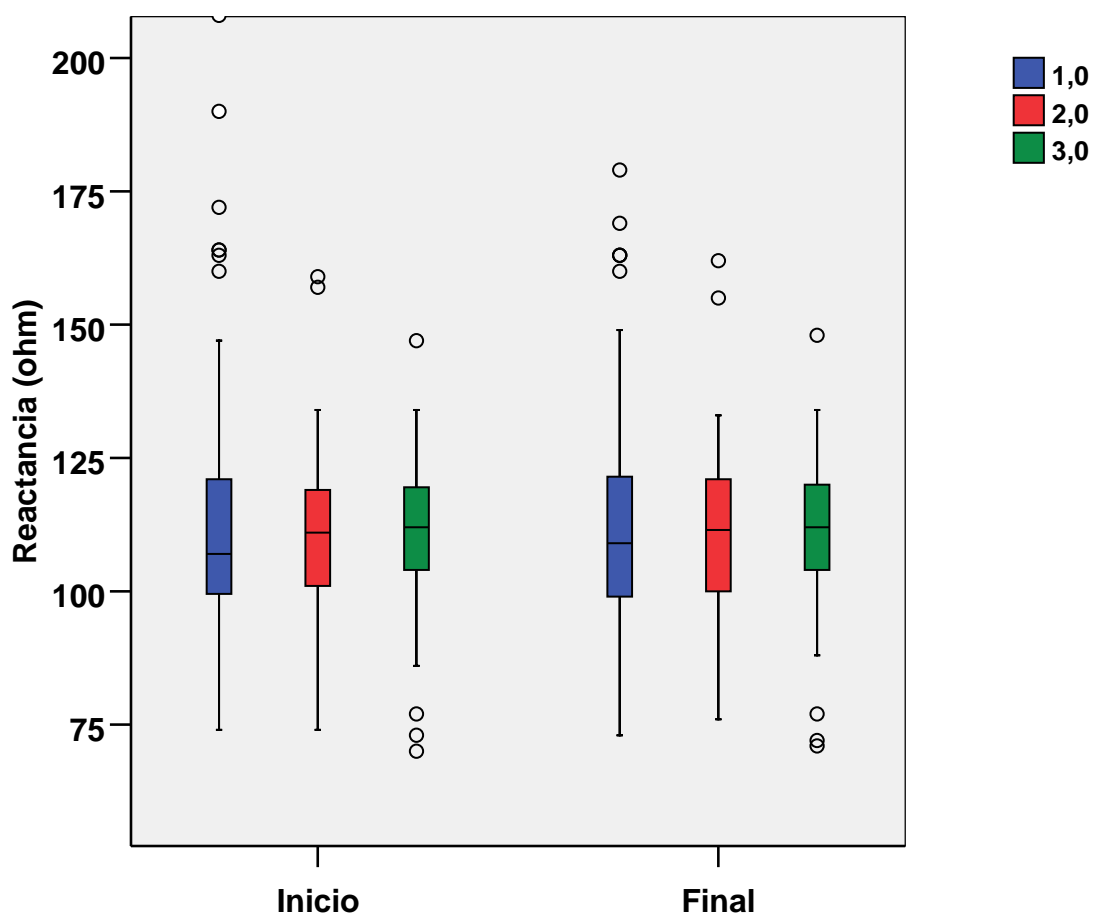


Figura 25 En el eje de abscisas se representa el tiempo por cada grupo; en el eje de ordenadas la Reactancia medida en ohmios.

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	P
IMC inicial (media,DE)	22,9(2,8)	22,1(1,5)	22,2(2,0)	0,766
IMC final (media, DE)	22,9(2,8)	22,2(1,6)	22,2(2,0)	0,407

Tabla 8 . Análisis comparativo de resultados del índice de masa corporal medio al inicio del estudio y al final por cada grupo.

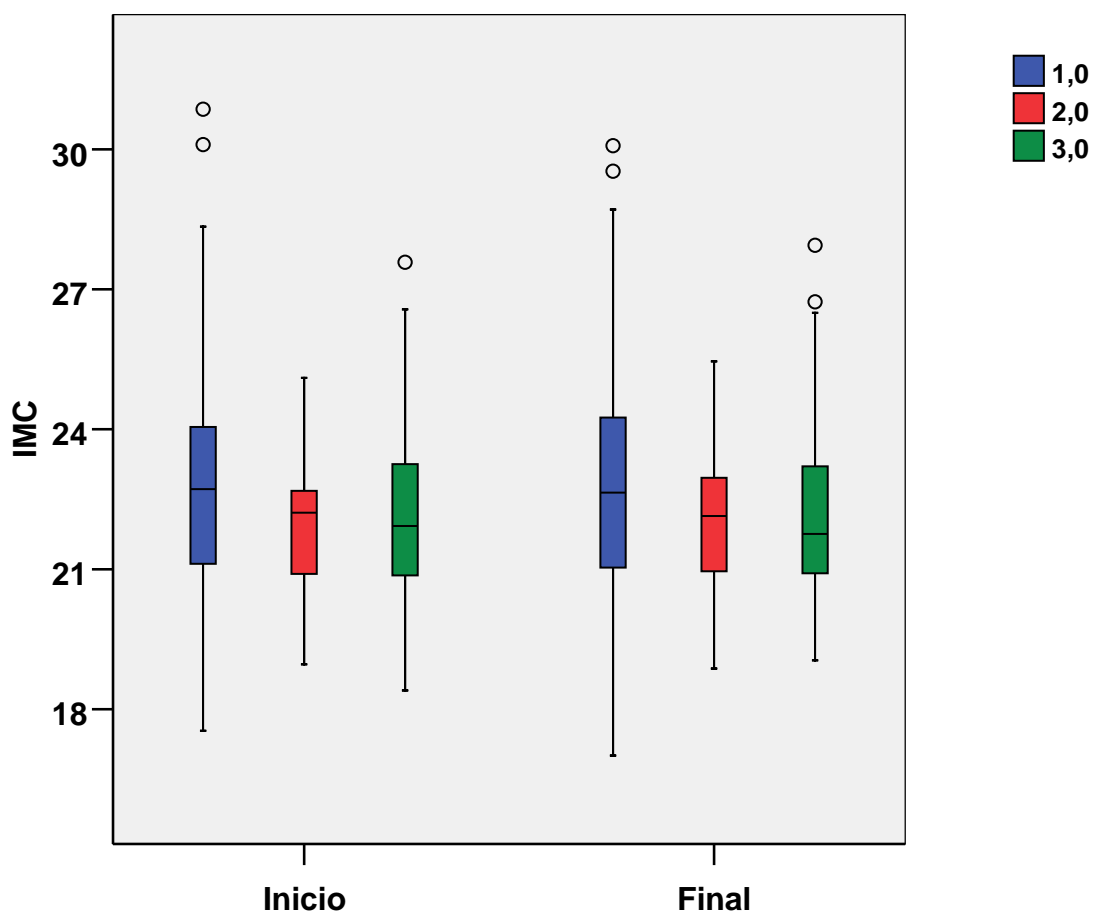


Figura 26. En el eje de abscisas se representa el tiempo por cada grupo; en el eje de ordenadas el índice de masa corporal (Kg/m²).

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	p
LDL inicial (media, DE)	94,2 (17,9)	91,8 (10,6)	94,0 (41,0)	0,693
LDL final (media, DE)	94,3 (17,9)	90,2(10,0)	92,7(14,2)	0,049

Tabla 9. Muestra la variación del valor medio de LDL al comienzo del estudio y al término del mismo en cada grupo.

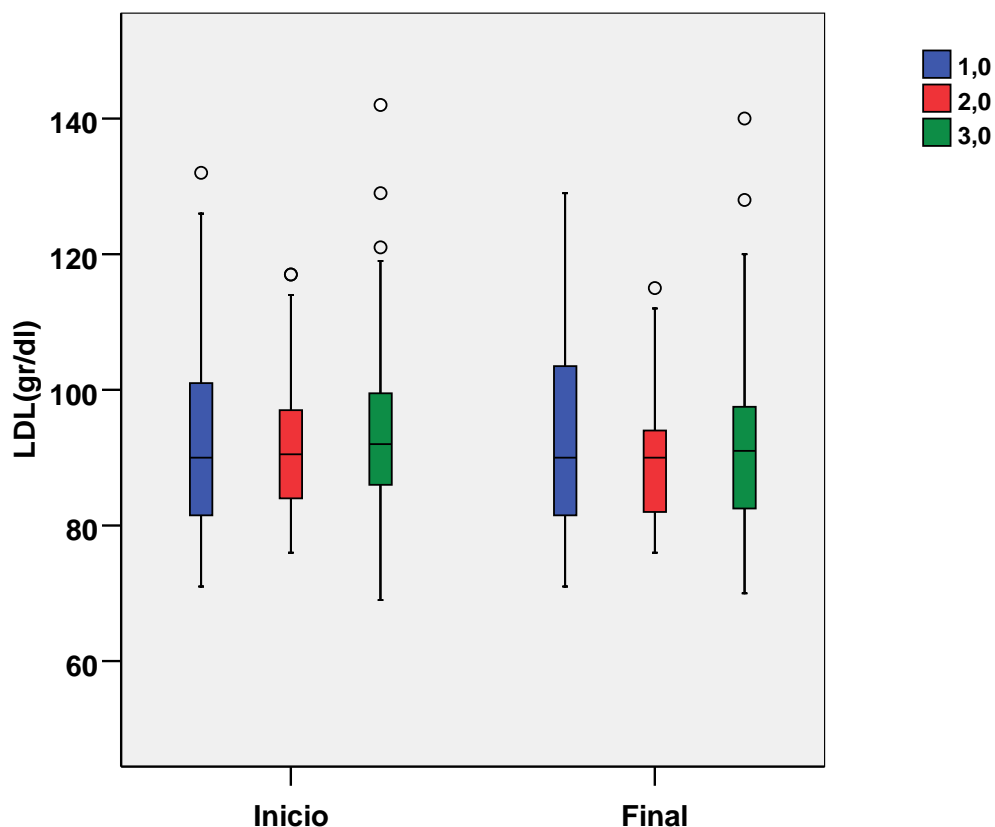


Figura 27: Diagrama de cajas que muestra la variación media de la fracción LDL de colesterol para cada grupo al inicio y al final del estudio. Se señalan los valores extremos en la parte superior de la gráfica. El eje de abscisas muestra la variable tiempo por cada grupo y las ordenadas los niveles de colesterol-LDL expresado en miligramos por decilitro.

	Grupo 1 N= 51	Grupo 2 N= 46	Grupo 3 N=47	p
Coles. Inicial (media, DE)	166,6 (12,4)	160,5 (9,2)	156,6 (11,7)	0, 000
Coles. final (media, DE)	164,4 (7,9)	159,6 (8,1)	154,6 (11,4)	0,002

Tabla 10. Muestra el valor medio de la variable colesterol al comienzo y final del estudio en cada grupo.

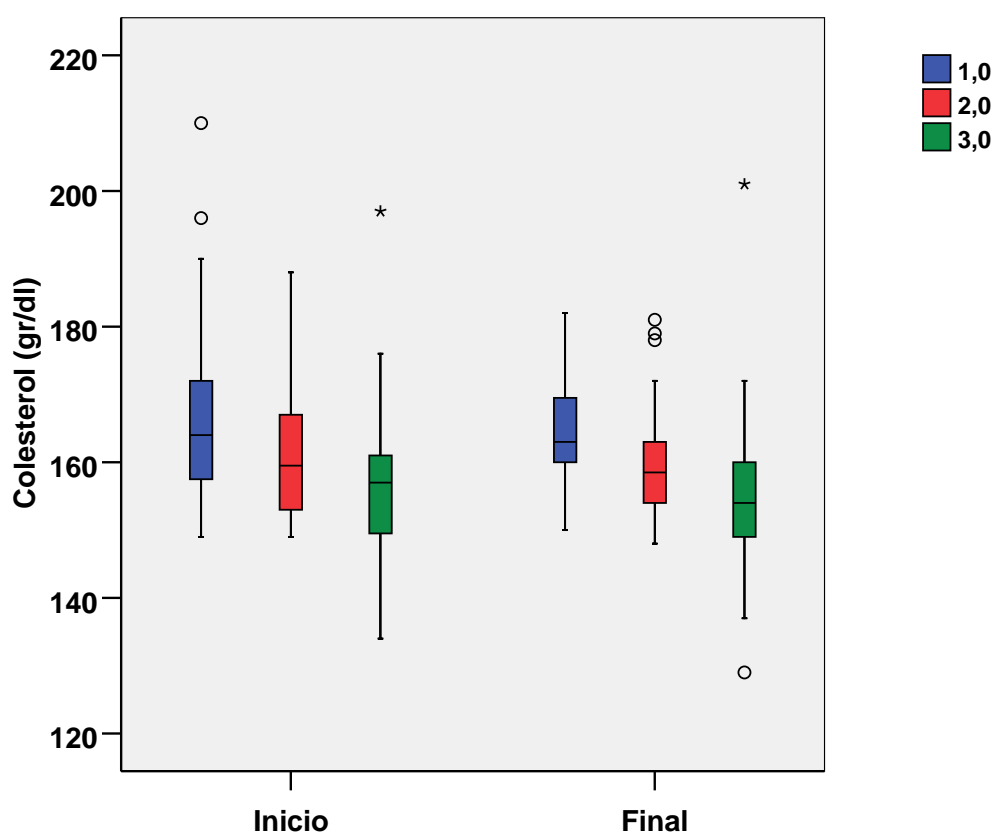


Figura 28 : Diagrama de cajas que muestra la variación de la media de colesterol en miligramos para cada grupo del inicio al final del estudio.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: coles_ini

Bonferroni

(I) GRUPO	(J) GRUPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1,0	2,0	6,171*	2,284	,023	,64	11,70
	3,0	10,010*	2,271	,000	4,51	15,51
2,0	1,0	-6,171*	2,284	,023	-11,70	-,64
	3,0	3,840	2,330	,305	-1,81	9,48
3,0	1,0	-10,010*	2,271	,000	-15,51	-4,51
	2,0	-3,840	2,330	,305	-9,48	1,81

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 11. Se muestra el análisis de la única variable que resulta significativa al inicio y final del estudio. ANOVA.Post hoc

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	p
TAG inicial (media, DE)	78,7 (28,0)	77,3 (19,0)	85,8 (21,5)	0,174
TAG final (media, DE)	80,3(27,6)	75,3 (18,6)	84,8 (21,5)	0,001

Tabla 12 Muestra el análisis del valor medio del nivel de triacilglicéridos al comienzo y final del estudio en cada grupo.

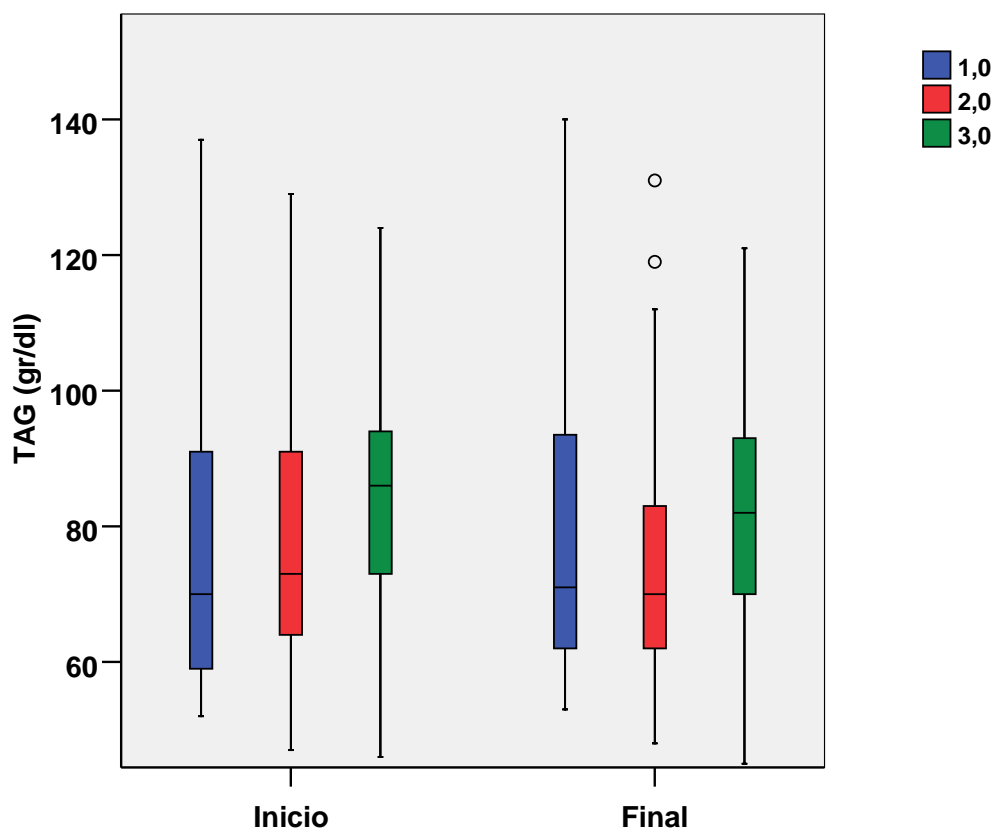


Figura 29 : Diagrama de cajas que muestra la variación de la media de triacilglicéridos (en miligramos) para cada grupo del inicio al final del estudio.

	Grupo 1 N=51	Grupo 2 N=46	Grupo 3 N=47	p
PGC inicial (media, DE)	22,8(3,0)	22,0 (1,6)	22,1 (2,1)	0,224
PGC final (media, DE)	22,8 (2,9)	22,1 (1,6)	22,1 (2,1)	0,239

Tabla 13 Análisis comparativo del porcentaje de grasa corporal (PGC) medio al inicio del estudio y al final por cada grupo.

Prueba t de student de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas				Sig. (bilateral)=p	
	Media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
		Inf erior	Superior			
1,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,02	-,15	,11	,766
	Par 2	resist_ini - resist_final	-,16	-3,49	3,18	,925
	Par 3	react_ini - react_final	-,08	-1,49	1,34	,912
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	,00	-,16	,16	1,000
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	-,16	-1,65	1,33	,834
	Par 6	coles_ini - coles_final	2,24	,02	4,45	,048
	Par 7	tag_ini - tag_final	-1,55	-2,77	-,32	,014
2,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,09	-,24	,06	,217
	Par 2	resist_ini - resist_final	,00	-1,51	1,51	1,000
	Par 3	react_ini - react_final	-,24	-1,32	,84	,659
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	-,07	-,18	,05	,261
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	1,70	,75	2,64	,001
	Par 6	coles_ini - coles_final	,85	-,30	1,99	,143
	Par 7	tag_ini - tag_final	2,02	,93	3,12	,001
3,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,01	-,12	,10	,816
	Par 2	resist_ini - resist_final	,91	-,25	2,08	,122
	Par 3	react_ini - react_final	,13	-,42	,67	,638
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	,02	-,05	,09	,533
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	1,28	,01	2,55	,049
	Par 6	coles_ini - coles_final	1,98	,76	3,19	,002
	Par 7	tag_ini - tag_final	1,43	,56	2,30	,002

Tabla 14. Muestra el resultado de la variación de las variables principales y secundarias al finalizar el estudio tras el análisis estadístico.

Estadísticos de muestras relacionadas

GRUPO			Media	N	Desviación típ.
1,0	Par 1	imc_ini	22,9	51	2,8
		imc_final	22,9	51	2,8
	Par 2	resist_ini	564,5	51	51,8
		resist_final	564,7	51	50,0
	Par 3	react_ini	117,1	51	32,7
		react_final	117,2	51	32,0
	Par 4	%_gras_ini	22,8	51	3,0
		%_gras_final	22,8	51	2,9
	Par 5	ldl_ini	94,2	51	17,9
		ldl_final	94,3	51	17,9
	Par 6	coles_ini	166,6	51	12,4
		coles_final	164,4	51	7,9
	Par 7	tag_ini	78,7	51	28,0
		tag_final	80,3	51	27,6
2,0	Par 1	imc_ini	22,1	46	1,5
		imc_final	22,2	46	1,6
	Par 2	resist_ini	561,8	46	43,4
		resist_final	561,8	46	42,9
	Par 3	react_ini	112,1	46	16,0
		react_final	112,4	46	16,2
	Par 4	%_gras_ini	22,0	46	1,6
		%_gras_final	22,1	46	1,6
	Par 5	ldl_ini	91,8	46	10,6
		ldl_final	90,2	46	10,0
	Par 6	coles_ini	160,5	46	9,2
		coles_final	159,6	46	8,1
	Par 7	tag_ini	77,3	46	19,0
		tag_final	75,3	46	18,6
3,0	Par 1	imc_ini	22,2	47	2,0
		imc_final	22,2	47	2,0
	Par 2	resist_ini	551,5	47	36,5
		resist_final	550,6	47	36,0
	Par 3	react_ini	111,4	47	15,8
		react_final	111,3	47	15,7
	Par 4	%_gras_ini	22,1	47	2,1
		%_gras_final	22,1	47	2,1
	Par 5	ldl_ini	94,0	47	14,0
		ldl_final	92,7	47	14,2
	Par 6	coles_ini	156,6	47	11,7
		coles_final	154,6	47	11,4
	Par 7	tag_ini	85,8	47	21,5
		tag_final	84,4	47	21,5

Tabla 15. Cuadro estadístico de muestras relacionadas

Prueba de muestras relacionadas							
GRUPO	Diferencias relacionadas					Sig. (bilateral)=p	
	Media	Desviación tip.	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
			Inf erior	Superior			
1,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,01939	,46177	-,14926	,11049	,766
	Par 2	resist_ini - resist_final	-,157	11,851	-3,490	3,176	,925
	Par 3	react_ini - react_final	-,078	5,035	-1,495	1,338	,912
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	,000	,566	-,159	,159	1,000
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	-,157	5,304	-1,649	1,335	,834
	Par 6	coles_ini - coles_final	2,235	7,886	,017	4,453	,048
	Par 7	tag_ini - tag_final	-1,549	4,356	-2,774	-,324	,014
2,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,09248	,50112	-,24130	,05633	,217
	Par 2	resist_ini - resist_final	,000	5,099	-1,514	1,514	1,000
	Par 3	react_ini - react_final	-,239	3,647	-1,322	,844	,659
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	-,065	,389	-,181	,050	,261
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	1,696	3,182	,751	2,641	,001
	Par 6	coles_ini - coles_final	,848	3,858	-,298	1,994	,143
	Par 7	tag_ini - tag_final	2,022	3,691	,926	3,118	,001
3,0	Par 1	imc_ini - imc_final	-,01264	,36978	-,12122	,09593	,816
	Par 2	resist_ini - resist_final	,915	3,977	-,253	2,083	,122
	Par 3	react_ini - react_final	,128	1,849	-,415	,670	,638
	Par 4	%_gras_ini - %_gras_final	,021	,232	-,047	,089	,533
	Par 5	ldl_ini - ldl_final	1,277	4,322	,008	2,546	,049
	Par 6	coles_ini - coles_final	1,979	4,136	,764	3,193	,002
	Par 7	tag_ini - tag_final	1,426	2,962	,556	2,295	,002

Tabla 16 Recoge el análisis estadístico de muestras relacionadas al finalizar el estudio.

Descriptivos								
		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
resist_final	1,0	51	564,7	50,0	550,6	578,7	430	715
	2,0	46	561,8	42,9	549,0	574,5	482	629
	3,0	47	550,6	36,0	540,0	561,2	472	642
react_final	1,0	51	117,2	32,0	108,1	126,2	73	233
	2,0	46	112,4	16,2	107,6	117,2	76	162
	3,0	47	111,3	15,7	106,7	115,9	71	148
%_gras_final	1,0	51	22,8	2,9	22,0	23,6	17	31
	2,0	46	22,1	1,6	21,6	22,6	19	26
	3,0	47	22,1	2,1	21,5	22,7	19	29

Tabla 17 . Muestra el análisis estadístico de las variables principales al finalizar el estudio.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
resist_f inal	Inter-grupos	5304,915	2	2652,458	1,399	,250
	Intra-grupos	267245,022	141	1895,355		
	Total	272549,938	143			
react_f inal	Inter-grupos	957,214	2	478,607	,906	,407
	Intra-grupos	74515,675	141	528,480		
	Total	75472,889	143			
%_gras_f inal	Inter-grupos	15,053	2	7,526	1,444	,239
	Intra-grupos	734,779	141	5,211		
	Total	749,832	143			

Tabla 18. Diferencias intergrupos de muestras relacionadas al finalizar el estudio.

Si analizamos por pares las variables principales tras doce meses de estudio, el grupo no sometido a contraceptivos hormonales, presentaba una media de resistencia final de 564,7, con una desviación estándar de 50,0; La media de resistencias finales en el grupo 2 era de 561,8 (DE= 42,9) y para el grupo 3 la media era 550,6 (DE= 36,0).

Para la Reactancia, en el grupo 1 X_c final era de 117,2 ($\sigma=32,0$), en el grupo 2 la media final era de 112,4 ($\sigma= 16,2$) y en el grupo 3 la media al final del tratamiento era de 111,3 ($\sigma=15,7$).

Esto supone que las no usuarias de anticonceptivos hormonales, apenas variaron su resistencia en el tejido adiposo (0,2 ohmios), no había variación en la resistencia tras doce meses de tratamiento con contraceptivos orales y en el caso del anillo vaginal la resistencia aumentaba en 0,9 ohmios, variación que carece de significación clínica.

El valor obtenido para la reactancia tras el periodo de observación apenas muestra modificaciones. En el grupo 1 de 0,1 ohmios, en el grupo 2 0,3 Ω y de 0,1 Ω en el grupo 3 lo cual tampoco presenta relevancia clínica.

Si nos detenemos en el análisis por pares del resto de las variables secundarias, veremos que en el caso del IMC del grupo de las mujeres que no utilizaron

anticonceptivos hormonales, la variación tras un año es de -0,19, con una desviación típica de 0,4, IC 95 % (-0,14, 0,11) lo cual supondría un leve descenso del IMC sin significación estadística. El IMC apenas experimenta variaciones tras doce meses de utilización de contracepción hormonal oral (- 0,092, DE= 0,50, IC de 95 % (-0,24-0,56) y en el grupo 3 la variación media del IMC al concluir el estudio era de -0,12 (DE= 0,3697 (IC 95 % , -0,121- 0,95) , lo cual supondría un leve aumento no significativo estadísticamente tanto para las usuarias del píldora como de anillo o parche transdérmico.

Los cambios producidos en el perfil lipídico tras doce meses de tratamiento con etinilestradiol y drospirenona se traducen en una disminución clínicamente no significativa de los niveles de LDL con una media final de 90,2 (variación media de 1,696 con DE= 3,18 (IC al 95% (0,75- 2,64) p=0,001 ; estadísticamente significativo). En el grupo 3 la variación media es de 1,27 con una desviación estándar de 4,322 (IC al 95% de 0,008-5,546) p= 0,049 y en las mujeres que no utilizaron contracepción hormonal tampoco se encontraron grandes variaciones en el perfil LDL tras doce meses (-0,157).

Para el resto de los parámetros lipídicos en el grupo 1 la variación media de colesterol fue de 2,265 (DE= 7,88, IC 95 % (0,017-4,45); p= 0,048) lo cual supondría una disminución leve carente de repercusión pero que estadísticamente sí es significativa, y un tenue descenso para los niveles de colesterol final de 0,848 para el grupo 2 (DE 3,85, IC 95 % -0,298,1,99), p =0,002) y 1,979 g/dl para el tercer grupo (DE = 4,136 , IC 95% , (0,55-2,29, p = 0,002) sin que ello suponga una variación clínica relevante.

En el caso de los triglicéridos curiosamente las mujeres del grupo control aumentaron en 1,54 g/dl su nivel en sangre (DT 4,35, IC 95 % (-2,77—0,324) p=0,014, el grupo 2 experimentó una disminución de 2 g/dl del nivel medio de colesterol tras 12 meses de tratamiento con EE /drospirenona (DE 3,69, IC 95 % (0,92-3,11) p= 0,001) y el descenso del nivel de triglicéridos plasmáticos en usuarias de anillo vaginal tras un año de utilización fue de 1,4 g /dl (DE 2,95 ; IC 95% 0,55-2,29) p=0,002 .

El porcentaje de grasa corporal no varía clínicamente en los grupos estudiados tras la intervención. Se produce un mínimo aumento del porcentaje en el grupo 2 de 0,065 % al finalizar el estudio.

CAPÍTULO 7 DISCUSIÓN

Este estudio muestra la modificación en la bioimpedancia (resistencia y reactancia) observada tras el uso de anticonceptivos hormonales orales y transdérmicos frente a mujeres no usuarias de anticoncepción hormonal durante un año. La finalidad era intentar averiguar si antes de experimentar una variación ponderal significativa, el uso de contraceptivos hormonales, ya fuera vía oral o transdérmica, introducía una variación en estos parámetros de bioimpedancia.

Hasta ahora todos los trabajos realizados iban encaminados a objetivar un posible incremento en el peso de la paciente tras el uso de formulaciones hormonales pero hasta la fecha no se ha realizado un estudio de las variaciones en la resistencia y reactancia del tejido adiposo corporal con dependencia o no del incremento del peso de la paciente.

Tras el análisis estadístico de las distintas variables de los grupos de estudio, podemos concluir que no existen variaciones significativas en cuanto a la resistencia y la reactancia, y, por tanto, el porcentaje de tejido adiposo corporal permanece prácticamente similar desde el comienzo al final en los tres grupos.

El IMC no se altera durante el período de observación en ninguno de los casos. La tenue mejoría en los parámetros observados en el perfil lipídico en los grupos 2 y 3 son congruentes con los resultados encontrados hasta la fecha en diversas evaluaciones.

El grupo control incrementa en 1,59 mg/dl el nivel medio de triacilglicéridos tras doce meses, sin que se determine la causa concreta, hecho que podría explicarse en transgresiones dietéticas y aumento de sedentarismo no admitidos por las pacientes, que en ningún caso suponen un cambio en los parámetros de normalidad.

La medición de las variables principales estudiadas, resistencia y reactancia, debe realizarse siguiendo de manera estricta las instrucciones elementales que se indican en los protocolos de toma de datos. El hecho de no poder llevar a cabo un control estricto de estos aspectos en las pacientes estudiadas puede suponer la primera limitación del estudio.

Incluso en condiciones ideales de medida, puesto que el período de investigación es largo, se presenta otra dificultad añadida, que el tiempo de que disponen las pacientes es suficiente como para quizá llevar a cabo cambios en los hábitos alimenticios y actividad física que pueden influir en las variables estudiadas.

A la vista de los resultados se puede concluir que al menos en este estudio el uso de anticonceptivos hormonales tanto orales como transdérmicos no introduce cambios en la composición del tejido adiposo corporal pero sí mejoría leve del perfil lipídico, lo cual presenta congruencia con lo ya observado hasta la fecha en otros estudios.

A pesar de que en el presente trabajo no se encuentran diferencias estadística o clínicamente significativas en la determinación de la variación de la bioimpedancia, ni tampoco en el IMC, no es posible hacer extensivo este hallazgo de manera universal. En la página 36 del manual de anticoncepción combinada de la SEC, se recoge al siguiente aseveración *“Si la mujer tiene miedo del aumento de peso podemos usar la drospirenona, ya que está demostrado que durante los primeros meses de uso no se produce un incremento de peso, aunque después todos los anticonceptivos se muestran iguales”*. Inmediatamente surge la siguiente pregunta: A qué efectos nos referimos si ni los estudios llevados a cabo hasta la fecha parecen ponerse de acuerdo en cuantificar el porcentaje de aumento de peso con el uso de contraceptivos hormonales e incluso si se produce este aumento o no. La ganancia ponderal que produce el preparado depot de medroxiprogesterona parece clara y aceptada por ser un hallazgo constante en la totalidad de los estudios llevados a cabo, pero no ocurre lo mismo con los contraceptivos hormonales combinados, sean orales, transdérmicos o transvaginales.

Sería interesante sin duda poder llevar a cabo estudios similares, quizá multicéntricos que incluyeran una mayor población muestral, incluyendo pacientes de otras razas que este estudio no contempla, puesto que hay trabajos que encuentran diferencias en la variación ponderal dependientes aparentemente de la raza de la mujer estudiada. El estudio neurohormonal del metabolismo energético y del tejido adiposo en concreto resulta sin duda de gran interés y puede tener una relación aún no bien conocida con la administración de hormonas exógenas.

En la introducción del presente trabajo queda reflejada la relación que hormonas como la leptina poseen con la fertilidad y cuya producción se lleva a cabo mayoritariamente en los adipocitos blancos. La mayoría de las pacientes no parece incrementar su peso, pero sería interesante conocer por qué motivo otras sí lo hacen, qué condicionantes biológicos actúan en estas pacientes.

Es interesante mencionar en este punto el estudio llevado a cabo por Gregorasczczuk en el Departamento de Fisiología y Toxicología de la Reproducción del instituto de zoología de Cracovia. El ensayo se llevó a cabo en porcinos y consistía en administrar dosis de leptina hasta lograr concentraciones suprafisiológicas (20 y 40 mg/ml) observando después los cambios a nivel de la esteroidogénesis en los folículos ováricos porcinos.

Las elevadas concentraciones de leptina hacían que se incrementaran los niveles de progesterona y la secreción de testosterona a través de expresiones crecientes de CYP11A1 y 17 b-HSD en tejido ovárico.

Los niveles de androstenodiona, testosterona y estradiol también estaban incrementados.

Es, probablemente a este nivel, donde diferentes estudios puedan encontrar una respuesta biológica que explique posibles alteraciones ponderales que no se producen de manera universal sino únicamente en determinadas pacientes.

Ello quizá podría permitir establecer conclusiones generalizadas a este respecto. Puede que algún día seamos capaces de asegurar que existe cierta predisposición biológica neurohormonal que hace que, en determinadas usuarias sí se experimente un aumento ponderal que en la mayoría no se objetiva.

CAPÍTULO 8 CONCLUSIONES

En el trabajo que nos ocupa no se encuentra modificación estadísticamente significativa en la variación de la resistencia en el tejido adiposo (0.2 ohmios) en el grupo de las mujeres no usuarias de anticonceptivos hormonales tras doce meses de estudio.

Las usuarias de anticonceptivos hormonales orales, concluidos los doce meses de tratamiento no presentan cambios en la resistencia del tejido adiposo.

En el grupo de las mujeres que utilizaron el anillo vaginal durante 12 ciclos la resistencia aumenta en 0.9 ohmios, variación que no presenta significación clínica ni estadística.

Los valores de la reactancia en el grupo control muestran una mínima variación de 0.1 ohmios al finalizar el estudio. El grupo que siguió tratamiento con ACO incrementa en 0.3 ohmios la reactancia y el grupo de usuarias de Nuvaring 0.1 ohmios. Ninguno de los tres incrementos cuenta con significación clínica o estadística.

En relación al análisis de las variables secundarias concluimos que en este trabajo disminuye el índice de masa corporal en el grupo control (variación mínima de - 0.19); este descenso se considera irrelevante sin encontrar significación estadística.

La media del IMC al inicio y final del estudio en los grupos 2 y 3 permanece sin cambios. Cuando el análisis contempla cuatro decimales se aprecia un aumento no significativo estadísticamente en los grupos 2 y 3 de 0.092 y 0.3697 respectivamente.

El perfil de lípidos tras doce meses de tratamiento con etinilestradiol y drospirenona se traducen en una disminución irrelevante clínicamente pero sí estadísticamente de la fracción LDL de colesterol.

En el grupo 3 se produce también una disminución de los niveles de LDL colesterol en sangre con significación estadística al concluir el tratamiento.

En principio no se encuentra justificación para el aumento del nivel de LDL y triacilglicéridos y la disminución de la concentración de colesterol sérico en el grupo control.

La variable colesterol se encuentra disminuida en niveles no representativos clínicamente pero con significación estadística en los tres grupos.

El nivel de triacilglicéridos aumenta no significativamente en el grupo control y disminuye ligeramente en los grupos que reciben tratamiento anticonceptivo hormonal oral y transdérmico o transvaginal con significación estadística.

No se encuentra correlación entre la modificación del perfil lipídico y la edad de la paciente.

Puede considerarse que el porcentaje de grasa corporal no experimenta variación durante el período de estudio (el mínimo aumento en un 0.065 % del grupo dos carece de valor).

En definitiva, las variables principales objeto de estudio experimentan mínimas variaciones carentes de significación estadística y sin valor a clínico, haciendo por tanto que el porcentaje de grasa corporal tampoco varíe en los grupos durante el estudio. Se acepta, por tanto la hipótesis nula de la no diferencia en las variables principales de estudio que son la resistencia y la reactancia de la grasa corporal.

La mejoría del perfil lipídico (descenso de la fracción LDL, colesterol y triglicéridos) es esperada, compatible y congruente con los hallazgos encontrados en otros grupos de estudio.

En nuestro estudio no se incrementan los valores de la Resistencia y Reactancia del tejido adiposo corporal y mejora el perfil lipídico tras la administración hormonal con escasa diferencia entre la vía oral y transdérmica.

Glosario

DMO: densidad mineral ósea.

ACO: anticonceptivos orales.

AO: anticonceptivos orales.

EIP: enfermedad inflamatoria pélvica.

DMPA: medroxiprogesterona depot.

EE : etinilestradiol

DEXA: absorciometría con rayos X de doble energía.

PGC: porcentaje de grasa corporal.

DE : desviación estándar.

LNG: Levonorgestrel.

mm Hg: milímetros de mercurio.

p : probabilidad de error α .

mEq: miliequivalentes.

°C : grados centígrados

R: resistencia

Xc: reactancia

Ω : ohmios

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002; 3:211-24.
2. Coll Capdevila C. Gestágenos. En: Pérez Campos E, coordinador. Anticoncepción hormonal combinada. Consenso de un grupo de expertos. Barcelona: Doctoractive S.L; 2008. 27-36.
3. Sánchez Borrego, R. La importancia de la elección del gestágeno. En: TSH: Nuevos datos, nuevas estrategias: X Congreso Nacional de la AEEM y Sección de Menopausia de la SEGO. Barcelona: Schering España, S.A; 2008. 39-41.
4. Speroff L, Fritz MA. Anticoncepción oral. En: De la Fuente Ruiz J, editor. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad.* 2ª ed. Orense: Wolters Kluwer Health España, S.A; 2006. 861-942.
5. Coll Capdevila C. Nuevas moléculas y nuevas vías de administración. En Coll Capdevila C, Lete Lasa I, editores. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L; 2005. 21-55.
6. Espinós JJ. Anticoncepción hormonal oral. En: Calaf Alsina J, coordinador. *Manual básico de anticoncepción.* 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A; 2005. 91-113.
7. Speroff L, Fritz MA. Tratamiento hormonal postmenopáusico. En: De la Fuente Ruiz J, editor. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad.* 2ª ed. Orense: Wolters Kluwer Health España, S.A; 2006. 689-778.
8. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. *Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia.* Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y

Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.

9. Speroff L, Fritz MA. Hirsutismo. En: De la Fuente Ruiz J, editor.

Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 2ª ed. Orense: Wolters

Kluwer Health España, S.A; 2006. 499-530. Clases de Residentes 2009 Gestágenos: Clasificación y uso clínico.

Tatiana B. Guerrero Sáez / José Luis Gallo Vallejo - 27 –

10. Speroff L, Fritz MA. Amenorrea. En: De la Fuente Ruiz J, editor.

Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 2ª ed. Orense: Wolters

Kluwer Health España, S.A; 2006. 401-63

11. Schillings WJ, McClamrock HD. Amenorrea. En: Rinehart RD, editor.

Ginecología de Novak. 14ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, S.A.,

:Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1073-108

12. Heuvel MW, Bragt 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.

13. What women want: internacional survey of birth control methods. What do American women want? Pharmacia Corporation 2000.

14. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16:469-75.

15. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuses of oral contraceptives: risk indicators for poor pill-taking and discontinuations. *Contraception*. 1995;51:283-8.

16. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002;100:585-93.

17. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:233-42.

18. Heuvel MW, Bragt 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.

19. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod.* 2001;16:469-75.

20. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuses of oral contraceptives: risk indicators for poor pill-taking and discontinuations. *Contraception.* 1995;51:283-8.

21. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol.* 2002;100:585-93.

22. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:233-42.

23. Bengtson A, Kwok C, Salata RA, Byamugisha J, Chipato T, Rwambuya S, Moyo P, Morrison CS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Apr 8.

24. Kamerow D.
Science trumps politics on emergency contraception. *BMJ.* 2013 Apr 9;346:f2217.
doi: 10.1136/bmj.f2217.

25. Daye D, Keller B, Conant EF, Chen J, Schnall MD, Maidment AD, Kontos D. Mammographic parenchymal patterns as an imaging marker of endogenous

hormonal exposure: a preliminary study in a high-risk population. Acad Radiol. 2013 May;20(5):635-46.

26. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-Related Venous Thromboembolism in a Pediatric Institution. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Apr 5.

27. Christin-Maitre S. Did you know that contraception might avoid some maternal deaths? Gynecol Obstet Fertil. 2013 Apr 5

28. Arnal JF, Gourdy P, Lenfant F. In vivo dissection of the estrogen receptor alpha: Uncoupling of its physiological effects and medical perspectives. Ann Endocrinol (Paris). 2013 Apr 5.

29. Hubacher D, Masaba R, Manduku CK, Veena V. Uptake of the levonorgestrel intrauterine system among recent postpartum women in Kenya: factors associated with decision-making. Contraception. 2013 Mar 13.

30. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Drug safety evaluation of desogestrel. Expert Opin Drug Saf. 2013 Apr 8.

31. Yogalingam K, Kelleher C, Bourke A, Boduszek D, McGee H, Morgan K. Experiences of crisis pregnancy among Irish and non-Irish adults living in Ireland: findings from the Irish Contraception and Crisis Pregnancy Survey 2010 (ICCP-2010). Ir J Med Sci. 2013 Apr 5.

32. Weisberg E, Bateson D, Knox S, Haas M, Viney R, Fiebig D. Do women and providers value the same features of contraceptive products? Results of a best-worst stated preference experiment. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013 Apr 4

33. Paravani A, Orgocka A. Contraceptive social marketing in Albania - The NESMARK story. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013 Apr 4.

34. Barad DH, Kim A, Kubba H, Weghofer A, Gleicher N. Does hormonal contraception prior to in vitro fertilization (IVF) negatively affect oocyte yields? - A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Apr 4;11(1):28.

35. Asante A, Leonard PH, Weaver AL, Goode EL, Jensen JR, Stewart EA, Coddington CC. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. *Fertil Steril*. 2013 Mar 4.

36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: repeat births among teens - United States, 2007-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Apr 5;62:249-55.

37. Weisberg E, Bateson D, Knox S, Haas M, Viney R, Fiebig D. Do women and providers value the same features of contraceptive products? Results of a best-worst stated preference experiment. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013 Apr 4

38. Grosset C, Peters S, Peron F, Figuéra J, Navarro C. Contraceptive effect and potential side-effects of deslorelin acetate implants in rats (*Rattus norvegicus*): preliminary observations. *Can J Vet Res*. 2012 Jul;76(3):209-

39. Steenland MW, Zapata LB, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. Appropriate follow up to detect potential adverse events after initiation of select contraceptive methods: a systematic review. Steenland MW, Zapata LB, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. *Contraception*. 2012 Nov 21.

40. Weight and body fat changes in postpartum depot-medroxyprogesterone acetate users. Nyirati CM, Habash DL, Shaffer LE. *Contraception*. 2012 Nov 21.

41. Nault AM, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Validity of perceived weight gain in women using long-acting reversible contraception and depot medroxyprogesterone acetate.

Am J Obstet Gynecol. 2013 Jan;208(1):48.e1-8.

42. Warholm L, Petersen KR, Ravn P.

Combined oral contraceptives' influence on weight, body composition, height, and bone mineral density in girls younger than 18 years: a systematic review.

Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):245-53.

43. Al-Shaikh GK, Mayet AY, Alshaikh MK, Hamad AF, Mahmoud MA, Aljadhey HS.

Knowledge on adherence and safety of the oral contraceptive pill in Saudi women.

Saudi Med J. 2012 Jun;33(6):665-70.

44. Debski R, Kotarski J, Paszkowski T, Pawelczyk L, Poreba R, Skrzypulec-Plinta V, Tomaszewski J.

Oral combined hormonal contraception containing nomegestrol acetate and 17beta-estradiol--the statement of Polish Gynecological Society Experts Group.

Ginekol Pol. 2012 Apr;83(4):316-8. Polish.

45. Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney P, Verhoeven C.

Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial.

Obstet Gynecol. 2012 May;119(5):989-99.

46. Dal'Ava N, Bahamondes L, Bahamondes MV, de Oliveira Santos A, Monteiro I.

Body weight and composition in users of levonorgestrel-releasing intrauterine system.

Contraception. 2012 Oct;86(4):350-3.

47. Chen J, Wang XJ, Liang Y, Jin Q. Clinic observation of a levonorgestrel-releasing intrauterine system inserted immediately after artificial abortion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011 Dec 6;91(45):3176-8.
48. Clinical practice: Contraception in adolescents. Verhaeghe J. *Eur J Pediatr*. 2012 Jun;171(6):895-9. doi: 10.1007/s00431-012-1676-x. Epub 2012 Feb 9. Review.
49. Gordon CM, Pitts SA. Approach to the adolescent requesting contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):9-15. doi: 10.1210/jc.2011-1780
50. Camain JY, Renteria SC, von Elm E. Weight gain and progestin-only contraceptives: more concern than evidence. *Rev Med Suisse*. 2011 Oct 26;7(314):2090-2, 2094-5.
51. Küçük M, Aksu H, Sezer SD. Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Apr;28(4):282-5
52. Whalen KL, Rose R. Estradiol valerate/dienogest: a novel oral contraceptive. *Ann Pharmacother*. 2011 Oct;45(10):1256-61
53. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD003987.
54. Bahamondes L, Pinho F, de Melo NR, Oliveira E, Bahamondes MV. Associated factors with discontinuation use of combined oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011 Jun;33(6):303-9.

55. Oral contraceptives risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Aug;11(8):1197-207.
56. (Burkman RT. The transdermal contraceptive patch: a new approach to hormonal contraception. *Int J Fertil Womens Med.* 2002 Mar-Apr;47(2):69-76. Review.
57. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003552 Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD003552
58. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:329.e1-329.e8.
59. Combination contraceptives:efectos on weight. *Cochrane Dtase Syst Rev.* 2011 Sep 7;9:CD 003987.
60. M.M. Lech y L. Ostrowska. *The European Journal of Contracepción and Reproductive Health Care*, marzo 2005; 10(1):59-65.
61. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7).
62. Abbey B. Et al. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use.; *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:329.
63. .O'Connel KJ, Osobrne LM, Wsthoff. Measured and reported weight change por women using a viginal contraceptive ring vs a low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72:323-7.
64. Frans JME Roumen. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing® *Ther Clin Risk Manag.* 2008 April; 4(2): 441–451.

65. Brucker C, Kark U y Merkle E. Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring. Nuvaring ®: results of clinical experience in Germany. *Eur J contraception Reproduction Health Care*. 2008 Mar; 13(1): 31-8.
66. Sitruk –Ware R y Nath en la Universidad de Rockefeller, en Nueva York. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disor*.2011 Jun;12(2):63-75.
67. Halperin IJ et al. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):191-201
68. Mohamed AM et al. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenona). *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Aug; 114(2): 145-8.
69. Guazzelli C A F, Barreiros F A, Torloni M R and Barbieri M . Effects of extended regimens of the contraceptive vaginal ring on carbohydrate metabolism *Contraception* 85(3): 253-256, 2012 .
70. Grodnitskaya, EE, Grigoryan OR, Klinyshkova EV, Andreeva EN, Melnichenko GA, Dedov II. Effect on carbohydrate metabolism and analysis of acceptability (menstrual cycle control) of extended regimens of the vaginally inserted hormonal-releasing system “Nuvaring” as compared with the Estandar 21/7 regimen in reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Sep ; 26(9):663-8.
71. Cagnacci A et al. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception*. 2009 Jul; 80 (1):34-9).
72. Sitruk-Ware R et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun ; 92 (6) :2074-9.

73. Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Orden B, et al. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception*. 2007 Nov; 76 (5) : 348-56.

74. Croxatto HB y Brache V Feasibility study of Nestorone-Ethinylestradiol vaginal contraceptive ring for emergency contraception. *Contraception*. 2006 Jan; 73 (1):46-52

75. Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, Torloni MR, Bariberi M, Araujo FF. Extended regimens of the comined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol : effects on lipid metabolism. *Contracepción*. 2011 Aug: 87 (2): 155-9. Epub 2010 Dec 23.

76. Guazzelli C A F, Barreiros F A, Barbosa R, Torloni M R and Barbieri M Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral contraceptives: Effects on lipid metabolism. *Contraception* 85(4): 389-393, Apr 2012

77. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the comined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2007 Jun; 75 (6):420-9. Epub 2007 Mar 26.

78. Brache V, Faundes A. Contraceptive vaginal ring : a review. *Contraception*. 2012 Nov : 82(5):418-27. Epub 2010 May 20.

79. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Chulz KF. Swing match and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar

80. Adrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, Gómez MA, Gemzell- Danielson K, Urdl W, Darskov B, Efficacy, acceptability and tolerability of the comined contraceptive ring, Nuvaring, compared with on oral contraceptive containing 30 microgramos of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenona. *Contraception*. 2006 Dec; 74 (6):451-7.

81. . Gilliam ML et al. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared with the pill among students: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar; 115 (3):503-10

82. Schafer JE et al. Acceptability and satisfaction using Quick Satr with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006 May;73(5):488-92.
83. Lete Lasa I., Sánchez Borrego R., Haya Palazuelos J. Estudio de eficacia y tolerabilidad del anillo vaginal (NuvaRing®) en anticoncepción (ETN@) *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49:695-700. - vol.49 núm 12.
84. Frans JME Roumen y Daniel Mishell Jr. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* en 2012.
85. Manzoli L. et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2012 Mar 1;35 (3):191-205.
86. Hoffer E, Meador C, Simpson D. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969;27:531-4.
87. Nyboer E. Electrorheometric properties of tissues and fluids. *Ann NY Acad Sci*. 1970;170:410-20.
88. Thomasset A. Bioelectrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Medical*. 1962;207:107-18.
89. Kushner R, Schoeller D. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:417-24.
90. Lukaski HC, Bolonchuck WW. Theory and validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. En: *In vivo body composition Studies*.
91. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Richard C. Fat free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001;17:534-41.
92. Van der Jagt DJ, Huang YS, Chuang LT, Bonnett C, Glew RH. Phase angle and n-3 polyunsaturated fatty acids in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2002;87:252-4.
93. Slinde F, Bark A, Jansson J, Rossander-Hulthen L. Bioelectrical impedance variation in healthy subjects during 12 in the supine position. *Clin Nutr*. 2003;22:153-7.

94. Spence J, Baliga R, Nyboer J, Seftik J, Fleischmann L. Changes during hemodiálisis in total body water cardiac output and chest fluids as detected by bioelectrical impedance analysis. *Transactions Am Society Artif Inter Organs*. 1979;25:51-5.
95. Bolot JF, Fournier G, Bertoye A, Lenior J, Jenin P, Thomasset A. Determination of lean body mass by the electrical impedance analysis. *Nouvelle Press Medicale*. 1977;6:2249-51.
96. Jenin P, Lenoir J, Rouillet C, Thomasset AL, Ducrot H. Determination of body fluid compartments by electrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med*. 1975;46:152-5.
97. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41:810-7.
98. Deurenberg P, Smit HE, Kusters CS. Is the bioelectrical impedance method suitable for epidemiological field studies? *Eur J Clin Nutr*. 1989;43:647-54.
99. Deurenberg P, Van der Kooy K, Paling A, Withagen P. Assessment of body composition in 8-11 year old children by bioelectrical impedance. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43:623-9.
100. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:16-23.
101. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:524S-32S.
102. Berneis K, Keller U. Bioelectrical impedance analysis during acute changes of extracellular osmolality in man. *Clin Nutr*. 2000;19:361-6.
103. Slinde F, Rossander-Hulthén L. Bioelectrical impedance: effect of 3 identical meals on diurnal impedance variation and calculation of body composition. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:474-8.

104. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1596-609.
105. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition,* 2001;17:248-53.
106. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:331-40.
107. Alvero-Cruz JR, Carnero EA, Fernández García, Barrera Expósito J, Sardinha LB. A prediction equation of fat mass in Spanish Adolescents. *Obesity Reviews.* 2010;11:216.
108. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986;60:1327-32.
109. Tagliabue A, Andreoli A, Comelli M, Bertoli S, Testolin G, Oriani G, et al. Prediction of lean body mass from multifrequency segmental impedance: influence of adiposity. *Acta Diabetol.* 2001;38:93-7.
110. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Int J Sports Med.* 2002;23:361-6.
111. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG. Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int.* 1997;52:1617-21.
112. Dumler F, Kilates C. Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis. *J Ren Nutr.* 2000;10:116-24.

113. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition*. 2003;19:422-6.
114. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, Chumlea WC, Knox TA, Kotler DP, et al. Bio-electrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition*. 1999;15:874-80.
115. Hannan WJ, Cowen SJ, Fearon KC, Plester CE, Falconer JS, Richardson RA. Evaluation of multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86:479-85.
116. Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med*. 1996;24:1824-8.
117. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KC, De Beau A. Comparison of bio-impedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci (Lond)*. 1995;89:651-8.
118. Cole KS. Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J Chem Phys*. 1941;9:341-51.
119. Scharfetter H, Monif M, László Z, Lambauer T, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. *Kidney Int*. 1997;51:1078-87.
120. Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL. Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol*. 1994;77:98-112.
121. Bracco D, Thiébaud D, Chioléro RL, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol*. 1996;81:2580-7.

122. Tagliabue A, Andreoli A, Comelli M, Bertoli S, Testolin G, Oriani G, et al. Prediction of lean body mass from multifrequency segmental impedance: influence of adiposity. *Acta Diabetol.* 2001;38:93-7.
123. LaForgia J, Gunn S, Withers RT. Body composition: validity of segmental bioelectrical impedance analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17:586-91.
124. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition.* 2009;25:25-32.
125. Ishiguro N, Kanehisa H, Miyatani M, Masuo Y, Fukunaga T. Applicability of segmental bioelectrical impedance analysis for predicting trunk skeletal muscle volume. *J Appl Physiol.* 2006;100:572-8.
126. Lorenzo AD, Andreoli A. Segmental bioelectrical impedance analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:551-5.
127. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition.* 2002;18:153-67.
128. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr.* 1992;112:199-209.
129. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1996;22:76-8.
130. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int.* 1994;46:534-9.
131. Pietrobelli A, Heymsfield SB. Establishing body composition in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:884-92.

132. Ward LC, Heitmann BL, Craig P, Stroud D, Azinge EC, Jebb S, et al. Association between ethnicity, body mass index, and bioelectrical impedance. Implications for the population specificity of prediction equations. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:199-202.

133. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:423S-27S.

134. Caton JR, Mole PA, Adams WC, Heustis DS. Body composition analysis by bioelectrical impedance: effect of skin temperature. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20:489-91.

135. Heitmann B. Impedance: a valid method in assessment of body composition. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:228-40.

136. Evans WD, McClagish H, Trudgett C. Factors affecting the in vivo precision of bioelectrical impedance analysis. *Appl Radiat Isot.* 1998;49:485-7.

137. Brenner B. Prophylaxis of travel-related thrombosis in women. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 3: S26-9. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC,

138. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2010 Nov 6.

139. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Greentop guideline. No 40. July 2010. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception.

140. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006; 367 (9513): 832-8.

141. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Part of the NHS Quality Improvement Scotland. Guideline number 122: Prevention and management of venous thromboembolism. A National Clinical Guideline. December 201