



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2019-20)

**Trabajo Fin de Grado**

**Relación entre el consumo de  
anticonceptivos orales y el riesgo de  
desarrollar tromboembolismo venoso**

(Revisión bibliográfica sistemática)

Estudiante: Estefanía Álvarez Puertas

Tutora: D<sup>a</sup>. María José Aragón Cabeza

Mayo, 2020

## Índice

Resumen y Palabras Clave .....	2
Abstract and Keywords:.....	3
Introducción .....	4
Objetivos.....	14
Metodología.....	15
Resultados.....	20
Discusión .....	31
Limitaciones.....	34
Conclusiones .....	35
Bibliografía.....	36
Anexo 1 .....	43
Anexo 2 .....	44
Anexo 3 .....	45
Anexo 4 .....	46
Anexo 5 .....	47
Anexo 6 .....	48

## Resumen

**Introducción:** Actualmente, los anticonceptivos hormonales son uno de los métodos anticonceptivos más utilizados por la mujeres. Desde su introducción en el mercado, la píldora anticonceptiva ha sufrido muchos cambios en su composición, reduciéndose las altas dosis de estrógeno e incorporándose nuevos componentes progestágenos. Además de su gran eficacia en la prevención de embarazos, los anticonceptivos orales pueden aportar beneficios no anticonceptivos. Sin embargo, no están exentos de efectos adversos. El tromboembolismo venoso, conjunto de alteraciones que abarcan tanto la trombosis venosa profunda como la embolia pulmonar, es uno de los efectos adversos más graves de los anticonceptivos orales. Aunque la incidencia de esta enfermedad es baja, su aumento en las mujeres usuarias de anticoncepción hormonal ha impulsado la investigación sobre el tema. El objetivo principal de esta revisión fue analizar la relación entre el consumo de diferentes anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diferentes bases de datos relacionando los anticonceptivos orales con los términos de la enfermedad tromboembólica venosa en mujeres en edad fértil. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 28 artículos para la revisión.

**Resultados y discusión:** Los estudios examinados reportaban un aumento del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso entre 2 a 7 veces en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, siendo los de segunda generación los que menor riesgo producen, y los de tercera y cuarta los que mayor. También se han identificado factores que acentúan este riesgo como son la trombofilia o el tabaquismo.

**Conclusiones:** Los anticonceptivos orales combinados aumentan el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en mujeres en edad fértil. El factor de riesgo independiente que asociado a los anticonceptivos orales aumenta aún más este riesgo es la trombofilia hereditaria.

## Palabras clave:

Anticonceptivos orales, Tromboembolismo venoso, Trombosis, Estrógenos, Progestágenos, Trombofilia

## Abstract

**Introduction:** Currently, hormonal contraceptives are one of the contraceptive methods most used by women. Since its introduction to the market, the contraceptive pill has undergone many changes in its composition, reducing high doses of estrogen and incorporating new progestin components. In addition to their great effectiveness in preventing pregnancy, oral contraceptives can provide non-contraceptive benefits. However, they are not without adverse effects. Venous thromboembolism, a group of disorders encompassing both deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is one of the most serious adverse effects of oral contraceptives. Although the incidence of this disease is low, its increase in female users of hormonal contraception has prompted research on the subject. The main objective of this review was to analyze the relationship between the consumption of different oral contraceptives and the risk of developing venous thromboembolism.

**Methodology:** An exhaustive bibliographic search was conducted in different databases relating oral contraceptives to the terms of venous thromboembolic disease in women of childbearing age. After applying the inclusion and exclusion criteria, 28 articles were selected for the review.

**Results and discussion:** The studies examined reported an increase in the risk of developing venous thromboembolism between 2 to 7 times in the users of combined oral contraceptives, with those of the second generation having the lowest risk, and those of the third and fourth having the highest risk. Factors that accentuate this risk have also been identified, such as thrombophilia or smoking.

**Conclusions:** Combined oral contraceptives increase the risk of developing venous thromboembolism in women of childbearing age. The independent risk factor associated with oral contraceptives further increases this risk is hereditary thrombophilia.

### Keywords:

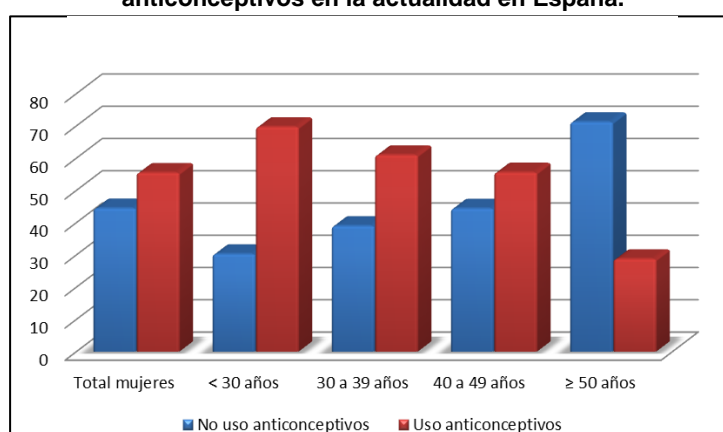
Oral contraceptives, Venous thromboembolism, Thrombosis, Estrogens, Progestogens, Thrombophilia

## Introducción

A día de hoy, los derechos sexuales y reproductivos están reconocidos como derechos humanos a nivel internacional. El Parlamento Europeo aprobó la Resolución 2001/2128 sobre salud sexual y reproductiva y los derechos de la misma, en la que realizó un conjunto de recomendaciones en materia de anticoncepción, embarazos no deseados y educación sexual<sup>1</sup>. En España, la Ley de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, recoge y regula estos derechos, garantizando la provisión de los medios necesarios para la planificación familiar, como es el acceso a anticonceptivos de última generación, cuya efectividad haya sido avalada científicamente, así como aportando la información y educación que asesoren a la toma de decisiones en este ámbito<sup>2</sup>.

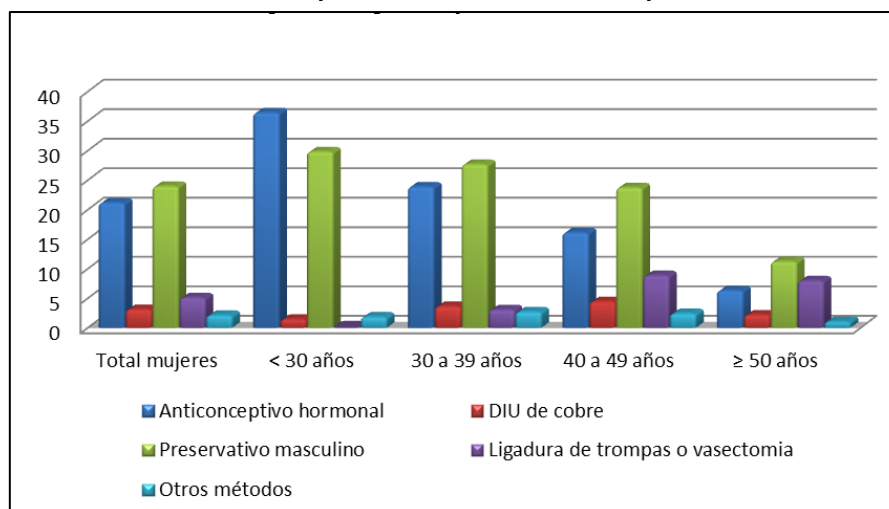
Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>3</sup> en abril del 2019, en España más de la mitad de mujeres (55,52%) utiliza algún método anticonceptivo. El uso de los mismos va disminuyendo a medida que aumenta la edad de las mujeres. A nivel general, el método anticonceptivo más utilizado es el preservativo masculino (23,98%), seguido por los anticonceptivos hormonales (21,17%). Sin embargo, para el grupo de mujeres de edad más joven (menos de 30 años), el método de elección preferido son los anticonceptivos hormonales (36,44%), de los cuales, el más conocido y utilizado en nuestros días, es la píldora anticonceptiva<sup>3</sup>. En el Gráfico 1 y Gráfico 2 se muestra el porcentaje de mujeres por grupos de edad según si utilizan o no métodos anticonceptivos en la actualidad y que tipo de anticonceptivo, realizados con los datos de la Tabla 1 (Anexo 1).

**Gráfico 1. Porcentaje de mujeres que usan o no métodos anticonceptivos en la actualidad en España.**



Fuente: Elaboración propia según los datos recogidos en el INE<sup>3</sup>

**Gráfico 2. Porcentaje de mujeres que utilizan los diferentes anticonceptivos en la actualidad en España.**

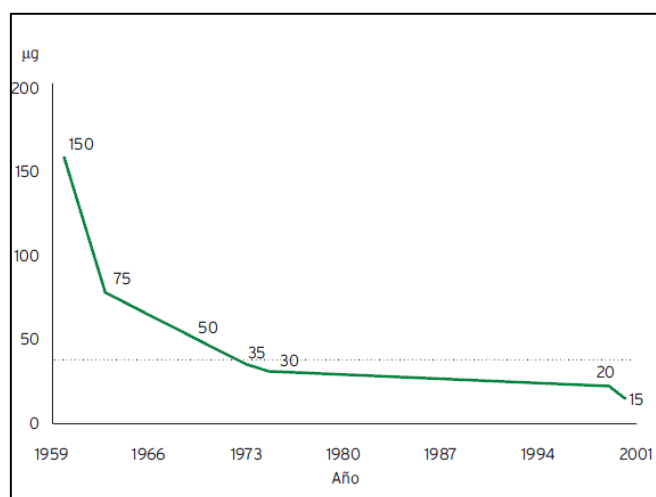


Fuente: Elaboración propia según los datos recogidos en el INE<sup>3</sup>

El nacimiento de la píldora se remonta a mediados del siglo XX, donde el profesor de química Russell Marker descubrió de forma fortuita un proceso químico que transformaba un grupo de esteroides vegetales en progesterona, la hormona sexual femenina presente en el ciclo menstrual, naciendo así la posibilidad de desarrollar una sustancia sintética que administrada por vía oral fuera capaz de interactuar en el ciclo de la ovulación y la fecundación. Gracias al apoyo de Margaret Sanger, quien consiguió financiación para continuar con las investigaciones, en 1955 se elaboró la primera píldora llamada Enovid<sup>®</sup>, basada en una combinación estro-progestínica compuesta por 150 µg mestranol y 10mg noretinodrel. La fase experimental tuvo lugar un año más tarde, y en 1957, Enovid<sup>®</sup> obtuvo el permiso para ser usado como fármaco para regular la menstruación, no como anticonceptivo. Tres años después, en 1960, ésta píldora recibe el permiso para ser dispensada y vendida como anticonceptivo oral en Estados Unidos revolucionando la vida de millones de mujeres. Desde entonces, los laboratorios farmacológicos han investigado y trabajado intensamente con el fin de encontrar preparados igual de eficaces pero con menos efectos adversos, mejorando su perfil metabólico y aumentando su seguridad, tolerancia y cumplimiento<sup>4,5</sup>.

Sin embargo, en la década de los setenta se observó un aumento del riesgo cardiovascular asociado a los anticonceptivos orales, específicamente se evidenció una relación directa entre una alta concentración de estrógenos y el riesgo de sufrir trombosis. Por esto, se han ido desarrollando nuevos anticonceptivos orales con menor contenido en etinilestradiol (el componente estrógeno), que disminuyen esta incidencia, y sintetizando nuevos progestágenos, aumentando la seguridad de los mismos<sup>4</sup>. En el Gráfico 3 se muestra como se ha reducido el riesgo de tromboembolismo a lo largo de los años al disminuir las dosis de estrógeno.

**Gráfico 3. Dosis de estrógeno y riesgo de tromboembolismo.**



Fuente: SEC<sup>5</sup>

A medida que han pasado los años se han ido presentando diferentes tipos de anticonceptivos hormonales, buscando siempre la mayor eficacia y los menores efectos adversos. En la actualidad, existen numerosos anticonceptivos hormonales con diversas vías de administración y diferente composición. Respecto a los anticonceptivos hormonales orales, pueden contener solo progestágeno o una combinación de progestágenos y estrógenos. Estos últimos se conocen como anticonceptivos orales combinados (AOC) y pueden clasificarse en función de la naturaleza de la progestina o, la más utilizada, por generaciones en función del tiempo de aparición en el mercado<sup>6,7</sup>:

- AOC de primera generación: fueron los primeros anticonceptivos en comercializarse en la década de los 60 y contenían 50 µg de etinilestradiol (EE).

- AOC de segunda generación: se introdujeron en los 70s. Contienen dosis más bajas de EE (20, 30 o 35 µg) y la progestina noretindrona y sus derivados, incluyendo el levonorgestrel.
- AOC de tercera generación: aparecieron en la década de los 80 y 90, contienen dosis de EE similares a los de segunda generación pero con las progestinas desogestrel y gestodeno. Estos anticonceptivos fueron desarrollados con el objetivo de minimizar los efectos androgénicos evitando el efecto adverso sobre el perfil lipídico, pero en 1995 se comunicó mayor número de episodios de tromboembolismo venoso respecto a los progestágenos de segunda generación<sup>8</sup>.
- AOC de cuarta generación: son los anticonceptivos más nuevos en el mercado (año 2000) que se introdujeron buscando efectos que mejorasen la tolerabilidad. Contienen igual dosis de EE que los dos anteriores y la progestina drospirenona. Muchos autores no los denominan como cuarta generación, manteniendo la clasificación sólo en tres generaciones.

Respecto a la naturaleza de los progestágenos utilizados en los anticonceptivos hormonales, pueden ser derivados de la testosterona, derivados de la progesterona o derivados de la espironolactona. En la Tabla 2 se recoge la clasificación por generaciones y por naturaleza de la progestágenos.

**Tabla 2. Clasificación de los progestágenos según su naturaleza y por generaciones.**

Origen	Precusores	Segunda generación	Tercera generación	Otros
Derivados de la testosterona	19-nortestosterona • Etisterona	13 metil gonanos • Noretindrona • Noretinodrel • Acetato Noretindrona • Linnestrol		
		13 etil gonanos • Norgestrel • Levonorgestrel	• Norgestimato • Gestodeno • Desogestrel	
Derivados de la progesterona	17-hidroprogesterona	• Acetato de Medroxiprogesterona • Acetato de Ciproterona • Acetato de Clormadinona		
Similares a la espironolactona				• Drospirenona
Otros				• Dianogest • Trimesgestona

Fuente: SEC<sup>7</sup>



Los anticonceptivos solo de progestágeno fueron desarrollados con el objetivo principal de evitar los efectos secundarios metabólicos y clínicos de los estrógenos. Son una opción para mujeres con alguna contraindicación para la toma de anticonceptivos con componente estrogénico, lactantes o por la comodidad de un método anticonceptivo de liberación a largo plazo. Estos anticonceptivos no producen privación hormonal por lo que el patrón de sangrado puede ser irregular y sin ciclo definido, lo que supone un rechazo o abandono de este método. Actualmente, los anticonceptivos solo con progesterona se encuentran comercializados en diferentes formas y vías de administración: oral (conocida como minipíldora), implantes subcutáneos, DIU e inyectables<sup>8</sup>.

Otro tipo de anticonceptivos hormonales que existen son los de anticonceptivos de emergencia. La anticoncepción de emergencia o anticoncepción poscoital, se define como el uso de medicación hormonal (método de Yuzpe de combinación hormonal o levonorgestrel) o un dispositivo intrauterino de cobre (DIU), horas después de haber mantenido una relación sexual sin protección, tras un fallo, el uso incorrecto de un anticonceptivo o cuando una mujer tiene relaciones sexuales en contra de su voluntad, para evitar el embarazo. Si bien la anticoncepción de emergencia es más efectiva dentro de las 24 horas poscoital, fijándose en un principio el límite en las 72 horas posteriores a la relación sexual, en la actualidad se ha demostrado su efectividad para prevenir el embarazo hasta 120 horas después<sup>9,10</sup>. En España, según una encuesta realizada por la Sociedad Española de Contracepción, 30% de las mujeres en edad fértil han tenido que recurrir a un anticonceptivo de emergencia en alguna ocasión, elevándose este porcentaje al 38% entre las mujeres de 25 a 34 años de edad<sup>11</sup>.

En conclusión, la píldora anticonceptiva ha supuesto una gran revolución para las mujeres, dándoles la posibilidad de decidir y gestionar sus embarazos, permitiendo su planificación familiar y ejercer libremente su sexualidad, separándola de la reproducción, y aportándoles gran avance social y desarrollo profesional. Además, también ha sido una revolución para la historia e industria farmacéutica, la que aún sigue investigando para desarrollar nuevos anticonceptivos.

El anticonceptivo oral combinado, cuyo mecanismo de acción es impedir la ovulación, es uno de los métodos anticonceptivos reversibles más seguros para evitar el embarazo. Su eficacia se mide mediante el índice de Pearl (número de embarazos que presentarían teóricamente 100 mujeres que usaran el mismo método anticonceptivo durante un año), el cual es de 0,3 en su uso perfecto (cumplimiento estricto de las tomas) a 8 en su uso habitual<sup>5,12</sup>. En la Tabla 3 (Anexo 2) se muestra el índice de Pearl de los diferentes métodos anticonceptivos. Por esta elevada efectividad y la facilidad de su uso, la píldora es el método anticonceptivo más usado por las mujeres jóvenes pero éste requiere una gran implicación por parte de las usuarias. La efectividad de los anticonceptivos orales combinados disminuye de su uso perfecto u óptimo al uso habitual que realizan las usuarias, condicionado por posibles fallos humanos en la utilización de estos, pero si además hay una falta grave de adherencia, la efectividad baja considerablemente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia terapéutica como el “grado en el que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de asistencia sanitaria”<sup>13</sup>. Este término incluye dos conceptos: cumplimiento de la dosis y persistencia en la duración del tratamiento prescrito<sup>14</sup>. Según la Sociedad Española de Contracepción, se entiende por adherencia al método anticonceptivo oral “la toma diaria de la píldora en el mismo horario y al conjunto de medidas que realiza la usuaria para la prevención de embarazos en caso de olvido o con la toma de tratamientos que interfieran con los anticonceptivos orales combinados”<sup>5</sup>. En el estudio realizado por *Caetano C. et al*<sup>15</sup>, en mujeres “millennials” (de 21 a 29 años) de diferentes países, se vio que el estilo de vida ocupado de éstas y el estrés afectaban a su memoria, teniendo un impacto negativo en las actividades de la vida diaria como recordar tomar la píldora. Dos de cada cinco mujeres habían olvidado tomar la píldora al menos una vez en el último mes. Estos datos disminuyen la efectividad de los anticonceptivos orales combinados y aumenta el número de embarazos no deseados, los cuales tienen unas tasas globales del 40%, terminando la mitad de estos en aborto<sup>16</sup>. Casi la mitad de estos embarazos no deseados ocurren como resultado del uso incorrecto de los anticonceptivos orales combinados<sup>15</sup>.

El estudio TANCO<sup>17</sup>, realizado en mujeres y ginecólogos alemanes, demostró la falta de información sobre los anticonceptivos combinados orales que tienen las mujeres usuarias de los mismos. La mayoría de las encuestadas no sabían cómo funcionaba la anticoncepción de la píldora, al contrario de lo que pensaban los ginecólogos que sobreestimaban este conocimiento en sus pacientes. Esta falta de información supone que las usuarias tengan menos conciencia de la importancia de una buena adherencia a la píldora y el conocimiento esencial para comprender que hacer en caso de error en la dosificación. Además, una buena educación de los diferentes anticonceptivos por parte de los ginecólogos permitiría elegir a las usuarias el mejor para cada una, aumentando así la adherencia y buen uso de los mismos.

En España, en el 2015, se publicó un informe en el que afirmaba que el 35% de los embarazos eran no deseados<sup>18</sup>. El principal motivo de incumplimiento anticonceptivo más frecuente expresado por las mujeres españolas es el olvido involuntario, siendo el 65-70% de las usuarias malas cumplidoras, porque olvidan o retrasan la toma de la píldora más de 1 vez al mes. Además, otro de los factores que afectan al cumplimiento anticonceptivo es la práctica de descansos en la toma de la píldora, frecuentemente ligada a falsos mitos, generando también un gran riesgo de embarazo no deseado<sup>13</sup>. Esta práctica está desaconsejada por la falta de evidencia científica y sólo se debe realizar por prescripción médica<sup>5</sup>.

Según un estudio en 2012<sup>19</sup>, en España el 49,5% de las mujeres abandonan los anticonceptivos combinados orales en los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento. Entre los motivos más frecuentes de abandono destacaron la aparición de efectos secundarios (sobre todo cambio de peso) y la falta de adherencia. Esto pone de manifiesto de nuevo la falta de información que reciben las usuarias de anticonceptivos.

La mayoría de las mujeres que utilizan anticoncepción lo hacen exclusivamente para evitar la gestación, desconociendo que además de su gran eficacia, los anticonceptivos de estrógenos y progestágenos aportan beneficios no anticonceptivos para la salud de la mujer, como son la regulación del ciclo menstrual, disminución del riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer (de ovario, endometrio, mama...) y protección contra el embarazo ectópico, entre otros<sup>5,9,12</sup>. Los

efectos beneficiosos de los anticonceptivos para la salud de la mujer se recogen en la Tabla 4 (Anexo 3).

Los efectos adversos o secundarios que generan los anticonceptivos orales hoy en día son bajos debido al desarrollo de formulaciones cada vez más seguras, pero dependen del componente hormonal y su dosis, y pueden dividirse en menores y mayores, Tabla 5 (Anexo 4).

Dentro de los efectos adversos leves o menores, que son los más frecuentes, pueden aparecer: náuseas, mastalgias transitorias, aumento de peso, cefaleas, mareos y/o manchados irregulares (Spotting)<sup>7,9</sup>. Sin embargo, los más preocupantes debido por su gravedad, aunque sean menos frecuentes, son los efectos adversos mayores. Estos son los relacionados con enfermedad cardiovascular, ya que los anticonceptivos hormonales tienen una acción directa sobre la fisiología de la hemostasia y los lípidos plasmáticos, debido a la presencia de receptores de estrógeno y progesterona en todas las capas constituyentes de los vasos sanguíneos<sup>20</sup>. Entre los riesgos cardiovasculares, el que genera más controversia y está siendo más estudiado desde el descubrimiento de la píldora es el riesgo de tromboembolismo venoso, que a pesar de ser una reacción adversa poco frecuente, es muy grave pudiendo ser mortal (1-2% de los casos)<sup>8</sup>.

El término trombosis se refiere a la formación de una masa anormal de componentes sanguíneos (coágulo sanguíneo o trombo) dentro del sistema vascular. El proceso de trombosis involucra diversos factores que predisponen a un individuo a sufrir de una oclusión trombótica, que fueron descritos por Virchow desde el siglo XIX y que se conocen hasta la fecha como "Tríada de Virchow". Estos factores implican: lesión endotelial, estasis o alteración del flujo sanguíneo y un estado de hipercoagulación de la sangre<sup>21</sup>. La enfermedad tromboembólica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) es un conjunto de alteraciones que abarcan la trombosis venosa profunda (TVP), formación de un coágulo de sangre en una vena profunda; y la embolia pulmonar (EP) o tromboembolismo pulmonar (TEP), cuando el coágulo de sangre se desprende y pasa a la vasculatura pulmonar<sup>6,22</sup>. Las causas de esta enfermedad son la interacción de factores genéticos, ambientales y adquiridos, recogidas en la Tabla 6 (Anexo 5). Entre los factores de riesgo adquiridos pueden asociarse a enfermedades o cirugías, medicamentos y/o

comportamientos. El cáncer es el factor de riesgo más fuerte, aumentando el riesgo de trombosis más de 50 veces en los primeros seis meses después del diagnóstico. También se observan riesgos muy altos en cirugía, en particular en la cirugía ortopédica y en la neurocirugía. Los factores genéticos, como las deficiencias de los anticoagulantes naturales proteína C, proteína S, antitrombina y factor V Leiden, son otros de los factores que más aumentan el riesgo de padecer TEV. Otros factores de riesgo son la edad (el riesgo aumenta con los años), la obesidad y los anticonceptivos hormonales<sup>23</sup>.

La incidencia de TEV en mujeres en edad fértil es de 1-5/10.000 mujeres al año, multiplicándose por diez con el uso de AOC (10-15/10.000 mujeres al año). A pesar de este gran aumento del riesgo, éste es mayor durante el embarazo (5-20/10.000 mujeres por año) y en el postparto (40-65/10.000 mujeres por año)<sup>6</sup>. Esta asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el TEV se evidenció por primera vez en 1961. Las primeras investigaciones a finales de los 60 han demostrado una relación entre dichos anticonceptivos, más concretamente con el componente estrógeno, y el riesgo de padecer TEV<sup>24</sup>. El etinilestradiol induce cambios significativos en el sistema de coagulación, produciendo un aumento en la generación de trombina y de los factores de coagulación (fibrinógeno y factores VII, VIII, IX, X, XII y XIII), además de reduciendo los inhibidores de coagulación naturales (proteína S y antitrombina), lo que produce un efecto procoagulante leve<sup>25</sup>. Debido a este descubrimiento, se fueron investigando y desarrollando nuevos anticonceptivos orales con menor componente estrogénico y diferentes componentes progestágenos.

En la actualidad, un gran porcentaje de mujeres utilizan anticonceptivos hormonales. A pesar de esto, existe una gran falta de información sobre ellos que repercute en el buen uso y cumplimiento de los mismos, disminuyendo así su eficacia. Además, la mayoría de las mujeres desconoce cuál es el mecanismo de acción de la anticoncepción hormonal y sus posibles efectos adversos y/o beneficiosos. Uno de los efectos adversos más graves para la salud que pueden generar los anticonceptivos hormonales es el tromboembolismo venoso. Aunque los datos actuales confirman que este riesgo es bajo, existen diferencias entre las distintas

combinaciones de anticonceptivos hormonales orales y los factores de riesgos propios de cada mujer.

Por esto, es importante que se realice una buena educación para la salud sobre los métodos anticonceptivos por parte de los profesionales sanitarios, en especial por parte de la Enfermería, por su labor en diferentes etapas y ámbitos de la sociedad (colegios, institutos, centro de salud, matronas...), dando información detallada sobre los diferentes métodos que existen, las indicaciones de los mismos y el modo de empleo. Además, se debe realizar una anamnesis completa a cada mujer para poder proporcionarle un asesoramiento anticonceptivo personalizado en que se tenga en cuenta sus necesidades, estilo de vida y, sobre todo, los factores de riesgo que puedan comprometer su salud, considerando los Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud<sup>26</sup> y otras directrices internacionales basadas en la evidencia como los Criterios de elección del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>27</sup>.

## Objetivos

Objetivo general:

- Analizar la relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en mujeres en edad fértil.

Objetivos específicos:

- Determinar si la dosis de estrógeno influye en el riesgo de TEV.
- Evaluar el efecto que tienen los diferentes tipos de progestágenos de los anticonceptivos orales en la aparición de TEV.
- Identificar los principales factores de riesgo independientes adicionales para el desarrollo de TEV.

## Metodología

Para la elaboración de este trabajo se realizó una revisión sistemática sobre el tema. Se ha utilizado la estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación (Figura 1) con la cual se responde a los objetivos planteados y proporciona la base para la búsqueda de evidencias. La pregunta de investigación es la siguiente: *¿El consumo de anticonceptivos orales en mujeres en edad fértil aumenta el riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en comparación con aquellas que no los utilizan?*

**Figura 1. Estrategia PICO para esta revisión sistemática.**



*Fuente: Elaboración propia*

Una vez formulada la pregunta de investigación, se inicia la búsqueda de la evidencia disponible sobre el tema. Para ello, se reduce la pregunta a un lenguaje controlado (tesauros) mediante la biblioteca DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings). Los términos o palabras claves finalmente seleccionadas fueron los recogidos en la Tabla 7.

**Tabla 7. Tesauros DeCS y MeSH utilizados en la búsqueda bibliográfica.**

DeCS	MeSH
Anticonceptivos Orales	Oral Contraceptives
Trombosis	Thrombosis
Tromboembolismo	Thromboembolism

*Fuente: Elaboración propia*



La búsqueda bibliográfica se realizó durante los meses de febrero, marzo y abril del año 2020 en las bases de datos Pubmed, Scielo, Cochrane Library y Science Direct. Se realizaron dos búsquedas diferentes en dichas bases de datos con los tesauros MeSH descriptos anteriormente, utilizando el operador booleano AND para relacionar los términos. La primera búsqueda fue “*Oral Contraceptives AND Thrombosis*” y la segunda “*Oral Contraceptives AND Thromboembolism*”. Los primeros limitadores utilizados en las bases de datos como criterios de inclusión para la búsqueda fueron:

- Artículos con fecha de publicación dentro de los últimos 10 años (intervalo de búsqueda de 2010 a 2020).
- Acceso gratuito al texto completo.
- Sexo femenino
- Idioma: todos

Tras la búsqueda en las bases de datos con los limitadores iniciales, se obtuvieron un total de 841 artículos. De estos, se realizó la primera selección mediante la lectura y análisis del título y resumen, obteniéndose 71 artículos. La segunda selección se realizó mediante la lectura del texto completo de estos 71 artículos. En esta lectura se analizó que dichos artículos cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

o Criterios de inclusión:

- Artículos cuya población de estudio sean mujeres en edad fértil.
- Artículos que relacionen los anticonceptivos orales con alguna de las manifestaciones del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar).
- Artículos que relacionen los anticonceptivos orales con otros factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso (trombofilia, tabaquismo, obesidad...).
- Tipo de estudio: estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales o revisiones sistemáticas.

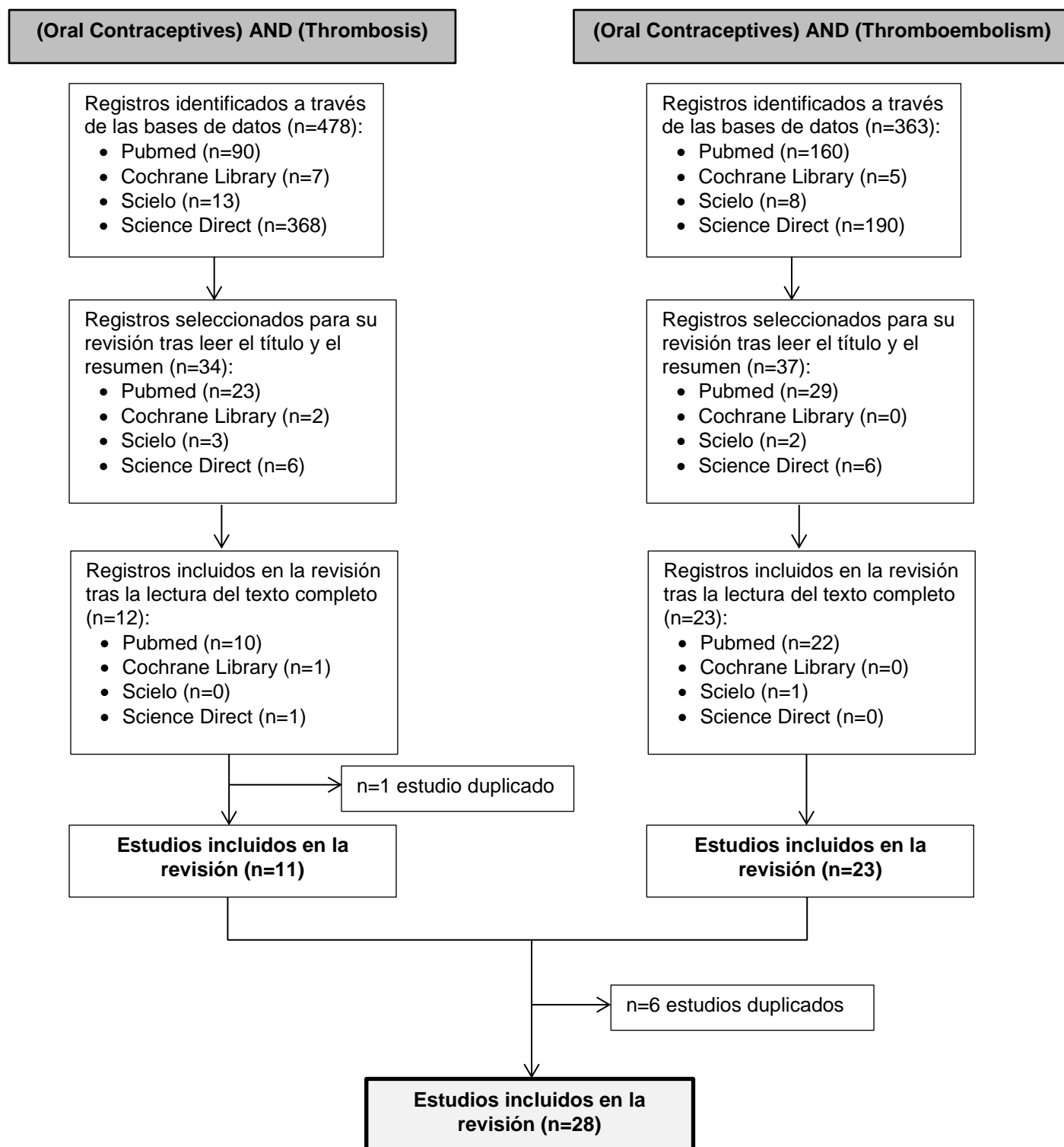
○ Criterios de exclusión:

- Artículos que estudien métodos anticonceptivos no orales.
- Artículos que evalúen exclusivamente la relación de los anticonceptivos con el riesgo de sufrir otras patologías que no sean tromboembolismo venoso (trombosis arteriales, trombosis venosa superficial, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, etc.).
- Revisiones narrativas, consensos, estudios de casos o artículos de opinión.
- Artículo cuya población no sean mujeres en edad fértil (mujeres menopaúsicas, hombres, población infantil...).
- Artículos cuyos objetivos planteados no se adaptan a los objetivos formulados en el trabajo.

Además de cumplir estos criterios de inclusión y exclusión, se evaluó la calidad de los artículos. Para ello, se utilizó el programa de lectura crítica CASPe (para estudios de casos y controles<sup>28</sup>, estudios de cohortes<sup>29</sup> y revisiones sistemáticas<sup>30</sup>) y la Declaración STROBE<sup>31</sup> (en estudios observacionales: estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales). Por lo tanto, el último criterio de inclusión para que un artículo sea seleccionado en esta revisión fue que cumpliera estas directrices de calidad.

Finalmente, tras la eliminación de duplicados, 28 artículos se incluyeron en esta revisión. Fueron seleccionados 17 documentos primarios (4 estudios de casos y controles, 7 estudios de cohortes, 3 estudios de casos y controles anidados y 3 estudios transversales) y 11 documentos secundarios, es decir, revisiones sistemáticas. En la Figura 2 se presenta un diagrama de flujo resumiendo el proceso de búsqueda y selección de los artículos; y en la Tabla 8 se recoge un resumen de todos los criterios de inclusión y exclusión.

**Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada.**



Fuente: Elaboración propia

**Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos en la revisión.**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Máximo 10 años de antigüedad.</li> <li>- Texto completo gratuito.</li> <li>- Mujeres en edad fértil</li> <li>- Artículos que relacionen los anticonceptivos orales con tromboembolismo venoso.</li> <li>- Artículos que relacionen los anticonceptivos orales con otros factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso.</li> <li>- Tipo de estudio: estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales o revisiones bibliográficas sistemáticas.</li> <li>- CASPe y STROBE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hombres, mujeres menopaúsicas o niños.</li> <li>- Artículos que estudien métodos anticonceptivos no orales.</li> <li>- Artículos que relacionen los anticonceptivos con otras patologías</li> <li>- Revisiones narrativas, consensos, estudio de casos o artículos de opinión</li> <li>- Artículos cuyos objetivos planteados no se adaptan a los objetivos formulados en el trabajo.</li> </ul>

*Fuente: Elaboración propia.*

## Resultados

Tras realizar la búsqueda bibliográfica, 28 artículos fueron seleccionados para su análisis. Todos los estudios y sus principales características están resumidos en la Tabla 9 (Anexo 6), entre las que se incluyen los objetivos, el tipo de estudio y la metodología utilizada, la muestra estudiada y sus principales conclusiones.

La mayoría de los estudios seleccionados tienen como objetivo evaluar el riesgo de desarrollar TEV entre las mujeres que consumen anticonceptivos orales, evaluando diferentes combinaciones de los mismos. Además, muchos analizan las características de las usuarias de AOC que han desarrollado TEV para identificar factores de riesgo individuales de cada mujer que, asociados al uso de anticoncepción hormonal, aumenten este riesgo.

El *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*<sup>37</sup> realizó una revisión sistemática cuyo objetivo era elaborar una guía basada en la evidencia de la relación entre la anticoncepción hormonal y el riesgo de enfermedad trombótica. Para ello, evaluaron diferentes factores que pueden afectar en el riesgo de sufrir TEV en mujeres usuarias de la píldora anticonceptiva, como son las dosis de estrógeno, el tipo de progestágeno utilizado, la vía de administración, la presencia de alteraciones genéticas (trombofilias) y otros factores como la obesidad o el tabaquismo. Las conclusiones del estudio pusieron de manifiesto que, aunque el riesgo de TEV es bajo, los AOC aumentan este riesgo. Las dosis altas de estrógeno (> 50 µg) se asocian con mayor riesgo de TEV que las formulaciones de AOC con dosis más bajas, pero no hay evidencia de que con formulaciones de menos de 35 µg de estrógeno este riesgo se reduzca más. En cuanto al tipo de progestágeno, las mujeres que toman preparaciones que contienen drospirenona y progestinas de tercera generación parecen tener un riesgo ligeramente mayor de TEV en comparación con aquellas que toman preparaciones de primera y segunda generación. Sin embargo, el riesgo absoluto de TEV, incluso en estos preparados, sigue siendo bajo, aproximadamente 10-15 TEV/10.000 mujeres por año. Respecto a la ruta de administración de los anticonceptivos hormonales, no hay pruebas suficientes de que el parche anticonceptivo o el anillo vaginal anticonceptivo tengan un riesgo diferente de TEV en comparación con los anticonceptivos orales. Por

último, concluyeron que hay factores individuales de cada mujer que aumentan el riesgo de sufrir TEV junto con la toma de AOC. Estos factores son: el consumo de tabaco, la edad (> 35 años), la obesidad, la hipertensión y la presencia de trombofilias hereditarias (incluida la mutación del factor V Leiden, la mutación de protrombina G20210A y la proteína C, la proteína S o la deficiencia de antitrombina).

Muchos estudios evaluaron si el riesgo de TEV en las usuarias de AOC difiere con diferentes dosis de estrógeno y con diferentes tipos de progestágenos, sobre todo clasificando las progestinas por generaciones.

*Dragoman M.V et al*<sup>33</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para estimar el riesgo de TEV entre mujeres que usan AOC que contienen diferentes progestágenos en comparación con las mujeres usuarias de AOC que contienen levonorgestrel. El uso de AOC de dosis bajas de etinilestradiol (menos de 50 µg) que contienen acetato de ciproterona, desogestrel, drospirenona o gestodeno se asoció con un mayor riesgo (rango 1.5-2.0) de TEV en comparación con el uso de AOC que contienen levonorgestrel. Aunque el uso de AOC que contienen dienogest se asoció con un mayor riesgo de TEV que con el uso de levonorgestrel, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, mientras que el norgestimato no se asoció con un mayor riesgo en comparación con el uso de levonorgestrel. Por lo tanto, los AOC que contienen ciertas progestinas pueden conferir un mayor riesgo de TEV en comparación con los AOC que contienen levonorgestrel, por lo que, asumiendo que estos últimos tiene un riesgo de 9-10 eventos de TEV por cada 10.000 mujeres/año, las usuarias de AOC que contienen otros progestágenos pueden tener un riesgo aumentado de 1.5 a 2.0 veces, lo que resulta en un riesgo absoluto de aproximadamente 14-20 eventos de TEV por cada 10.000 mujeres/año, o 5 a 10 eventos adicionales por 10.000 mujeres/año.

Resultados similares a esta revisión son los que obtuvieron *Vinogradova Y et al*<sup>47</sup> en su estudio de casos y controles anidados realizado en mujeres usuarias de anticoncepción de Reino Unido. Las mujeres expuestas a drospirenona, gestodeno, ciproterona y desogestrel tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de TEV, mientras que las mujeres expuestas a levonorgestrel, noretisterona y norgestimato tuvieron un aumento de aproximadamente 2,5 veces en el riesgo de TEV en comparación con las mujeres que no estuvieron expuestas en el último año. Por lo tanto, los riesgos

obtenidos del uso de gestodeno, drospirenona, ciproterona y desogestrel fueron 1,5-1,8 veces mayores que el de levonorgestrel.

Siguiendo en la misma línea de resultados, *Baratloo A et al*<sup>49</sup> en la revisión sistemática que realizaron para evaluar el efecto de diferentes generaciones de anticonceptivos orales en la aparición de TEV, obtuvieron, en general, un riesgo tres veces mayor de sufrir TEV en mujeres que tomaban AOC en comparación con las no usuarias. Concretamente, los AOC de tercera generación son los que presentaron el mayor riesgo de TEV, aumentándolo 4,3 veces, mientras que los de segunda generación lo incrementan hasta 3 veces.

*Weill A et al*<sup>42</sup> realizaron un estudio de cohortes prospectivo para evaluar el riesgo de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio en mujeres en edad fértil usuarias de AOC con diferentes dosis de estrógeno (etinilestradiol) y diferentes tipos de progestágenos. Las mujeres que usaban un anticonceptivo oral con 20 µg de estrógeno tenían un riesgo menor de embolia pulmonar y eventos tromboembólicos arteriales graves que las mujeres que usaban un anticonceptivo oral con 30-40 µg de estrógeno. También se encontró que el uso de un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel se asoció con un riesgo 50% menor de embolia pulmonar en comparación con el uso de un anticonceptivo oral con un progestágeno de tercera generación. La combinación de levonorgestrel y 20 µg de estrógeno fue la combinación asociada con la menor incidencia de eventos adversos graves. Las tasas de riesgo absoluto, estimadas en 100.000 mujeres que usan AOC durante un año, fueron de 33 que sufrían embolia pulmonar, 19 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 7 infartos de miocardio.

*Stegeman B.H et al*<sup>50</sup> realizaron una revisión sistemática para estimar el riesgo de trombosis venosa asociado con el uso de AOC en comparación con el no uso, y comparar este riesgo con las diferentes generaciones de AOC y dosis de estrógeno. En general, el uso combinado de anticonceptivos orales aumentó el riesgo de trombosis venosa de dos a cuatro veces, siendo este riesgo ligeramente mayor en las usuarias de tercera generación en comparación con las usuarias de segunda generación. El mayor riesgo de trombosis venosa se encontró entre las usuarias de AOC con 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, y el menor riesgo en las usuarias

de bajas dosis de etinilestradiol (30-20 µg) combinadas con levonorgestrel y gestodeno.

*Lidegaard Ø et al*<sup>56</sup> evaluaron el riesgo de tromboembolismo venoso por el uso de AOC según el tipo de progestágeno y la dosis de estrógeno en más de un millón de mujeres danesas en edad fértil. En comparación con las mujeres no usuarias de anticoncepción hormonal, las usuarias de anticonceptivos orales con levonorgestrel tenían un riesgo tres veces mayor de TEV y las usuarias de anticonceptivos orales con desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona, de seis a siete veces mayor. Por lo tanto, el riesgo de TEV en las usuarias de AOC con desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona es el doble en comparación con las usuarias de AOC con levonorgestrel. No hubo una disminución del riesgo de TEV al reducir la dosis de estrógeno de 30 µg a 20 µg.

En la actualidad, la progestina que está siendo más estudiada es la drospirenona, ya que ha sido la última en salir al mercado y debe evaluarse su eficacia y seguridad. Por ello, en este trabajo en el que se realiza una revisión de la bibliografía de los 10 últimos años, se encuentran muchos estudios que evalúan el riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con drospirenona, comparándolo con otras progestinas, sobre todo con el levonorgestrel.

*Wu C.Q et al*<sup>51</sup>, en su revisión, evaluaron el riesgo de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en personas que tomaban anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona. Sus conclusiones finales sugieren que los AOC que contienen drospirenona pueden aumentar el riesgo de TEV en comparación con los AOC que contienen levonorgestrel y la ausencia de anticoncepción hormonal, pero más de la mitad de los casos identificados en los estudios tenían al menos un factor de riesgo concomitante para eventos trombóticos. La mayoría de los eventos trombóticos ocurrieron durante el primer año de uso del AOC. Los efectos de los AOC que contienen drospirenona sobre el riesgo de trombosis arterial no fueron concluyentes.

*Bird S.T et al*<sup>52</sup> evaluaron en su estudio de cohortes el riesgo relativo de TEV no mortal de los AOC con drospirenona en comparación con levonorgestrel y si este riesgo disminuye al reducir la dosis de etinilestradiol de 20µg a 30µg con la misma



progestina (drospirenona). En general, encontraron un riesgo relativo moderadamente mayor de sufrir TEV no mortal en las usuarias de AOC de drospirenona, en comparación con los AOC de levonorgestrel. Paradójicamente, se encontraron unas tasas de incidencia de TEV mayores con AOC de drospirenona con 20 µg de etinilestradiol que con 30 µg.

*Gronich N et al*<sup>55</sup> también realizaron un estudio de cohortes retrospectivo para evaluar si el uso de drospirenona se asoció con un aumento en el riesgo trombótico en relación con los anticonceptivos orales combinados de tercera generación. Este estudio asoció el uso de AOC que contienen drospirenona con un riesgo significativamente mayor de eventos trombóticos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) pero no eventos trombóticos arteriales (ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular), en relación con el uso AOC de segunda o tercera generación. Además encontraron factores de riesgo independientes, como son la edad avanzada, la obesidad y antecedentes de cáncer, en dichas usuarias. El riesgo fue mayor en los primeros cuatro meses de uso.

*Stocco B et al*<sup>45</sup>, en vez de evaluar la prevalencia del riesgo, evaluaron la incidencia de cambios hemostáticos en la población femenina brasileña utilizando anticonceptivos que contienen diferentes dosis de estrógenos (etinilestradiol/EE) y la progestina drospirenona (DRSP) o levonorgestrel (LNG). Para ello, se analizaron las variables y parámetros procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos. Los cambios causados en la hemostasia fueron más expresivos para las usuarias de DRSP/20EE donde se han visto cambios significativos en 3 parámetros coagulantes (PT, aPTT y fibrinógeno), en el parámetro anticoagulante Proteína S y en el parámetro fibrinolítico (dímero D), los cuales todos favorecen un estado de hipercoagulación. Los anticonceptivos que contienen DRSP/30EE y LNG/30EE promovieron cambios que favorecen la hipercoagulabilidad en el parámetro coagulante PT y en el parámetro anticoagulante Proteína S y Proteína C, respectivamente. Sin embargo, las usuarias de DRSP/20EE tuvieron más alteraciones hemostáticas que las usuarias de DRSP/30EE, lo cual contradice los resultados de los estudios que muestran que el estrógeno es el responsable de las alteraciones causales que favorecen la aparición de eventos trombóticos. En la evaluación de los efectos de los diferentes progestágenos (DRSP/30EE versus

LNG/30EE), ambos anticonceptivos causaron la misma cantidad de alteraciones hemostáticas, por lo que los resultados fueron no concluyentes.

*Sidney S et al*<sup>53</sup> evaluaron el riesgo de desarrollar TEV y tromboembolismo arterial (TEA) tanto de la píldora anticonceptiva de drospirenona, como otros dos nuevos anticonceptivos hormonales que son el parche transdérmico de norelgestromina/etinilestradiol y el anillo vaginal de etonogestrel/etinilestradiol, en relación con otros anticonceptivos hormonales de bajas dosis de estrógenos. El estudio mostró un mayor riesgo de TEV y TEA asociado al uso de AOC de drospirenona en comparación con el uso de los otros AOC de bajas dosis de estrógeno. El mayor riesgo de TEA se dio en las mujeres usuarias de este anticonceptivo con el rango de edad más elevado (35 a 55 años), mientras que el mayor riesgo de TEV se asoció a las mujeres más jóvenes (10 a 34 años). Por el contrario, el uso del parche transdérmico de NGMN y del anillo vaginal ETON no se asoció con un mayor riesgo de eventos trombóticos.

En dos estudios de casos y controles anidados, uno realizado en Estados Unidos por *Jick S.S et al*<sup>57</sup> y otro en Reino Unido por *Parkin L et al*<sup>58</sup>, se comparó el riesgo de tromboembolismo venoso idiopático no mortal en mujeres usuarias de anticonceptivos orales que contienen drospirenona con el de mujeres usuarias de anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel. En Estados Unidos, las usuarias de AOC con drospirenona tuvieron un riesgo dos veces mayor de tromboembolismo venoso idiopático no mortal en comparación con las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel, mientras que en Reino Unido este riesgo fue aproximadamente tres veces mayor.

Sin embargo, en la revisión sistemática que realizaron *Larivée N et al*<sup>40</sup> para evaluar las fortalezas y limitaciones respecto a este tema (el riesgo de los AOC con drospirenona), expusieron que a pesar que los estudios seleccionados expresan un riesgo mayor de TEV entre las usuarias de AOC que contienen drospirenona en comparación a las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel, la gran cantidad de sesgos encontrados en los mismos pueden alterar las conclusiones. Tampoco encontraron evidencia de que el riesgo de desarrollar TEV con los AOC que contienen drospirenona sea mayor que el presentado en otros AOC con diferente progestágeno.

También, en la revisión realizada por *Bateson D et al*<sup>43</sup> para evaluar el riesgo de TEV en mujeres que toman AOC que contienen drospirenona, los resultados obtenidos no fueron concluyentes ya que en los estudios de cohortes prospectivos y de casos y controles no se encontraron diferencias en el riesgo de TEV entre las usuarias de AOC que contienen drospirenona en comparación con las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel, mientras que en los estudios de cohorte retrospectivos y de casos y controles anidados, si se encontró un aumento significativo de este riesgo en comparación con el uso de levonorgestrel u otros AOC.

En último lugar en el análisis de anticonceptivos con drospirenona, *Dinger J et al*<sup>59</sup> realizaron un estudio de casos y controles en mujeres alemanas para evaluar si las progestinas dienogest y drospirenona están asociadas a un mayor riesgo de TEV en comparación con anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel. Encontraron que el uso de AOC está asociado con un mayor riesgo TEV en comparación con la ausencia de uso, pero no han encontrado evidencia de que los AOC que contienen dienogest y los AOC con drospirenona supongan un riesgo mayor de TEV que los AOC que contienen levonorgestrel.

Con respecto a los anticonceptivos de progestágeno solo, dos revisiones sistemáticas, realizadas por *Glisic M et al*<sup>35</sup> y por *Mantha S et al*<sup>54</sup>, evaluaron el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos en mujeres usuarias de este tipo de anticoncepción en comparación con las no usuarias y si ese riesgo difiere con el modo de administración (oral, inyectable o intrauterino). Las conclusiones de ambas revisiones fueron equivalentes. El uso de anticonceptivos orales de progestágeno solo no se asoció con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con las no usuarias de anticoncepción hormonal. Sin embargo, este riesgo aumentó aproximadamente el doble en las mujeres usuarias de anticonceptivos de progestágeno solo inyectables. Con respecto a los dispositivos de levonorgestrel intrauterinos, la evidencia muestra que es una opción segura con respecto al riesgo de TEV.

Otras variables muy analizadas en el desarrollo de TEV en usuarias de anticonceptivos son los factores de riesgo independientes. Entre ellos, el que está siendo más estudiado debido a su gran importancia en este riesgo es la trombofilia hereditaria.

*Dulicek P et al*<sup>34</sup> analizaron la frecuencia de trombofilia hereditaria o adquirida en mujeres con accidente cerebrovascular y con TEV en asociación con AOC. Además evaluaron la edad de las mujeres cuando sufrieron la trombosis y cuánto tiempo habían estado usando los AOC antes de este evento, examinando también si tenían otros factores de riesgo adicionales como el tabaquismo. La trombofilia hereditaria se encontró en el 44,5% de las mujeres a estudio, con mayor frecuencia en la cohorte con TEV (42%) que en las mujeres con accidente cerebrovascular (24%), siendo el hallazgo más frecuente el factor V Leiden. El tiempo medio de duración del uso de AOC antes del inicio de la trombosis fue mayor de un año, lo cual no corrobora los datos epidemiológicos existentes que indican que el mayor riesgo de TEV se produce dentro del primer año de uso. Con respecto a la edad media de aparición del evento trombótico fue similar en ambas cohortes (29 y 26 años). El tabaquismo fue significativamente más frecuente en el grupo con accidente cerebrovascular, teniendo el grupo con TEV una frecuencia de consumo similar a la de la población general.

*van Vlijmen E.F et al*<sup>41</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el riesgo adicional de TEV en usuarias de AOC con trombofilia hereditaria leve (factor V Leiden y mutación de la protrombina G20210A) y grave (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, doble heterocigosidad u homocigosidad del factor V Leiden y de mutación de la protrombina G20210A). Sus conclusiones fueron que la presencia de trombofilia leve y grave aumenta el riesgo de TEV en las usuarias de AOC 6 veces y 7 veces, respectivamente. Además, a medida que los antecedentes familiares coexistentes aumentan el riesgo de TEV de 2 a 3 veces.

Con respecto a esto último, *Zöller B et al*<sup>46</sup> evaluaron en un estudio de casos y controles el riesgo de tromboembolismo venoso asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados en mujeres con antecedentes familiares de TEV. Los autores encontraron que la prevalencia de antecedentes familiares de TEV fue menor entre las usuarias de AOC en comparación con los que no usan AOC, lo que sugirieron que se debía a que los médicos consideran los antecedentes familiares de TEV cuando prescriben los AOC.

Otros autores investigaron las características de las mujeres usuarias de anticoncepción hormonal que han sido diagnosticadas de TEV, como *Hugon-Rodin J et al*<sup>39</sup>, que analizaron las características de 3009 mujeres de entre 18 a 45 años que han sufrido por primera vez un evento de TEV. Casi el 70% de las mujeres incluidas en el estudio eran usuarias de anticonceptivos hormonales combinados (AHC). En comparación con las no usuarias, las usuarias de AHC eran más jóvenes y delgadas, experimentaban embolismo pulmonar y eran portadoras de la mutación del factor V Leiden con mayor frecuencia. Dos tercios de las usuarias de AHC tenían algún factor de riesgo de TEV (edad  $\geq$  40 años, IMC  $\geq$  30, antecedentes familiares de TEV de primer grado, yeso, reposo en cama, cirugía, viajes, posparto o escleroterapia). Respecto a las no usuarias de AHC, mayor porcentaje de éstas tenía dos o más factores de riesgo de TEV en comparación con las usuarias.

El tiempo que se ha estado usando anticoncepción hormonal antes de desarrollar la trombosis también está siendo investigado, ya que los datos actuales apuntan que el riesgo es mayor en el primer año de uso. *Martinelli I et al*<sup>44</sup> realizaron un estudio de casos y controles para investigar la asociación entre la duración del uso de AOC y el riesgo de TEV, teniendo en cuenta además la edad de las usuarias, la prevalencia de otros factores de riesgo para TEV y la presencia de trombofilia. En el estudio encontraron que el riesgo de TEV en usuarias de AOC disminuye progresivamente con el tiempo, es decir, el mayor riesgo se da en el primer año de uso de los AOC. En mujeres usuarias de AOC de más de 5 años de duración, el riesgo de TEV fue la mitad que el observado en el primer año de uso. Sin embargo, este riesgo en función de la duración del uso se vio solo en las mujeres más jóvenes (menores de 30 años). Además, han visto que cuanto más larga sea la duración de uso de AOC, mayor es la prevalencia de factores de riesgo transitorios de TEV distintos a los AOC, aunque también más baja la prevalencia de anomalías trombofílicas, y por lo tanto estos factores se vuelven más importantes para el desarrollo de la enfermedad. Con respecto a la relación de la duración del uso de los AOC y la presencia de anomalías de trombofilia, el riesgo de estas usuarias fue mayor en el primer año de uso de los AOC (particularmente en las nuevas usuarias), pero se mantuvo alto en los siguientes años.

*Guimarães A.C et al*<sup>48</sup> en su estudio de casos y controles compararon el riesgo de TEV entre la cuarta generación y las generaciones anteriores de AOC y analizaron la correlación entre la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la duración de la ingesta de AOC con este riesgo. Sus conclusiones fueron que la aparición de TEV en usuarias de AOC se asoció con la edad y con el uso de AOC durante un tiempo igual o inferior a un año. Por el contrario, en este estudio no encontraron asociación entre el riesgo de TEV y tomar AOC de cuarta generación, ni este riesgo aumento con en usuarias con obesidad.

*Callai T et al*<sup>38</sup>, a propósito de un caso, realizaron una revisión sistemática para investigar si el tabaquismo, factor de riesgo importante para muchas patologías, al relacionarse con el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. Sus conclusiones pusieron de manifiesto que el uso de los anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de TEV por la acción procoagulante de los mismos y que el tabaquismo es un factor añadido para el desarrollo de esta enfermedad debido a los efectos que produce la nicotina en el sistema vascular, produciendo alteraciones tanto en el equilibrio vascular biológico, que promueve la trombogénesis (efectos sobre las plaquetas y los factores de coagulación), como en el control del tono vascular, que favorece la vasoconstricción. Por lo tanto, las mujeres fumadoras usuarias de AOC tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica.

Respecto a la edad de aparición de eventos trombóticos y si ésta influye en el pronóstico que tendrá la mujer usuaria de AOC, *Sugiura K et al*<sup>32</sup> realizaron un estudio para analizar la incidencia y pronóstico de TEV y TEA asociado a AOC por grupos de edad en mujeres japonesas. Estos autores vieron que los eventos tromboembólicos fueron más frecuentes en las mujeres con edades entre 40-49, seguidas de las que se encontraban en la década de los 30. Tras analizar los eventos de TEV y TEA en los diferentes grupos de edad, la proporción de TEA tiende a aumentar con la edad avanzada, mientras que la proporción de TEV tiende a disminuir. Los casos de TEA tuvieron un pronóstico significativamente peor en comparación con los casos de TEV. En cuanto al tipo de progestina de los AOC o la edad de las usuarias, no se encontraron diferencias en los pronósticos. Sin

embargo, los autores exponen que hay limitaciones en el estudio que pueden sesgar los resultados.

Por último, solo se encontró en la búsqueda bibliográfica un artículo que evaluara si el riesgo de desarrollo de TEV es mayor con el uso de AOC en ciclos continuos o extendidos (ciclos de 84/7 o 365/0 días) que con el uso de AOC cíclicos tradicionales (ciclo de 21/7 días). Para ello, *Li J et al*<sup>36</sup> realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en mujeres estadounidenses de 18 a 50 años que eran usuarias de AOC de etinilestradiol y levonorgestrel en ciclos continuos/extendidos o en cíclicos tradicionales. Los autores observaron un riesgo de TEV ligeramente más elevado con el uso de AOC de ciclo continuo o extendido en comparación con el uso de AOC de ciclo tradicional pero sin una evidencia sólida.

## Discusión

El objetivo principal de este trabajo es analizar, a partir de la literatura científica, la relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en mujeres en edad fértil. Las evidencias encontradas confirman que la anticoncepción hormonal aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad en comparación con las mujeres en edad fértil que no lo usan. A pesar de que el riesgo de desarrollar enfermedad trombótica sigue siendo bajo incluso con este aumento, con unas tasas de riesgo absoluto de aproximadamente 10-20 eventos tromboembólicos por cada 10.000 mujeres/año, es importante tenerlo en cuenta y conocer cual son los anticonceptivos orales que aumentan más este riesgo y los factores que los potencian.

Desde que se dio el primer caso de trombosis relacionado con la píldora anticonceptiva poco después de su comercialización en los años 60, se ha relacionado este riesgo con la cantidad de estrógeno que contiene la misma. Hay evidencias de que dosis elevadas de estrógeno, mayores o iguales a 50 µg de etinilestradiol, contenidas en los anticonceptivos orales combinados, aumentan moderadamente el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en las mujeres que lo consumen comparado con usuarias de anticonceptivos orales combinados con bajas dosis de estrógeno (35-20 µg de etinilestradiol). Pero también se ha visto que aunque se reduzca esta cantidad de etinilestradiol por debajo de 35 µg, no se consigue una mayor reducción de este riesgo.

Además del componente estrógeno, el tipo de progestágeno que contenga el anticonceptivo oral influye más o menos en el riesgo de tromboembolismo venoso. Aunque no se ha encontrado que los progestágenos induzcan directamente efectos procoagulantes, se cree que pueden contrarrestar los efectos procoagulantes del estrógeno en diversos grados, por lo tanto, podría ser que algunos progestágenos disminuyan el riesgo de TEV asociado con etinilestradiol más que otros. La evidencia ha mostrado que los anticonceptivos orales combinados que contienen progestinas de segunda generación son lo que se asocian con un aumento del riesgo menor, sobre todo los que contienen levonorgestrel, aumentando de dos a tres veces el riesgo TEV en comparación con las mujeres que no toman



anticonceptivos. Las progestinas de tercera generación y la drospirenona, a pesar de desarrollarse posteriormente a las de segunda, son las progestinas que se han asociado con un mayor riesgo, aumentándolo de 4 hasta 7 veces en algunos estudios. La drospirenona, recientemente introducida en el mercado, está siendo actualmente evaluada. Aunque la mayoría de los estudios muestran que el riesgo que genera es mayor en comparación con los de segunda, hay algunos estudios que no evidencian esta asociación, por lo que se debe seguir investigando.

Con respecto a los anticonceptivos orales que contienen solo progestágenos, no se han encontrado evidencias de que su uso se asocie con un aumento del riesgo de tromboembolismo, al igual que los dispositivos intrauterinos de levonorgestrel, siendo ambos métodos anticonceptivos hormonales seguros. Sin embargo, los anticonceptivos de progestágeno solo inyectables si se han asociado con un aumento de este riesgo del doble en comparación con la ausencia de uso.

Además de los anticonceptivos hormonales, la probabilidad de sufrir una enfermedad tromboembólica aumenta con otros factores. El factor de riesgo independiente más importante en este desarrollo es la trombofilia hereditaria, ya que en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales generan un potencial riesgo para la salud de la mujer. Debido a que estos defectos trombofílicos tienen una baja prevalencia en la población y que su detección tiene un alto coste, no se realizan evaluaciones rutinarias de estas afectaciones. Por lo tanto, es muy importante conocer los antecedentes personales y familiares de cada mujer antes de la prescripción de anticoncepción hormonal.

Existen además otros factores que aumentan el riesgo de TEV. Entre los modificables se encuentra el tabaquismo, factor de riesgo de muchas patologías, que potencia los cambios hemostáticos favoreciendo la trombogénesis. Respecto a la obesidad, aunque este trabajo no se ha encontrado estudios con grandes evidencias respecto al tema, se recomienda unos hábitos alimenticios saludables como prevención de grandes patologías que además pueden influir en el desarrollo de tromboembolismo.

En cuanto a factores de riesgo no modificables, a parte de las alteraciones genéticas ya nombradas, se encuentra la edad de la mujer usuaria de anticoncepción. Algunos

estudios exponen que cuanto mayor edad más riesgo, pero como se ha visto en otros, la edad media de las mujeres diagnosticadas de TEV en asociación con anticonceptivos orales combinados tiende a ser baja. Estos hechos se pueden deber a que el riesgo de desarrollar TEV se da en los primeros meses de uso de los anticonceptivos hormonales y se está viendo una tendencia en el comienzo del uso en mujeres cada vez más jóvenes. Sin embargo, a medida que aumenta la edad también lo hacen los factores riesgo o comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de TEV más que la propia edad. La trombosis arterial sí parece tener una mayor tendencia con mayor edad.

Por último, en cuanto a si es mejor el uso de AOC en ciclos tradicionales que continuos, no hay suficientes estudios como para aportar una gran evidencia, pero los actuales muestran mejor seguridad con los ciclos tradicionales.

Todo esto es de gran importancia que esté en el conocimiento de la enfermería y la atención primaria para que se realice una anamnesis exhaustiva y completa a cada paciente que solicite la prescripción de anticonceptivos orales. Se debe conocer su estilo de vida, sus antecedentes personales y también familiares, tratando de investigar si tiene factores de riesgo que contraindiquen la anticoncepción hormonal e intentando cubrir sus necesidades. En esta revisión hemos encontrado que el anticonceptivo oral combinado más seguro es el que contiene bajas dosis de etinilestradiol combinado con levonorgestrel, pero en mujeres con trombofilia puede suponer un riesgo innecesario para su salud por lo que se debería plantear el uso de otro tipo de anticonceptivo, como puede ser los anticonceptivos solo de progestágeno o anticonceptivos de barrera.

La investigación futura debe continuar examinando los riesgos relativos de TEV asociados con diferentes formulaciones y evaluar si estos riesgos son más elevados en presencia de otros factores. Además, los sanitarios deben conocer y utilizar los Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud<sup>26</sup> y otras directrices internacionales basadas en la evidencia como los Criterios de elección del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>27</sup> (Anexo 6), para tras la valoración completa de la paciente, buscar la opción anticonceptiva más segura y adecuada.

## **Limitaciones**

El trabajo cuenta con varias limitaciones. La primera y más importante es la selección de artículos que cuenten con el texto completo disponible de manera gratuita, creándose así un sesgo de selección y perdiéndose de esta manera muchos estudios que puedan aportar datos interesantes al trabajo.

Otra limitación es el rango de años de búsqueda, que a pesar de que se buscan datos actuales, los anticonceptivos llevan en el mercado más de 50 años y limitando la búsqueda en 10 años se ha encontrado más estudios de anticonceptivos más nuevos.

## Conclusiones

- El AOC aumentan el riesgo de desarrollar TEV de dos a siete veces en mujeres en edad fértil.
- Altas dosis de estrógeno ( $\geq 50 \mu\text{g}$ ) en los AOC aumentan moderadamente el riesgo de TEV.
- Los AOC que contienen progestinas de segunda generación son los que producen un menor riesgo de TEV, mientras que los AOC que contienen progestinas de tercera generación y la nueva progestina drospirenona los que mayor.
- El principal factor de riesgo independiente que más aumenta el riesgo de TEV asociado a los AOC es la trombofilia hereditaria. Otros factores que también lo aumentan, pero en menor medida, son el tabaquismo y la edad.

## Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. 2011. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENSSSR.pdf>
2. Ley Orgánica 2/2010, de 4 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. BOE nº55, de 4 de marzo de 2010. p.1-14.
3. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de fecundidad. [Internet]. Madrid: INE 2018. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/p317/a2018/def/p01/e02/&file=08001.px>
4. Galán CG. 50 años de la píldora anticonceptiva. Rev Chil Obstet Ginecol. 2010; 75:217-20.
5. Sociedad Española de Contracepción. Libro blanco de la anticoncepción hormonal combinada. Manuales SEC. Madrid: Sociedad Española de Contracepción; 2012. Disponible en: [http://hosting.sec.es/descargas/AH\\_Anticoncepcion\\_Hormonal\\_Combinada.pdf](http://hosting.sec.es/descargas/AH_Anticoncepcion_Hormonal_Combinada.pdf)
6. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. Fertil Steril. 2017 Jan; 107(1):43-51.
7. Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía práctica en anticoncepción oral basada en la evidencia. SEC. 2003. Disponible en: [http://hosting.sec.es/descargas/AH\\_2003\\_GuiaPracticaAnticOral.pdf](http://hosting.sec.es/descargas/AH_2003_GuiaPracticaAnticOral.pdf)
8. Cuesta Benjumea R de la, Franco Tejeda C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011; 35(3):75-87
9. García Delgado P, Martínez Martínez F, Pintor Mármol A, Caelles Franch N, Ibañez Fernández J. Guía de utilización de medicamentos: anticonceptivos hormonales. Granada: GIAF; 2007.

10. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. Emergency Contraception. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2017 Nov - Dec; 46(6):886-888
11. Sociedad Española de Contracepción. Encuesta Nacional 2018 sobre la Anticoncepción en España [Internet]. 2018. Disponible en: <http://sec.es/presentada-la-encuesta-nacional-2018-sobre-la-anticoncepcion-en-espana>
12. González Hernando C, Souza de Almeida M, Martín Villamor P, Cao Torija M.J, Castro Alija M.J. La píldora anticonceptiva a debate. Enfermería Universitaria 2013; 10(3):98-104
13. Adarve-Hidalgo E, Falguera G, Seguranyes G. Adherencia y cumplimiento del método anticonceptivo hormonal oral. Matronas Prof. 2016; 17(1): 28-34
14. de Molina-Fernández MI, Raigal-Aran L, de la Flor-López M, Prata P, Font-Jiménez I, Valls-Fonayet F, et al. The effectiveness of a digital shared decision-making tool in hormonal contraception during clinical assessment: study protocol of a randomized controlled trial in Spain. BMC Public Health. 2019 Sep 4; 19(1):1224.
15. Caetano C, Peers T, Papadopoulos L, Wiggers K, Engler Y, Grant H. Millennials and contraception: why do they forget? An international survey exploring the impact of lifestyles and stress levels on adherence to a daily contraceptive regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019 Feb;24(1):30-38.
16. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. Stud Fam Plann. 2014 Sep;45(3):301-14.
17. Oppelt PG, Fahlbusch C, Heusinger K, Lotz L, Dittrich R, Baier F. Situation of Adolescent Contraceptive Use in Germany. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Oct;78(10):999-1007.
18. Lete I, Hassan F, Chatzitheofilou I, Wood E, Mendivil J, Lambrelli D, et al. Direct costs of unintended pregnancy in Spain. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20:308–18.

19. Lete I, Pérez-Campos E, Correa M, Robledo J, De la Viuda E, Martínez T, et al. Continuation rate of combined hormonal contraception: a prospective multicenter study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21: 490-5.
20. Martins Ribeiro C.C, Kakuda Shimo A.K, Baena de Moraes Lopes M.H , Tatagiba Lama J.L. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. *Rev Bras Enferm*. 2018; 71(Suppl 3):1453-9.
21. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
22. Mirpuri Mirpuri P.G, Álvarez Cordovés M.M, Pérez Monje A. Enfermedad tromboembólica venosa: a propósito de un caso. *Semergen*. 2013; 39(5):e15-e19
23. Rosendaal F.R. Causes of venous thrombosis. *Thrombosis Journal* 2016, 14(Suppl 1):24
24. Nápoles Méndez D., Couto Núñez D. Riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados. *Medisan*. 2016; 20 (12): 2548
25. Bastos Brito M, Nobre F, Sales Vieira C. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(4):e81-e89.
26. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016. *MMWR Recomm Rep*, 2016; 65(3): 1–104
28. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.13-19.

29. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.23-27.
30. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
31. von Elm E, Altman D.G, Egger M, Pocock S.J, Gøtzsche P.C, Vandenbroucke J.P. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008; 22(2):144-50
32. Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Sep; 44(9):1766-1772.
33. Dragoman M.V, Tepper N.K, Fu R, Curtis K.M, Chou R, Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Jun;141(3):287-294.
34. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Jul;24(5):797-802.
35. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas L.Z et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018 Jul; 25(10): 1042-1052
36. Li J, Panucci G, Moeny D, Liu W, Maro J.C, Toh S et al. Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. JAMA Intern Med. 2018 Nov 1; 178(11):1482-1488



37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Jan; 107(1):43-51
38. Callai T, Daronco F, Konrad N.L , Wichmann J.F, Costa F, Prezzi S.H. Tabagismo e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenômenos tromboembólicos: relato de caso e revisão de literatura. *Reprod Clim*. 2017; 32 (2): 138-144
39. Hugon-Rodin J, Horellou M.H, Conard J, Flaujac C, Gompel A, Plu-Bureau G et al. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96(34):e7734
40. Larivée N, Suissa S, Khosrow-Khavar F, Tagalakis V, Filion K.B. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *BJOG*. 2017 Sep; 124(10): 1490-1499
41. van Vlijmen E.F, Wiewel-Verschueren S, Monster T.B, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1393-403
42. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P.O, Rudant J et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016 May 10; 353: i2002
43. Bateson D, Butcher B.E, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Aust Fam Physician*. 2016 Jan-Feb; 45(1): 59-64
44. Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti S.M, Artoni A et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res*. 2016 May; 141:153-7

45. Stocco B, Fumagalli H.F, Franceschini S.A, Martinez E.Z, Marzocchi-Machado C.M, de Sá M.F. et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e385
46. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism is a risk factor for venous thromboembolism in combined oral contraceptive users: a nationwide case-control study. *Thromb J*. 2015 Oct 21; 13:34
47. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015 May 26; 350:h2135
48. Guimarães A.C, Costa P, Rocha A, Queirós F, Barbosa A.P, Nogueira-Silva C. Contraceção e risco de tromboembolismo venoso: um estudo caso-controlado. *Rev Port Med Geral Fam*. 2014; 30 (5): 300-304
49. Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, Hashemi B, Rahmati F, Motamedi M et al. The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg (Tehran)*. 2014; 2(1):1-11
50. Stegeman B.H, de Bastos M, Rosendaal F.R, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F.M, Stijnen T et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 12; 347:f5298
51. Wu C.Q, Grandi S.M, Filion K.B, Abenhaim H.A, Joseph L, Eisenberg M.J. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG*. 2013 Jun;120(7):801-10
52. Bird S.T, Delaney J.A, Etminan M, Brophy J.M, Hartzema A.G. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J Thromb Haemost*. 2013 Jun; 11(6):1059-68
53. Sidney S, Cheetham T.C, Connell F.A, Ouellet-Hellstrom R, Graham D.J, Davis D et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of

thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013 Jan;87(1):93-100

54. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer K.A, Zwicker J.I. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012 Aug 7; 345:e4944

55. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011 Dec 13;183(18):E1319-25

56. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011 Oct 25; 343:d6423

57. Jick S.S, Hernandez R.K. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011 Apr 21; 342:d2151

58. Parkin L, Sharples K, Hernandez R.K, Jick S.S. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011 Apr 21; 342:d2139

59. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Jul; 36(3):123-9

## Anexo 1

**Tabla 1. Porcentaje de mujeres por grupo de edades según si utilizan o no métodos anticonceptivos en la actualidad y el tipo de anticonceptivo**

	No usa anticonceptivos	Usa anticonceptivos	Anticonceptivo hormonal (píldora, anillo, parche, DIU hormonal...)	DIU de cobre	Preservativo o condón masculino	Ligadura de trompas o vasectomía	Otros métodos
<b>Total</b>	44,48	55,52	21,17	3,13	23,98	5,12	2,13
<b>Menos de 30 años</b>	30,28	69,72	36,44	1,46	29,83	0,12	1,86
<b>De 30 a 39 años</b>	39,00	61,00	23,88	3,63	27,69	3,08	2,72
<b>De 40 a 49 años</b>	44,39	55,61	16,12	4,45	23,75	8,86	2,43
<b>50 y más años</b>	71,24	28,76	6,31	2,19	11,24	7,96	1,04

Fuente: INE<sup>3</sup>

## Anexo 2

**Tabla 3. Índice de Pearl de los diferentes métodos anticonceptivos**

MÉTODO ANTICONCEPTIVO	% de embarazos en el primer año (Índice de Pearl)		% de mujeres que continúan usándolo un año después
	Uso habitual	Uso perfecto	
Ningún método	85	85	-
Espermicidas	29	18	42
Coitus interruptus	27	4	43
Abstinencia periódica	24	1-9	51
Ogino		9	
Método ovulación		3	
Térmico-sintomático		2	
Post-ovulación		1	
Esponja (con espermicida)			
Mujeres no nulíparas	32	20	46
Mujeres nulíparas	16	9	57
Diafragma (con espermicida)	16	6	57
Preservativo			
Femenino	21	5	49
Masculino	15	2	53
AOC	8	0,3	68
Parche transdérmico	8	0,3	68
Anillo vaginal	8	0,3	68
Progestágenos inyectables	3	0,3	56
Inyectable combinado	3	0,05	56
DIU cobre	0,8	0,6	78
Sistema intrauterino de levonorgestrel	0,1	0,1	81
Implantes de progestágenos	0,05	0,05	84
Esterilización femenina	0,5	0,5	100
Esterilización masculina	0,15	0,10	100

**0 - 1 Muy efectivo      2 - 9 Efectivo      10 - 30 Algo efectivo**

Fuente: SEC<sup>5</sup>

## Anexo 3

**Tabla 4. Beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos orales combinados**

<b>Beneficios no anticonceptivos de los AOC</b>
Regulación del ciclo menstrual
Disminución del riesgo de cáncer de ovario
Disminución del riesgo de cáncer de endometrio
Protección contra el embarazo ectópico
Prevención y tratamiento del síndrome del ovario poliquístico
Disminución del sangrado menstrual que previene de anemia
Mejoría de la dismenorrea
Tratamiento contra el acné y el hirsutismo moderado
Protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica
Disminución del riesgo de patología benigna de la mama
Disminución del riesgo de miomas uterinos
Prevención de la osteoporosis

*Fuente: Elaboración propia a partir de García Delgado P et al<sup>9</sup> y González Hernando C et al<sup>12</sup>.*

## Anexo 4

**Tabla 5. Efectos adversos menores de los anticonceptivos orales combinados**

	<b>ESTRÓGENOS</b>	<b>PROGESTÁGENOS</b>
<b>EXCESO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Edema</li> <li>• Calambres musculares</li> <li>• Hinchazón</li> <li>• Extrofia cervical</li> <li>• Cambios visuales</li> <li>• Cefaleas cíclicas</li> <li>• Telangiectasias</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Ganancia de peso cíclica</li> <li>• Flujo vaginal claro (Leucorrea)</li> <li>• Cambios mamarios quísticos</li> <li>• Hipermenorrea</li> <li>• Menorragia, dismenorrea</li> <li>• Síndrome premenstrual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganancia de peso no cíclica</li> <li>• Cansancio</li> <li>• Aumento del tamaño de las mamas</li> <li>• Dilatación venosa en piernas</li> <li>• Menor duración de la regla</li> <li>• Piel y pelos grasos</li> <li>• Hirsutismo</li> <li>• Prurito</li> <li>• Síndrome premenstrual</li> <li>• Aumento del apetito</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Cambios de la libido</li> <li>• Síndrome de congestión pélvica</li> <li>• Moniliasis</li> <li>• Acné</li> <li>• Erupción cutánea</li> <li>• Ictericia colostática</li> </ul>
<b>DÉFITIC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spotting en los días 1º al 9º</li> <li>• Ausencia de hemorragia</li> <li>• Nerviosismo</li> <li>• Disminución de la libido</li> <li>• Disminución de la regla (Hipomenorrea)</li> <li>• Vaginitis atrófica</li> <li>• Disminución del tamaño de las mamas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spotting en los días 10º al 21º</li> <li>• Disminución del tamaño de las mamas</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Hipermenorrea, coágulos sanguíneos</li> <li>• Mayor duración de la regla</li> </ul>

Fuente: García Delgado P et al<sup>9</sup>

## Anexo 5

**Tabla 6. Causas de la trombosis venosa**

Médicas	Adquiridas		Genéticas	Mixtas
	Fármacos	Ambientales		
Edad Cirugía mayor Neurocirugía Cirugía ortopédica Prostatectomía Patología maligna Trauma Reposo en cama prolongado Catéter venoso central Yeso Enfermedad mieloproliferativa Trombocitopenia inducida por heparina Síndrome de Cushing Artroscopia Anticoagulante lúpico	Anticonceptivos orales Hormonas postmenopausia Fertilización in vitro Quimioterapia Fármacos psicotrópicos Talidomida Corticoesteroides	Obesidad Viajes de larga distancia Tabaco No consumo de alcohol (efecto protector su consumo moderado) Sedentarismo Ejercicio (en la vejez) Café Trabajo extenuante (trombosis en los brazos)	No tener grupo sanguíneo 0 – Déficit de antitrombina Déficit de proteína C Déficit de proteína S Factor V Leiden (rs6025) Protrombina 20210A (rs1799963) Fibrinógeno 10034 T (rs2066865) Factor XIII val34Leu (rs5985) SERPINC1 (rs2227589) FXI (rs2289252) FXI (rs2036914) GP6 (rs1613662) FV (rs4524) HIVEP1 (rs169713) TSPAN15 (rs78707713) SLC44A2 (rs2288904) ORM 1 (rs150611042)	Altos niveles Factor VIII Altos niveles Factor von Willebrand Altos niveles Factor IX Altos niveles de Factor XI Tiempo de protrombina alto (disfibrinogenemia) Niveles bajos de TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) Altos niveles del inhibidor de la proteína C Altos niveles de fibrinógeno Altos niveles de TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina) Hipofibrinólisis Hiperhomocisteinemia

Fuente: Rosendaal F.R.<sup>23</sup>



## Anexo 6

**Tabla 9. Resumen de los resultados obtenido en la búsqueda bibliográfica.**

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. <sup>32</sup>	The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population.	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	2018	Inglés	Transversal	Analizar la incidencia y el pronóstico del tromboembolismo asociado con los anticonceptivos orales combinados (AOC) por grupos de edad en Japón.	577 mujeres japonesas con eventos tromboembólicos asociados a los AOC.	Se analiza un total de 581 eventos de tromboembolismo venoso (TEV) y tromboembolismo arterial (TEA) asociados con AOC de la base de datos de la Agencia de Productos Farmacéuticos y Médicos de 2004 a 2013. Los anticonceptivos se clasifican según el contenido de estrógenos y el contenido de progestina. El TEV incluyó TVP, embolia pulmonar (EP), trombosis de venas cerebrales (TVC) y otras embolias o trombosis venosas. TEA incluyó infartos cerebrales, enfermedades coronarias y otras embolias arteriales y trombosis. Los pronósticos se dividen en un grupo de buen pronóstico, incluidos los casos de recuperación de tromboembolismo, y un grupo de mal pronóstico de casos no recuperados con algunas secuelas o casos definitivamente fatales causados por tromboembolismo.	Los eventos tromboembólicos fueron más frecuentes en las mujeres con edades entre 40-49, seguidas de las que se encontraban en la década de los 30. Tras analizar los eventos de TEV y TEA en los diferentes grupos de edad, la proporción de TEA tiende a aumentar con la edad avanzada, mientras que la proporción de TEV tiende a disminuir. Los casos de TEA tuvieron un pronóstico significativamente peor en comparación con los casos de TEV. No hubo tendencia en las diferencias en los pronósticos (buen pronóstico versus mal pronóstico) entre los diferentes tipos de progestina o diferentes grupos de edad. Limitaciones: Puede que no todos los eventos de tromboembolismo relacionado con los AOC fueron informados y la tasa de resultados desconocidos del 18,2% planteó un problema.
Dragoman M.V, Tepper N.K, Fu R, Curtis K.M, Chou R, Gaffield M.E. <sup>33</sup>	A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception.	International Journal of Gynecology and Obstetrics	2018	Inglés	Revisión sistemática	Estimar el riesgo de TEV entre las mujeres que usan AOC que contienen diferentes progestágenos en comparación con los AOC que contienen levonorgestrel.	Mujeres que usan diferentes tipos de AOC.	Se realiza una búsqueda bibliográfica en PubMed y en la Biblioteca Cochrane combinando los términos de búsqueda de anticoncepción oral y trombosis venosa. Se incluyeron los estudios que informan de estimaciones de riesgo de TEV entre usuarias sanas de AOC de dosis bajas (menos de 50 µg de etinilestradiol) con diferentes progestágenos	El uso de AOC de dosis bajas de etinilestradiol (menos de 50 µg) que contienen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona o gestodeno se asoció con un mayor riesgo (rango 1.5-2.0) de TEV en comparación con el uso de AOC que contienen levonorgestrel, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa para dienogest. El uso de AOC que contienen norgestimato no se asoció con un mayor riesgo de TEV en comparación con el uso de levonorgestrel. Este hallazgo indica que el componente progestágeno podría tener un papel en la formación de coágulos. Aunque no se ha encontrado que los progestágenos induzcan directamente efectos procoagulantes, pueden contrarrestar los efectos procoagulantes del estrógeno en diversos grados, por lo que podría ser

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
									que algunos progestágenos disminuyan el riesgo de TEV asociado con etinilestradiol más que otros. Por lo tanto, los AOC que contienen ciertas progestinas pueden conferir un mayor riesgo de TEV en comparación con los AOC que contienen levonorgestrel, por lo que, asumiendo que estos últimos tienen un riesgo de 9-10 eventos de TEV por cada 10.000 mujeres/año, las usuarias de AOC que contienen otros progestágenos pueden tener un riesgo aumentado de 1.5 a 2.0 veces, lo que resulta en un riesgo absoluto de aproximadamente 14-20 eventos de TEV por cada 10.000 mujeres/año, o 5 a 10 eventos adicionales por 10.000 mujeres/año.
Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P et al. <sup>34</sup>	Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use.	Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis	2018	Inglés	Cohortes retrospectivo	Analizar la frecuencia de trombofilia hereditaria o adquirida en mujeres con accidente cerebrovascular y con TEV en asociación con AOC, la edad de aparición de trombosis y la duración del uso de AOC antes de un evento, y evaluar factores de riesgo adicionales, especialmente el papel del tabaquismo.	70 mujeres con accidente cerebrovascular y 700 mujeres con TEV que habían sido usuarias de AOC.	Se reclutaron 770 mujeres en el período de 1997 a 2014, se obtuvo un historial familiar y personal de trombosis e información sobre sus hábitos tabáquicos. Se realizaron pruebas analíticas de laboratorio para determinar la presencia o no de los diferentes parámetros de trombofilia hereditaria o adquirida.	La trombofilia hereditaria se encontró en el 44,5% de las mujeres a estudio, con mayor frecuencia en la cohorte con TEV (42%) que en las mujeres con accidente cerebrovascular (24%). El hallazgo más frecuente fue el factor V Leiden. Fumar cigarrillos fue significativamente más frecuente en el grupo con accidente cerebrovascular (50% frente a 25%). La prevalencia del consumo de cigarrillos en el grupo con TEV no excedió la frecuencia en la población general. El tiempo medio de duración del uso de AOC antes del inicio de la trombosis fue mayor de un año en las dos cohortes por lo que no corrobora los datos epidemiológicos existentes que indican que el mayor riesgo de TEV se produce dentro del primer año de uso, siendo los tres primeros meses los de más riesgo. Con respecto a la edad media de aparición del evento trombótico fue similar en ambas cohortes (29 y 26 años). Por lo tanto, aunque el riesgo absoluto de trombosis en mujeres sanas es bajo, el uso de la píldora anticonceptiva genera un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial. El riesgo de TEV aumenta en las mujeres con trombofilia hereditaria, mientras que aquellas con algunos factores de riesgo adquiridos adicionales como fumar pueden estar predispuestas a la trombosis arterial.
Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas L.Z et	Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review	European Journal of Preventive Cardiology	2018	Inglés	Revision sistemática	Determinar el impacto del uso de anticonceptivos de progestágeno solo en el riesgo de desarrollar diversos resultados	Mujeres en edad reproductiva usuarias de anticonceptivos de progestágeno solo.	Se realiza una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos en la que se incluyeron ensayos aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios de diseño transversal, en los hubiera un grupo de	Los estudios incluidos en este metaanálisis sugieren que el uso de anticonceptivos de progestágeno solo no está asociado con un mayor riesgo de desarrollar diversos resultados cardiometabólicos. Sin embargo, podría existir un mayor riesgo de TEV para las usuarias de anticonceptivos de progestágeno solo

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
al. <sup>35</sup>	and meta-analysis.					cardiometabólicos, incluyendo TEV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión y diabetes.		mujeres que tomaran anticonceptivos de progestágeno solo con fin anticonceptivo, en los que se recopilen datos sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, eventos de TEV), diabetes e hipertensión; y reportaron odds ratio o riesgo relativo comparando el uso de anticonceptivos de progestágeno solo con no usuarias de anticoncepción.	inyectables, así como un mayor riesgo de diabetes con los mismos. Con respecto a los dispositivos de levonorgestrel intrauterinos, la evidencia muestra que es una opción segura con respecto al riesgo de TEV. Se necesita más investigación sobre este campo ya que las evidencias son limitadas.
Li J, Panucci G, Moeny D, Liu W, Maro J.C, Toh S et al. <sup>36</sup>	Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database.	JAMA Internal Medicine	2018	Inglés	Cohortes retrospectivo	Determinar si el riesgo de TEV es mayor con el uso de AOC en ciclos continuos o extendidos (ciclos de 84/7 o 365/0 días) que con el uso de AOC cíclicos tradicionales (ciclo de 21/7 días) entre las mujeres que iniciaron la anticoncepción con etinilestradiol y levonorgestrel.	210.691 mujeres usuarias de AOC en ciclos continuos o extendidos y 522.316 mujeres usuarias de AOC cíclicos tradicionales, compuestos por etinilestradiol y levonorgestrel.	Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo de usuarias incidentes de una población estadounidense identificada a partir de la base de datos Sentinel. Las participantes fueron mujeres de 18 a 50 años en el momento de iniciar el uso de un AOC durante el periodo de estudio (2007-2015). Se excluyeron a las mujeres que tenían alguna afección médica previa que podría alterar el riesgo inicial de TEV. La cohorte de exposición fueron mujeres que habían iniciado un tratamiento con AOC en ciclos continuos o extendidos (84/7 y 365/0) que contienen etinilestradiol /levonorgestrel de cualquier dosis. La cohorte de comparación incluyó a mujeres que habían iniciado un tratamiento con cualquier AOC cíclico tradicional que contenga etinilestradiol/levonorgestrel de cualquier dosis.	Con el mismo tipo de progestágeno (levonorgestrel), se observa un riesgo de TEV ligeramente más elevado con el uso de AOC de ciclo continuo o extendido en comparación con el uso de AOC de ciclo tradicional. Sin embargo, estos datos no aportan evidencia sólida ya que la diferencia de riesgo absoluto es pequeña y puede haber una posible confusión residual.
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. <sup>37</sup>	Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline.	Fertility and Sterility	2017	Inglés	Revisión sistemática	Elaborar una guía basada en la evidencia de la relación entre la anticoncepción hormonal y el riesgo de enfermedad trombótica.	Mujeres en edad reproductiva que tomen anticonceptivos hormonales.	Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura de artículos relevantes en la base de datos electrónica MEDLINE a través de PubMed, con un filtro para la investigación de sujetos humanos, utilizando palabras claves relacionadas con anticonceptivos hormonales y enfermedad trombótica. Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos (evidencia primaria) que evaluaban la efectividad de un	Los AOC aumentan el riesgo de TEV. Los AOC con dosis altas de estrógeno (> 50 µg) se asocia con mayor riesgo de TEV que las formulaciones de dosis más bajas, pero no hay evidencia de que este riesgo disminuya más en formulaciones con menos de 35 µg de estrógeno. Las mujeres que toman preparaciones que contienen drospirenona y progestinas de tercera generación parecen tener un riesgo ligeramente mayor de TEV en comparación con aquellas que toman preparaciones de primera y segunda generación. Sin embargo, el riesgo general

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
								tratamiento correlacionado con una medida de resultado (TEV) y metaanálisis y revisiones que evaluaran la evidencia relevante con un proceso metodológico estricto.	de TEV incluso con estos preparados es bajo, aproximadamente 10-15 TEV/10.000 mujeres/año. Respecto a la ruta de administración de los anticonceptivos hormonales, no hay pruebas suficientes de que el parche anticonceptivo o el anillo vaginal anticonceptivo tengan un riesgo diferente de TEV en comparación con los anticonceptivos orales. Hay factores individuales de cada mujer que aumentan el riesgo de sufrir TEV junto con la toma de AOC. Estos factores son: el consumo de tabaco, la edad (> 35 años), la obesidad, la hipertensión y la presencia de trombofilias hereditarias (incluida la mutación del factor V Leiden, la mutación de protrombina G20210A y la proteína C, la proteína S o la deficiencia de antitrombina).
Callai T, Daronco F, Konrad N.L, Wichmann J.F, Costa F, Prezzi S.H. <sup>38</sup>	Tabagismo e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenómenos tromboembólicos: relato de caso e revisão de literatura.	Reprodução & Climatério	2017	Portugués	Revisión sistemática	Revisar la literatura, a propósito de un informe de un caso, sobre la relación entre fumar y el uso de anticonceptivos orales con fenómenos tromboembólicos.	Mujeres fumadoras y usuarias de AOC.	Se realiza una revisión bibliográfica mediante la búsqueda en las bases PubMed, Lilacs y SciELO incluyendo los estudios que relacionaran el uso de anticonceptivos orales y el tabaquismo con la aparición de fenómenos tromboembólicos.	El uso de los AOC aumenta el riesgo de TEV. Esta relación se justifica por la acción procoagulante de los AOC, debido al aumento de las actividades de los factores de coagulación VIII, IX, X y la reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Varios estudios han relacionado el progestágeno utilizado y la dosis de estrógeno con el efecto y la intensidad de los eventos tromboembólicos, siendo los AOC con levonorgestrel (2º generación) los que muestran un riesgo menor de TEV. El tabaquismo es un factor de riesgo añadido para el desarrollo de la enfermedad tromboembólica. Las fumadoras, debido a los efectos de la nicotina en el sistema vascular, tienen alteraciones tanto en el equilibrio vascular biológico, que promueve la trombogénesis (efectos sobre las plaquetas y los factores de coagulación), como en el control del tono vascular, que favorece la vasoconstricción. Por lo tanto, las mujeres fumadoras usuarias de AOC tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica, como le ha ocurrido a la mujer del caso presentado.
Hugon-Rodin J, Horellou M.H, Conard J, Flaujac C,	First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in	Medicine (Baltimore)	2017	Inglés	Transversal	Analizar las características de las mujeres usuarias de AOC que han sufrido	3009 mujeres de entre 18 a 45 años que han sufrido por primera vez un	Se incluyeron en el estudio mujeres de 18 a 45 años con un primer episodio de TEV confirmado. Se excluyeron las que presentaban obstrucciones de la vena	Casi el 70% de las mujeres incluidas en el estudio eran usuarias de AHC. En comparación con las no usuarias, las usuarias de AHC eran más jóvenes y delgadas, experimentaban embolismo pulmonar y

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Gompel A, Plu-Bureau G et al. <sup>39</sup>	young French women.					un evento de TEV por primera vez.	evento de TEV.	central de la retina, TEV relacionado con cáncer, usuarias de anticonceptivos de progestágenos solo y las que no recordaban el anticonceptivo que usaban en el momento del TEV. Las características de las mujeres se extrajeron de sus registros médicos e incluyeron información sobre el historial médico, el uso de todos los tratamientos, el historial familiar, los factores reproductivos, otros factores como la altura y el peso, el tabaquismo, el uso de hormonas exógenas. Las mujeres fueron clasificadas como usuarias de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) si lo habían usado en cualquier momento durante los 3 meses anteriores a la fecha de TEV; de lo contrario, fueron considerados como no usuarios. Dentro de los AHC se incluyeron cualquier generación de progestina combinada con etinilestradiol (EE) y administrada por una de las tres vías de administración (oral, vaginal o transdérmica). Los AHC se clasificaron en generaciones según el tipo de progestágenos asociados a EE. Después del primer evento de TEV, las mujeres fueron examinadas para detectar trombofilia hereditaria y adquirida.	eran portadoras de la mutación del factor V Leiden con mayor frecuencia. Dos tercios de las usuarias de AHC tenían algún factor de riesgo de TEV (edad $\geq$ 40 años, IMC $\geq$ 30, antecedentes familiares de TEV de primer grado, yeso, reposo en cama, cirugía, viajes, posparto o escleroterapia). Respecto a las no usuarias de AHC, mayor porcentaje de éstas tenía dos o más factores de riesgo de TEV en comparación con las usuarias.
Larivée N, Suissa S, Khosrow-Khavar F, Tagalakis V, Fillion K.B. <sup>40</sup>	Drospirenone - containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies.	BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology	2017	Inglés	Revisión sistemática	Evaluar las fortalezas metodológicas y las limitaciones de la evidencia sobre el riesgo de TEV de los AOC que contienen drospirenona de cuarta generación.	Mujeres usuarias de AOC que contienen drospirenona.	Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos para identificar todos los estudios que examinaran la asociación entre los AOC que contienen drospirenona y el TEV, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la EP. Los estudios se incluyeron si eran estudios comparativos (estudios de cohortes, estudios de casos y controles y sus derivados) de mujeres que tomaban AOC que contienen drospirenona, que informaran de al menos un resultado trombótico venoso (TEV, TVP o EP), que	A pesar que los estudios seleccionados expresan un riesgo mayor de TEV entre las usuarias de AOC que contienen drospirenona en comparación a las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel, la gran cantidad de sesgos encontrados en los mismos, pueden alterar las conclusiones. Tampoco se encuentra evidencia que el riesgo de desarrollar TEV con los AOC que contienen drospirenona sea mayor que el presentado en otros AOC con diferente progestágeno. Se necesitan estudios grandes y metodológicamente rigurosos para proporcionar un perfil de seguridad preciso de estos AOC.

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
								tengan al menos un grupo de comparación, que reportaran al menos una medida de efecto de la asociación de interés o datos suficientes para su cálculo. Se excluyeron los estudios transversales, revisiones, editoriales, comentarios, resúmenes de congresos y ensayos controlados aleatorios.	
van Vlijmen E.F, Wiewel-Verschueren S, Monster T.B, Meijer K. <sup>41</sup>	Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.	Journal of thrombosis and haemostasis	2016	Inglés	Revisión sistemática	Evaluar el riesgo adicional de TEV en usuarias de AOC con trombofilia hereditaria leve y grave.	Mujeres usuarias de anticonceptivos orales combinados	Se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline y Embase de posibles estudios que presentan evidencia relevante sobre el riesgo de TEV en usuarias de AOC con trombofilia hereditaria. Se incluyeron estudios de casos y controles y estudios de cohortes. Se hizo una distinción entre trombofilia "leve" (factor V Leiden y mutación de la protrombina G20210A) y trombofilia "grave" (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, doble heterocigosidad u homocigosidad del factor V Leiden y de mutación de la protrombina G20210A).	La presencia de trombofilia leve y grave aumenta el riesgo de TEV en las usuarias de AOC 6 veces y 7 veces, respectivamente. Sin embargo, las estimaciones absolutas de riesgo de TEV indican que la contribución de la trombofilia severa al riesgo de TEV en usuarias de AOC es considerablemente mayor (4.3-4.6 por 100 mujeres/año) que el riesgo adicional con trombofilia leve (0.49-2.0 por 100 mujeres/año), pero con la advertencia de que estos riesgos se estimaron en usuarias de AOC trombofílicas que también tenían antecedentes familiares positivos. A medida que los antecedentes familiares coexistentes aumentan el riesgo de TEV de 2 a 3 veces.
Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P.O, Rudant J et al. <sup>42</sup>	Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study.	The BMJ	2016	Inglés	Cohortes prospectiva	Evaluar el riesgo de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio asociado con AOC de acuerdo con la dosis de estrógeno (etinilestradiol) y progestágeno.	4.945.088 mujeres de 15 a 49 años usuarias de AOC	Se seleccionó una cohorte de mujeres de 15 a 49 años que viven en Francia, las cuales son usuarias de al menos un AOC durante los dos años de seguimiento, sin ingreso previo en el hospital por cáncer, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio. Se clasificaron los AOC en 8 combinaciones dependiendo de la dosis y tipo de progesterona y estrógeno (etinilestradiol). Durante el seguimiento se evaluaron los ingresos hospitalarios por embolia pulmonar, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.	Las mujeres que usaban un anticonceptivo oral con 20 µg de estrógeno tenían un riesgo menor de embolia pulmonar y eventos tromboembólicos arteriales graves que las mujeres que usaban un anticonceptivo oral con 30-40 µg de estrógeno. También se encontró que el uso de un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel se asoció con un riesgo 50% menor de embolia pulmonar en comparación con el uso de un anticonceptivo oral con un progestágeno de tercera generación. Por el contrario, los riesgos vasculares arteriales observados no difieren según el tipo de progestágeno utilizado. La combinación de levonorgestrel y 20 µg de estrógeno fue la combinación asociada con la menor incidencia de eventos adversos graves. Las tasas de riesgo absoluto, estimadas en 100.000 mujeres que usan AOC durante un año, fueron de 33 que sufrían embolia pulmonar, 19 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 7 infartos de miocardio.

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Bateson D, Butcher B.E, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T et al. <sup>43</sup>	Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis.	Australian family physician	2016	Inglés	Revisión sistemática	Evaluar el riesgo de TEV en mujeres que toman AOC que contienen drospirenona.	Mujeres usuarias de AOC que contienen drospirenona.	Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos donde se incluyeron todos los estudios clínicos (estudios observacionales prospectivos o retrospectivos o ensayos controlados aleatorios) en los que se comparaban a mujeres que tomaban AOC con drospirenona con usuarias de AOC con otras progestinas y se incluyera información sobre la incidencia de TEV. Se excluyeron estudios de casos y series de casos.	Los resultados sacados en esta revisión no son concluyentes. En los estudios de cohortes prospectivos y en los estudios de casos y controles no se encontraron diferencias en el riesgo de TEV entre las usuarias de AOC que contienen drospirenona en comparación con las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel. Sin embargo, en los estudios de cohorte retrospectivos y en los estudios de casos y controles anidados, si se encontró un aumento significativo de este riesgo en mujeres que toman AOC que contienen drospirenona, en comparación con las mujeres que toman levonorgestrel u otros AOC.
Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti S.M, Artoni A et al. <sup>44</sup>	Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study.	Thrombosis Research	2016	Inglés	Casos y controles	Investigar la asociación entre la duración del uso de AOC y el riesgo de TEV, teniendo en cuenta la edad de las usuarias, la prevalencia de otros factores de riesgo para TEV y la presencia de anomalías trombofílicas.	1.020 casos (mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de TEV) y 887 controles (mujeres en edad reproductiva sanas)	Se realiza un estudio de casos y controles tomando la población de mujeres en edad fértil. Los casos fueron mujeres remitidas de un Centro de Trombosis para realizarse la prueba de detección de trombofilia tras sufrir un primer episodio de TEV entre 1994 y 2004. Las mujeres con TEV relacionado con embarazo o con cáncer fueron excluidas, al igual que mujeres con enfermedades hepáticas o renales. Los controles fueron mujeres sanas en edad fértil, amigas o familiares de las mujeres incluidas en los casos, que voluntariamente aceptaron realizarse las pruebas de trombofilia en el mismo Centro en el periodo de estudio. Los criterios de exclusión para los controles fueron embarazo, neoplasia, enfermedades autoinmunes, hepáticas o renales en el momento de las pruebas. También se descartó que no hubieran padecido ningún episodio de TEV. Los AOC se clasificaron por generaciones. La duración del uso de AOC se clasificó en usuarias cortas (menos de un año ininterrumpido de uso), usuarias largas (de 1 a 5 años de uso) y usuarias muy largas (más de 5 años).	El riesgo TEV en usuarias de AOC disminuye progresivamente con el tiempo, es decir, el mayor riesgo se da en el primer año de uso de los AOC. En mujeres usuarias de AOC de más de 5 años de duración, el riesgo de TEV fue la mitad que el observado en el primer año de uso. Sin embargo, este riesgo en función de la duración del uso se vio solo en las mujeres más jóvenes (menores de 30 años). Además, se ha visto que cuanto más larga sea la duración de uso de AOC, mayor es la prevalencia de factores de riesgo transitorios de TEV distintos a los AOC, aunque también más baja la prevalencia de anomalías trombofílicas, y por lo tanto estos factores se vuelven más importantes para el desarrollo de la enfermedad. Con respecto a la relación de la duración del uso de los AOC y la presencia de anomalías de trombofilia, el riesgo de estas usuarias fue mayor en el primer año de uso de los AOC (particularmente en las nuevas usuarias), pero se mantuvo alto en los siguientes años.

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Stocco B, Fumagalli H.F, Franceschini S.A, Martinez E.Z, Marzocchi-Machado C.M, de Sá M.F. et al. <sup>45</sup>	Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study.	Medicine (Baltimore)	2015	Inglés	Transversal	Evaluar la incidencia de cambios hemostáticos en la población femenina brasileña utilizando anticonceptivos que contienen diferentes dosis de estrógenos y tipos de progestinas (drospirenona y levonorgestrel).	70 mujeres sanas entre 18 y 30 años, IMC de 19 a 30 kg/m <sup>2</sup> , no embarazadas, no fumadoras y usuarias o no usuarias de anticonceptivos durante un período mínimo de 6 meses.	Se distribuyó a las mujeres en 4 grupos: mujeres que usan anticonceptivos orales con 20 µg de etinilestradiol (EE) combinado con drospirenona (DRSP), mujeres que usan anticonceptivos orales con 30 µg de EE combinado con DRSP, mujeres que usan anticonceptivos orales con 30 µg de EE combinado con levonorgestrel (LNG) y un grupo de mujeres (control) no usuarias de métodos anticonceptivos hormonales. Se realizó analíticas sanguíneas a las participantes y se analizaron las variables y parámetros procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos.	Los cambios causados en la hemostasia fueron más expresivos para las usuarias de DRSP/20EE donde se han visto cambios significativos en 3 parámetros coagulantes (PT, aPTT y fibrinógeno), en el parámetro anticoagulante Proteína S y en el parámetro fibrinolítico (dímero D), los cuales todos favorecen un estado de hipercoagulación. Los anticonceptivos que contienen DRSP/30EE y LNG/30EE promovieron cambios que favorecen la hipercoagulabilidad en el parámetro coagulante PT y en el parámetro anticoagulante Proteína S y Proteína C, respectivamente. Las usuarias de DRSP/20EE tuvieron más alteraciones hemostáticas que las usuarias de DRSP/30EE, lo cual contradice los resultados de los estudios que muestran que el estrógeno es el responsable de las alteraciones causales que favorecen la aparición de eventos trombóticos. En la evaluación de los efectos de los diferentes progestágenos (DRSP/30EE versus LNG/30EE), ambos anticonceptivos causaron la misma cantidad de alteraciones hemostáticas, por lo que los resultados fueron no concluyentes.
Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. <sup>46</sup>	Family history of venous thromboembolism is a risk factor for venous thromboembolism in combined oral contraceptive users: a nationwide case-control study.	Thrombosis Journal	2015	Inglés	Casos y controles	Evaluar el riesgo de TEV asociado con el uso de AOC en mujeres con antecedentes familiares de TEV.	2.311 casos (mujeres de 15 a 49 años usuarias de AOC que han sufrido un evento trombótico) y 11.555 controles (mujeres de 15 a 49 años usuarias de AOC).	Se incluyeron en el estudio 2.311 casos y 11.555 controles. Los casos son mujeres usuarias de AOC de 15 a 49 años con diagnóstico de TEV durante los cuatro años del periodo de estudio. Se exige como criterio de inclusión que los padres de la paciente estén registrados para poder obtener los antecedentes familiares. Cada caso se comparó con cinco controles según el año de nacimiento y el nivel de educación. Los controles tenían que estar usando anticonceptivos el día del diagnóstico de TEV en el caso correspondiente. Los antecedentes familiares se definieron como cualquier tipo de TEV entre familiares de primer grado (madre, padre y/o hermanos).	Los antecedentes familiares de TEV son un factor de riesgo para desarrollar TEV en mujeres que usan AOC. La prevalencia de antecedentes familiares de TEV fue menor entre las usuarias de AOC (controles y casos) en comparación con las que no usan AOC, lo que sugiere que los médicos consideran los antecedentes familiares de TEV cuando se prescriben los AOC.



Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. <sup>47</sup>	Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases.	The BMJ	2015	Inglés	Casos y controles anidados	Investigar la asociación entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el riesgo de tromboembolismo venoso, teniendo en cuenta el tipo de progestágeno.	5.062 casos y 19.638 controles de la base de datos CPRD y 5.500 casos y 22.396 controles de la base de datos QResearch.	La población de los dos estudios de casos y controles anidados se obtiene de las bases de datos del Reino Unido QResearch y Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Los casos son mujeres de 15 a 49 años usuarias de anticoncepción hormonal con TEV primario diagnosticadas durante el periodo de estudio (2001-2013). Cada caso es comparado por edad, año de nacimiento y práctica con cinco controles (mujeres usuarias de anticoncepción hormonal), que estén vivos y registrados en la práctica en el momento del diagnóstico del caso.	Las mujeres expuestas a drospirenona, gestodeno, ciproterona y desogestrel en los últimos 28 días tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de TEV. Las mujeres expuestas a levonorgestrel, noretisterona y norgestimato tuvieron un aumento de aproximadamente 2,5 veces en el riesgo de TEV en comparación con las mujeres que no estuvieron expuestas en el último año. Los riesgos para el uso actual de gestodeno, drospirenona, ciproterona y desogestrel fueron 1,5-1,8 veces mayores que para el levonorgestrel.
Guimarães A.C, Costa P, Rocha A, Queirós F, Barbosa A.P, Nogueira-Silva C. <sup>48</sup>	Contraceção e risco de tromboembolismo venoso: um estudo caso-controlado.	Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar	2014	Portugués	Casos y controles	Comparar el riesgo de TEV entre la cuarta generación y las generaciones anteriores de AOC y analizar la correlación entre la edad, el IMC y la duración de la ingesta de AOC y el riesgo de TEV.	257 mujeres en edad reproductiva usuarias de AOC, 122 mujeres con antecedentes de TEV incluidas en el grupo de casos y 135 mujeres sin antecedentes de TEV incluidas en el grupo control.	Se revisaron los registros médicos de mujeres con antecedentes de TEV, que ocurrieron entre 2010 y 2013. Las mujeres que usaban AOC en el momento del TEV fueron identificadas como casos. Los controles eran mujeres que usaban AOC seguidos en una clínica de planificación familiar, sin antecedentes de TEV. También se recopilaron datos sobre los factores de riesgo para la aparición de TEV, tales como edad, IMC, generación de AOC y cuánto tiempo llevaba tomándolos cuando ocurrió TEV.	La aparición de TEV en usuarias de AOC se asoció con la edad y la duración de tomar AOC durante un tiempo igual o inferior a un año. Por el contrario, en este estudio no hubo asociación entre el riesgo de TEV y tomar AOC de cuarta generación, ni este riesgo aumento con en usuarias con obesidad.
Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, Hashemi B, Rahmati F, Motamedi M et al. <sup>49</sup>	The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis.	Emergency	2014	Inglés	Revisión sistemática	Evaluar el efecto de diferentes generaciones de anticonceptivos orales en la aparición de TEV.	Mujeres de 15 a 50 años usuarias de AOC.	Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos que consistía en palabras relacionadas con "trombosis" combinadas con anticonceptivos orales. Se incluyeron los estudios de cohortes y de casos y controles realizados en mujeres de 15 a 50 años que tomaron anticonceptivos orales, en los que se evaluaron los resultados clínicos de TEV, en los que se incluyen TVP, EP y TVC.	En general, el riesgo de sufrir TEV es tres veces mayor en las mujeres que toman AOC en comparación a las no usuarias, pero los resultados han demostrado este riesgo no es el mismo entre las diferentes generaciones de AOC. Los AOC de tercera generación son los que presentan el mayor riesgo de TEV, aumentándolo 4,3 veces, mientras que los de segunda generación lo incrementan hasta 3 veces.
Stegeman B.H, de Bastos M, Rosendaal F.R, van	Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review	The BMJ	2013	Inglés	Revisión sistemática	- Estimar el riesgo de trombosis venosa asociado con el uso de AOC en comparación con el	Mujeres sanas que toman un AOC.	Se realiza una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos en la que se seleccionaron estudios observacionales (casos y controles, cohortes y casos y controles anidados) que evaluaran el	En general, el uso de AOC aumentó el riesgo de trombosis venosa hasta cuatro veces. Se observa que todas las generaciones de progestágenos se asociaron con un mayor riesgo de trombosis venosa y que las usuarias de tercera generación tenían un

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F.M, Stijnen T et al. <sup>50</sup>	and network meta-analysis.					<ul style="list-style-type: none"> <li>no uso.</li> <li>- Realizar una comparación de red del riesgo asociado con las tres generaciones de AOC.</li> <li>- Comparar el efecto de las dosis de estrógenos y los tipos de progestágenos sobre el riesgo de trombosis venosa.</li> </ul>		<p>efecto de los AOC sobre la trombosis venosa en mujeres sanas. El resultado primario de interés fue un primer evento fatal o no mortal de trombosis venosa con el foco principal en la TVP o EP.</p> <p>Se analizaron los resultados del estudio comparando el riesgo relativo (RR) de trombosis venosa entre usuarias de AOC y las no usuarias y comparando los diferentes tipos y dosis de los componentes de los AOC.</p>	riesgo ligeramente mayor en comparación con las usuarias de segunda generación. Todos los tipos individuales de AOC aumentaron el riesgo de trombosis más del doble en comparación con la falta de uso. El mayor riesgo de trombosis venosa se encontró entre las usuarias de 50LNG, y el riesgo fue similar en las usuarias de 30DRSP, 35CPA y 30DSG. Las usuarias de 30LNG, 20LNG y 20GSD tuvieron el menor riesgo de trombosis.
Wu C.Q, Grandi S.M, Fillion K.B, Abenheim H.A, Joseph L, Eisenberg M.J. <sup>51</sup>	Drospirenone - containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review.	BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology	2013	Inglés	Revisión sistemática	<p>Evaluar el riesgo de TEV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en personas que toman AOC que contienen drospirenona.</p>	Mujeres usuarias de AOC que contienen drospirenona que han sufrido un evento trombótico.	<p>Se realiza una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos incluyendo estudios de informes de casos, series de casos o estudios comparativos de mujeres que tomaban AOC con drospirenona, que informaran al menos uno de los resultados trombóticos venosos y arteriales de interés (TVP, EP, IM y eventos cerebrovasculares, como accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio).</p>	<p>Los AOC que contienen drospirenona pueden aumentar el riesgo de TEV en comparación con los AOC que contienen levonorgestrel y la no utilización de anticoncepción hormonal. Más de la mitad de los casos identificados en los estudios tenían al menos un factor de riesgo concomitante para eventos trombóticos. La mayoría de los eventos trombóticos ocurrieron durante el primer año de uso del AOC.</p> <p>Con respecto a los efectos de los AOC que contienen drospirenona sobre el riesgo de trombosis arterial, los estudios incluidos en esta revisión proporcionan resultados contradictorios.</p> <p>Aunque los AOC que contienen drospirenona parecen aumentar el riesgo de TEV y tienen efectos poco claros sobre el riesgo de trombosis arterial, el riesgo absoluto de trombosis cuando se usan estos agentes sigue siendo bajo.</p>
Bird S.T, Delaney J.A, Etminan M, Brophy J.M, Hartzema A.G. <sup>52</sup>	Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol?	Journal of thrombosis and haemostasis	2013	Inglés	Cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar el riesgo relativo de TEV no mortal de los AOC con drospirenona en comparación con levonorgestrel.</li> <li>- Evaluar si un AOC de 20 µg de etinilestradiol y la progestina drospirenona tiene un riesgo menor que</li> </ul>	238.683 mujeres de 18 a 46 años usuarias de AOC de drospirenona y 193.495 mujeres de 18 a 46 años usuarias de AOC de levonorgestrel.	<p>La población de estudio se tomó de la base de datos IMS entre 2001 y 2009, incluyéndose a mujeres de 18 a 46 años que tomaban AOC que contenían cantidades de etinilestradiol ≤30 µg combinadas con drospirenona o levonorgestrel. Se evaluó el riesgo relativo de TEV de los AOC con drospirenona en comparación con levonorgestrel, ajustado por un puntaje de propensión utilizado para controlar la comorbilidad inicial y estratificado por la</p>	<p>En general, se encontró un riesgo relativo moderadamente mayor de sufrir TEV no mortal en las usuarias de AOC de drospirenona, en comparación con los AOC de levonorgestrel. Paradójicamente, se encontraron unas tasas de incidencia de TEV mayores con AOC de drospirenona con 20 µg de etinilestradiol que con 30 µg. También llamó la atención el aumento de las tasas de incidencia de TEV con AOC de levonorgestrel en los dos últimos años del estudio.</p>

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
						un AOC de 30µg de etinilestradiol y la misma progestina.		dosis de EE y el tipo de usuaria.	
Sidney S, Cheetham T.C, Connell F.A, Ouellet-Hellstrom R, Graham D.J, Davis D et al. <sup>53</sup>	Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users.	Contraception	2013	Inglés	Cohortes retrospectivo	Evaluar el riesgo de TEV y TEA de tres nuevas preparaciones de anticonceptivos hormonales (píldoras de drospirenona/etinilestradiol, el parche transdérmico de norelgestromina/etinilestradiol y el anillo vaginal de etonogestrel/etinilestradiol) en relación con los anticonceptivos hormonales de bajas dosis de estrógenos en nuevas usuarias.	573.680 mujeres de 10 a 55 años nuevas usuarias de anticoncepción hormonal.	Se realizó un estudio de cohortes en una población de mujeres de 10 a 55 años obteniendo la información de archivos de datos computarizados. En la cohorte se incluyeron las mujeres que eran nuevas usuarias de los anticonceptivos hormonales a estudio durante el periodo de 2001 a 2007. Se excluyeron a las mujeres con evidencia de enfermedad grave o TEV previo. Los anticonceptivos hormonales incluidos en el estudio fueron AOC de drospirenona (3 mg)/etinilestradiol (30 µg) (DRSP), el parche transdérmico de norelgestromina(6 mg)/etinilestradiol (750 µg) (NGMN) y el anillo vaginal de etonogestrel (11.7 mg)/etinilestradiol (2700 µg) (ETON). Los anticonceptivos hormonales con los que se comparaba el riesgo de los anteriores fueron AOC con bajas dosis de etinilestradiol (≤ 30 µg) combinados con levonorgestrel (LNG), noretindrona (NETA) o norgestimato (NGM). Los criterios de valoración principales del estudio fueron TEA hospitalizados (incluidos infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular), TEV hospitalizados y ambulatorios, y mortalidad total.	El estudio mostró un mayor riesgo de TEV y TEA asociado al uso de AOC de drospirenona (DRSP) en comparación con el uso de los AOC de bajas dosis de estrógeno. El mayor riesgo de TEA se dio en las mujeres usuarias de este anticonceptivo con el rango de edad más elevado (35 a 55 años), mientras que el mayor riesgo de TEV se asoció a las mujeres más jóvenes (10 a 34 años). Por el contrario, el uso del parche transdérmico de NGMN y del anillo vaginal ETON no se asoció con un mayor riesgo de eventos trombóticos.
Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer K.A, Zwicker J.J. <sup>54</sup>	Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis.	The BMJ	2012	Inglés	Revisión sistemática	Evaluar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en mujeres que toman anticonceptivos de progestágeno solo en comparación con las usuarias y si ese riesgo difiere con el modo de	Mujeres que usan anticoncepción hormonal solo con progesterona en las diferentes vías de administración (oral, inyectable o intrauterina) en comparación con mujeres que no usan	Se realiza una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos seleccionando estudios que cumplieran las siguientes condiciones: ensayos controlados aleatorios, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales con información de resultados tromboembólicos venosos en usuarias de anticonceptivos que contienen solo progestágenos en comparación con un grupo sin	Los datos publicados que evalúan riesgo de TEV en mujeres que reciben anticonceptivos solo de progestágenos son limitados. En este metaanálisis, el uso de estos anticonceptivos no se asoció con un mayor riesgo de TEV en comparación las usuarias de anticoncepción hormonal. En el subgrupo de mujeres que utilizaban como anticonceptivo progestinas inyectables hubo un aumento del riesgo de trombosis aproximado del doble. Estos resultados requieren para su confirmación más estudio e investigación.

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
						administración (oral, inyectable o intrauterino).	anticonceptivos.	anticoncepción hormonal, en datos humanos y considerándose una o más de las tres posibles vías de administración (oral, inyectable o intrauterina).	
Gronich N, Lavi I, Rennert G. <sup>55</sup>	Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenona - containing oral contraceptives: a population-based cohort study.	CMAJ: Canadian Medical Association Journal	2011	Inglés	Cohortes retrospectivo	Evaluar si el uso de drospirenona se asoció con un aumento en el riesgo trombótico en relación con los AOC de tercera generación.	329.995 mujeres de 12 a 50 años usuarias de AOC.	Se realizaron búsquedas en la base de datos de medicamentos de Clalit (Israel) para todas las mujeres para las que se había dispensado al menos una receta de AOC entre un periodo de tiempo y tenían entre 12 y 50 años de edad durante todo el periodo de estudio. Cada tipo de AOC utilizado por una mujer individual se consideró como un episodio de uso separado. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de hospitales y atención primaria de Clalit para el diagnóstico de TVP, EP, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular, y para el diagnóstico de factores de riesgo clínicos, como obesidad, tabaquismo e historia de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o cáncer.	El uso de AOC que contienen drospirenona se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos trombóticos venosos (TVP y EP) pero no eventos trombóticos arteriales (ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular), en relación con el uso AOC de segunda o tercera generación. Los factores de riesgo independientes para eventos trombóticos venosos en usuarias de drospirenona incluyeron edad avanzada, obesidad y antecedentes de cáncer. El riesgo fue mayor en los primeros cuatro meses de uso.
Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. <sup>56</sup>	Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9.	The BMJ	2011	Inglés	Cohortes retrospectivo	Evaluar el riesgo de TEV por el uso de AOC según el tipo de progestágeno y la dosis de estrógeno.	1.296.120 mujeres danesas no embarazadas de 15 a 49 años sin antecedentes de enfermedad trombótica y seguidas desde enero de 2001 hasta diciembre de 2009.	Se realiza un estudio de cohorte histórico a nivel nacional de todas las mujeres danesas de 15 a 49 años durante 1995-2009. El estudio se centró en el periodo posterior al lanzamiento de anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona en 2001. La información sobre las mujeres se recopiló a partir de cuatro fuentes de datos. Se clasificaron los anticonceptivos de acuerdo con el tipo de progestágeno, la dosis de estrógeno y la duración del uso. Se calcularon los riesgos relativos y absolutos de sufrir TEV por primera vez.	En comparación con las mujeres no usuarias de anticoncepción hormonal, las usuarias de anticonceptivos orales con levonorgestrel tenían un riesgo tres veces mayor de TEV y las usuarias de anticonceptivos orales con desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona, de seis a siete veces mayor. Por lo tanto, el riesgo de TEV en las usuarias de AOC con desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona es el doble en comparación con las usuarias de AOC con levonorgestrel. El riesgo de TEV no se redujo usando 20 µg de estrógeno en lugar de 30 µg de estrógeno en anticonceptivos orales con drospirenona, ni aumentó en usuarias de píldoras de progestágeno solo o dispositivos intrauterinos de liberación de hormonas.
Jick S.S, Hernandez R.K. <sup>57</sup>	Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral	The BMJ	2011	Inglés	Casos y controles anidados	Comparar el riesgo de TEV no mortal en mujeres que reciben anticonceptivos orales	Mujeres de 15 a 44 años usuarias de anticonceptivos orales con	Se realiza un estudio de casos y controles anidados en una población de mujeres de 15 a 44 años, usuarias de anticonceptivos orales que contienen	Las usuarias de anticonceptivos orales que contienen drospirenona tenían un riesgo dos veces mayor de TEV idiopático no mortal en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales que

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
	contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data.					que contienen drospirenona con el de mujeres que reciben anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel.	drospirenona o levonorgestrel. Los casos tuvieron un diagnóstico de TEV (86 mujeres) y los controles no (681 mujeres).	drospirenona o levonorgestrel, entre 2002 a 2008. Los datos se obtuvieron de la base de datos PharMetrics. Los casos fueron las mujeres incluidas en la población de estudio que tenían registrado por primera vez un evento de TVP o EP en el periodo de estudio. Cada caso se comparó con cuatro controles. Los controles fueron mujeres del mismo rango de edad y usuarias de los mismos anticonceptivos pero que no tenían un diagnóstico de TEV. Se excluyeron, tanto en los casos como en los controles, a las mujeres con factores de riesgo de TEV, como cualquier antecedente de cáncer, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular crónica o afecciones inflamatorias o autoinmunes. Las variables importantes que se controlaron fueron la edad, la fecha de diagnóstico y la duración del uso de los AOC.	contienen levonorgestrel. Las tasas de incidencia de TEV en la población del estudio fueron 30.8 (intervalo de confianza del 95%: 25.6 a 36.8) por 100.000 mujeres/año entre las usuarias de anticonceptivos orales que contienen drospirenona y 12.5 (9.61 a 15.9) por 100.000 mujeres/año entre las usuarias de anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel.
Parkin L, Sharples K, Hernandez R.K, Jick S.S. <sup>58</sup>	Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database.	The BMJ	2011	Inglés	Casos y controles anidados	Estimar el riesgo de TEV idiopático no mortal asociado con el uso del anticonceptivo oral que contiene drospirenona en relación con el uso de preparaciones que contienen levonorgestrel.	Mujeres de 15 a 44 años usuarias de un anticonceptivo oral que contenía 30 µg de estrógeno en combinación con drospirenona o levonorgestrel entre 2002 y 2009. Los casos tuvieron un diagnóstico de TEV (61 mujeres) y los controles no (215 mujeres).	Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una población de usuarias de anticonceptivos orales que contenían 30 µg de estrógeno en combinación con drospirenona o levonorgestrel entre el 2002 y el 2009. Se obtuvo la información de la base de datos UK General Practice Research Database. Los casos fueron las mujeres de esta población que tuvieron un diagnóstico registrado de TEV (TVP o EP) durante el periodo de estudio. Para cada caso, se seleccionó al azar cuatro controles emparejados por año de nacimiento, número de años de datos registrados y práctica general. Se excluyeron a las mujeres si tenían un historial registrado de factores de riesgo de TEV, así como otras afecciones que pudieran influir en las decisiones sobre la prescripción de anticonceptivos orales.	En este estudio, las mujeres que eran usuarias de anticonceptivos orales que contenía drospirenona tenían aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar TEV idiopático no mortal que las usuarias de anticonceptivos que contenían levonorgestrel. Las tasas brutas de incidencia fueron 23,0 (intervalo de confianza del 95%: 13,4 a 36,9) y 9,1 (6,6 a 12,2) por 100.000 mujeres/año en usuarias de anticonceptivos orales drospirenona y levonorgestrel.

Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	AÑO	IDIOMA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	MUESTRA	METODOLOGÍA	CONCLUSIONES
Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh T.D. <sup>59</sup>	Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study.	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	2010	Inglés	Casos y controles	Objetivo principal: evaluar si el uso de AOC con dienogest (DNG/EE) está asociado a un mayor riesgo de TEV que el uso de dosis bajas de AOC que contienen levonorgestrel (LNG). Objetivo secundario: evaluar si el uso de AOC con drospirerona (DRSP/EE) está asociado con una mayor riesgo de TEV que las dosis bajas de AOC que contienen LNG.	680 casos de TEV (mujeres alemanas de 15 a 49 años con un diagnóstico de TEV) y 2.720 controles (mujeres alemanas de 15 a 49 años sin un diagnóstico de TEV).	Se realiza un estudio de casos y controles basado en la población alemana obteniendo los datos en el sector de la atención primaria. Los casos elegibles fueron mujeres de 15 a 49 años, diagnosticadas de TEV (TVP o EP) entre 2002 y 2008. Para cada caso, se seleccionó a cuatro controles (mujeres sin TEV confirmado o potencial durante el periodo de estudio) que fueron emparejados por edad y región. La información médica relevante para la evaluación de TEV se extrajo de las historias clínicas de las pacientes y se les realizó un cuestionario sobre sus características personales, síntomas y signos de TEV y posibles factores de riesgo para TEV.	El uso de AOC está asociado con un mayor riesgo TEV en comparación con el no uso, pero no se ha encontrado evidencia de que los AOC que contienen dienogest y los AOC con drospirerona supongan un riesgo mayor de TEV que los AOC de dosis bajas que contienen levonorgestrel.

Fuente: Elaboración propia