

ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados

Risk of venous thromboembolism in women consumers of combined hormonal contraceptives

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y Dra. Dayana Couto Núñez

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Desde la introducción en los años 60 de las tabletas anticonceptivas, se han ido produciendo modificaciones en sus componentes, con el objetivo de mejorar su seguridad y tolerancia sin perder su eficacia. Las principales novedades están relacionadas con la introducción de nuevos progestágenos con menores efectos secundarios y mayores beneficios adicionales, así como también con la aparición de un preparado con estrógeno natural y la utilización de nuevas pautas de inicio y de régimen de intervalo libre de hormona. Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una actualización sobre el riesgo de tromboembolismo venoso en quienes lo consumen estos medicamentos.

Palabras clave: mujer, anticonceptivos hormonales combinados, tromboembolismo venoso.

ABSTRACT

Since the introduction in the 60s of the birth-control pills, their components have been modified, with the purpose of improving their security and tolerance without losing their effectiveness. The main innovations are related to the introduction of new progestogens with less adverse effects and more additional benefits, as well as with the emergence of a preparation with natural estrogen and the use of new beginning rules and hormone free interval regimen. Taking into account the above-mentioned an up-to-date documentation about the risk of venous thromboembolism in those who consume these medications was carried out.

Key words: woman, combined hormonal contraceptive, venous thromboembolic disease.

INTRODUCCIÓN

La verdadera incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en mujeres en edad fértil es difícil de cuantificar. Algunos datos recientes sugieren que esta se ha infraestimado y que se sitúa en el rango de 50–100/100 000 mujeres/año; cifra que es 10 veces mayor que la estimada para mujeres en edad reproductiva que no usan anticonceptivos (5/100 000 mujeres/año).¹

La anticoncepción hormonal es la causa más frecuente de ETV en la mujer joven, con una oportunidad relativa igual a 4. El riesgo se incrementa en los 4 primeros meses; es mayor a lo largo del primer año y desaparece al suspender el tratamiento. Los

anticonceptivos orales de tercera generación presentan mayor riesgo que los de segunda (riesgo relativo=3).²

Los anticonceptivos hormonales combinados causan anualmente una muerte por cada 370 000 mujeres entre 20-24 años de edad y 1 por cada 170 000 entre 30-34 años; asimismo, en las fumadoras se estima un fallecimiento al año por cada 100 000 féminas menores de 35 años y 1 de cada 10 000 en mayores de 35 años. Para poner estos datos en perspectiva, la mortalidad cardiovascular asociada a fumadoras resultó mayor que la asociada al uso de anticonceptivos a cualquier edad.³⁻⁵

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad común, con una incidencia anual global de 1/1 000 personas y una tasa de mortalidad estimada en 6 países europeos de 370 000 muertes/año. Por su parte, la incidencia global de trombosis recurrente es de 20-30 % en 10 años, con una tasa más elevada en los meses posteriores a la interrupción del tratamiento anticoagulante.¹

La asociación entre la utilización de anticonceptivos hormonales y ETV se describió por primera vez en 1961. Desde las primeras investigaciones epidemiológicas a finales del 60 se ha demostrado que dichos anticonceptivos aumentaban el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente de ETV.⁴

En uno de los estudios efectuados en el 2000 sobre factores de riesgo de trombosis venosa en 2 763 mujeres menopáusicas se observó que aquellas que tuvieron su último período menstrual después de los 52 años tenían un riesgo 3,6 veces mayor.^{6,7}

La edad y la obesidad incrementan los episodios de TEV, de manera que las mujeres obesas que consumen anticonceptivos hormonales combinados (AHC) presentan un riesgo 2 veces superior en relación con las no obesas, por lo que la toma de estos debe evitarse en mujeres perimenopáusicas con esta condición.⁷

Los datos disponibles sobre TEV y uso de anticonceptivos proceden en su mayoría de estudios epidemiológicos realizados con AHC y las advertencias de uso se consideran aplicables a los anticonceptivos combinados que usan otras vías de administración.⁸

La incidencia de TEV es doble con progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno) en relación con los de segunda generación (levonorgestrel, noretisterona).

El exceso de riesgo absoluto de los progestágenos de tercera generación en relación con los de la segunda, se estima en 16 casos/100 000 mujeres por año. Otro progestágeno de tercera generación, el norgestimato, no se ha asociado con un mayor riesgo de TEV comparado con el levonorgestrel (LVN). Por su parte, el acetato de ciproterona, progestágeno de acción antiandrogénica, parece asociarse con un incremento del riesgo de 2-4 veces respecto al LVN.⁹

En 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), analizaron el riesgo de tromboembolia venosa entre las mujeres que utilizaban anticonceptivos hormonales combinados que contenían diferentes tipos de progestágenos, y concluyeron que los riesgos absolutos eran muy pequeños.¹⁰

En agosto de 2012, la FDA publicó una nota sobre seguridad donde señalaba que las píldoras de control de la natalidad que contenían drospirenona, podían conllevar a un mayor riesgo de coágulos sanguíneos que las que contenían otros tipos de

progestágenos; también subrayaba que los estudios epidemiológicos disponibles mostraban resultados contradictorios y que podían existir otros factores que explicasen las diferencias, por lo que no estaba claro que existiese una relación causal.¹⁰

Igualmente, la FDA destacó que el riesgo de coágulos sanguíneos era más elevado cuando se utilizaba cualquier tipo de píldora anticonceptiva, pero que dicho riesgo seguía siendo inferior al de desarrollar coágulos durante el embarazo y el puerperio.¹⁰

Un estudio efectuado en la Universidad de Copenhage arrojó que de 9,4 millones de mujeres entre 15- 49 años, el riesgo de TEV es 8 veces mayor con el uso de parches transdérmicos; 6,5 veces mayor con anillo vaginal y 3 veces mayor con tabletas; asimismo, en mujeres entre 15-44 años, se ha detectado que los episodios de trombosis venosa son más frecuentes en las mujeres que toman anticonceptivos con drospirenona, un análogo de la progesterona natural de las píldoras de tercera generación, en relación con las que usan anticonceptivos en cuya composición figura el levonorgestrel, un tipo de progesterona sintética más antigua.¹¹

El mecanismo por el cual los progestágenos de tercera generación favorecen la trombosis venosa es una resistencia adquirida a la proteína C activada. Este síndrome, dado a conocer por Dahlback en 1993, consiste en una reducción de la actividad anticoagulante de esta proteína. Se transmite con carácter autosómico dominante; el defecto se presenta cuando la glicina sustituye a la arginina en la posición 506 dentro de la molécula del factor V, lo cual se ha observado en alrededor de 95 % de los casos.

Así, los adelantos en este campo han permitido determinar que estos cambios se suceden en el nucleótido 1691. A dicho trastorno se le concede una variación geográfica específica, con predominio en 1-7 % de los individuos rubios de ojos claros, generalmente europeos y con más baja frecuencia en asiáticos y africanos.¹² Los homocigotos tienen 90 veces mayor posibilidad de presentar el trastorno y, por consiguiente, los riesgos para sufrir trombosis son elevados. A los efectos, se comenta que 60 % de las mujeres con afección tromboembólica durante el embarazo son resistentes a la proteína C activada.¹²

Por otro lado, los anticonceptivos alteran el proceso de remetilación de metionina por inhibición enzimática, pues bloquean la 5 dihidrofolato-reductasa; enzima que interviene en la síntesis del ácido fólico, altera el metabolismo de la homocisteína y favorece la aparición de estados de hiperhomocisteinemia, un marcador esencial de daño vascular, que incrementa la aparición de trombosis arterial y venosa.¹³ Este punto sigue siendo controvertido, pues algunos investigadores argumentan que el aumento de riesgo puede estar sesgado, ya que en los estudios las mujeres que recibieron progestágenos de tercera generación eran mayores, más obesas y hacía un año que tomaban AHC; todos ellos conocidos factores de riesgo para TEV.¹⁴

El riesgo de ETV varía con la dosis de etinilestradiol (EE), el tipo de progestágeno y la vía de administración. Este resulta mayor durante el primer año de uso.¹⁵

Hay datos que indican que el parche contraceptivo puede aumentar el riesgo de TEV. Al respecto, algunos autores afirman que las mujeres que utilizan parches (etinilestradiol/norelgestromina) tienen mayor riesgo (riesgo absoluto 0,097 y 0,053 % anual).¹

Asimismo, el anillo vaginal contiene una combinación de etinilestradiol y etonogestrel y eleva el riesgo de TEV (riesgo absoluto 0,078 % por año). Por su parte, los anticonceptivos transdérmicos y el anillo vaginal pueden aumentar el riesgo de TEV primario.¹⁶

Las guías asistenciales y de consenso de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{17,18} y de la Sociedad Española de Contracepción,¹⁹ afirman que en las pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial, los anticonceptivos con una relación favorable riesgo/beneficio son los que contienen solamente gestágenos en sus diferentes formas de administración (POP), inyectables cada 3 meses o implantes subdérmicos e intrauterinos. Las mujeres anticoaguladas pueden utilizar contracepción con solo gestágenos, incluso, durante el primer año siguiente a dicho evento.

En enero de 2014, la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica¹⁶ declaró que la reducción histórica de la dosis diaria de etinilestradiol de 100-50 mcg y de 50-30 mcg, disminuye el riesgo de enfermedad venosa. Cuando es inferior a 30 mcg de etinilestradiol, la contribución del componente estrogénico al riesgo de trombosis es baja y entonces aparecen pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen. Entre las novedades en este campo se encuentran la introducción de nuevos progestágenos, con menores efectos secundarios y la aparición de un preparado con estrógeno natural.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios²⁰ informó a los profesionales de la salud sobre las conclusiones del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) en relación con la revisión del riesgo de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos hormonales combinados, tanto orales como en forma de parche transdérmico o anillo vaginal. Esta revisión se inició en febrero de 2013 a petición de Francia, con el objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial asociado a los AHC, en particular, en relación con los anticonceptivos orales combinados conocidos como de tercera y cuarta generaciones.

Entre las conclusiones de esta revisión figuran:

- El beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso.
- Los datos actuales confirman que el riesgo ya conocido de TEV es bajo y que existen pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen (ver tabla al final de esta nota).
- La probabilidad de aparición de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de, al menos, 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migraña, antecedente familiar de TEV o parto reciente).
- El riesgo de tromboembolismo arterial en todo caso se considera muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones.

Sobre la base de estas conclusiones, el PRAC recomienda lo siguiente:

- Realizar una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo al seleccionar el método anticonceptivo idóneo para cada mujer.
- Valorar el riesgo de TEV tanto al inicio de su uso como durante este, e informar a las mujeres de los factores de riesgo y los posibles signos y síntomas de TEV.
- No existen motivos de seguridad que hagan necesaria la interrupción de estos anticonceptivos sin presentar problemas.

Tras los múltiples estudios,²¹⁻²⁴ fundamentalmente de cohortes, así como de casos y controles, llevados a cabo en mujeres sanas, consumidoras de anticonceptivos hormonales, resulta evidente que el riesgo de ETV es superior en este grupo. El riesgo trombótico está relacionado, por una parte, con la dosis estrogénica y por otra, con la dosis y potencia androgénica del gestágeno utilizado. Con el desarrollo de preparados hormonales con menor dosis de estrógenos, ha disminuido considerablemente el riesgo trombótico en relación con los preparados iniciales de 50 µg de etinilestradiol o más.

El uso de gestágenos, en cualquiera de sus formas de administración, a dosis anticonceptivas, no parece aumentar el riesgo de ETV, infarto de miocardio e ictus y, por tanto, pueden ser opciones anticonceptivas apropiadas para las mujeres con antecedente anterior de ETV. Los anticonceptivos con solo gestágenos, están contraindicados en ETV aguda.²⁵⁻²⁷

La OMS, al examinar los datos científicos relativos al riesgo de tromboembolia venosa, asociado a las formulaciones de anticonceptivos orales con diferentes progestágenos, concluyó que los beneficios de la anticoncepción con progestágeno inyectable solo (medroxiprogesterona) generalmente son mayores que los riesgos en las mujeres con antecedentes de TEV y sin estos.¹⁷

Entre los factores que hay que tener en cuenta al elegir un determinado método anticonceptivo figuran: las características del usuario potencial, el riesgo subyacente de enfermedad, la seguridad y los perfiles de efectos secundarios de los diferentes productos, el costo, la disponibilidad y las preferencias del paciente.²⁸⁻³⁰

Los criterios de elegibilidad médica propuestos por la OMS, aspiran a proporcionar un adecuado margen de seguridad para proteger a la mujer de los posibles y potentes efectos secundarios de los anticonceptivos; asimismo, aseguran que esto no impide la selección de los métodos apropiados.¹⁷

Cada condición ha sido definida como representativa de una característica individual o una condición médica patológica preexistente.

Categorías

En las categorías 1 y 2 puede usarse el método, no así en las 3 y 4.

1. Una condición para la cual no existen restricciones en el uso de un método anticonceptivo.
2. Una condición para la cual las ventajas de utilizar un método anticonceptivo generalmente exceden los riesgos teóricos o probados.
3. Una condición en la cual los riesgos teóricos o probados generalmente exceden las ventajas de utilizar un método.

4. Una condición que representa un riesgo de salud inaceptable si se utiliza el método anticonceptivo.

Los tipos de anticonceptivos para criterios de elegibilidad se describen en la tabla y se explican a continuación:

- AOC: anticonceptivos orales combinados, parche y anillo vaginal
- AIC: anticonceptivos inyectables combinados
- AOPS: anticonceptivos orales de progestina sola
- AMPD IM: acetato de medroxiprogesterona de depósito (vía intramuscular)
- AMPD SC: acetato de medroxiprogesterona de depósito (vía subcutánea)
- EN/NET: enantato de noretisterona
- IMPLANTE LNG Y ETG: implantes de levonorgestrel y etonorgestrel
- DIU-Cu: dispositivo intrauterino con cobre
- DIU-LNG: dispositivo intrauterino, liberador de levonorgestrel

Tabla. Recomendación del uso de anticoncepción hormonal según categorías

Condición	AOC	AIC	PAC/ AVC	APS	AMPD	IMP/ LVN	DIU/ Cu	DIU/ LVN
Trombosis venosa profunda (TVP)								
Tromboembolismo pulmonar (TEP)								
a) Antecedente de TVP/TEP	4	4	4	2	2	2	1	2
b) TVP/TEP actual	4	4	4	3	3	3	1	3
c) Antecedente familiar de TVP/TEP (familiar de primer grado)	2	2	2	1	1	1	1	1
d) Cirugía mayor								
I. Con inmovilización prolongada	4	4	4	2	2	2	1	2
II. Sin inmovilización prolongada	2	2	2	1	1	1	1	1
Trombosis superficial								
a) Venas varicosas	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Tromboflebitis superficial	2	2	2	1	1	1	1	1

La anticoncepción de urgencia, según la OMS constituye una categoría 2 (los beneficios superan a los riesgos), aun con antecedentes de graves complicaciones cardiovasculares.¹⁷

El examen médico habitual para detectar trombofilias no es coste efectivo, por lo cual la OMS no lo recomienda de forma sistemática antes de iniciar el consumo de AHC, excepto si existe riesgo familiar.⁹

Por otra parte, sobre los criterios médicos de elegibilidad, en el texto *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*,¹⁷ la OMS aclara que hasta 6 semanas posparto, con otros factores de riesgo de TEV, el uso de los anticonceptivos hormonales combinados puede significar un aumento del riesgo de TEV adicional.

Ese mismo documento muestra la evidencia siguiente:

- Un estudio examinó el uso de los anticonceptivos hormonales combinados durante el posparto y encontró que las tasas de TEV fueron más altas para las consumidoras de estos en comparación con las que no lo usaban.
- El riesgo de TEV es elevado durante el embarazo y el puerperio; asimismo, resulta mayor en las primeras 3 semanas después del parto y disminuye casi a los niveles basales alrededor de los 42 días.
- Las mujeres con trombofilia hereditaria no deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados.
- Las mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso deben evitar los anticonceptivos orales.

Los métodos de solo gestágenos, como su nombre lo indica, están libres de estrógenos, por lo que son los ideales para aquellas mujeres con contraindicación a los estrógenos.¹⁶

Las recomendaciones que se muestra a continuación están basadas en la mayor evidencia científica:¹⁶

- Nivel A
 - Los preparados de solo gestágenos son seguros y preferibles como anticoncepción hormonal en las mujeres que lactan.
 - Para mujeres con mayor riesgo de tromboembolismo venoso.
 - Para las fumadoras mayores de 35 años.
- Nivel B
 - Los preparados de solo gestágenos pueden ser beneficiosos para pacientes con dismenorrea y menorragia a causa de miomas uterinos.
 - Estos no deben ser interrumpidos ante una intervención quirúrgica.
 - Las mujeres hipertensas y diabéticas necesitan los métodos de solo gestágenos.
- Nivel C: (opinión de expertos)
 - Los anticonceptivos de solo gestágenos pueden ser apropiados para mujeres con enfermedad arterial coronaria, fallo cardíaco congestivo o enfermedad cerebrovascular.

Estrategia para la anticoncepción segura

1. Identificar en cada fémina los factores de riesgo para poder elegir el fármaco más adecuado, así como ofrecer suficiente información y vigilancia a fin de detectar precozmente las complicaciones eventuales.
2. No omitir el estrógeno en mujeres sin factores de riesgo de tromboembolismo venoso, pero en aquellas con alto riesgo es razonable favorecer el uso de progestinas solas, sin combinación con estrógenos, lo cual ha mostrado riesgo muy bajo.
3. No se recomienda el tamizaje con pruebas para trombofilia antes del inicio de la anticoncepción hormonal, por su baja prevalencia.

4. Se considera que el riesgo de tromboembolismo arterial es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones.

CONCLUSIONES

Para seleccionar el método anticonceptivo idóneo para cada mujer se impone evaluar cuidadosamente los factores de riesgo e interrumpir la anticoncepción hormonal cuando se presenten manifestaciones clínicas de TEV que contraindiquen su uso; asimismo, es preciso informar a las mujeres sobre las posibles manifestaciones clínicas de TEV, a fin de lograr su detección precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stam Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ*. 2015 [citado 22 Jul 2016]; 351.
2. González Paredes A, Rodríguez Oliver A, Fernández Parra J. Enfermedad tromboembólica y anticoncepción. Actualización Obstetricia Ginecología, 2010 [citado 22 Jul 2016].
3. Pérez Vázquez V. Caso clínico: tromboembolismo pulmonar y uso de anillo vaginal. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*. 2011 [citado 10 Jun 2016]; 28(3).
4. 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.
5. Quijada Manuitt MA, Pedros C, Quintana B, Arnau JM. Anticoncepción hormonal y tromboembolia venosa. *Med Clin*. 2014 [citado 10 Jun 2016]; 142(9).
6. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, Pruthi S, Casey PM. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(1):3-10.
7. Panay N, Fenton A. Perimenopausal hormonal contraception - can we do better? *Climateric*. 2014;17:517-9.
8. Hennessy S, Berlin J A, Kinman J L, Margolis D J, Marcus S M, Strom B L. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*. 2001;64(2):125-33.
9. Ramírez Polo I, Rodríguez Martorell J. Anticoncepción y trombosis [citado 7 Jun 2016].
10. FDA Drug Safety Communication: updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. 2012 [citado 7 Ago 2016].

11. Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund Ch, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BJM*. 2012; 344:2990.
12. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y puerperio. Parte 1: enfoque de riesgo y diagnóstico. *MEDISAN*. 2011 [citado 15 Jun 2016];15(10).
13. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Experiencia de 11 años en la enfermedad tromboembólica venosa en el período grávido puerperal. *Rev Cubana Obstetr Ginecol*. 2011 [citado 15 Jun 2016]; 37(3): 300-311.
14. Blanco A, Ramírez I, Martorell J. Anticoncepción y enfermedad tromboembólica venosa. *Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos*. 2008;133(6):161.
15. Anticoncepción hormonal combinada: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 4 Jul 2016].
16. Barriga P, Brantes S, Porcile A, Pizarro E, Vanhauwaer P, Parra M, *et al*. ¿Es relevante el riesgo de tromboembolismo venoso en anticoncepción hormonal combinada transdérmica o mediante anillo vaginal vs. oral? Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Endocrinología y Ginecología; 2014.
17. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
18. Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D. Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos. Nuevas recomendaciones. *Rev Clin Med Fam*. 2010;3(3):206-16.
19. Lete I. Efectos adversos de la anticoncepción hormonal combinada. En: Guía Clínica de la Sociedad Española de Contracepción. Anticoncepción hormonal combinada. Consenso de un grupo de expertos. Barcelona: Barcelona Doctoractive; 2008.p.51-8.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación [citado 18 Jul 2016].
21. López de Castro F, Lombardía Prieto J. Novedades en anticoncepción hormonal. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2005;29(3):57-68.
22. Ivanovic Zuvic D. Anticoncepción hormonal en mujeres jóvenes con enfermedades reumatológicas. *Rev Chilena Obstetr Ginecol*. 2014;79(6):459-65.
23. Jick Susan S. Risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users varies according to progestin type. *Evid Based Nurs*. 2012;15(3):82-3.
24. Remedios Otero C, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubet E. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(3):160-9.

25. Bastos Brito M, Nobre F, Sales Vieira C. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(4):81-9.
26. Sánchez Borrego R. Métodos anticonceptivos con solo gestágenos. Revisión de conjunto. *Rev Iber Fertil.* 2002;19:411-22.
27. González Hernando C, Souza-de Almeida M, Martin Villamor P, Cao Torija MJ, Castro Alija MJ. La píldora anticonceptiva a debate. *Enferm Univ.* 2013;10(3): 98-104.
28. Costantino A, Gava G, Berra M, Meriggiola MC. Advances in male hormonal contraception. *Indian J Med Res.* 2014 [citado 12 Jul 2016]; 140 (Suppl 1): 58-62.
29. Nappi R, Pellegrinelli A, Campolo F, Lanzo G, Santamaria V, Suragna A, *et al.* Effects of combined hormonal contraception on health and wellbeing: women's knowledge in northern Italy. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20:36-46.
30. Mendoza N, Lobo P, Lertxundi R, Correa M, González E, Salamanca A, *et al.* Extended regimens of combined hormonal contraception to reduce symptoms related to withdrawal bleeding and the hormone-free interval: a systematic review of randomised and observational studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2014 [citado 12 Jul 2016]; 19:32-39.

Recibido: 4 de noviembre de 2016.

Aprobado: 4 de noviembre de 2016.

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba CP 90400.
Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu