

## **CAPITULO 6.**

### **CRIBAJE DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES TRATADAS CON ANTICONCEPTIVOS ORALES.**

#### **INDICE.**

- [1. INTRODUCCIÓN.](#)
- [2. OBJETIVO.](#)
- [3. ÁMBITO DE APLICACIÓN.](#)
- [4. FACTORES DE RIESGO.](#)
- [5. PRUEBAS INCLUIDAS \(Estudio inicial y seguimiento\).](#)
- [6. FUNDAMENTO.](#)
- [8. VIGENCIA DEL PROTOCOLO.](#)
- [9. BIBLIOGRAFÍA.](#)

#### **1. INTRODUCCIÓN.**

La contracepción hormonal es un método muy empleado en las sociedades occidentales. Se calcula que más de 50 millones de mujeres de todo el mundo son usuarias.

Un elevado número de usuarias de anticonceptivos orales asocia estos preparados con efectos secundarios a corto y largo plazo.

Entre los efectos adversos de los anticonceptivos orales conviene destacar el cáncer de mama, la enfermedad cardiovascular, la diabetes y las alteraciones del metabolismo lipídico y hepático.

Generalmente se han asociado los efectos cardiovasculares a la dosis de estrógenos. Los estudios relacionados con estos fármacos se han dirigido a reducir las dosis de hormonas y a la búsqueda de nuevas moléculas de progestágenos (3ª generación)

Chasan-Taber L y Stampfer MJ, describen en un estudio realizado en 1998 que el riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de mujeres que tomaban anticonceptivos de nueva generación es menor que en las mujeres que tomaban anticonceptivos clásicos.

En este protocolo no se incluyen determinaciones encaminadas a prevenir el cáncer de mama, ya que no hay parámetros disponibles para su cribado. Por ello se proponen fundamentalmente controles analíticos para detectar riesgo de enfermedad tromboembólica, enfermedad coronaria, diabetes, alteraciones hepáticas, etc.

#### **2. OBJETIVO.**

La finalidad de este protocolo es detectar las mujeres que tengan contraindicación analítica para el tratamiento con anticonceptivos orales, teniendo en cuenta que para ello, además de los resultados de las magnitudes analíticas hay que considerar otros factores como la edad, tabaquismo, peso corporal, etc.

El protocolo podrá ser aplicado por cualquier médico generalista o especialista.

#### **3. ÁMBITO DE APLICACIÓN.**

El presente protocolo está dirigido a las usuarias de anticonceptivos orales.

#### **4. FACTORES DE RIESGO.**

Además de los resultados de las determinaciones analíticas hay que considerar los siguientes factores de riesgo:

- Edad superior a 35 años y tabaquismo (más de 15 cigarrillos día).
- Obesidad (índice de masa corporal superior al 30 %).
- Tratamiento ininterrumpido con anticonceptivos orales durante 5 años o más.
- Antecedentes personales de diabetes, patología vascular o hipertensión arterial.
- Historia familiar de hipertensión arterial, enfermedad coronaria o diabetes.

Hay que considerar que en algunos casos estos factores además de ser factores de riesgo pueden ser una contraindicación absoluta.

## 5. PRUEBAS INCLUIDAS (*Estudio inicial y seguimiento*).

### **Pruebas incluidas:**

- ü *Glucosa en suero.*
- ü *Colesterol Total en suero.*
- ü *Triglicéridos en suero.*
- ü *Alanina aminotransferasa en suero (GPT/ALT).*
- ü *Gammaglutamil transferasa en suero (GGT).*
- ü *Bilirrubina total en suero.*

### **Pruebas generadas por el laboratorio:**

- ü Si el resultado de la GGT está elevado se generarán las determinaciones de *AST/GOT*, y *fosfatasa alcalina*.
- ü Si la bilirrubina total es > 1.1 mg/dL se determinarán la *bilirrubina directa e indirecta*.
- ü Si la ALT es mayor de 400 UI/L se generará los perfiles [23](#) y [24](#) “*Hepatitis aguda*”.

### **Pruebas opcionales:**

Serán solicitadas por el clínico si están indicadas:

- ü *Anticuerpos IgG anti Rubeola* en suero, sólo en el caso de que se desconozca el estado de inmunidad (para proceder a la vacunación).
- ü *Antitrombina III, proteína C inhibidora de la coagulación, proteína S inhibidora de la coagulación y resistencia a la proteína C activada*, sólo en caso de solicitud por el especialista en ginecología en caso de sospecha clínica de déficit de estos inhibidores.

### **Periodicidad:**

- ü Mujeres con factor de riesgo inicial:
  - Inicial: antes de comenzar el tratamiento.
  - Seguimiento: anual.
- ü Mujeres sin factores de riesgo:
  - Inicial: a los tres meses de empezar el tratamiento.
  - Seguimiento: cada tres años.

## 6. FUNDAMENTO.

### 6.1 Fundamento pruebas incluidas:

#### **Glucosa:**

Los progestágenos disminuyen la tolerancia a la glucosa. Aumentan la insulina plasmática y aumentan la resistencia a la acción de la insulina. Es muy importante descartar alteraciones preexistentes de los hidratos de carbono.

#### **ALT y ALP:**

Los anovulatorios pueden producir incremento de la colelitiasis y de la hepatitis colostática. La alanina aminotransferasa es más sensible y específica como marcador bioquímico de la hepatopatía. La

ALP se utiliza como marcador de colostasis.

### **Bilirrubina total:**

Los anticonceptivos orales están especialmente contraindicados en mujeres con síndrome de Gilbert, de Rotor y de Dubin-Jonson.

### **Colesterol y HDL colesterol:**

Los estrógenos producen un aumento de la fracción HDL y VLDL del colesterol. Al mismo tiempo los progestágenos disminuyen la concentración de colesterol total y la de colesterol-HDL, y aumentan las de colesterol-LDL.

Pueden producirse alteraciones de las fracciones incluso cuando el colesterol sea inferior al nivel de riesgo. Sin embargo, sólo en valores del cHDL por debajo de 25 mg/dL estaría indicado actuar, esta situación sólo aparece en postinfartados y raras dislipemias familiares, situaciones descartadas antes de la toma de anticonceptivos, por tanto una disminución del cHDL no va a conllevar una actitud terapéutica por nuestra parte y no estaría indicada su petición sistemática.

Por tanto, el perfil sólo incluye el colesterol total como método de cribaje para el diagnóstico de dislipemia o para detectar un aumento de sus niveles secundario a la toma de anticonceptivos orales.

### **Triglicéridos:**

La presencia de niveles basales elevados de triglicéridos es una contraindicación relativa de la prescripción de anovulatorios, ya que se ha encontrado incremento de éstos en mujeres en tratamiento. Por tanto, está indicada su monitorización en el seguimiento de las mujeres con toma de anticonceptivos.

### **Anticuerpos IgG frente al virus de la rubeola:**

Es importante conocer el estado de inmunidad de las mujeres que toman anticonceptivos con el fin de proceder a su vacunación durante el período que toman estos preparados. Si no se conoce el estado de inmunidad se solicitará la determinación de anticuerpos frente al virus de la rubeola añadida al perfil de toma de anticonceptivos, ya que no se incluye en él.

### **Inhibidores de la coagulación (ATIII, proteína C, proteína S,...):**

La incidencia de tromboembolismo es de 5/100.000 en mujeres no usuarias, de 15/100.000 en mujeres usuarias de progestágenos clásicos y de 30/100.000 en mujeres usuarias de progestágenos de tercera generación.

El etinilestradiol aumenta los niveles de factores de coagulación I, VII, VIII y X, aumenta la actividad del fibrinógeno y disminuye los niveles de antitrombina III, proteína S inhibidora de la coagulación y del ratio de la resistencia a la proteína C activada.

Este hecho puede ser importante cuando coexisten otros factores de riesgo de tromboembolismo (obesidad, varices, antecedentes familiares o personales de enfermedad tromboembólica) o bien un déficit congénito de antitrombina III (prevalencia 0.1-1.1/1.000) de proteína S inhibidora de la coagulación (prevalencia de 0.75/1.000), de proteína C inhibidora de la coagulación (prevalencia de 1-3/1.000), resistencia a la proteína C activada (prevalencia de 30-70/1.000). En el caso de resistencia a la proteína C activada en mujeres con tratamiento contraceptivo oral la prevalencia es de 140/1.000. Las dosis inferiores a 20 µg de etinilestradiol reducen estos trastornos pero no los anulan.

Consideramos que no está justificado determinar sistemáticamente a todas las mujeres el cribaje de estos déficit. No obstante sí se recomienda solicitar estas pruebas a todas aquellas mujeres que tengan una historia clínica sugerente.

## **6.2 Fundamento pruebas no incluidas:**

### **Aspartato aminotransferasa (AST/GOT):**

Es menos sensible y específica que la alanina aminotransferasa. Se realizará generada por el laboratorio en caso de elevación de la GGT.

### **Gammaglutamil transferasa:**

La gammaglutamil transferasa, es más sensible como marcador de colostasis que la fosfatasa alcalina, sin embargo se recomienda esta última, ya que la GGT se inhibe por los esteroides (aunque en

menor medida con los nuevos preparados).

**Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial:**

El uso de dosis bajas de etinilestradiol (inferior a 30 µg), combinado con progestágenos de nueva generación en mujeres sanas, no altera las pruebas de coagulación.

## **8. VIGENCIA DEL PROTOCOLO.**

Se puede revisar cada tres años, por si son necesarias adaptaciones a futuras mejoras o propuestas de cambio en la legislación o normativa vigentes.

## **9. BIBLIOGRAFÍA.**

Chasan-Taber L; Stamfer MJ. Epidemiology of oral contraceptive and cardiovascular disease. Ann Intern Med 1998 Mar 15; 128(6):467-477.

E. Schmidt and F. W. Schmidt. Therapiewoche 31 (1981) 6194-6204; E\$. Schmidt and F.W. Schmidt."Enzyme Diagnosis in disease of the liver and the biliary system".

E. Schmidt, F.W. Schmidt, I. Trautschold and R. Friedel (eds.): Advances in cLinical Enzymology. S. Karger AG, Basel 1979

Gonzalez-Merlo, J. Embarazo normal. Protocolos de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y ginecología. Ed. Salvat 1990.

Instituto Catalán de la Salud. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Protocolos Analíticos en Atención Primaria; 1ª Edición; Barcelona Mayo 1998.

Jespersen J. Plasma resistance to activated protein C: an important link between venous thromboembolism and combined oral contraceptives-a short review. The European Journal of Contraception and Reproduction Health Care. 1996. 1: 3-11.

Mant J; Painter R; Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina, and stroke in user oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. Br J Obstet Gynaecol 1998 Aug; 105(8):890-896.

Quereux C., Ducas D. Anticoncepción oral ¿Qué control analítico seguir?. Ginecología y Obstetricia práctica número 6. Ediciones Len/mayo. Octubre 1995.

Scewingl PJ; Ory HW; Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. Am J Obstet Gynecol 1999 Jan; 180(1 Pt 1):241-249

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos asistenciales en ginecología y obstetricia. 1994.