

Contracepción Hormonal y Sistema Cardiovascular

Milena Bastos Brito, Fernando Nobre, Carolina Sales Vieira

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

La contracepción hormonal es el método más utilizado para la prevención de los embarazos no planificados. La literatura ha venido demostrando la asociación que existe entre el riesgo cardiovascular y el uso de la hormonoterapia. Con el objetivo de mejorar la orientación en la contracepción en mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, realizamos una revisión de la literatura con relación a ese asunto. Esa revisión describe los datos más recientes de la literatura científica acerca de la influencia de los anticonceptivos hormonales con relación a la trombosis venosa, arterial e hipertensión arterial sistémica, enfermedades cada día más prevalentes en la población femenina joven.

Introducción

Los anticonceptivos hormonales son el método reversible más utilizado en la población femenina brasileña (\pm 25%), para la planificación familiar¹, y consiste en la asociación entre un estrógeno (en general, etinilestradiol), y un progestágeno; o en presentaciones de progesterona aislada sin el componente estrogénico. Están disponibles en diversas presentaciones y vías de administración (oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmicos, vaginal y asociado al sistema intrauterino). Actúan con la finalidad de bloquear la ovulación al inhibir la secreción de las hormonas folículo-estimulante y luteinizante; espesan el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides, haciendo con que el endometrio no quede receptivo a la implantación, y alteran la secreción y la peristalsis de las trompas de Falopio².

Los efectos de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular ya han sido tema de bastante interés científico, porque los vasos sanguíneos son un blanco de los efectos de esas hormonas, al existir receptores de estrógeno y progesterona en todas las capas que los recubren.

Palabras clave

Anticoncepción, anticonceptivos, contraindicaciones, planificación familiar, trombosis venosa, enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado una asociación clara entre el uso de los anticonceptivos orales combinados (AOCs), y el aumento de un riesgo para la Trombosis venosa y arterial³⁻⁵. Pese a que las trombosis venosas y arteriales poseen algunos factores de riesgos en común para que coexistan, se conoce que la estasis sanguínea y la hipercoagulabilidad representan los principales factores etiopatogénicos para el desencadenamiento del tromboembolismo venoso (TEV), mientras que la lesión del endotelio representa el principal determinante de la trombosis arterial (TA). Vale destacar que la TA es menos común en la edad de reproducción que el TEV (1 caso de TA para cada 5-10 casos de TEV)⁶.

El objetivo de esta revisión es discutir los principales efectos de los esteroides sexuales sobre los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y exponer las evidencias científicas disponibles para la prescripción de los métodos anticonceptivos hormonales en portadoras de trombosis venosa y arterial, e hipertensión arterial sistémica. La mayoría de los artículos publicados sobre contracepción y enfermedades cardiovasculares, toman como base estudios observacionales o ensayos clínicos con desenlaces intermediarios, lo que reduce la fuerza de la evidencia en las recomendaciones. Sin embargo, hoy por hoy, son las mejores evidencias de que disponemos para conducir la práctica clínica. Es un imperativo el conocimiento de esas informaciones por parte de los cardiólogos, pues muchas veces son ellos mismos los que indican o contraindican los métodos hormonales para pacientes con riesgo cardiovascular, secundando la solicitud de los ginecólogos. El abordaje se hará a tono con los criterios de elección de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷ (tab. 1).

Contracepción hormonal y trombosis venosa

El etinilestradiol (EE), induce a significativas alteraciones en el sistema de coagulación, culminando con el aumento de la generación de la trombina. Sobreviene también un aumento en los factores de coagulación (fibrinógeno, VII, VIII, IX, X, XII y XIII), y una reducción de los inhibidores naturales de la coagulación (proteína S y antitrombina), produciendo un ligero efecto procoagulante^{8,9}. Esos efectos se observan con más claridad en los tests que evalúan globalmente la hemostasis, revelando una resistencia adquirida a la proteína C y un aumento en la generación de trombina¹⁰.

El riesgo de TEV depende de la dosificación de EE. La alta dosificación de EE (\geq 50 mcg), está asociada a un aumento de dos veces el riesgo de TEV cuando se le compara a la baja dosificación de esa hormona ($<$ 50 mcg)^{9,11,12}. Recientemente fue publicado que las formulaciones que contienen 20 mcg de EE se asociaron a un menor riesgo trombótico (OR: 0,8;

Correspondencia: Milena Bastos Brito •

Av. dos Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Monte Alegre -

14049-900 - Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: milenabastos@usp.br, milenabastos22@yahoo.com.br

Artículo recibido el 30/10/09; revisado recibido el 27/01/10; aceptado el 23/03/10.

Tabla 1 - Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos según la Organización Mundial de la Salud

Categoría	Clasificación	Juicio clínico
1	Condición para la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.	Utilice el método en cualquier circunstancia
2	Condición cuando las ventajas en utilizar el método, generalmente rebasan los riesgos teóricos o probados.	Utilizar de modo general el método
3	Condición en la cual los riesgos, comprobados o teóricos, generalmente rebasan las ventajas del uso del método.	No se recomienda el uso del método, a menos que métodos más adecuados no estén a disposición o no se acepten.
4	Condición que representa un riesgo para la salud inaceptable en el caso de que el método anticonceptivo sea utilizado.	No utilizar el método

Adaptada de WHO⁷.

IC95%: 0,5-1,2), cuando se les comparó a las preparaciones de 30 mcg de EE, sin embargo sin diferencia significativa¹¹.

Inicialmente se creía que la trombosis era el resultado sólo de la dosis de estrógeno utilizado, lo que culminó en la reducción de la dosis de EE de los anticonceptivos (de 150 mcg para 15-20 mcg). Sin embargo, en 1995, quedó demostrado que AOCs conteniendo progestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel), se asociaban a un riesgo dos veces mayor de trombosis que los que contenían progestágenos de segunda generación (levonorgestrel)^{4,13}. Así, el tipo de progestágeno asociado al estrógeno, y no solo la dosis de ese último, fue lo que generó los estudios sobre el rol de los progestágenos en la hemostasia y en la determinación de la trombosis.

Los progestágenos forman un grupo de esteroides que, a pesar de poseer la característica común de conectarse a los receptores de la progesterona, también poseen efectos sistémicos diferentes y están mediados, no solamente por la afinidad a los propios receptores de progesterona, sino principalmente por poseer la capacidad de conexión con los receptores de otros esteroides, como los estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides¹⁴. Esa capacidad de conectarse a otros receptores de esteroides, como también el perfil de afinidad que poseen en cada uno de esos receptores, pueden resultar en algunos riesgos diferentes para la trombosis, dependiendo del progestágeno asociado al estrógeno.

Los anticonceptivos orales combinados con los progestágenos de tercera generación, están asociados al desarrollo de la resistencia adquirida a la proteína C activada y más elevada¹⁵, y a una tendencia de producir niveles más altos de factores de coagulación y de niveles más bajos de anticoagulantes naturales, cuando se les compara con la AOCs que contiene progestágeno de segunda generación^{10,16,17}. Esos hallazgos podrían explicar las observaciones epidemiológicas de riesgo aumentado para TEV en usuarias de AOCs que contienen progestágenos de tercera generación, porque la

resistencia a la acción de la proteína C (adquirida o heredada), es un determinante importante para el riesgo aumentado de TEV¹⁸. Otro hallazgo es que la hiperfibrinólisis queda menos acentuada en las usuarias de AOCs con progestágenos de tercera generación que en las de segunda generación¹⁶. Otros progestágenos también se estudiaron con relación al riesgo de trombosis cuando están asociados al EE. El estudio más reciente, que contó con el apoyo de la Universidad de Leiden, Holanda, y que fue hecho para evaluar los diferentes progestágenos y el riesgo para la trombosis venosa [*Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis (MEGA)*]¹¹, (Evaluación Genética y Medioambiental Múltiple de los Factores de Riesgo para la Trombosis Venosa), confirmó la asociación entre el tipo de progestágeno y el riesgo para la trombosis. Sin embargo, reflejó una diferencia menos acentuada que estuvo previamente descrita entre los diferentes progestágenos. No obstante, algunas formulaciones presentaron una pequeña muestra que nos condujo a una conclusión definitiva. Comparando a las no usuarias de anticonceptivos hormonales, el AOCs que contiene levonorgestrel, se asoció con un riesgo de trombosis venosa cuatro veces mayor (OR:3,6; 95%IC: 2,9-4,6). El levonorgestrel fue el progestágeno asociado al menor riesgo para la trombosis, seguido del gestodeno (OR:5,6; 95% IC:3,7-8,4); drospironona (OR: 6,3; 95%IC: 2,9-13,7); acetato de ciproterona (OR: 6,8; 95%IC: 4,7-10); y desogestrel (OR: 7,3; 95%IC: 5,3-10). Si consideramos el riesgo de TEV, el levonorgestrel ofrece un menor riesgo, mientras que los demás progestágenos parecen tener riesgos similares, superiores a la asociación con el levonorgestrel, tal vez porque ese último es más andrógeno que los demás, una vez que los progestágenos andrógenos como el levonorgestrel, están asociados a una menor resistencia a la proteína C que los que poseen una menor potencia andrógena (gestodeno y desogestrel), y los antiandrógenos (acetato de ciproterona y drospironona)¹⁹.

Pese a los datos presentados, eso no significa que debamos siempre aconsejar el uso de AOCs conteniendo el levonorgestrel, sino que se conozcan los riesgos de TEV, como también los beneficios adicionales de cada progestágeno, para una prescripción adecuada a tono con los deseos y las características clínicas de la paciente²⁰. Además, el ciclo gravídico-puerperal presenta un mayor riesgo de TEV que cualquier formulación contraceptiva ya presentada²¹. Sin embargo, si estimamos que en el mundo existen cerca de 100 millones de mujeres que usan la contracepción hormonal²², el conocer opciones menos trombogénicas adquiere una gran importancia, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de TEV.

Cuando se administran aisladamente, los progestágenos afectan mínimamente el sistema de coagulación. Ya ha sido relatado un aumento modesto y no significativo en el riesgo para TEV en usuarias de píldoras anticonceptivas solamente de progestágeno (PP)^{23,24}. Los progestágenos aislados no se asocian a las alteraciones relevantes en los parámetros de coagulación o fibrinólisis, y por ese motivo pueden ser indicados para pacientes con riesgo para TEV⁷.

Un estudio randomizado y doble ciego, comparó los efectos en el sistema hemostático de dos PP (desogestrel versus levonorgestrel), demostrando que dos presentaron un efecto

favorable sobre ese sistema²⁵. Otro reciente estudio también arrojó resultados favorables en la hemostasia en usuarias de PP (desogestrel versus levonorgestrel), con una reducción de la resistencia a la proteína C activada y el aumento de la proteína S¹⁵. Por eso, los efectos negativos dependientes del tipo de progestágeno provocados por los AOCs sobre los parámetros de coagulación y anticoagulación, no fueron observados con el uso de PP, ya sea del levonorgestrel o del desogestrel.

En los últimos 20 años, se han venido desarrollando implantes subdérmicos que mantienen una liberación de bajas dosis de progestágenos. En Brasil disponemos del implante liberador de etonogestrel (Implanon®, NV Organon, Oss, The Netherlands). Las variables hemostáticas analizadas o no se modificaron, o tuvieron alteraciones discretas, siempre dentro de los valores de la normalidad para los ensayos realizados²⁶⁻²⁹.

Con relación a la vía de administración, y a pesar de que la vía transdérmica en usuarias de terapia hormonal sustitutiva (THS) durante la menopausia, parezca no aumentar el riesgo de TEV³⁰, esos datos no pueden ser extrapolados para la contracepción, especialmente porque en la contracepción se usa el EE, que posee una potencia superior a los estrógenos utilizados en THS. En noviembre de 2005, el US *Food and Drug Administration* (FDA), divulgó un comunicado diciendo que el adhesivo conteniendo 0,75 mg + 6 mg de norelgestromin (Ortho-Evra® 20 mcg de EE + 150 mg de norelgestrol/min/día), liberaba un 60% más que la cantidad total de EE disponible en un AOCs de 35 mcg de EE³¹, lo que podría alterar la frecuencia de los eventos adversos serios, como el TEV. Posteriormente, fue realizado un estudio que demostró que el adhesivo con liberación diaria de 20 mcg de EE poseía una incidencia de TEV similar a la de un AOCs con 35 mcg de EE, lo que significa que no debemos usar ese método para pacientes de alto riesgo con TEV, al contrario de THS transdérmica³². Otros métodos de contracepción hormonal combinada no oral, como el anillo vaginal y los inyectables mensuales, fueron testados en lo referente a sus efectos en la hemostasia. El anillo (15 mcg de EE + 120 mcg de etonogestrel/día), fue comparado con el AOCs que contiene 30 mcg de EE + 150 mcg de levonorgestrel, mostrando alteraciones similares en la hemostasia³³. Recientemente, un estudio comparó el efecto de las contracepciones combinadas oral y vaginal sobre las variables hemostáticas y observó un efecto procoagulante debido al EE, independientemente de la vía de administración³⁴. Sin embargo, todavía se hacen necesarios estudios para evaluar el riesgo de TEV con ese anticonceptivo vaginal. Los inyectables combinados provocaron un menor impacto en la hemostasia que las preparaciones orales³⁵, a diferencia de otras formulaciones no orales (adhesivo y anillo), probablemente porque poseen estrógenos naturales (valerato de estradiol o cipionato de estradiol) en su composición, en vez del EE. En lo que se refiere a los riesgos para la trombosis, un trabajo con una pequeña muestra para ese desenlace arrojó un riesgo pequeño o ausente de TEV, IAM y ACV³⁶, aunque todavía no tenemos una respuesta definitiva sobre si los combinados inyectables presentan, de hecho, ausencia de riesgo para TEV.

Normalmente, los eventos tromboembólicos se dan dentro del primer año de uso del anticonceptivo hormonal, especialmente después del cuarto mes de iniciado su uso^{3,9,11}.

Sin embargo, después de un año, el tiempo de uso de AOCs no altera el riesgo para TEV^{3,9}.

Como colofón, podemos decir que al paciente con trombosis previa o trombofilia (heredada o adquirida), se le prohíbe el uso de la contracepción hormonal combinada, independientemente de la vía administrada. Por otra parte, los progestágenos aislados (en cualquier vía de administración), y los métodos no hormonales (preservativos y dispositivo intrauterino con cobre), sí que se permiten secundando los criterios de la OMS (tab. 2). En los pacientes con riesgo de trombosis venosa (obesas, con presencia del síndrome metabólico, fumadoras, con edad que supere los 40 años y con antecedente familiar de trombosis), se prefiere el uso de la contracepción con progestágenos aislados, a pesar de que se permita el uso de EE (con excepción de fumadoras con edad \geq 35 años). En esas pacientes de riesgo se prefiere el uso de la contracepción combinada con el levonorgestrel, una vez que ese progestágeno es el que presenta un menor riesgo de TEV cuando se asocia al EE.

Contracepción hormonal y trombosis arterial

A pesar de que la existencia de TA sea algo poco frecuente en las mujeres jóvenes, los cambios comportamentales como la baja frecuencia de alimentos ricos en fibras, aumento de la proporción de grasas saturadas y azúcares de la dieta, asociadas a un estilo de vida sedentario, han aumentado los riesgos para la aparición durante la vida reproductiva³⁷. Por eso, en las mujeres con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad cardiovascular (ECV), (como fumadoras, hipertensas, obesas, portadoras de hipercolesterolemia o diabetes mellitus), los anticonceptivos hormonales deben ser prescritos con cautela.

Igual que para la TEV, el uso de los AOCs también está asociado a la elevación del riesgo para la TA³⁸⁻⁴⁰. Ese riesgo está directamente relacionado con la dosis del componente estrogénico, sin embargo, incluso en las usuarias de las píldoras de baja dosificación (EE < 50 mcg), se observó un aumento de ese riesgo⁴¹.

El uso de AOCs de baja dosificación (EE < 50 mcg), aumenta el riesgo de una trombosis arterial en aproximadamente dos veces entre las usuarias del método, incluso después de la corrección de las variables de confusión para factores de riesgo de enfermedad cardiovascular⁴². Al contrario de la TEV, el tipo de progestágeno asociado al EE no modifica de forma significativa el riesgo de TA^{38,40,41}.

El riesgo de IAM entre usuarias de AOCs aumenta con la coexistencia de los factores de riesgo para ECV, como el tabaquismo, y ese efecto es más fuerte en las mujeres que superan los 35 años de edad. En las mujeres que están por debajo de los 35 años y usuarias de AOCs, la incidencia de IAM en fumadoras (\geq 20 cigarrillos/día) es 10 veces más que en las no fumadoras (3,5 por 100.000 vs 0,3 por 100.000, respectivamente)³⁸. En las mujeres por encima de los 35 años de edad que usan AOCs, el riesgo para IAM es significativamente mayor tanto en las fumadoras (40 por 100.000), como en las no fumadoras (3 por 100.000)³⁸. Por lo tanto, con una edad superior a los 35 años y tabaquismo, necesitan siempre un

Tabla 2 - Uso de anticonceptivos hormonales en mujeres de riesgo para ECV y/o TVP

Condición	Progestágeno Aislado		Anticonceptivo combinado	
	Oral Implante SIU-LNG	Inyectable	Oral Vaginal Transdérmico	Inyectable
TVP / EP				
a) Antecedente de TVP/EP	2	2	4	4
b) TVP/EP agudas	3	3	4	4
c) TVP/EP en uso ACO	2	2	4	4
d) Antecedentes familiares	1	1	2	2
e) Cirugía mayor				
I. Con inmovilización prolongada	2	2	4	4
II. Sin inmovilización prolongada	1	1	2	2
f) Cirugía menor sin inmovilización	1	1	1	1
Enfermedad cardíaca isquémica (actual o anterior)	2 si I	3	4	4
	3 si C			
ACV	2 si I	3	4	4
	3 si C			
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	1	1	2	2
Tabaquismo				
a) Edad < 35 años	1	1	2	2
b) Edad \geq 35 años	1	1	3 / 4 *	3
Cefalea				
a) No migraña (leve o intensa)	1	1	1 si I / 2 si C	1 si I / 2 si C
b) Migraña				
Sin aura				
Edad < 35 años	1 si I / 2 si C†	2	2 si I / 3 si C	2 si I / 3 si C
Edad \geq 35 años	1 si I / 2 si C†	2	3 si I / 4 si C	3 si I / 4 si C
Con aura	2 si I / 3 si C	2 si I / 3 si C	4	4
Múltiples factores de riesgo para ECV	2	3	¾	3/4
HAS				
a) Historia de HAS, cuando PA no puede ser constatada.	2	2	3	3
b) HAS controlada, cuando PA puede ser constatada.	2	1	3	3
c) Niveles elevados de PA (mmHg):				
PAS: 140-159 o PAD: 90-99	1	2	3	3
PAS \geq 160 o PAD \geq 100	2	3	4	4
d) Enfermedad vascular	2	3	4	4
e) Historia HAS en el embarazo.	1	1	2	2

Adaptada de WHO^{7,33}. TVP - Trombosis venosa arterial; EP - embolia pulmonar; SIU-LNG - sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ACO - anticoagulante oral; ACV - accidente cerebrovascular; HAS - hipertensión arterial sistémica; PA - presión arterial; C - continuidad; I - inicio. * Cambia para la categoría 4 si fuma \geq 15 cigarrillos/día. † El implante de etonogestrel se clasifica como categoría 2 tanto para iniciar como para continuar el método.

cuidado especial a la hora de elegir el anticonceptivo. De la misma forma que la edad y el tabaquismo, otras enfermedades que aumentan el riesgo para ECV (como diabetes, hipertensión), también potencian el riesgo de IAM en usuarias de la contracepción hormonal combinada.

Pensando pues en no aumentar de forma significativa el riesgo para IAM, hasta ahora lo que nos importa es que

la dosificación del EE sea menor que 50 mcg e identificar los factores de riesgo para ECV antes de la prescripción del método anticonceptivo^{7,38-41}.

El accidente cerebrovascular (ACV), es otra enfermedad arterial bastante rara en mujeres con edad reproductiva⁴³; pero se observa una mayor incidencia de casos entre las usuarias de AOCs comparadas con las no usuarias^{44,45}.

Al analizar los artículos epidemiológicos publicados, Heinemann⁴⁶ llegó a la conclusión de que altas dosis de EE (≥ 50 mcg), se asociaban a un mayor riesgo de ACV comparadas con las formulaciones que contenían 50 mcg de EE (OR:5,3; IC95%: 2,6-11 vs OR: 1,53; IC95%: 0,71-3,31)⁴⁷. Pero los estudios no demostraron una diferencia entre las formulaciones de los progestágenos de segunda y tercera generaciones^{47,48}, como también para la IAM.

Recientemente se publicó un estudio multicéntrico, de caso control, que involucraba a 1.182 mujeres sanas entre los 18 y los 49 años de edad, y que estimó el riesgo para ACV 2,3 veces mayor entre las usuarias de AOCs conteniendo < 50 mcg de EE (OR: 2,3; IC95%: 1,6-3,3), comparadas con las usuarias de métodos no hormonales⁴⁰. El riesgo para AVE, como también en estudios anteriores, no fue relacionado al progestágeno asociado^{40,45}.

Hay estudios que demuestran que la migraña con aura duplica el riesgo para ACV comparada con la que no tiene aura⁴⁹. Por ser común en mujeres durante el período reproductivo⁵⁰, debemos estar atentos a la presencia de esa enfermedad (tab. 2). Después de la definición por parte del neurólogo de las manifestaciones neurológicas que caracterizan la migraña, si se comprueba un cuadro clínico de aura, los anticonceptivos con EE están contraindicados en cualquier edad de la vida reproductiva femenina. Con relación a los progestágenos aislados y a la migraña, los estudios son muy escasos y la mayoría no distingue las formulaciones orales, sean ellas combinadas o de progestágeno aislado⁵¹. Pero si están ausentes otros factores de riesgo para AVE, la OMS autoriza su uso en mujeres con migraña, con excepción de las que presenten la enfermedad durante el uso de ese anticonceptivo, momento en el cual él deberá ser suspendido⁷ (tab. 2).

A pesar de la baja incidencia de TA durante la vida reproductiva, y que dificultan conclusiones fidedignas acerca de los estudios de que disponemos, no existen datos que indiquen una vía más segura⁵².

Pero en el caso de los progestágenos aislados, la OMS es cautelosa en su prescripción por vía inyectable para mujeres con TA previa (tab. 2). El acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), inhibe la ovulación y ocasiona un descenso en los niveles de estradiol, induciendo al hipoestrogenismo⁵³ y así, cuando se administra de forma prolongada, puede alterar la función vascular^{54,55}. Además de eso, fueron observadas en los estudios longitudinales y transversales la elevación en los niveles de LDL y la reducción del HDL colesterol en las usuarias de AMPD, alteraciones epidemiológicamente asociadas al ECV. Sin embargo, esas alteraciones en el lipidograma no estuvieron relacionadas con los eventos clínicos adversos⁵⁶. Ya el implante, el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel y PP, no estuvieron asociados a los efectos adversos sobre el perfil lipídico^{7,57-59}.

Otra complicación vascular arterial rara durante la vida reproductiva, pero que tiene un mal pronóstico, es la enfermedad periférica arterial (EPA), con una elevada incidencia de oclusión vascular, amputación y muerte. Se observó un riesgo tres veces mayor para EPA entre las usuarias de AOCs comparadas con las no usuarias (OR:3,8; IC95%:

2,4-5,8)⁶⁰; y ese riesgo fue más elevado también en las demás enfermedades arteriales, frente a otros factores de riesgo para ECV. Cuando se les comparó con las tres generaciones de las píldoras anticonceptivas por separado *versus* no usuarias de contracepción hormonal, encontramos un riesgo muy alto en las formulaciones con progestágenos de primera generación (linestrenol y noretisterona) (OR:8,7, IC95%:3,6-21,3), y una elevación de cerca de tres veces para los progestágenos de segunda (OR: 2,6; IC95%: 1,4-4,9) y tercera generaciones (OR:3,0, IC95%: 1,4-6,6)⁶⁰.

Los PP parecen no aumentar el riesgo para ECV^{61,62}. Un meta-análisis publicado recientemente no encontró una asociación significativa entre los anticonceptivos que contienen apenas progestágenos y ACV (OR: 0,96; IC95%: 0,70-1,31), a pesar de la baja calidad de los artículos seleccionados⁶².

Por lo tanto, en las mujeres portadoras de cardiopatía isquémica, ACV, migraña con aura o con múltiples factores de riesgo para ECV (> 35 años de edad, diabéticas, fumadoras e hipertensas), debemos optar por métodos anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos apenas de progestágeno (tab. 2). Entre esos últimos, los más indicados son los PP, el implante liberador de etonogestrel y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Contracepción hormonal e hipertensión arterial sistémica (HAS)

Las sustancias presentes en el AOCs tratan de reproducir las propiedades de los esteroides endógenos. Sin embargo, el EE por su elevada potencia biológica comparado con el estradiol (mil veces más potente), exacerba la producción de angiotensinógeno hepático que, a su vez, causa la elevación de la presión arterial por el sistema renina angiotensina aldosterona⁶³. Además, el progestágeno asociado al EE presente en los AOCs es similar, pero no reproduce todas las características de la progesterona natural⁶⁴.

A pesar del desarrollo de nuevos progestágenos, solamente la drospirenona mantiene el efecto antiminerlocorticoide⁶⁵ de la progesterona natural. Incluso así, todavía no se pueden determinar los efectos benéficos en la PA en usuarias hipertensas de esa formulación anticonceptiva⁶⁶. Esa conclusión es diferente de la observada para THS en la posmenopausia, en que el compuesto (drospirenona y estradiol), estuvo asociado a la reducción de los niveles de presión en hipertensas⁶⁷, lo que no es aplicable a la asociación de la drospirenona con EE en la anticoncepción. En la contracepción, un artículo en normotensas mostró que la PA se redujo 4 mmHg en las usuarias de EE+drospirenona en una evaluación puntual después de seis meses de estar usando la medicación⁶⁸. Otro artículo también sobre evaluación puntual de 160 mujeres normotensas, comparó los AOCs que contenían drospirenona *versus* gestodeno y mostró una reducción de la PA en el grupo drospirenona a lo largo del trabajo, pero sin diferencias entre los grupos en la evaluación final después de 12 meses⁶⁹. No existen, sin embargo, datos que atestigüen la seguridad de ese anticonceptivo en hipertensas. Por lo tanto, la drospirenona es la mejor opción para PA, aunque su uso con EE no tenga los datos de seguridad en las portadoras de HAS. Podemos concluir entonces que, hasta el presente momento, no existe

diferencia de seguridad entre los progestágenos con relación a la PA en la contracepción.

Lubianca et al⁷⁰, evaluaron un estudio transversal en 171 mujeres con diagnóstico de HAS, y observaron una elevación de la presión arterial diastólica (PAD), incluso después de las correcciones de las variables de confusión⁷⁰. Los mismos autores antes mencionados, realizaron una cohorte para evaluar si la interrupción de los AOCs interfería en los niveles de PA. Encontraron un descenso en la PAS (-15,1 ± 2,6 mmHg) y en la PAD (-10,4 ± 1,8 mmHg), después de seis meses de suspensión del AOCs significativamente mayor cuando se comparó con las mujeres que continuaron usando el anticonceptivo combinado⁷¹.

La vía de administración en la contracepción hormonal no interfiere en la presión arterial⁷, al contrario de lo que observamos en la TH en la posmenopausia, donde no ocurre ninguna alteración negativa de los niveles presóricos en mujeres climatéricas hipertensas, usuarias de THS transdérmica comparadas con el placebo⁷².

Pese a que los AOCs indiquen una elevación promedio de los niveles de la PA entre 2 a 3 mmHg en mujeres sanas, en la mayoría de los casos no es necesaria la terapia antihipertensiva⁷³. Pero en las mujeres con un diagnóstico previo de HAS, se debe evitar la prescripción del anticonceptivo conteniendo EE, en razón del riesgo del empeoramiento del pronóstico de esa enfermedad y del aumento del riesgo de TA.

De hecho son pocos los estudios proyectados con el fin de evaluar las alteraciones en la PA y progestágenos aislados, sin embargo, son consistentes en el sentido de que demuestran no existir una asociación entre su uso y la hipertensión en mujeres sanas que han tenido seguimiento durante dos años^{7,74}.

Resumiendo, en las mujeres hipertensas, debemos orientar el uso de los métodos anticonceptivos no hormonales u hormonales, que contengan solamente el progestágeno (tab. 2). Los anticonceptivos combinados por cualquier vía, además de interferir en la PA, potencian el riesgo de TA en pacientes ya predispuestas. En las pacientes hipertensas bien controladas y con menos de 35 años, podemos usar el anticonceptivo combinado. Pero siempre que se respeten los criterios de la OMS, las opciones anteriores tendrán más respaldo científico y serán más seguras⁷⁵.

Resumen de las recomendaciones

Los beneficios que redundan del uso de los anticonceptivos hormonales son más que los riesgos que están asociados a esos medicamentos. Un buen consejo anticonceptivo para las mujeres debe incluir todos los aspectos benéficos y los posibles eventos adversos para, dentro de ese contexto, proporcionarles una elección de peso más acorde a cada caso. A continuación, exponemos el resumen de algunas

recomendaciones que debemos tener siempre en cuenta a la hora de escoger el anticonceptivo de mujeres con factores de riesgo para ECV:

- Los AOCs aumentan el riesgo de Trombosis venosa y arterial incluso en mujeres sanas, aunque ese riesgo sea bajo;
- Las preparaciones disponibles en la actualidad (EE < 50 mg), se consideran de bajo riesgo para la trombosis venosa y arterial en pacientes sin riesgo;
- El componente progestágeno asociado altera el riesgo de TEV de un AOCs, y las evidencias actuales nos sugieren que aquellos que contengan el levonorgestrel poseen un menor riesgo de TEV. Para la trombosis arterial, el tipo de progestágeno no altera el riesgo de trombosis, por lo tanto, para las mujeres sanas, no hay una opción que disminuya los riesgos;
- Los anticonceptivos solamente de progestágeno y los no hormonales, no están asociados al aumento del riesgo para la TEV, siendo, por lo tanto, indicados en pacientes de riesgo para TEV o con historial personal previo de TEV;
- En los pacientes con historial previo o con múltiples factores de riesgo para TA optamos por los anticonceptivos no hormonales, o solamente con el progestágeno (con excepción del que se inyecta trimestralmente);
- El riesgo para TEV o TA no depende de la vía de administración del anticonceptivo hormonal combinado;
- Los anticonceptivos hormonales combinados, al contener el etinilestradiol, siempre alteran la PA, incluso en dosis bajas. En mujeres sanas, esa alteración no trae repercusiones clínicas, pero debemos evitar su uso en hipertensas. Por lo tanto, en mujeres con HAS, se prefieren los anticonceptivos no hormonales o solamente los de progestágeno, porque el EE potencia el riesgo de la trombosis arterial y altera el control de la PA en esas pacientes.

Potencial de Conflicto de Intereses

Declaro que no existen conflictos de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no contó con fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No existe ninguna vinculación de este estudio con programas de postgrado.

Referencias

1. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e mulher (PNDS), 2006 [citado 2008 dez 17]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pnds/saude_nutricional.php
2. World Health Organization. Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family planning: a global handbook for providers (2008). Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2008.

3. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1575-82.
4. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1582-8.
5. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003; 68 (1): 11-7.
6. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombol*. 2007; 24 (2): 169-7.
7. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. Geneva; 2009.
8. Mammen EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (5): 1045-59.
9. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (7): 1371-80.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 1-12.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009; 339: b2921.
12. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22 (2): 201-10.
13. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323 (7305): 131-4.
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schwepf KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 61 (1-2): 171-80.
15. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004; 103 (3): 927-33.
16. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999; 5 (6): 672-80.
17. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000; 84 (1): 15-21.
18. Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol*. 2003; 122 (3): 465-70.
19. Od lind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 (6): 482-90.
20. Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônio femininos e hemostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29 (10): 538-47.
21. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4):632-7.
22. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific group. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series, 877).
23. Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. *Maturitas*. 2004; 47 (4): 259-63.
24. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004; 70 (6): 437-41.
25. Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception*. 1998; 57 (6): 385-92.
26. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002; 65 (1): 47-62.
27. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, et al. Effects on hemostatic system and liver function in relation to Implanonâ and Norplantâ: a prospective randomized clinical trial. *Contraception*. 1998; 58 (2): 93-8.
28. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MKO, Azevedo GD, Silva de Sá MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 682-3.
29. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MK, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007; 22 (8): 2196-201.
30. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115 (7): 840-5.
31. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Ortho Evra (norgestromin/ethinyl estradiol) Information [text on the Internet]. 2006 [cited 2007 Jul 20]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/orthoevra/default.htm>
32. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 Ag of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006; 73 (3): 223-8.
33. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Onundarson PT, Guðmundsdóttir BR, Geirsson RT, Magnúsdóttir SD, et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception*. 2004; 69 (6): 461-7.
34. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (6): 2074-9.
35. World Health Organization/United Nations Development Programme/ United Nations Population Fund/ World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem® and Mesigyna®) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35®) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*. 2003; 68 (3): 159-76.
36. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen only contraceptives. *Contraception*. 1998; 57 (5): 315-24.
37. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19 (1): S29-S36.
38. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone. Acute myocardial infarction and combined oral

- contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997; 349 (9060): 1202-9.
39. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001; 345 (25):1787-93.
 40. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1202-8.
 41. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (5): 483-97.
 42. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996; 348 (9026): 498-505.
 43. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S103-13.
 44. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284 (1): 72-8.
 45. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (7): 741-7.
 46. Heinemann LA. The changing scene—an unnecessary pill crisis. *Hum Reprod Update*. 1999; 5 (6): 746-55.
 47. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ*. 1997; 315 (7121): 1502-4.
 48. Heinemann LA, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. *Contraception*. 1998; 57 (1): 29-37.
 49. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999; 318 (7175): 13-8.
 50. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia*. 2001; 21 (7): 774-7.
 51. Massiou H, MacGregor EA. Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives. *Cephalgia*. 2000; 20 (3): 170-4.
 52. Jick SS, Jick H. The contraceptive patch in relation to ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (2): 218-20.
 53. Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM, Eschenbach DA. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstet Gynecol*. 2000; 96 (3): 431-9.
 54. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Yoshimura T, Kugiyama K, Ogawa H, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001; 87 (2): 238-40.
 55. Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, et al. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2002; 106 (13): 1646-51.
 56. Westhoff C. Depot medroxyprogesterone acetate contraception: metabolic parameters and mood changes. *J Reprod Med*. 1996; 41 (5 Suppl): 401-6.
 57. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception*. 1999; 60 (5): 281-7.
 58. Innal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci ME, Ozelmas I, Tinar S. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel. Implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up). *Eur J Cont Reprod Health Care*. 2008; 28: 1-5.
 59. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199 (5): 529.e1-529.e10.
 60. Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, Mali WP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (3): 439-44.
 61. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999; 4 (2): 67-73.
 62. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1059-62.
 63. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996; 61 (4): 166-71.
 64. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (2): 169-78.
 65. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*. 2006; 55 (4): 297-307.
 66. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2005; 8 (Suppl. 3): 19-27.
 67. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006; 48 (2): 246-53.
 68. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 30 mcg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280 (2): 255-61.
 69. Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception*. 2004; 69 (1): 23-6.
 70. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003; 67 (1): 19-24.
 71. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005; 19 (6): 451-5.
 72. de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the blood pressure of hypertensive menopausal women: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2008; 13 (5): 277-83.
 73. Du Y, Melchert HU, Schäfer-Korting M. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 134 (1): 57-66.
 74. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception*. 2004; 69 (2): 89-97.
 75. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (3): 221-31.

Actualización Clínica
