

## ACTUALIZACIÓN SOBRE EL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA CON LOS NUEVOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

### Roser Llop Rius

Fundació Institut Català de Farmacologia  
Universitat Autònoma de Barcelona

### Glòria Cereza Garcia

Centre de Farmacovigilància de Catalunya  
Fundació Institut Català de Farmacologia

### Resumen

La introducción de los anticonceptivos orales hormonales supuso un avance relevante en salud pública pero se ha acompañado, desde el principio, de riesgos para la salud de las mujeres. La aparición de los primeros casos de enfermedad tromboembólica venosa ha obligado a analizar las causas y a desarrollar preparados nuevos para intentar minimizar este riesgo. Los estudios han mostrado que este riesgo depende tanto de la dosis del estrógeno como del tipo de progestágeno utilizado, y es más alto durante el primer año de uso.

El estrógeno más utilizado es el etinilestradiol. Los progestágenos de tercera generación comercializados en el Estado español son desogestrel, gestodeno, dienogest, nomegestrol y norgestimato (clasificado como de segunda generación por algunos autores). La drospirenona, derivado de la espirolactona, se considera como progestágeno de cuarta generación. Desde un punto de vista de la eficacia anticonceptiva, estos fármacos no han mostrado ninguna ventaja sobre los de segunda generación (levonorgestrel). En el año 1995 las autoridades británicas observaron un aumento del riesgo tromboembólico con los anticonceptivos con progestágenos de tercera generación, a partir de los resultados de tres estudios europeos.

Desde entonces, nuevos estudios epidemiológicos han analizado la prevalencia, las características y la gravedad, y han confirmado este riesgo. Fármacos que contienen gestodeno, desogestrel, norgestimato o drospirenona suponen un riesgo doble de enfermedad tromboembólica venosa de los anticonceptivos que contienen progestágenos de segunda generación como el levonorgestrel.

**Palabras clave:** anticonceptivos orales, efectos indeseados, tromboembolismo venoso

### Introducción

La incorporación de los anticonceptivos hormonales orales (CO) para evitar el embarazo supuso un importante avance médico y social, ya que permite disociar sexualidad y reproducción. Pero este avance se acompaña de la aparición de ciertos riesgos para la salud de las mujeres. Poco tiempo después de que se introdujesen los CO, a principios de los años sesenta, se describieron los primeros casos de trombosis venosa y de embolia pulmonar, y la comunidad científica fue consciente de este efecto adverso grave asociado al uso de estos fármacos.<sup>1</sup>

Fruto de esta toma de conciencia, los esfuerzos se encaminaron a disminuir la posibilidad de efectos adversos. Con este objetivo, se diseñaron nuevos CO con otros componentes y con menor dosis hormonal. Se comprobó que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) era proporcional a la dosis de estrógeno (los primeros CO contenían 150 µg de etinilestradiol por comprimido), de manera que la dosis de estrógeno de los anticonceptivos se fue reduciendo a 50 µg en la década de los 60, y a 30-35 µg y 20 µg en la de los años 70. Esta dosis menor de estrógeno mantiene la misma eficacia anticonceptiva y mejora la tolerabilidad reduciendo los efectos secundarios, sobre todo las repercusiones de tipo cardiovascular. La dosis de progestágeno también se fue reduciendo de manera progresiva y, actualmente, el contenido de progestágeno también es muy inferior a la de los primeros CO comercializados. Además, se han incorporado nuevos progestágenos.<sup>2</sup>

Los estrógenos se han asociado a un aumento de riesgo de ETE, a causa de sus efectos sobre la coagulación, sobre todo a dosis elevadas. Los estrógenos provocan un aumento de los factores de coagulación y una reducción de la antitrombina III, lo que provoca un estado protrombótico, que se contrarresta sólo parcialmente por un aumento de componentes fibrino-

líticos.<sup>2</sup> Por otro lado, diversos datos epidemiológicos sugieren que los cambios en el tipo de progestágeno también incrementan el riesgo trombótico; y los nuevos progestágenos se han asociado a un mayor riesgo de ETEV que los más antiguos. Aunque la patogenia de la ETEV secundaria a CO no es del todo conocida, se ha descrito una resistencia adquirida a la acción anticoagulante de la proteína C activada, más marcada con los progestágenos de tercera generación.<sup>3,4</sup>

Si se compara con el no-consumo de CO, el riesgo de ETEV aumenta de 2 a 3 veces con las combinaciones que contienen progestágenos de segunda generación, como el levonorgestrel, y hasta 6 veces si se consideran los preparados con los nuevos progestágenos. En términos absolutos este riesgo es bajo (entre 15 y 30 acontecimientos por 10.000 años-mujer)<sup>5</sup>, pero son productos muy utilizados, motivo por el que el número de mujeres expuestas es elevado y, por tanto, también su impacto en la salud pública.<sup>6</sup>

## Anticonceptivos hormonales orales en el mercado español

Actualmente disponemos de diversas posibilidades farmacológicas de anticoncepción basadas en el uso de medicamentos con propiedades hormonales.<sup>7</sup>

Los anticonceptivos hormonales más usados son las combinaciones orales de un estrógeno con un progestágeno, aunque algunos anticonceptivos sólo llevan progestágenos. Las combinaciones orales de estrógeno y progestágeno pueden ser fijas o variables a lo largo del ciclo menstrual. Las combinaciones fijas o monofásicas se administran durante tres semanas (21 días) a la misma dosis de estrógeno y progestágeno durante todo el ciclo de tratamiento. En las combinaciones variables o multifásicas, las dosis combinadas de estrógeno y progestágeno van cambiando a lo largo del ciclo. En los anticonceptivos bifásicos, los comprimidos que se administran durante los primeros 7 días del ciclo contienen menor dosis de progestágeno y, en los trifásicos, la dosis de progestágeno aumenta progresivamente en cada fase del ciclo. En los CO cuatrifásicos, la dosis de estrógeno disminuye durante el ciclo y la de progestágeno aumenta durante la primera parte y disminuye durante la segunda.<sup>8</sup>

El mecanismo de acción de los CO está basado en la inhibición de la secreción de gonadotropinas por acción sobre la hipófisis y el hipotálamo, mediante la aportación exógena de hormonas ováricas.<sup>9</sup>

El estrógeno suprime la producción de la hormona folículo-estimulante hipofisaria (FSH), y evita la selección y desarrollo del folículo dominante, mientras que el progestágeno suprime la secreción de la hormona luteinizante (LH), e impide la ovulación. El progestágeno también produce cambios en el moco cervical que disminuyen la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. Además, el desequilibrio hormonal

producido por el anticonceptivo tiene acciones sobre el endometrio, las trompas de Falopio y el moco cervical, que impiden la migración de los espermatozoides y la implantación del oocito.

El estrógeno más utilizado es el etinilestradiol. Los progestágenos sintéticos son esencialmente de dos tipos, los derivados de la 17-hidroxiprogesterona (medroxiprogesterona, clormadinona, megestrol y acetato de ciproterona) y los derivados de la 19-nortestosterona. Estos últimos son los que más se utilizan y de los cuales han ido apareciendo nuevos compuestos con menos efecto androgénico y, por tanto, con menos repercusiones metabólicas. Después de los progestágenos de primera generación (noretisterona y linestrenol), se desarrollaron nuevos progestágenos, llamados de segunda generación (norgestrel, clormadinona y levonorgestrel) y de tercera generación (norgestimato, desogestrel, dienogest, nomegestrol, etonogestrel y gestodeno), que reducen la incidencia de efectos adversos derivados de la androgenización, como la seborrea, el acné y el hirsutismo. También la drospirenona, progestágeno derivado de la espirolactona y llamado de cuarta generación, tiene efectos antiandrogénicos y antimineralcorticoides, y reduce los efectos adversos del componente estrogénico relacionados con la retención de líquidos, como el aumento de peso y el edema.

En la tabla 1 se presentan los anticonceptivos hormonales orales combinados, actualmente disponibles en el Estado español.

## Nuevos datos sobre el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con los nuevos anticonceptivos orales

En el año 1995 las autoridades británicas recomendaron una restricción del uso de los CO de tercera generación, después de conocer los resultados de tres estudios realizados en diferentes países europeos que mostraban un aumento del riesgo de ETEV asociada a su uso.<sup>1</sup> Desde entonces, diversos estudios observacionales han confirmado este aumento y han propiciado nuevas acciones reguladoras.

En el año 2001, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó sobre el riesgo de ETEV asociado a la utilización de anticonceptivos orales combinados con desogestrel y gestodeno.<sup>10</sup> Aunque la introducción de desogestrel y gestodeno hizo suponer un menor riesgo cardiovascular asociado, por un perfil de efectos metabólicos aparentemente más favorable, los datos de los estudios epidemiológicos mostraron que los anticonceptivos que contenían estos progestágenos se asociaban al doble de riesgo de ETEV, si se comparan con los que contienen otros progestágenos de comercialización previa.

En la nota de la AEMPS del año 2001, ya se advertía que el aumento del riesgo de ETEV estimada para los

**Tabla 1. Anticonceptivos orales combinados**

PROGESTÁGENOS 2ª GENERACIÓN	Monofásicos con progestágenos de 2a generación					
	Etinilestradiol 30 µg	Levonorgestrel 150 µg	Microgynon® Ovoplex 150/30® (F)			
	Etinilestradiol 30 µg	Clormadinona 2 mg	Balianca®/Balianca diario® Belara®/Belara diario® Elynor® Etinilestradiol/Clormadinona EFG®			
	Etinilestradiol 20 µg	Levonorgestrel 100 µg	Anaomi/Anaomi diario® (F) Keriette/Keriette diario® (F) Levobel®/Levobel diario® (F) Linelle®/Linelle diario® (F) Loette®/Loette diario® (F) Levonorgestrel/Etinilestradiol EFG® (F)			
PROGESTÁGENOS 2ª GENERACIÓN	Trifásicos con progestágenos de 2a generación (días 1-6/7-11/12-21)					
	Etinilestradiol 30/40/30 µg	Levonorgestrel 50/75/125 µg	Triagynon® Triclor®			
PROGESTÁGENOS 3ª GENERACIÓN	Monofásicos con progestágenos de 3a generación					
	Etinilestradiol 30 µg	Desogestrel 150 µg	Microdiol® Regulon® Desogestrel/Etinilestradiol EFG® (F)			
	Etinilestradiol 30 µg	Gestodè 75 µg	Gynovin® Minulet® Tevalet®			
	Etinilestradiol 30 µg	Dienogest 2 mg	Ailyn®/Ailyn diario® Danielle® Donabel®			
	Etinilestradiol 20 µg	Desogestrel 150 µg	Bemasive® Suavuret® Desogestrel/Etinilestradiol EFG® (F)			
	Etinilestradiol 20 µg	Gestodè 75 µg	Gestinyl® Harmonet® Meliane/Meliane diario® Melteva® Etinilestradiol/Gestodeno EFG®			
	Etinilestradiol 15 µg	Gestodè 60 µg	Melodene-15® Minesse®			
	Estradiol 1,5 mg	Nomegestrol 2,5 mg	Zoely®			
	Etinilestradiol 35 µg	Norgestimat 250 µg	Edelsin®			
	PROGESTÁGENOS 3ª GENERACIÓN	Bifásicos con progestágenos de 3a generación (días 1-7/8-22)				
		Etinilestradiol 40/30 µg	Desogestrel 25/125 µg	Gracial®		
		PROGESTÁGENOS 3ª GENERACIÓN	Trifásicos con progestágenos de 3a generación (días 1-6/7-11/12-21)			
			Etinilestradiol 30/40/30 µg	Gestodeno 50/70/100 µg	Tri-Minulet® Trigynovin®	
			PROGESTÁGENOS 3ª GENERACIÓN	Cuatrifásicos con progestágenos de 3a generación (días 1-2/3-7/8-24/25-26)		
Estradiol 3/2/2/1 mg				Dienogest 3/2 mg	Qlaira®	
PROGESTÁGENOS 4ª GENERACIÓN				Monofásicos con progestágenos de 4a generación (derivados de la 17-alfaespironolactona)		
				Etinilestradiol 30 µg	Drospirenona 3 mg	Antin®/Antin diario® Aranka®/Aranka diario® Cleosensa®/Cleosensa diario® Dretine®/Dretine diario® /Drosiane diario® Drosure®/Drosure diario® Yasmin®/Yasmin diario® Yira® Etinilestradiol/Drospirenona EFG®
				Etinilestradiol 20 µg	Drospirenona 3 mg	Antinelle®/Antinelle diario® Arankelle®/Arankelle diario® Cleodette®/Cleodette diario® Daylette® Drelle® Dretinelle®/Dretinelle diario® Drospil® Drosurelle®/Drosurelle diario® Drosianelle®/Drosianelle diario® Eloine® Liofora®/Liofora diario® Yasminelle®/Yasminelle diario® Yaz® Etinilestradiol/Drospirenona EFG®

Fuente: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Consultado: 13.1.2014]  
(F): anticonceptivos financiados. [Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/en/gabinete/notasPrensa.do?id=2916>. Consultado: 13.1.2014]  
Fuente: Catálogo de prestación farmacéutica, versión 1.2.2014, CatSalut. [Consultado: 5.2.2014]

anticonceptivos de tercera generación (que contienen al menos 20 µg de etinilestradiol asociado a desogestrel o gestodeno) respecto a los de segunda generación (que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol asociado a levonorgestrel) es mayor durante el primer año de uso. También se recordaba la contraindicación de uso en mujeres con antecedente de ETEV o con historia previa de infarto o accidente vascular cerebral, y en mujeres con factores de riesgo cardiovascular como obesidad, postparto, cirugía reciente o antecedente de trombosis venosa.<sup>10</sup>

A principios del año 2013, la AEMPS anunció que iniciaba en Europa la revisión de la seguridad de los anticonceptivos de tercera y cuarta generación desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona y nomegestrol.<sup>11</sup> Esta revisión se llevó a cabo a iniciativa de las autoridades francesas con el objetivo de evaluar si la información de las fichas técnicas y los prospectos se puede considerar suficiente para que los profesionales sanitarios y las usuarias puedan tomar la mejor decisión sobre su tratamiento. La revisión concluyó que el riesgo absoluto es bajo y que los preparados con progestágenos como norgestimato, levonorgestrel o noretisterona se asocian a un riesgo inferior.<sup>12,13</sup> También se recuerda la importancia de revisar de manera periódica los factores de riesgo individuales de las mujeres (antecedente de ETEV, IAM previo, ictus previo, obesidad, tabaquismo, hipertensión mal controlada, enfermedad hepática o antecedente de cáncer de mama o ginecológico). En mujeres que han presentado un episodio de ETEV previo se recomienda descartar la presencia de trombofilia antes de iniciar CO.<sup>14</sup> (Ver tabla 2)

## Los estudios de seguridad

Los nuevos datos sobre los riesgos de los diferentes preparados de anticonceptivos hormonales combinados provienen de estudios epidemiológicos que han evaluado la seguridad de las nuevas combinaciones.

Un metanálisis publicado en 2012 evaluó el riesgo de ETEV con los preparados anticonceptivos que contenían desogestrel, gestodeno y drospirenona, respecto de los anticonceptivos con levonorgestrel, norgestrel o norgestimato. Los resultados mostraron un aumento significativo del riesgo tromboembólico con los preparados con progestágenos de tercera generación.<sup>15</sup>

Varios estudios observacionales previos ya habían mostrado este aumento del riesgo. En un estudio de cohortes publicado en 2009, se siguió una cohorte de mujeres danesas durante 10 años y se vio que el riesgo de ETEV en usuarias de anticonceptivos combinados disminuye con la duración de uso y con las dosis de estrógenos utilizada. También mostró que el riesgo era el doble con los anticonceptivos que contenían desogestrel, gestodeno y drospirenona.<sup>16</sup> El mismo año, los resultados de un estudio observacional diseñado para un grupo de investigadores holandeses con 1.524 casos y 1.760 controles mostró resultados similares.<sup>17</sup>

En el año 2011 se conocieron nuevos datos que confirmaban este exceso de riesgo. En un estudio de cohortes a partir del registro nacional danés, se incluyeron mujeres no gestantes entre los 15 y los 49 años sin historia de ETEV. Las mujeres se siguieron entre los años 2001 y 2009, y se analizó el riesgo de un primer episodio de ETEV. Los resultados mostraron que, comparado con el no uso de anticonceptivos, el riesgo para las usuarias de preparados con 30-40 mg de etinilestradiol y levonorgestrel fue de 2,9, mientras que con desogestrel, gestodeno y drospirenona fue de más de 6. Estos riesgos se mantuvieron elevados al utilizar levonorgestrel como comparador de referencia.<sup>18</sup>

Un metanálisis de estudios observacionales publicado a finales del 2013 volvió a mostrar que el uso de anticonceptivos hormonales combinados con progestágenos de tercera generación se asocia a un riesgo tromboembólico superior al riesgo con levonorgestrel, y que este aumento del riesgo depende tanto de la dosis de estrógeno como del tipo de progestágeno utilizado.<sup>19</sup>

## Riesgos con el uso de anticonceptivos que contienen drospirenona

Tras la introducción de los progestágenos de tercera generación, en 2001 se introdujo la drospirenona. La drospirenona es un progestágeno sintético, derivado de la espirolactona, con propiedades antiandrogénicas y antimineralcorticoides leves. Los resultados de los estudios con este fármaco mostraron un mayor riesgo de tromboembolismo venoso que con los progestágenos de segunda generación.<sup>20</sup>

**Tabla 2. Incidencia anual de ETEV en mujeres en edad fértil**

	riesgo relativo	casos/100.000 mujeres
No usuarias de anticonceptivos hormonales	1	5-10
Usuarias de CO con progestágenos de 2a generación (levonorgestrel)	2-4	15-20
Usuarias de CO con progestágenos de 3a o 4a generación (gestodeno, desogestrel, drospirenona)	6-8	30-40
Gestantes	12	60

Estos riesgos son más altos en mujeres fumadoras, obesas, con trombofilias, inmobilizadas, y con antecedentes familiares o personales de ETEV. También son superiores con la edad y durante el primer año de uso del CO.

Los resultados de un estudio de casos y controles a partir de la base británica GPRD mostraron que el uso de un anticonceptivo hormonal combinado con drospirenona se asocia a un riesgo de trombosis venosa idiopática tres veces más alto que el uso de anticonceptivos que contienen levonorgestrel. En este estudio se vio que las tasas de incidencia no ajustadas fueron 23 por 100.000 mujeres y año entre las usuarias de drospirenona, y de 9,1 por 100.000 mujeres y año entre las usuarias de levonorgestrel.<sup>21</sup>

En otro estudio realizado en los Estados Unidos de América el mismo año se analizaron 186 casos incidentes de trombosis venosa idiopática que se compararon con 681 controles. Se vio que en usuarias de CO con drospirenona, el riesgo tromboembólico fue del doble que en usuarias de CO combinados con levonorgestrel.<sup>22</sup> Estos resultados también fueron similares a los de otro estudio de cohortes que confirmó el aumento de riesgo de ETEV asociado a drospirenona, comparado con los progestágenos de tercera o segunda generación.<sup>23</sup>

En octubre del año 2011, la FDA alertó de un posible aumento del riesgo de ETEV en usuarias de contraceptivos orales con drospirenona.<sup>24</sup>

Por otra parte, en el estudio europeo Active Surveillance Study, publicado en el año 2013, se combinaron varias bases de datos de los Estados Unidos de América correspondientes a diferentes mutuas de salud, y se identificaron 573.680 nuevas usuarias de anticonceptivos, que sufrieron 321 episodios de ETEV durante un seguimiento acumulado de 367.138 años-mujer, entre 2001 y 2007. Aunque la incidencia de ETEV entre usuarias de drospirenona fue baja (1,4 casos por 1.000 años-mujer), en modelos ajustados por edad, año y región, la posibilidad de padecerla fue más elevada que entre las usuarias de progestágenos más antiguos (HR = 1,8).<sup>25</sup>

## Repercusiones en la práctica clínica

Los progestágenos de tercera generación comercializados en España son desogestrel, gestodeno, dienogest, norgestrel y norgestimato (clasificado como de segunda generación por algunos autores). La drospirenona se clasifica como CO de cuarta generación. Estos fármacos no ofrecen ninguna ventaja de eficacia sobre los de segunda generación (levonorgestrel). Sin embargo, en los últimos años, su consumo ha supuesto casi la mitad del consumo global de contraceptivos.

Los resultados de los estudios indican que el riesgo de ETEV asociado al uso de contraceptivos con progestágenos de segunda generación es de 15 casos por 100.000 usuarias y año, y el asociado a los que contienen progestágenos de tercera generación es de 30 casos por 100.000 usuarias y año. En términos absolutos el riesgo es bajo, pero se debe considerar dado el elevado consumo y la presencia de factores

de riesgo entre las mujeres usuarias. Los resultados de los estudios indican que este aumento del riesgo se asocia tanto a la dosis de estrógeno como el tipo de progestágeno, y que es más alto el primer año de uso.<sup>14</sup>

Cuando se considere prescribir un CO se recomienda valorar de forma individualizada la relación beneficio-riesgo. Los CO no se recomiendan en mujeres con factores de riesgo de trombosis arterial o venosa (obesidad, edad de más de 35 años o hábito tabáquico). Por otra parte, están contraindicados en pacientes con historia previa de ETEV, IAM o AVC, hipertensión arterial mal controlada, enfermedad hepática o cáncer de mama o ginecológico.<sup>14</sup>

Dado que los contraceptivos orales que contienen levonorgestrel han mostrado la misma eficacia contraceptiva y se asocian a menor riesgo de ETEV, se consideran de elección asociados a la mínima dosis de estrógeno para a las mujeres en las que se plantea un método de contracepción oral.

Agradecemos la colaboración de la doctora Carme Coll, médica ginecóloga responsable de la ASSIR Barcelonès Nord y Maresme, y de la doctora Montserrat Bosch, del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, por la revisión del manuscrito y los comentarios que han contribuido a enriquecerlo.

## Bibliografía

1. Anónimo. La seguridad relativa de los anticonceptivos con progestágenos "de tercera generación". *Butll Groc* 1995;8:13-16.
2. Rams Pla N. Nuevos anticonceptivos hormonales: Boletín de Información Terapéutica. 2006;18:23-28.
3. Aguilar C. Anticonceptivos orales y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):275-7.
4. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second and third generation oral contraceptive on the protein C system in the absence or presence of the VLeiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927-33.
5. Anónimo. Anticonceptivos orales y riesgo de tromboembolismo. *Butll Groc* 2007;20:12.
6. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendall FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:1-12.
7. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>. 2014]
8. De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejada C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35(3): 75-87.
9. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Joel G. Hardmann, Lee E. Limbird, Albert Goodman Gilman. Chapter 58. Estrogens and progestines. Hormonal contraceptives. 2011.1623-1629.
10. Anónimo. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la utilización de anticonceptivos orales de tercera generación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2001;1 octubre. [Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NI\\_2001-10\\_AOC-profesionales.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NI_2001-10_AOC-profesionales.pdf)]
11. Anónimo. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2013; 29 de enero. [Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_06-2013-anticonceptivos.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.pdf)]
12. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2013;14 de octubre. [Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_27-2013-anticonceptivos.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.pdf)]
13. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2014;21 de enero. [Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/Anti-conceptivos-hormonales-2101-14.pdf>]
14. Anónimo. Increasing risk of thromboembolism in newer contraceptives. *NPS Medicine-wise*. 2013;1-5. [Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications>]
15. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.

16. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:557-60.
17. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:561-2.
18. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lookkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
19. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendall FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:1-12.
20. Anónimo. Drosiprenona y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. *Butll FV Catalunya*. 2012;10:1-3.
21. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested casecontrol study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:961.
22. Jick SS, Hernandez RK. 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;342:960.
23. Gronich N, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:1319-25.
24. Anónimo. Birth control pills containing drospirenone: possible increased risk of blood clots. FDA U.S. Food and Drug Administration 2011;27 octubre. [Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm>]
25. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93-100.

Fecha de redacción: **Enero 2014**

En el próximo número: **Sobreutilización de antipsicóticos en la agitación y la demencia en pacientes de edad avanzada**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió de Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comité científico:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria técnica:** Rosa Rebordosa Masip

**Soporte técnico:** CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaría Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

