

Contracepción

Manejo anticonceptivo hormonal en las endocrinopatías

The hormonal contraceptive handling in endocrinopathies

M^a Ángeles Gómez Martínez

Centro de Planificación Familiar Alicante III.
Agencia Valenciana de Salud. C/ Hermanos López de Osaba s/n. 03013 Alicante (España).

Resumen

El consejo anticonceptivo debe basarse en las preferencias anticonceptivas de la pareja que lo solicita y en la adaptación a las diferentes circunstancias personales y posibles patologías que presente la mujer. Se analiza el manejo anticonceptivo de los métodos anticonceptivos hormonales en determinadas endocrinopatías. Se concluye que la anticoncepción hormonal en mujeres con endocrinopatías debe tener en cuenta no sólo los beneficios de la anticoncepción, sino además evitar los riesgos derivados del uso de los métodos hormonales en las diferentes endocrinopatías.

Palabras clave: Anticoncepción hormona. Diabetes mellitus. Hiperprolactinemia. Hipertiroidismo. Hipotiroidismo. Síndrome de ovarios poliquísticos.

Summary

The contraceptive advice must be based on the contraceptive preferences of the couple that asks for it and in the adaptation to the different personal circumstances and possible pathologies that the woman presents. The contraceptive handling of hormonal contraceptive methods is analyzed in certain endocrinopathies. The hormonal contraception in women with endocrinopathies must to consider not only the benefits of the contraception, but in addition to avoid the risks derived from the use of the hormonal methods in the different ones endocrinopathies.

Key words: Hormonal contraceptives. Diabetes mellitus. Hyperprolactinemia. Hyperthyroidism. Hypothyroidism. Polycystic ovary syndrome.

Correspondencia: Dra. M^a Ángeles Gómez Martínez
Avda. de la estación, 8.
03005 Alicante (España).

INTRODUCCIÓN

El consejo anticonceptivo debe basarse en el conocimiento de las necesidades anticonceptivas de la pareja, en sus preferencias anticonceptivas y en la adaptación a las diferentes circunstancias que concurren en un determinado momento de la vida de la mujer que solicita anticoncepción.

Los métodos anticonceptivos hormonales son uno de los más demandados en las consultas de anticoncepción. En el caso de que las mujeres presenten alguna endocrinopatía, la elección del método hormonal deberá adaptarse a dichas patologías.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece desde el año 1996 unos Criterios Médicos de Elegibilidad para el uso de anticonceptivos, que facilitan recomendaciones para el uso de los diferentes métodos anticonceptivos teniendo en cuenta la información actualizada sobre la seguridad de los métodos en personas con trastornos médicos específicos o en determinadas circunstancias.

En la Tabla 1 se muestra la clasificación de la OMS para el uso de los métodos anticonceptivos (1).

CATEGORÍAS (OMS)

Las condiciones que afectan la elegibilidad para el uso de cada método anticonceptivo se clasifican en una de las cuatro categorías siguientes:

1. Una condición para la que no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.

2. Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.

3. Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método.

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

Parte de las recomendaciones para el uso de los diferentes anticonceptivos hormonales en las endocrinopatías que se analizan, están basadas en los criterios médicos de elegibilidad de la OMS.

DIABETES MELLITUS

El consejo contraceptivo es especialmente importante en las mujeres diabéticas ya que la gestación en estas mujeres conlleva un mayor riesgo para la salud materna y fetal (2, 3). Además, es necesario un estricto control metabólico de la diabetes en el período preconcepcional para reducir el riesgo de malformaciones congénitas fetales (4).

Los principales riesgos de la diabetes tipo 1 son las complicaciones macrovasculares tales como el angor, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Las complicaciones

Tabla 1

Clasificación de la OMS para el uso de los métodos anticonceptivos

Categoría	Descripción	Cuando la información clínica disponible sobre la mujer es suficiente	Cuando la información clínica sobre la mujer es limitada
1	Ninguna restricción para el uso del método anticonceptivo	El método puede usarse en cualquier circunstancia	Sí (use el método)
2	Las ventajas del uso superan a los riesgos teóricos o probados	En general, use el método	Sí (use el método)
3	Los riesgos teóricos o probados superan a las ventajas del uso del método	No se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no están disponibles o no son adecuados	No (No use el método)
4	Es una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se usa el método anticonceptivo	No se debe usar el método	No (No use el método)

microvasculares son la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía diabética.

Las mujeres diabéticas disponen de los mismos métodos anticonceptivos que las mujeres sanas, pero los posibles efectos sobre el metabolismo de los anticonceptivos hormonales, hacen necesaria la prescripción individualizada de los mismos en cada mujer diabética según su perfil y sus necesidades anticonceptivas.

Las diabéticas en su mayoría, evitan utilizar métodos hormonales debido al miedo a la aparición de complicaciones cardiovasculares o a efectos metabólicos relacionados con su uso (5).

Anticonceptivos Hormonales Orales Combinados

Los primeros efectos de los anticonceptivos hormonales orales combinados (ACO) sobre el metabolismo de la glucosa aparecieron publicados hace casi 40 años (6).

Está bien establecido, que los ACO aumentan la resistencia periférica a la insulina. En la mayoría de mujeres se compensa con un aumento de la secreción de insulina (7). Los cambios producidos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, no tienen consecuencias clínicas en una mujer normal (8) y van a depender de la dosis estrogénica y fundamentalmente de la androgenicidad de los gestágenos (9). No existen evidencias actuales que demuestren que la administración de un ACO incremente el riesgo de padecer diabetes mellitus (10).

La disminución de la tolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia son factores de riesgo para desarrollar alteraciones cardiovasculares en la población general. Teóricamente, cabe esperar que exista un aumento del riesgo de dichas complicaciones en las mujeres diabéticas asociado al uso de los ACO, motivo por el cual tradicionalmente se ha considerado una contraindicación absoluta la diabetes mellitus para la toma de ACO.

La información de la que se dispone sobre el uso de ACO en diabéticas es limitada y casi todos los estudios se han realizado en mujeres con diabetes tipo 1 (11).

Teóricamente, existirán más complicaciones macrovasculares en las usuarias diabéticas de ACO, pero se han realizado pocos estudios en los que se demuestre un mayor riesgo de estas complicaciones. En un estudio Danés realizado en 497 mujeres diagnosticadas de accidente cerebrovascular trombótico, se concluyó que las mujeres diabéticas usuarias de ACO de baja dosis, tenían 10 veces más riesgo (12).

En otros estudios realizados con ACO de baja dosis, no existieron efectos metabólicos importantes en

las mujeres diabéticas sobre el control glucémico y el metabolismo lipídico y el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular fue bajo (13-15).

Con respecto a las complicaciones microvasculares, no existen evidencias de que la toma de ACO en mujeres diabéticas jóvenes precipite un fallo renal (16). En la actualidad, y con los modernos tratamientos, es una complicación rara en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 y 2. Los estudios realizados no demuestran que exista un incremento del riesgo de retinopatía diabética y otros autores encontraron una incidencia similar de retinopatía en mujeres diabéticas que habían tomado la píldora durante cinco o más años y entre aquellas que no la habían tomado nunca (17, 18). No se han encontrado estudios que demuestren un aumento de neuropatías en mujeres diabéticas usuarias de ACO.

Las mujeres con diabetes gestacional previa tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en gestaciones posteriores. La toma de ACO de baja dosis en el caso de diabetes gestacional previa no aumenta el riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (15, 19). No se considera a la diabetes gestacional previa como una condición relevante a la hora de prescribir un ACO según los criterios de la OMS (1, 11).

Las adolescentes diabéticas constituyen un grupo de especial riesgo para los embarazos no deseados. Hay estudios que refieren un mayor número de embarazos no deseados entre las mujeres diabéticas menores de 25 años que en la población general (20). Los ACO con baja dosis serían una buena opción para las diabéticas jóvenes bien controladas y sin complicaciones.

En la Tabla 2 se muestran los criterios de la OMS para el uso de ACO en mujeres diabéticas (1).

La Conferencia de Consenso sobre la prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales, organizada por la Sociedad Española de Contracepción, en el año 1997, consideró en sus recomendaciones finales a la diabetes mellitus con vasculopatía asociada (retinopatía, nefropatía y neuropatía) una contraindicación absoluta para la toma de ACO (21). En el año 2005 se actualizó dicha Conferencia incluyendo además en sus recomendaciones finales como categoría 3/4 de la OMS, la diabetes mellitus con otras enfermedades vasculares o cuya duración sea mayor de 20 años (22).

Los ACO que se deberían utilizar en una mujer diabética cuando estén indicados serían de baja dosis estrogénica y con un gestágeno con propiedades antiandrogénicas. Los gestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno y norgestimato), son menos androgénicos y tienen un mejor perfil lipídico (11).

Aunque la tolerancia a los hidratos de carbono puede cambiar con el uso de los ACO, la principal

Tabla 2
Criterios de la OMS para el uso de ACO en mujeres diabéticas

DIABETES MELLITUS		
Enfermedad no vascular		
- No insulino-dependiente	2	
- Insulino-dependiente	2	
Nefropatía/retinopatía/ neuropatía	3/4	Evaluar según la gravedad de cuadro clínico
Otra enfermedad vascular o diabetes de >20 años de evolución	3/4	Evaluar según la gravedad de cuadro clínico

preocupación es la enfermedad cardiovascular ocasionada por la diabetes y el riesgo adicional de trombo-sis arterial por el uso de los ACO (1).

Anticonceptivos hormonales sólo gestágenos

1. Píldora sólo de gestágenos (POP).

Las píldoras sólo de gestágenos (POP) se prescriben menos que las combinadas en pacientes con diabetes tipo 1, pero son más utilizadas por las mujeres diabéticas que por la población general.

El riesgo de complicaciones cardiovasculares es menor y se ha recomendado su uso en mujeres diabéticas (23).

2. Anticonceptivos Hormonales Inyectables (AHI)

El uso de inyectables de acetato de medroxi-progesterona depot (AMPD) en diabéticas tiene la desventaja de ofrecer un peor perfil lipídico que el resto de gestágenos y el retraso en el retorno de la fertilidad (24).

3. Implantes subcutáneos

Los implantes subcutáneos de levonorgestrel (Jadelle®, Norplant®) y de etonogestrel (Implanon®) mantienen niveles constantes del gestágeno en sangre lo que reduce los potenciales cambios metabólicos. No se altera el perfil lipídico ni los niveles de glucemia (24-26).

En la Tabla 3 se muestran los criterios de OMS en cuanto a la prescripción de métodos sólo gestágenos.

En la diabetes sin alteraciones vasculares, los métodos sólo gestágenos pueden influenciar ligeramente el metabolismo de los hidratos de carbono. En el caso de existir neuropatía, retinopatía, neuropatía, otra en-

Tabla 3
Criterios de OMS para el uso de métodos sólo gestágenos en mujeres diabéticas

DIABETES MELLITUS			
	POP	AHI	Implantes LNG/ETG
Diabetes gestacional	1	1	1
Enfermedad no vascular			
- No insulino-dependiente	2	2	2
- Insulino-dependiente	2	2	2
Nefropatía/retinopatía/ Neuropatía	2	3	2
Otra enfermedad vascular o diabetes de >20 años de evolución	2	3	2

fermedad vascular o diabetes de más de 20 años de evolución, existe preocupación acerca de los efectos hipoestrogénicos y la disminución del HDL-colesterol especialmente entre las usuarias de AMPD. Además, algunos métodos sólo gestágenos pueden aumentar el riesgo de trombosis, aunque el riesgo es sustancialmente menor que con los ACO (23).

Manejo clínico de los métodos hormonales

Existe poca evidencia acerca del seguimiento que se debe realizar en las mujeres diabéticas a las que se les prescriben métodos anticonceptivos hormonales. En general, se debe medir la tensión arterial, el peso y el índice de masa corporal. También se recomiendan medir los niveles de glucemia y realizar un perfil lipídico para poder establecer los futuros cambios, especialmente si se ha prescrito AMPD (24).

PATOLOGÍA TIROIDEA

Las alteraciones tiroideas constituyen el trastorno endocrinológico más frecuente en las mujeres en edad fértil.

Los estrógenos producen un aumento de la síntesis y los niveles circulantes de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y un aumento de la concentración total de la tiroxina en sangre, aunque los niveles de tiroxina libre no cambian.

La determinación de la fracción hormonal libre de la hormona tiroidea así como la TSH, permiten evaluar la función tiroidea aunque la mujer tome anticonceptivos hormonales (27).

Anticonceptivos Hormonales Orales Combinados

Las mujeres con patología tiroidea tales como bocio, hipertiroidismo o hipotiroidismo, pueden utilizar sin restricciones los anticonceptivos hormonales orales combinados de baja dosis ($\leq 35 \mu\text{g}$ de etinilestradiol) (categoría 1 OMS) (1).

Recientemente, el uso de anticonceptivos orales combinados se ha asociado con una marcada reducción de la prevalencia del bocio, aunque estudios experimentales previos habían demostrado un efecto proliferativo de los estrógenos sobre las células tiroideas (28).

Con respecto al cáncer de tiroides, parece ser que las hormonas endógenas femeninas podrían jugar un papel en su etiología (29). No obstante, un meta-análisis realizado por La Vecchia y colaboradores en trece estudios realizados a mujeres en Norteamérica, Asia y Europa, concluye que la posible asociación con el uso de hormonas exógenas femeninas y el cáncer tiroideo no tiene relevancia en la práctica clínica. El aumento moderado del riesgo sería en usuarias actuales de ACO, sería similar al descrito para el cáncer de mama y desaparecería a los diez o más años de suspender la toma de la píldora (30).

Anticonceptivos hormonales sólo gestágenos

Al igual que los ACO, los anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos no influyen en la enfermedad tiroidea. Tanto el bocio, el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, son considerados categoría 1 por la OMS y por lo tanto no existen restricciones para su uso.

Los estudios con implantes contraceptivos de levonorgestrel (Norplant®) no han encontrado cambios importantes en la función tiroidea así como tampoco con los implantes con etonorgestrel (Implanon®) (25 31).

HIPERPROLACTINEMIA-PROLACTINOMAS

La hiperprolactinemia se caracteriza por un aumento de los niveles de prolactina en sangre. No siempre es patológica aunque a menudo se asocia con micro o macroadenomas hipofisarios (prolactinomas), hipogonadismo y/o galactorrea (32).

Los síntomas de la hiperprolactinemia patológica en las mujeres son: amenorrea, oligomenorrea, galactorrea, infertilidad, hirsutismo y osteoporosis.

Anticonceptivos Hormonales Orales Combinados

La aparición de hiperprolactinemia en usuarias de ACO es posible. El mecanismo por el cual los estrógenos inducirían la elevación de los niveles de prolactina no es completamente conocido y los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos son contradictorios (33, 34).

La dosis de estrógenos administrada puede tener un posible efecto en la aparición de la hiperprolactinemia en las usuarias de ACO, aunque diferentes estudios han encontrado niveles elevados de prolactina tanto en las usuarias de anticonceptivos hormonales orales combinados con alta dosis ($50 \mu\text{g}$ de etinil estradiol) así como en las de baja dosis ($30 \mu\text{g}$ de etinil estradiol) (35). Además, la hiperprolactinemia puede persistir hasta seis meses después de suspender la toma de los ACO (33).

No obstante, a pesar de la posible aparición de hiperprolactinemia en usuarias de ACO, un estudio realizado por la OMS concluye que no existe riesgo de desarrollar adenomas hipofisarios por el efecto de los esteroides contraceptivos (36, 37).

En el caso de mujeres diagnosticadas de microadenomas hipofisarios, se pueden prescribir ACO sin riesgo de que éstos crezcan (38).

Por tanto, si tenemos en cuenta los datos disponibles en la actualidad, la presencia de hiperprolactinemia no constituye una contraindicación para la toma de anticonceptivos hormonales orales combinados. Se recomienda utilizar preparados con baja dosis de etinilestradiol (39).

Anticonceptivos hormonales sólo gestágenos

Dada la posible relación de la hiperprolactinemia y los prolactinomas con el componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales, no existen contraindicaciones para el uso de los anticonceptivos con sólo gestágenos (27).

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) afecta aproximadamente al 5-10% de las mujeres en edad

fértil. Aparece durante la pubertad y se caracteriza por anovulación persistente cuyas consecuencias clínicas serán:

- Alteraciones menstruales.
- Hirsutismo, alopecia y acné.
- Esterilidad.
- Aumento del riesgo de cáncer de endometrio.
- Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Aumento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con resistencia a la insulina.

El mecanismo fisiopatológico fundamental es desconocido pero existe una resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y alteraciones en las gonadotropinas (40).

Las mujeres con hiperandrogenismo e hiperinsulinemia tienen más riesgo de desarrollar en el futuro diabetes mellitus (41). La hiperinsulinemia también aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular por un efecto aterogénico directo y por un efecto adverso indirecto sobre el perfil lipídico (42).

En la actualidad se acepta que los ACO son de elección para el tratamiento del SOP junto con la metformina, la dieta y el ejercicio físico (40, 43, 44).

Anticonceptivos Hormonales Orales Combinados

En mujeres con SOP que requieran anticoncepción, los ACO de baja dosis tienen efectos mínimos sobre el metabolismo de los carbohidratos por lo que las mujeres con hiperinsulinemia e hiperandrogenismo se beneficiarían con su uso (42).

Las adolescentes con ovarios poliquísticos tienen una baja autoestima por los efectos del hiperandrogenismo. Es importante que, junto con la administración de los ACO, se les induzca a perder peso ya que así disminuyen los niveles de andrógenos, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuyen las consecuencias metabólicas futuras (45).

En la elección del ACO en las mujeres con ovarios poliquísticos optaremos por un ACO de baja dosis y con un gestágeno con propiedades antiandrogénicas.

Anticonceptivos hormonales sólo gestágenos

El uso de un anticonceptivo con sólo gestágenos no tiene efectos significativos sobre la producción de andrógenos por el ovario poliquístico, por lo que no se conseguirían los beneficios antiandrogénicos.

Existen estudios en donde se recomienda el uso del AMPD para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial (46, 47).

CONCLUSIONES

El manejo de los diferentes métodos anticonceptivos en mujeres con endocrinopatías debe tener en cuenta no sólo los beneficios de la anticoncepción, sino además evitar los riesgos derivados del uso de los métodos hormonales en las diferentes endocrinopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos.** Organización Mundial de la Salud (OMS). 3ª edición. Ginebra, 2005.
2. **ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology.** ACOG practice bulletin: the use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75(1): 93-106.
3. **Betschart J.:** Oral contraception and adolescent women with insulin-dependent diabetes mellitus: risks, benefits and implications for practice. *Diabetes Educ* 1996; 22(4): 374-378.
4. **MacKay L, Glasier A, McKnight JA.:** Contraception for women with diabetes mellitus. *Practical Diabetes Int* 2005; 22(2): 49-52.
5. **Gibb D, Hockey S, Brown LJ.:** Attitudes and knowledge regarding contraception and pre-pregnancy counselling in insulin dependent diabetes. *N Z Med J* 1994; 107: 484-486.
6. **Wynn W, Doar J.:** Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet* 1966; 2: 715-719.
7. **Speroff L, Glass R, Kase N.:** Anticonceptivos orales. En: *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. 1ª edición. Barcelona, 2000: 867-945.
8. **Skouby SO, Petersen KR, Jespersen J.:** Screening for disturbances in glucose metabolism: can it prevent cardiovascular disease in pill users?. En: *Evidence-guided prescribing of the pill*. Hannaford P C, Webb A. The Parthenon Publishing Group Limited, 1996: 99-108.
9. **Collins DC.:** Sex hormone receptor binding, progestin selectivity and the new oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1509-1513.
10. **Cabero A.:** Anticoncepción hormonal oral en la paciente diabética. En: *Conferencia de Consenso. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales*. Sociedad Española de Contracepción. Aula Médica, 2000: 53-72.
11. **Shaw J, Lawrenson R.:** Hormonal Contraception in women with diabetes mellitus. *Treat Endocrin* 2003; 2 (5): 321-330.
12. **Liegaard O.:** Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(2): 153-159.
13. **Girling J, de Swiet M, Hope C.:** Contraception in women with diabetes or hypertension. *Trens Urol Gynaecol Sexual Health* 1997; 2(8): 23-34.

14. **Swerdlow AJ, Jones ME.:** Mortality during 25 years of follow-up a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1250-1261.
15. **Petersen KR, Skouby SO, Jespersen J.:** Contraception guidance in women with pre-existing disturbances in carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1996; 1(1): 53-59.
16. **Garg SK, Chase P, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE.:** Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271(14): 1099-1102.
17. **Klein BE, Moss SE, Klein R.:** Oral contraception in women with diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 8895-8898.
18. **Klein BE, Klein R, Moss SE.:** Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22 (12): 1984-1987.
19. **Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Schaefer U, Buchanan TA.:** Hormonal choices alter gestational diabetes. Subsequent pregnancy, contraception and hormonal replacement. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 2): B50-57.
20. **Lawrenson RA, Leydon GM, Williams TJ.:** Patterns of contraception in UK women with type 1 diabetes: a GP data base study. *Diabet Med* 1999; 16: 395-399.
21. **Confidencia de Consenso. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales.** Sociedad Española de Contracepción. Aula Médica 2000.
22. **Confidencia de Consenso. Actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales.** Sociedad Española de Contracepción. (En prensa).
23. **Mestman JH, Schmidt SC.:** Diabetes mellitus and fertility control: contraception management issues. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 2012-2020.
24. **Diab KM, Kaki MM.:** Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380. *Am J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26(1): 17-26.
25. **Dorfilinger LJ.:** Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65(1): 47-62.
26. **Womack J, Beal MW.:** Use of Norplant in women with or at-risk for noninsulin-dependent diabetes. *J Nurse Midwifery* 1996; 41(4): 2885-296.
27. **Martínez Santos F.:** Otras consideraciones médicas 3: enfermedad vesicular, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunciones endocrinas. En: *Anticoncepción con sólo gestágenos. Revisión de los datos.* ERGON 2004: 161-170.
28. **Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Oyesen L, Jorgensen T.:** Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12 (10): 879-888.
29. **Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L.:** Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3(6): 481-488.
30. **La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Mark SD, Chatenoud L et al.:** A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999; 10(2): 157-166.
31. **Biswas A, Viegas OA.:** Effect of Implanon use on selected parameters of thyroid and adrenal function. *Contraception* 2000; 62: 247-251.
32. **Kniff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te EJM, Korver T, Grimes DA.:** Summary of contraindications to oral contraceptives. The Parthenon Publishing Group 2000: 371-376.
33. **Álvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodríguez-Erdozain R, Goñi-Iriarte MJ, Menéndez-Torre E, Álvarez-Tutor J.:** Persisten increase of PRL after oral contraceptive treatment. Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263(1-2): 45-50.
34. **Zacur HA.:** Oral contraceptive pills and prolactin. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7: 239-245.
35. **Ismail MS, Serour GI, Torsten U, Weitzel H, Berlien HP.:** Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3(1): 45-50.
36. **World Health Organization. Steroid Contraception and the risk of neoplasia.** Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series N° 619. Geneva: WHO,1978.
37. **World Health Organization. Scientific Group.** Oral contraceptives and neoplasia. Technical Report Series N° 817. Geneva: WHO,1992.
38. **Corenblum B, Donovan L.:** The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993; 59: 671.
39. **Fahy UM, Foster PA.:** The effect of combined estrogen/progesterone treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 183-188.
40. **Guzick DS.:** Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 181-183.
41. **Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A.:** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 165.
42. **Speroff L, Glass R, Kase N.:** Anovulación y ovarios poliquísticos. En: *Endocrinología ginecológica e infertilidad.* 1ª edición. Barcelona, 2000: 487-521.
43. **Svensen PF, Nilas L, Norgaard K, Masbad S.:** Polycystic ovary syndrome. New pathophysiological discoveries-therapeutic consequences. *Ugeskr Laeger* 2005; 167 (34): 3147-3151.
44. **Vribikova J, Cibula D.:** Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3): 277-291.
45. **Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L.:** Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med* 2004; 229(5): 369-377.
46. **Marantides D.:** Management of polycystic ovary syndrome. *Nurse Pract* 1997; 22(12): 34-41.
47. **Kahn JA, Gordon CM.:** Polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med* 1999; 10(2): 321-336.