



REVISTA DE

Obstetricia y Ginecología

DE VENEZUELA

Órgano Oficial de la Sociedad
de Obstetricia y Ginecología de Venezuela
Revista de acceso abierto, incluida en Saber UCV

Volumen 84

Suplemento 1

2024

SUMARIO

Consenso Venezolano de Anticoncepción Hormonal: Actualización 2023

CAPÍTULO 1

Métodos: sistema de búsqueda, niveles de evidencia, grado de recomendación

Dra. Mireya González de Blanco..... 1

CAPÍTULO 2

Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal

Dra. Mariella Bajares, Dra. Rita Pizzi..... 5

CAPÍTULO 3

Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales

Dra. Liliana Fung..... 27

CAPÍTULO 4

Situaciones especiales en obstetricia y ginecología

Dra. Judit Toro, Dra. María Mercedes Pérez..... 61

CAPÍTULO 5

Situaciones especiales en medicina interna

Dra. Indira Centeno, Dra. Paula Cortiñas..... 84

CAPÍTULO 6

Neoplasias y anticonceptivos hormonales

Dra. Mireya González, Dr. Alexander Mendoza, Dr. Ricardo Blanch..... 97

CAPÍTULO 7

¿Cuáles son los efectos beneficiosos de la Anticoncepción Hormonal?

Dra. María Auxiliadora Curiel..... 128

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REV OBSTET GINECOL VENEZ..... 145

Consenso Venezolano de Anticoncepción Hormonal: Actualización 2023

EDITORES

Dra. Mariella Bajares de Lilue¹, Dra. Mireya González Blanco², Dra. Rita Pizzi La Veglia³.

- ¹ Médico especialista en Ginecología, Universidad Central de Venezuela (UCV). Profesora Titular de la cátedra de Ginecología UCV. Ex vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis. Fundadora y exdirectora del Curso Universitario en Endocrinología Ginecológica Hospital Universitario de Caracas (HUC). Adjunto del Departamento de Ginecoobstetricia del Centro Medico Docente La Trinidad.
- ² Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV. Diplomado en Endocrinología Ginecológica de la Universidad de Alcalá de Henares. Exdirectora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología UCV/MCP (Maternidad Concepción Palacios). Ex jefa de servicio de Ginecología MCP. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.
- ³ Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV. Especialista en Ginecología de la Reproducción UCV. Fellow en Endocrinología Reproductiva Universidad Harvard. Ex vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis. Coordinadora de la Sección de Menopausia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Avalado por:



Forma de citar este documento: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):1-144. DOI 10.51288/0084S100

Este consenso está dedicado a nuestros queridos colegas, excelentes profesionales, quienes en vida nos acompañaron en ediciones anteriores, actualmente nos acompañan espiritualmente, los Doctores Gerardo Fernández, Gerardo Hernández, Armando Pérez Monteverde y Jorge Sánchez Lander.

Consenso Venezolano de Anticoncepción Hormonal: Actualización 2023

Autores

Dr. Ricardo Blanch

Especialista en Cirugía General y Ginecología UCV. Profesor titular UCV. Ex Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología HUC/UCV. Jefe del Departamento de Ciencias Morfológicas de la Escuela Luis Razetti/UCV.

Dra. Indira Centeno

Especialista en Ginecología Hospital Carlos J Bello Cruz Roja Venezolana. Magister Scientiarum en Biología de la Reproducción Humana del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Profesora Asociada servicio Ginecología HUC/UCV. Directora del curso de perfeccionamiento de Gineco- endocrinología Reproductiva HUC UCV. Jefa del Departamento de Obstetricia y Ginecología HUC/UCV

Dra. Paula Cortiñas

Ginecóloga Cruz Roja Venezolana. MgSc. en Biología de la Reproducción Humana del IVIC. Diplomado en Endocrinología Ginecológica de la Universidad de Alcalá de Henares. Coordinadora del Curso de Perfeccionamiento profesional en Gineco-endocrinología Reproductiva del HUC/UCV y Profesora Instructora de la cátedra de ginecología del HUC/UCV.

Dra. María Auxiliadora Curiel

Médico Cirujano Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Especialista en Obstetricia y Ginecología Instituto Venezolano del Seguro Social/Maternidad Santa Ana (IVSS MSA). Endocrinología Ginecológica UCV HUC, Miembro titular de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV). Miembro de sección de Anticoncepción y Endocrinología Ginecológica. Coordinadora de Sección de Anticoncepción 2023-2025. Miembro afiliado de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO). Profesora universitaria de pre- y posgrado UNEFM

REVISTA DE

Obstetricia y Ginecología

DE VENEZUELA

Dra. Liliana Fung

Médico Especialista en Medicina Interna - Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del HUC. Directora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del HUC-UCV. Presidente (2021-2024) de SOVEMO. Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).

Dr. Alexander Mendoza

Especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV. Curso de ampliación universitario en Endocrinología Ginecológica HUC/UCV. Curso de ampliación en mastología HUC/UCV.

Dra. María Mercedes Pérez

Médico cirujano de la Universidad de Carabobo. Especialista en Obstetricia y Ginecología UCV. Especialista en Ginecología Infanto Juvenil, UCV.

Dra. Judith Toro Merlo

MSc. Obstetricia y Ginecología. Profesora de Clínica Obstétrica Facultad de Medicina UCV. Expresidente de la SOGV.

**SOCIEDAD
DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGIA
DE VENEZUELA**

Apartado 20081
(San Martín)
Caracas - Venezuela
Tel: (+58-212) 451.08.95
Fax: (+58-212) 451.08.95
E mail: sogvzla@gmail.com
www.sogvzla.org

**Junta Directiva
2023-2025**

Presidenta

*Dra. Lelis Quintero Fernández
Vicepresidente*

*Dr. Juan Andrés Pérez Wulff
Secretario*

*Dr. Daniel Márquez Contreras
Tesorero*

*Dr. Alfredo Caraballo M
Bibliotecaria*

*Dra. Nazira Monsalve Uzcátegui
Sub secretario*

*Dr. José León Patiño
Sub tesorera*

*Dra. Maryori Gómez Cárdenas
Vocales*

1er Vocal: Dr. Jesús Veroes Méndez


2do Vocal: Dr. Armando Briceño Sánchez

3er Vocal: Dr. Pedro Martínez Poyer


**Revista de Obstetricia y
Ginecología de Venezuela
(Órgano oficial de la SOGV)**


E mail: rogvzla@gmail.com


Directora-Editora


 *Dra. Mireya González Blanco.*


Comité Científico y de Redacción


 *Dr. Carlos Briceño-Pérez.*


 *Dr. Doménico Guariglia.*


 *Dr. Pablo E. Hernández Rojas.*

 *Dra. María Eugenia Noguera.*

 *Dra. Norma Ozal.*

 *Dra. Rita Pizzi.*

 *Dra. Judith Toro Merlo.*

 *Dr. Antonio José Villavicencio Moreno† PhD.*

Director-Editor Emérito

Dr. Oscar Agüero†

Equipo Técnico

Lic. Ana María Reyes. Diagramadora

JRM servicio informático.

T.S.U. Jorge A. Padrón E

Lic. Eunice Corredor

REVISTA DE

**Obstetricia y
Ginecología**

DE VENEZUELA

Volumen 84

Suplemento 1

2024

SUMARIO

Consenso Venezolano de Anticoncepción Hormonal: Actualización 2023

CAPÍTULO 1

Métodos: sistema de búsqueda, niveles de evidencia,
grado de recomendación

Dra. Mireya González de Blanco..... 1

CAPÍTULO 2

Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal

Dra. Mariella Bajares, Dra. Rita Pizzi..... 5

CAPÍTULO 3

Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales

Dra. Liliana Fung..... 27

CAPÍTULO 4

Situaciones especiales en obstetricia y ginecología

Dra. Judit Toro, Dra. María Mercedes Pérez..... 61

CAPÍTULO 5

Situaciones especiales en medicina interna

Dra. Indira Centeno, Dra. Paula Cortiñas..... 84

CAPÍTULO 6

Neoplasias y anticonceptivos hormonales

Dra. Mireya González, Dr. Alexander Mendoza, Dr. Ricardo Blanch..... 97

CAPÍTULO 7

¿Cuáles son los efectos beneficiosos de la Anticoncepción Hormonal?

Dra. María Auxiliadora Curiel..... 128

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REV OBSTET GINECOL VENEZ..... 145

**SOCIETY
OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY
OF VENEZUELA**

P.O.Box 20081
(San Martín)
Caracas - Venezuela
Tel: (+58-212) 451.08.95
Fax: (+58-212) 451.08.95
E mail: sogvzla@gmail.com
www.sogvzla.org

Directive Board

2023-2025

President

Dra. Lelis Quintero Fernández

Vice-President

Dr. Juan Andrés Pérez Wullf

Secretary

Dr. Daniel Márquez Contreras

Treasurer

Dr. Alfredo Caraballo M

Librarian

Dra. Nazira Monsalve Uzcátegui

Sub secretary

Dr. José León Patiño

Sub treasurer

Dra. Maryori Gómez Cárdenas

Vocals

First vocal: Dr. Jesús Veroes Méndez


Second vocal: Dr. Armando Briceño Sánchez

Third Vocal: Dr. Pedro Martínez Poyer

**Journal of Obstetrics &
Gynecology of Venezuela
(Official Journal of SOGV)**


E mail: rogvenezuela@gmail.com


Editor in Chief


 *Dra. Mireya González Blanco*

Redaction Committee


 *Dr. Carlos Briceño-Pérez.*

 *Dr. Doménico Guariglia.*

 *Dr. Pablo E. Hernández Rojas.*

 *Dra. María Eugenia Noguera.*

 *Dra. Norma Ozal.*

 *Dra. Rita Pizzi.*

 *Dra. Judith Toro Merlo.*

 *Dr. Antonio José Villavicencio Moreno† PhD.*

Director-Editor Emeritus

Dr. Oscar Agüero†

Technical Staff

Lic. Ana María Reyes. Designer

JRM servicio informático.

T.S.U. Jorge A. Padrón E

Lic. Eunice Corredor

JOURNAL OF

**Obstetrics &
Gynecology**

OF VENEZUELA

Volume 84

Supplement 1

2024

SUMMARY

Venezuelan Consensus on Hormonal Contraception: 2023 Update

CHAPTER 1

Methods: search system, levels of evidence, recommendation grade

Dra. Mireya González de Blanco..... 1

CHAPTER 2

Pharmacological aspects of hormonal contraception

Dra Mariella Bajares, Dra. Rita Pizzi..... 5

CHAPTER 3

Metabolic aspects of hormonal contraceptives

Dra. Liliana Fung..... 27

CHAPTER 4

Special situations in obstetrics and gynecology

Dra. Judit Toro, Dra. María Mercedes Pérez..... 61

CHAPTER 5

Special situations in internal medicine

Dra. Indira Centeno, Dra. Paula Cortiñas..... 84

CHAPTER 6

Neoplasms and hormonal contraceptives

Dra. Mireya González, Dr. Alexander Mendoza, Dr. Ricardo Blanch..... 97

CHAPTER 7

What are the beneficial effects of Hormonal Contraception?

Dra. María Auxiliadora Curiel..... 128

PUBLICATION STANDARDS IN THE REV OBSTET GINECOL VENEZ..... 145

Glosario de siglas

ACC: Colegio Americano de Cardiología	CT: colesterol total
ACM: acetato de clormadinona	CU: colitis ulcerativa
ACOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología	DHT; dihidrotestosterona
ACP: acetato de ciproterona	DIU: dispositivos intrauterinos
ACV: accidente cerebrovascular	DIU-CU: dispositivo intrauterino con cobre
AGL: ácidos grasos libres	DM: diabetes mellitus
AH: anticoncepción hormonal	DMO: densidad mineral ósea
AHA: Asociación Americana del Corazón	DNG: dienogest
AHC: anticonceptivos hormonales combinados	DPN: drospirenona
AHE: anticoncepción hormonal de emergencia	DSG: desogestrel
AIC: anticonceptivos inyectables combinados	DT2: diabetes mellitus tipo 2
AINES: antiinflamatorios no esteroideos	E2: estradiol
AISP: anticoncepción inyectable solo progestágenos	E2V: valerato de estradiol
AMA: American Medical Association	E4: estetrol
AMP: acetato de medroxiprogesterona	EBM: enfermedad benigna de mama
AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito	EC: enfermedad de Crohn
AO: anticonceptivos orales	ECA: estudios clínicos aleatorizados
AOC: anticonceptivos orales combinados	ECV: enfermedad cardiovascular
AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágeno	EE: etinilestradiol
ASP: anticoncepción solo progestágenos	EII: enfermedad inflamatoria intestinal
BRCA: breast cancer gene	EIP: enfermedad inflamatoria pélvica
CA: cáncer	ETN: etonorgestrel
CA125: antígeno del cáncer-125	FDA: Administración de Drogas y Alimentos
CBG: globulina fijadora de corticosteroides	FSH: hormona foliculoestimulante
CCI: cáncer cervical invasivo	FSRH: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare
CDC: centro para el control y prevención de enfermedades	FTF: fimbrias de las trompas de Falopio
CDV: calidad de vida	GABA: ácido gamma-aminobutírico
CGA: células glandulares atípicas	GH: hormona del crecimiento
CIP E2: cipionato de estradiol	GnRH: hormona liberadora de gonadotropina
CIS: carcinoma in situ	GPA: glucosa plasmática en ayunas
CME: Criterios médicos de elegibilidad	GRADE: (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group</i>)
CO: cáncer de ovario	

Glosario de siglas

GSD: gestodeno	PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral
HA: hiperandrogenismo	QIC: quistes de inclusión cortical
HDL: lipoproteínas de alta densidad	RCOG: <i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists</i>
HTA: hipertensión arterial	RE: receptores de estrógeno
IARC: <i>International Agency for Research on Cancer</i>	RI: resistencia a la insulina
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1	SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales
ILH: intervalo libre de hormonas	SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
IM: infarto de miocardio	SM: síndrome metabólico
ITS: infecciones de transmisión sexual	SMA: sangrado menstrual abundante
LARC: long-acting reversible contraception	SOP: síndrome de ovario poliquístico
LDL: lipoproteínas de baja densidad	SPM: síndrome premenstrual
LH: hormona luteinizante	SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
LNG: levonorgestrel	SUA: sangrado uterino anormal
LOPNNA: Ley Orgánica de Protección de Niños, Niñas y Adolescentes	T: testosterona
MAC: métodos anticonceptivos	T3: triyodotirononina
NET: noretisterona	T4: tiroxina
NETA: acetato de noretisterona	TBG: globulina transportadora de tiroxina
NGT: norgestimato	TDPM: trastorno disfórico premenstrual
NIC: neoplasia intraepitelial cervical	TEV: tromboembolismo venoso
NOMAC: acetato de nomegestrol	TG: triglicéridos
OMS: Organización Mundial de la Salud	TL: testosterona libre
PA: presión arterial	UTV: ultrasonido transvaginal
PAE: píldora anticonceptiva de emergencia	VIH: virus de inmunodeficiencia humana
PSM: pérdida de sangre menstrual	VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad
	VPH: virus de papiloma humano

CAPÍTULO 1

Métodos: sistema de búsqueda, niveles de evidencia, grado de recomendación

 **Dra. Mireya González Blanco.**

La anticoncepción es importante para la prevención de embarazos no deseados en todo el mundo. Muchos anticonceptivos también tienen otros beneficios médicos, como disminuir el riesgo de cáncer de endometrio y ovario o regular el dolor y el sangrado de la menstruación. Es esencial que todos los médicos tengan un conocimiento básico de anticonceptivos, dado que el 99 % de las mujeres usarán anticonceptivos en algún momento de su vida reproductiva (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los métodos anticonceptivos contribuyen a la capacidad de las mujeres para mantener su salud y la de sus hijos, y para controlar su vida reproductiva. Los anticonceptivos hormonales incluyen: píldoras anticonceptivas orales combinadas, anticonceptivos inyectables combinados, parches y anillos anticonceptivos combinados, inyectables de progestágeno solo: acetato de medroxiprogesterona de depósito y enantato de noretisterona, píldoras de progestágeno solo, implantes de levonorgestrel y etonogestrel, y dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel. Todos estos son métodos efectivos

o altamente efectivos para la prevención del embarazo (2). En 2019, aproximadamente 1100 millones de mujeres en edad reproductiva en todo el mundo necesitaron un método de planificación familiar, y casi el 50 % de estas mujeres utilizaron métodos de anticoncepción hormonal. Estos números subrayan la importancia de la anticoncepción (3).

El objetivo general del presente consenso es actualizar la información presentada en el consenso de anticoncepción hormonal publicado en 2013 (4). Los objetivos específicos son:

1. Revisar la literatura para resumir la información sobre la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales, sus indicaciones y contraindicaciones y sus efectos secundarios más comunes.
2. Precisar y unificar conceptos y definiciones sobre anticoncepción hormonal de uso frecuente en la práctica clínica.
3. Fomentar líneas estandarizadas de actuación sobre la base de la evidencia científica actual y de información fiable y consensuada
4. Ofrecer una guía práctica a los usuarios que facilite la toma de decisiones en el ámbito médico y docente y ayude a resolver dudas sobre su uso.

Correo de correspondencia: mireyagonzalez@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: González Blanco M. Métodos: sistema de búsqueda, niveles de evidencia, grado de recomendación. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):1-4. DOI 10.51288/0084S101

Métodos

El proceso metodológico concreto que se ha seguido para la elaboración de la actualización 2023 del consenso venezolano de anticoncepción hormonal incluye los siguientes aspectos:

1. Reunión entre las editoras del consenso para elaborar el índice, designar los especialistas en cada área, sobre la base de su formación académica y experiencia en cada tema, y acordar los procedimientos a seguir.
2. Invitación a los especialistas designados para participar en el consenso.
3. Reunión con todos los especialistas a fin de plantear y discutir los temas, los procedimientos a seguir en cada revisión y el uso de los criterios GRADE para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación.
4. Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
5. Solicitud y obtención del aval para el consenso, a la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo y la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis.
6. Elaboración del documento.
7. Análisis final del documento por parte del grupo de editoras.
8. Edición *on-line* de la versión final. Entrega a la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, para su publicación.

Sistema de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó por separado para los diferentes capítulos. Se examinaron los artículos identificados con la búsqueda por título y se revisaron los resúmenes y textos completos si los artículos abordaban las preguntas clínicas relevantes para el consenso. Posteriormente, se realizó una evaluación crítica completa de cada uno de los artículos seleccionados. Los estudios que no informaban resultados relevantes o que no fueron pertinentes para responder a las preguntas clínicas, fueron excluidos.

Se revisaron las siguientes bases de datos:

1. Literatura de habla inglesa: *National Library of Medicine of the United States (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Google Scholar, Springer, Open Journal Access (DOAJ), Hinari, Oxford Academic, JAMA Network, Embase, Research Life, Cochrane Plus, Elsevier*
2. Literatura de habla Española: *Scientific Electronic Library Online (SciELO). Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc, Google Scholar, Saber-UCV.*

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Este consenso se basa en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Para la elaboración de este consenso, se incorporó la información del nivel de evidencia para cada punto a desarrollar. Se concedió el nivel más alto de la clasificación a

Cuadro 1. Clasificación del nivel de evidencia según el Sistema GRADE

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si	En estudios observacionales aumentar si	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Riesgo de sesgo: - 1 Importante - 2 Muy importante	Efecto + 1 Grande +2 Muy grande	Alto
		Inconsistencia - 1 Importante - 2 Muy importante	Dosis respuesta +1 Gradiente evidente	Moderada
Estudio observacional	Baja	No evidencia directa - 1 Importante - 2 Muy importante	Todos los factores de confusión +1 Reducirían el efecto observado	Baja
		Imprecisión - 1 Importante - 2 Muy importante	+2 Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Muy baja
		Sesgo de publicación - 1 Importante - 2 Muy importante		

Tomado de: Aguayo-Albasini y cols. (6)

los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. La fuerza de la recomendación fue consensuada entre los participantes según las características de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) (5).

Para ello se desarrollaron las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO: paciente, intervención, comparación, resultados (*outcomes*).
2. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros

estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en el cuadro 1 (6).

3. Evaluación de la calidad global de la evidencia.
4. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación (6). En el cuadro 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

Cuadro 2. Clasificación del grado de recomendación según el Sistema GRADE

	Fuerte	Débil
Pacientes	La inmensa mayoría de los pacientes estarían de acuerdo (o en contra) respecto a la acción recomendada.	La mayoría de los pacientes aceptarían (o rechazarían) la acción recomendada, pero un número importante de ellos no lo estarían.
Clínicos	Deberían implementarla	Los clínicos deberían reconocer que hay diferentes opciones apropiadas para distintos pacientes. Las autoridades sanitarias deberían debatir la puesta en marcha de la recomendación con los grupos de interés.
Autoridades	Deberían adoptarla.	Las autoridades sanitarias deberían debatir la puesta en marcha de la recomendación con los grupos de interés.

Tomado de Aguayo-Albasini y cols. (6)

REFERENCIAS

1. Horvath S, Schreiber CA, Sonalkar S. Contraception. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al*, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [actualizado 2018; consultado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279148/>
2. Hormonal Contraceptive Methods for Women at High Risk of HIV and Living with HIV: 2014 Guidance Statement. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299589/>
3. Genazzani AR, Fidecicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2247093. DOI: 10.1080/09513590.2023.2247093.
4. Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial Ateproca; 2013 [consultado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
5. Gradeworkinggroup.org [Internet]. Ontario: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group; 2023-2024 [consultado octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
6. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 2014;92(2):82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.

CAPÍTULO 2

Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal

 *Dra. Mariella Bajares de Lilue*,  *Dra. Rita Pizzi La Veglia*

1. Historia
2. Farmacología de los anticonceptivos hormonales:
 - 2.1. Características de los estrógenos
 - 2.2. Características de los progestágenos
3. Clasificación de los métodos anticonceptivos hormonales
4. Mecanismo de acción anticonceptiva
5. Eficacia de los anticonceptivos hormonales
6. Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos
7. Aspectos prácticos en la indicación de la anticoncepción hormonal (AH)
8. Anticonceptivos hormonales disponibles en Venezuela

1. Historia (1, 2)

A lo largo de la historia y a través de diferentes culturas, el hombre ha deseado controlar su fertilidad, sin dejar al azar la posibilidad de una gestación; siempre ha buscado una anticoncepción eficaz, bien sea con fórmulas mágicas, el entorno, recurso de las supersticiones, o bien mediante prácticas razonables,

producto de conocimientos relacionados con la reproducción.

En el invierno de 1950, un médico, un biólogo y una enfermera se reunieron en un apartamento en Nueva York para discutir la posibilidad de crear un agente anticonceptivo ideal. El médico fue el Dr. Abraham Stone, quien junto con su esposa la Dra. Hannah Stone, habían escrito en una vieja revista médica una descripción que manifestaba... “Todavía no ha sido creado el anticonceptivo ideal. Debe ser inocuo, digno, enteramente de confianza, sencillo, práctico, aplicable en forma universal y satisfactorio de manera estética tanto para el esposo como para la esposa”.

Correo de correspondencia: pizzi.rita@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R. Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):5-26. DOI 10.51288/0084S102

En la década de los cuarenta aparecieron los estrógenos sintéticos, primero el dietilstilbestrol, ampliamente usado por autores como Karl Karnaky, y segundo los conjugados equinos naturales. Los dos se desecharon para bloquear la ovulación porque la alta dosis oral necesaria, provocaba vómitos. Para la época, la progesterona disponible era obtenida principalmente del cuerpo amarillo de cerdas y se requerían miles de sus ovarios para obtener 100 mg. Para suprimir la ovulación en mujeres, se necesitaban 300 mg diarios por vía oral. Simultáneamente en el Laboratorio Schering de Alemania, se había sintetizado una progestina, de potencia muy baja, llamada “pranona”.

Russel Marker, en 1942, quien trabajaba en el Laboratorio Syntex, logró sintetizar de plantas, la diosgenina y Luis Miramontes, en 1950, sintetizó el primer 19 nor, la noretindrona. En 1952, Colton encontró una sustancia con “rendimiento excepcionalmente alto”, probada en animales, no tóxica para los humanos, que se identificó con el número SC-4642 y se le dio el nombre genérico de noretinodrel.

Pincus y Chang demostraron que la progesterona y algunos de sus derivados bloqueaban la ovulación. Rock y Pincus se percataron de que el noretinodrel poseía menos efectos colaterales que la progesterona asociada a estrógenos naturales y que al dejar de ingerirla, si la mujer lo deseaba, se lograba el embarazo. Como en muchas investigaciones científicas, sucedió algo imprevisto y era que el producto SC-4642 tenía como “contaminante” una pequeña cantidad de estrógenos.

El SC-4642 se comercializó como Enovid® (Enavid®, en Venezuela) y contenía 9,85 mg de noretinodrel y 0,15 mg de mestranol.

Estos hallazgos iniciaron la época de los compuestos anticonceptivos de administración oral, con enorme impacto en las sociedades.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) estadounidense, en junio de 1957, aprobó el uso del Enovid® 10 mg (150 µg de mestranol y 9,85 mg de noretinodrel por comprimido) para el tratamiento de los abortos espontáneos y de los trastornos menstruales.

En 1959, se aprobó su uso anticonceptivo, pero esta formulación nunca se comercializó como tal, sino que el laboratorio Searle comercializó el Enovid® 5 (5 mg de noretinodrel y 75 µg de mestranol) como primer anticonceptivo hormonal combinado. La comercialización se inició en 1960 en Estados Unidos y, en 1961, la píldora llegó a Europa. Para 1972 estuvo disponible la primera píldora con 30 µg de contenido estrogénico.

Simultáneamente, en 1973, introdujeron en los Estados Unidos las primeras píldoras anticonceptivas de solo progestina o minipíldora, bajo los nombres de Micronor® y Nor-QD®, ambas contenían noretisterona 0,35 mg en cada tableta. Posteriormente serían introducidas las minipíldoras de levonorgestrel, desogestrel y drospirenona, que se deben administrar diariamente sin pausa.

En 1979, las píldoras anticonceptivas combinadas habían cambiado en su aporte hormonal, el estrógeno se había reducido de 150 µg a 30 µg y la progestina de 10 mg a 0,15 µg.

En la primera década del siglo XXI comenzaron a estar disponibles las píldoras con drospirenona o dienogest, progestinas de diferentes orígenes químicos. No obstante, continuaban disponibles píldoras que incluían levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno o clormadinona. También aparecieron píldoras con valerato de estradiol y 17-beta estradiol, con el objetivo de ofrecer menor riesgo de enfermedad venosa y mayor tolerabilidad, y, en la última década, se inició el uso del estetrol.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) inyectables comenzaron a investigarse a partir de los años 60, para intentar mejorar el cumplimiento.

El parche transdérmico fue aprobado por la FDA en 2001. Respecto al anillo vaginal anticonceptivo, en 1997 se inició el primer ensayo clínico con el anillo actualmente disponible, y la autorización para su comercialización data de 2002. En 1977, el levonorgestrel fue elegido para la formulación del implante y en 1979 se registró como marca para desarrollar el implante Norplant. Posteriores estudios clínicos fueron realizados, entre 1980 y 1982, en diversos países.

Un dispositivo intrauterino con progestágenos, denominado sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), fue desarrollado en 1970 en Finlandia y comercializado en Europa en 1989 y en Latinoamérica en el año 2000.

2. Farmacología de los anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados son preparados farmacéuticos sintéticos que incluyen una mezcla de estrógeno y progestina, a fin de administrar en un ciclo contraceptivo. También se dispone de diversos métodos anticonceptivos de progestágenos solo.

2.1. Características de los estrógenos

Los estrógenos juegan un papel importante en la anticoncepción hormonal, además de aumentar la eficacia del método anticonceptivo, regula el ciclo menstrual.

Debido a que el estradiol, estrógeno natural secretado por el ovario, se hace inactivo cuando se administra

por vía oral, se buscaron productos que fuesen activos por esa vía, y se realizaron modificaciones químicas en la molécula natural. En 1938, se produjo un adelanto muy importante, cuando se descubrió que, añadir un grupo etinil en la posición 17, hacía al estradiol activo por vía oral (1).

Los estrógenos utilizados en anticoncepción hormonal son:

- ✓ Etinilestradiol (EE)
- ✓ Estradiol (E2)
- ✓ Valerato de estradiol (E2V)
- ✓ Cipionato de estradiol (CIP E2)
- ✓ Estetrol

Etinilestradiol

Es el estrógeno más empleado en AH, un estrógeno muy potente con propiedades que permiten su uso por vía oral sin pérdida de la potencia biológica. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza un pico en el plasma sanguíneo a las dos horas. Posteriormente presenta extenso metabolismo hepático asociado a la enzima citocromo P450 - CYP3A4. Los metabolitos se excretan por la bilis, heces y en moléculas conjugadas por la orina. Debido a la circulación enterohepática, se presenta un segundo pico sanguíneo varias horas después. El etinilestradiol viaja en la circulación sanguínea unido casi por completo a la albúmina. Es uno de los medicamentos más usados en el mundo (3).

La administración parenteral evita el metabolismo gastrointestinal y el primer paso hepático, así como los picos y valles causados por la administración oral, con lo que se mantienen constantes las concentraciones

séricas. La concentración sérica de EE por vía transdérmica oscila entre 25 y 75 pg/mL, y se encuentra en el rango de eficacia aprobado para anticoncepción.

La administración vaginal ha demostrado que las concentraciones séricas máximas de EE son aproximadamente 30 % menores que las encontradas en preparados de 30 µg administrados por vía oral, por tanto, por esta vía se reduce un 50% la exposición a EE (1)

El EE está presente en los anticonceptivos orales combinados (AOC) disponibles actualmente en Venezuela, en el parche de uso transdérmico y en el anillo vaginal.

Las dosis de EE se han reducido gradualmente con los años, y las píldoras ahora están disponibles de 30, 20, 15 y 10 µg. Los objetivos de reducir la dosis de EE están relacionados con la disminución de los riesgos y efectos secundarios. Estas reducciones fueron posibles gracias a la disponibilidad de gestágenos con alta actividad antigonadotrófica y, en parte, gracias a los nuevos regímenes de administración.

Dosis bajas de EE, tales como 20 µg, pueden asegurar una excelente supresión de la actividad ovárica si se asocian con un gestágeno que tenga alta actividad antigonadotrófica. Sin embargo, los AOC de 20 µg de EE tienen tasas más altas de interrupción temprana debido a un mayor riesgo de alteraciones del sangrado. La elección de la dosis, dependerá del equilibrio entre beneficios/riesgos (4)

Estradiol (E2) y Valerato de estradiol (E2V)

El estradiol es el estrógeno natural más potente y es secretado por los ovarios durante los años reproductivos, pero al darse por vía oral, se degrada a nivel gástrico, de manera tal que, en el pasado, un obstáculo importante para su uso en anticonceptivos

hormonales era su relativa inactividad cuando se administraba por vía oral (4), pues siempre debe tener un vehículo para su absorción. El estradiol administrado de forma exógena es químicamente idéntico al 17β-estradiol (E2) endógeno.

El primer estrógeno natural introducido en la anticoncepción hormonal fue el valerato de estradiol (E2V), el cual es la forma esterificada del 17 β estradiol, que se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, donde es hidrolizado a estradiol durante la absorción. Un miligramo de valerato de estradiol libera 0,76 mg de estradiol. Los efectos biológicos de una dosis de 2 mg de valerato de estradiol son equivalentes a una dosis de 20 µg de etinilestradiol en términos de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (2).

El valerato de estradiol también se encuentra en preparados anticonceptivos inyectables y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de E2 entre 852 y 1570 pmol/L, en promedio, en el término de 2 días luego de la inyección intramuscular de 5 mg de E2V. (1)

Recientemente, el estradiol natural (1,5 mg) se asoció con el acetato de nomegestrol (2,5 mg) en una formulación monofásica con un régimen de 24/4 días. Esta combinación fue mejor tolerada a nivel metabólico y con menos impacto en los parámetros de coagulación. También proporciona una buena eficacia anticonceptiva y un buen control del ciclo, aunque ha habido poca experiencia práctica con su uso (5).

Cipionato de estradiol (CIP-E2)

El cipionato de estradiol es un derivado semisintético de acción prolongada del 17 β-estradiol. Se absorbe progresivamente después de su administración parenteral, y las concentraciones máximas de E2 en suero se alcanzan a los 2-3 días de la administración intramuscular de una dosis de 5 mg.

Estetrol

Recientemente, la aparición de una combinación de dosis baja de estetrol (15 mg) (E4) y drospirinona (3 mg) mostró una alta aceptabilidad, tolerabilidad y satisfacción de la usuaria e inhibió eficazmente la ovulación, con un efecto similar sobre el grosor del endometrio que los AOC que contienen EE (6).

2.2. Características de los progestágenos

El componente progestágeno de los AH varía tanto en su metabolismo como en sus efectos. Es amplio el número de compuestos sintéticos que imitan el efecto de la progesterona natural, aunque difieren estructuralmente de ella, poseen diferencias entre sí y es distinta su potencia al reproducir los efectos de la progesterona, debido especialmente a la capacidad de fijación a los receptores.

Los progestágenos se pueden clasificar en 2 grandes grupos

2.2.1. Según su molécula de origen (1)

La clasificación distingue entre progesterona, producto natural y fisiológico, y progestágenos, que constituyen un grupo de moléculas de laboratorio, cuya división se basa en la relación químico-estructural:

a. Progesterona natural

b. Progestágenos o progestinas

1) Estructuralmente relacionados con progesterona:

a) Derivados de pregnano:

i) Acetilados o derivados de 17 alfa-OH-progesterona: acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato

de clormadinona.

ii) No acetilados: didrogestrona, medrogestona.

b) Derivados del 19-norpregnano (19-norprogesteronas):

i) Acetilados: acetato de nomegestrol, nesterona.

ii) No acetilados: demegestona, trimegestona, primegestona

2) Estructuralmente relacionados con la testosterona o 19-nortestosterona.

a) Etilados:

i) Estranos: noretindrona o norestisterona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, diacetato de etinodiol.

ii) Gonanos: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.

b) No etilados: dienogest

3) La drospirenona, un progestágeno con relaciones similares a la de aldosterona, no se limita a la similitud estructural, sino que repercute en un comportamiento biológico distinto, por lo que se ha clasificado como "progestágeno estructuralmente relacionado con la aldosterona".

En la tabla 1 se muestran los efectos biológicos de los diferentes progestágenos

2.2.2. Según la secuencia en que fueron desarrolladas (7):

✓ Primera generación (estrano): noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona,

Tabla 1. Efectos biológicos de los progestágenos.

Progestágeno	Progestagénico	Anti-gonadotrópico	Anti-Estrogénico	Estrogénico	Androgénico	Anti-androgénico	Glucocorticoideo
Acetato de clormadinona	+	+	+	-	-	+	+
Acetato de cirpoterona	+	+	+	-	-	++	+
Drospirenona	+	+	-	+	-	+	-
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-
Noretinodrel	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+
Dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-

Tomado de (1) con autorización.

- ✓ Segunda generación (gonano): levonorgestrel, noretisterona, norgestrel
- ✓ Tercera generación (gonano): desogestrel, gestodeno, norgestimato
- ✓ Cuarta generación: dienogest, drospirenona, noretisterona, acetato de nomegestrol, trimegestona

A continuación, se describen las características más resaltantes de los progestágenos más usados en AH:

1.- Levonorgestrel (LNG): es una progestina de segunda generación, derivada de la testosterona, ampliamente usada en AOC. El LNG es el primer gonano, uno de los progestágenos más versátiles, y se presenta también como una minipíldora en forma de solo progestágenos, en implantes subdérmicos y como componente del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

Es biológicamente activo, llega a su pico plasmático entre 1 y 3 horas. Se fija en un 50 % a la albúmina, en un 47,5 % a la globulina fijadora de hormonas

sexuales (SHBG) y un 2,5 % queda libre (8). Al ser administrado por vía oral se absorbe rápidamente y no se ve afectado por el efecto de primer paso hepático, por lo que ofrece un 100 % de biodisponibilidad de la dosis administrada. Se elimina principalmente a través del riñón (60 % - 80 %) y del hígado (40 % - 50 %) (8).

Por ser derivado de la testosterona no tiene efecto antiandrogénico, por lo que carece de beneficios en piel y cabello, aunque, por su origen, es el recomendado cuando hay pérdida de la libido. No tiene efectos glucocorticoides, mineralcorticoides o anti-mineralcorticoides

2.- Desogestrel: el desogestrel gonano, derivado del norgestrel, del cual se diferencia estructuralmente solo por la presencia de un grupo metilo en posición 11. Se transforma en etonogestrel (3-cetodesogestrel) y, a través de este metabolito activo, tiene actividad progestagénica, efectos antigonadotrópicos, actividad androgénica muy débil y actividad glucocorticoide muy débil. El etonogestrel tiene aproximadamente el 300 % de la afinidad de la progesterona por los

receptores de progesterona. Está considerado un gestágeno muy potente e inhibe la ovulación a dosis muy bajas (9).

El etonogestrel se presenta en implantes subcutáneos y en el anillo vaginal.

El implante subcutáneo contiene 68 mg de etonogestrel. Inicialmente se libera a una tasa de 67 µg/día y disminuye a 30 µg/día después del segundo año. La dosis anticonceptiva se alcanza luego de 8 horas de su inserción y provee anticoncepción hasta por 3 años (1).

En relación con el anillo vaginal, la concentración máxima de etonogestrel se alcanza luego de 7 días de su inserción, posterior a lo cual declina progresivamente. El anillo vaginal produce concentraciones de etonogestrel 40 % menores a las encontradas tras la administración de AOC con 150 µg de desogestrel (1).

3.- Gestodeno (GSD): es un progestágeno con una elevada potencia progestagénica y antiestrogénica y, como la progesterona, posee, además, una débil actividad antialdosterona. Como prácticamente no tiene efecto hepático de primer paso, GSD tiene una biodisponibilidad del 100 % (10).

4.- Norgestimato (NGT)/norelgestromín: es otro gonano derivado del norgestrel. Se diferencia de los otros progestágenos por tener un grupo oxima en posición 3, en sustitución del grupo ceto. A nivel del intestino y del hígado es convertido en 17-diacetil-norgestimato o norelgestromín, un metabolito activo que también se utiliza en los parches anticonceptivos. Se une a proteínas plasmáticas de una manera distinta: un 99 % a la albúmina (1).

El norgestimato es biológicamente activo en su forma nativa y es parcialmente transformado en norgestrel. Alcanza su concentración máxima a las dos horas de su administración. No se conoce su biodisponibilidad y su eliminación es renal y fecal (1).

5.- Norestisterona (noretindrona-NET): es un progestágeno que difiere de la fórmula de la testosterona solamente en la falta del carbono 19 y la presencia de un grupo metilo en posición 17. Se absorbe rápidamente por el tracto intestinal (1). Su biodisponibilidad se aproxima al 64 %. El 36 % se une a SHBG, el 62 % a la albúmina y el 2 % circula libre. El principal metabolito es la 5-alfahidroxi-noretisterona. Es sometida a metabolismo de primer paso hepático, lo que contribuye a las amplias variaciones interindividuales observadas en parámetros farmacocinéticos, vida media y biodisponibilidad (1).

6.- Acetato de medroxiprogesterona (AMP): es un compuesto de 17-acetoxi-6-metilprogesterona, estructuralmente relacionado con la progesterona, y difiere de la mayoría de los progestágenos utilizados en anticonceptivos que derivan de la 19-nortestosterona. El AMP se utiliza en preparados inyectables combinados de uso intramuscular mensual, o una suspensión cristalina de AMP de depósito (AMPD). Se encuentra en formulaciones de solo progestágeno de uso trimestral intramuscular (150 mg) o subcutánea (104 mg) (1).

7.- Acetato de ciproterona (ACP): el ACP, o acetato de 1.2α-metilen-6-cloro-Δ4.6-pregnandien-17α-ol-3.20-diona, es un progestágeno que, además de ser útil en anticoncepción oral, tiene como característica resaltante una importante potencia antiandrogénica. Es el estándar de oro con el cual se comparan los otros progestágenos antiandrogénicos (1). Tiene elevada afinidad tisular y se acumula en el tejido adiposo (4).

8.- Acetato de clormadinona (ACM): es una molécula similar a la progesterona, con efecto antiandrogénico moderado relacionado con el aumento de la SHBG y con la inhibición de la 5α-reductasa, una enzima que convierte la testosterona (T) en la más potente 5α-dihidrotestosterona (11).

9.- Drospirenona (DPN): es una molécula única entre los progestágenos por estar estructuralmente relacionada con la espironolactona. Es un progestágeno antiandrogénico, cuya acción más resaltante es antimineralocorticoide, gracias a la cual disminuye la retención de agua y sodio y reduce ligeramente la tensión arterial. Su afinidad por el receptor de mineralocorticoides es 5 veces mayor que la afinidad de la aldosterona (12).

Como molécula antiandrogénica, tiene un 30 % de la potencia del ACP y la combinación de efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos le confiere un interesante perfil terapéutico (12). Se puede encontrar en AOC y anticoncepción oral de solo progestágenos (AOSP).

10.- Dienogest: es un progestágeno oralmente activo, semisintético, no etilado, de cuarta generación, derivado de la 19-nortestosterona; con actividad antiproliferativa, antiandrogénica, antiinflamatoria y antiangiogénica. Reduce la producción de estradiol, previene la ovulación y altera el moco cervical y el crecimiento endometrial (4). Suprime la expresión de la ciclina D1 del ciclo celular, previniendo el crecimiento de las células epiteliales endometriales, y puede reducir los síntomas asociados a endometriosis y leiomiomas. Es equipotente con levonorgestrel (4).

Dienogest se absorbe rápidamente y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 95 %, con una semivida de eliminación corta de aproximadamente 9 horas. Su potencia antiandrogénica es de aproximadamente el 30 % del acetato de ciproterona. Tiene baja afinidad de unión a SHBG y CBG, solo el 10 % se une a estas proteínas. El Dienogest tiene una insignificante actividad de unión a receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y estrógenos (4).

11.- Acetato de nomegestrol (NOMAC): es un progestágeno 19 nor derivado, altamente selectivo, con

afinidad específica a los receptores de progesterona, actividad antiandrogénica, sin actividad androgénica, mineral o glucocorticoide. Se utiliza en anticoncepción asociado a estradiol. Su eficacia anticonceptiva es similar a la combinación de etinilestradiol con drospirenona y exhibe un perfil de seguridad con menor riesgo cardiovascular que la combinación etinilestradiol - levonorgestrel (13).

3. Clasificación de los métodos anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales (AH) pueden clasificarse según la vía de administración en: anticonceptivos orales (AO) y parenterales. Los parenterales se administran por vía intramuscular y subcutánea (inyectables), transdérmica (parche), intravaginal (anillo), subcutánea (implantes) e intrauterino (SIU-LNG).

Los AH, según su composición pueden ser combinados y de solo progestinas.

Los AO pueden ser combinados (AOC) o píldoras de solo progestágenos (AOSP).

Los inyectables pueden ser combinados o de solo progestágenos; el anillo vaginal y el parche son AH combinados; los implantes subdérmicos y el SIU LNG son métodos de solo progestágeno.

Los AOC varían según las combinaciones y la cantidad de hormona disponible en cada preparado:

Las formas combinadas son las más utilizadas y consisten en asociaciones de un estrógeno y un progestágeno. Tienen la mayor seguridad anticonceptiva y se subdividen en monofásicas y secuenciales; y estas, a su vez, en bifásicas, trifásicas, cuatrifásicas o dosificación dinámica y régimen extendido.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

- 1) Monofásicos. Tienen una dosificación fija de estrógenos y progestágenos en todos los comprimidos a tomar durante un ciclo.
- 2) Secuenciales. Su composición es variable en cuanto al contenido de estrógeno y progestágenos:
 - a) Bifásicos. En los primeros 10 a 14 días se administra solo un estrógeno o un estrógeno con una pequeña dosis de progestágeno; y en los 7 a 11 días restantes (hasta el 21), se mantiene la concentración del estrógeno, que se asocia a una dosis de progestágeno similar a la de los preparados monofásicos.
 - b) Trifásicos. Con esta preparación se pretende una relación estrógeno/progestágeno más fisiológico. Se establecen combinaciones variables de estrógeno y progestágenos en tres series de 7 tabletas cada una, administradas a lo largo del ciclo. El tratamiento se inicia a partir del primer día de la menstruación, al finalizarlas, se dejan 7 días de descanso y al final del mismo se inicia de nuevo la toma.
 - c) Cuatrifásicos o dosificación dinámica. Formulación anticonceptiva con cuatro fases distintas en la composición de sus 28 comprimidos, en el cual, 26 son comprimidos activos con dosis descendentes de estrógenos (bajo la forma de valerato de estradiol) y dosis ascendentes de progestágeno (dienogest). Los dos últimos comprimidos en esta presentación son placebo (régimen 26/2).
 - d) Régimen extendido. Con esta variante se administran tabletas con una dosis fija de EE y progestágeno durante 91 días. No están disponibles en Venezuela. En Estados Unidos hay una combinación de EE y acetato de norestisterona (NETA).

Según la dosis de estrógenos se clasifican en:

- ✓ Altas dosis, denominados macrodosis, tienen concentración de etinilestradiol igual o superior a 50 µg.

- ✓ Bajas dosis, son aquellos AOC que incluyen etinilestradiol en concentraciones inferiores a 50 µg en cada píldora.

Los AOC de bajas dosis se subdividen en tres grupos:

- ✓ Microdosis, si la concentración del etinilestradiol está entre 30-35µg.
- ✓ Muy bajas dosis, si contienen etinilestradiol entre 20-25 µg. A este grupo también pertenecen los AOC introducidos en la última década, que incluyen valerato de estradiol 2 mg o 17 β estradiol (hemihidrato) 1 mg.
- ✓ Ultra baja dosis, si contienen 15 µg de etinilestradiol (2).

Se pueden clasificar teniendo en cuenta el orden cronológico de introducción, bajo el concepto de generación, que además hace referencia a la evolución de la píldora según la dosificación del estrógeno y el tipo de progestina (4, 7).

- ✓ Primera generación (estrano): apareció en la década de los sesenta del siglo XX; los progestágenos son noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, y dosis alta de estrógenos (EE).
- ✓ Segunda generación (gonano): apareció entre los años 1970- 1980, con cambios en la concentración del estrógeno y la introducción de las progestinas levonorgestrel, noretisterona, norgestrel
- ✓ Tercera generación (gonano): apareció a finales de los años ochenta del siglo XX, con la disponibilidad de progestinas que forman parte del grupo de los gonanos (desogestrel, gestodeno, norgestimato) y se utilizan también en presentaciones farmacéuticas que incluyen otras vías, como la vaginal, transdérmica y subdérmica.
- ✓ Cuarta generación: incluye las últimas progestinas comercializadas que tienen orígenes diferentes (dienogest, drospirenona, nestorona, acetato de nomegestrol, trimegestona).

4. Mecanismo de acción anticonceptiva

La combinación de compuestos estrogénicos y progestágenos previenen la ovulación mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas a nivel hipotálamo-hipofisario.

Los AOC inhiben la ovulación por bloqueo de la producción y liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La progestina bloquea el pico de LH y afecta la ovulación, mientras el estrógeno afecta la liberación de FSH y el reclutamiento folicular. El estrógeno de la píldora proporciona estabilidad endometrial, evita el sangrado irregular e incrementa la potencia de la progestina. Los AOC frenan la ovulación, impiden la formación del cuerpo lúteo y la síntesis de progesterona (14).

El efecto periférico más importante es sobre el moco cervical, tornándolo escaso, denso y sin filancia; se configura por tanto una barrera celular compacta que, física y bioquímicamente, impide el ascenso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina. Se han señalado efectos inhibitorios sobre la funcionabilidad tubárica, sobre los espermatozoides, sobre el óvulo, afectando su maduración y reduciendo su capacidad fertilizante, e incluso, sobre la proliferación y maduración del endometrio (14).

5. Eficacia de los anticonceptivos hormonales

La efectividad anticonceptiva de los diferentes métodos de planificación suele ser determinada por el índice de Pearl. Este indica el número de embarazos no deseados que ocurren en 100 mujeres durante el período de un año de uso del método en cuestión. Se calcula multiplicando la cantidad de embarazos no esperados que se presentaron por 12 y luego se divide por el número de mujeres estudiadas, multiplicado por la cantidad de ciclos observados. La proporción es multiplicada por 100 (2).

La efectividad teórica de cualquier método de control de la natalidad es la máxima efectividad posible; es decir, la efectividad que tiene cuando se usa sin errores, exactamente según las instrucciones. La tasa de efectividad de uso expresa la medida de lo que ocurre en la vida real. Toma en consideración muchos aspectos del factor humano, es decir, las mujeres que usan la píldora correctamente y las que no.

En la Tabla 2 se puede ver la eficacia de los diferentes métodos anticonceptivos hormonales

Tabla 2. Eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales

Método	Tasa de efectividad Teórica %	Tasa de efectividad de uso %
Anticonceptivos orales combinados	90-96	99,66
Píldora de solo progestágeno	90 -95	98,5 - 99
Inyectables	99,7	97
Anillo vaginal	99,7	92
Parche	99,3	92
Implantes	99,95	99,95
SIU LNG	99,8	99,8

Tomado de 1, 2, 14.

6. Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos (1, 15)

Los fármacos pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales:

a. Por reducción del tránsito intestinal:

- ✓ Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio), laxantes, catárticos.

- ✓ Algunos antibióticos como la eritromicina (considerando los anticonceptivos orales).

b. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3-4 del citocromo P450):

- ✓ Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxacarbazepina, topiramato, felbamato, lamotrigina
- ✓ Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina.
- ✓ Otros: griseofulvina, lansoprazol

c. Por disminución de la circulación enterohepática:

- ✓ Penicilina y derivados, tetraciclinas y algunos medicamentos antirretrovirales: ritonavir, nevirapina

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos, se debe utilizar temporalmente un método de barrera, además de un anticonceptivo oral que contenga más de 30 µg de EE o elegir otro método de anticoncepción. Las tetraciclinas no afectan las concentraciones de hormonas esteroideas con el uso del parche anticonceptivo.

Con fármacos inductores de enzimas microsomales como fenobarbital, difenilhidantoina, carbamazepina, se debe utilizar el método de barrera, no solamente mientras dure la administración concomitante del fármaco, sino también durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión.

d. Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de EE: atorvastatina,

inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol, y sustancias que inhiben la isoenzima del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.

e. Fármacos cuyos efectos disminuyen con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales: clofibrato, lorazepan, oxazepan, salicilato, temazepan, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, insulina, paracetamol y salicilatos.

f. Fármacos cuyos efectos aumentan con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales: benzodiazepinas, beta-bloqueadores, cafeína, corticoesteroides, teofilina, antidepresivos tricíclicos, dicumarol, ciclosporina, metoprolol, prednisolona y flunarizina.

En la tabla 3 se resumen las diversas interacciones farmacológicas y las recomendaciones en cada caso (15).

7. Aspectos prácticos en la indicación de la AH

La consejería en anticoncepción es una herramienta de invaluable utilidad para los servicios de salud sexual y reproductiva, ya que facilita el acceso y mejora la calidad de los mismos.

La consejería en anticoncepción pretende ayudar a las personas a:

- ✓ Entender su situación de una manera más clara.
- ✓ Identificar una gama de opciones para mejorar su situación.
- ✓ Elegir el anticonceptivo que se ajuste a sus valores, características, sentimientos y necesidades.
- ✓ Tomar sus propias decisiones y actuar en consecuencia.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales

Efecto	Medicamento	Tipo de interacción	Medida a adoptar
Disminuyen la eficacia anticonceptiva	Antibióticos	Disminuyen la flora intestinal y la absorción del AOC	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta siete días después Aumentar dosis del estrógeno.
	Antiepilépticos	Aumentan el aclaramiento del AH	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Antiretrovirales inhibidores de la proteasa	Aumenta el metabolismo hepático del AH	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Griseofulvina	Inductor enzimático	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Rifampicina	Inductor enzimático	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado. Si el tratamiento es prolongado usar un método no hormonal
Aumento de los niveles plasmáticos de los AH	Cimicifuga, Ginseng, Vitamina C	Aumentan los efectos adversos de los AH	No usar en conjunto con AH
Disminución de la eficacia de otros fármacos	Anticoagulantes orales	Posibles efectos trombóticos	No usar en conjunto con AHC
	Antidepresivos tricíclicos	Falta de respuesta al antidepresivo	Cambiar a otro tipo de antidepresivo: ISRS
	Antihipertensivos	Falla en el control de tensión arterial	No usar en conjunto con AHC
Aumento de los efectos adversos de otros fármacos	Betabloqueantes: Metoprolol, propanolol, oxprenolol	Aumento de los efectos del betabloqueante	Reducir dosis del betabloqueante.
	Benzodiazepinas	Posible riesgo de intoxicación	Lorazepam y oxazepam podrían utilizarse
	Ciclosporina	Aumento de eventos adversos	Monitorizar y ajustar dosis de ciclosporina
	IMAO	Aumento de eventos adversos	Monitorizar y ajustar dosis de IMAO

AOC: anticonceptivos orales combinados; AH: anticoncepción hormonal; AHC: anticoncepción hormonal combinada; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa

- ✓ Desarrollar habilidades para la vida como ser capaz de hablar sobre el sexo con la pareja.

Indicaciones de los anticonceptivos hormonales

Los AH están indicados en cualquier mujer en edad reproductiva, después de haber recibido consejería apropiada, haber hecho una selección informada y si no tiene ninguna contraindicación para su uso, la indicación se basa en los Criterios Médicos de Elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16):

- Categoría 1. Una condición en la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.
- Categoría 2. Una condición en la que las ventajas de usar el método generalmente superan a los riesgos teóricos o probados.
- Categoría 3. Una condición en la que los riesgos teóricos o probados usualmente sobrepasan a las ventajas de usar el método.
- Categoría 4. Una condición que representa un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el anticonceptivo.

Desde el punto de vista práctico categoría 1 y 2 se puede usar y categoría 3 y 4 no se deben indicar.

La OMS tiene disponible una aplicación para teléfonos celulares con estos criterios médicos de elegibilidad, denominada “*WHO Contraception Tool*”, lo cual hace que el uso en la consulta sea muy fácil y expedito.

¿Cómo iniciar el anticonceptivo hormonal?

La evaluación del estado de salud es para determinar qué tan apropiado es para la usuaria el método anticonceptivo. Esta evaluación debe también

considerarse como una oportunidad para ofrecer otros servicios de salud sexual y reproductiva disponibles, conforme sea apropiado, sin que esto sea una limitante para ofrecer e iniciar el método.

La evaluación del estado de salud consiste en la detección de condiciones que requieren que a la usuaria se le realice una evaluación clínica más completa. Debe incluir una historia clínica y los aspectos relevantes de la historia social de la usuaria, el examen físico y aquellas pruebas de laboratorio que sean necesarias.

En la tabla 4, se muestran los procedimientos necesarios a realizar para la prescripción del anticonceptivo hormonal (17).

¿Cuándo iniciar el método anticonceptivo hormonal? (17)

1. Anticoncepción hormonal combinada (orales, inyectables, parche, anillo vaginal):

a. Mujeres con ciclos menstruales:

- ✓ El primer día del ciclo es el mejor para comenzar.
- ✓ Dentro de los primeros 5 días del ciclo.
- ✓ En cualquier otro momento más allá del quinto día, asegurándose que no está embarazada. Además, se le debe indicar que utilice alguna protección adicional contra el embarazo (ejemplo: preservativos) o evite el coito durante los siguientes 7 días.

b. Mujeres en amenorrea:

- ✓ En cualquier momento, si hay una certeza de que no esté embarazada.
- ✓ Se le debe indicar que no puede mantener relaciones sexuales, o bien utilizar una protección anticonceptiva adicional durante los próximos 7 días.

Cuadro 4. Procedimientos necesarios a realizar para la prescripción del anticonceptivo hormonal

Procedimiento	AHC	APS	Implante	SIU-LNG
Anamnesis detallada	A	A	A	A
Examen pélvico	C	C	C	A
Toma de presión arterial	A	C	B	C
Examen mamario	B	C	C	C
Evaluación ITS en paciente asintomática	C	C	C	B
Laboratorio de rutina	D	D	D	D
Ecosonograma pélvico	D	D	D	B
Instrucciones de uso del método	A	A	A	A
Información sobre patrón de sangrado	A	A	A	A

A: imprescindible e importante para el uso seguro del método

B: se recomienda, pero puede que no sea apropiado para todas las pacientes

C: apropiado como medida preventiva de salud, pero no relacionado con la seguridad del método

D: no está relacionado con una buena medida preventiva de salud, ni con la seguridad o eficacia del método

AHC: anticoncepción hormonal combinada; APS: anticoncepción solo progestágenos; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ITS: infección de transmisión sexual.

Tomado de (17) con autorización.

2. Anticonceptivos de solo progestágeno (orales, inyectable, implantes):

a. Mujeres con ciclos menstruales:

- ✓ Iniciar el primer día del ciclo o dentro de los 5 primeros días. No necesita protección anticonceptiva adicional.
- ✓ En cualquier otro momento, si hay la certeza de que no está embarazada.
- ✓ Recomendar abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar protección adicional por los siguientes 3 días.

b. Mujeres en amenorrea:

- ✓ En cualquier momento, si hay la certeza de que no está embarazada.
- ✓ Recomendar abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar protección adicional por los siguientes 3 días.

c. Posparto con lactancia:

- ✓ En cualquier momento entre la 6ª semana y el 6º mes posparto. Si tiene amenorrea, no necesita protección adicional.
- ✓ A la 6ª semana si está dando lactancia mixta. No necesita protección adicional.

d. Posparto sin lactancia:

- ✓ En cualquier momento durante los primeros 21 días. No requiere protección adicional.
- ✓ Si tiene más de 21 días posparto y no han retornado sus ciclos menstruales, siempre y cuando se tenga certeza de que no está embarazada. Es necesario indicar abstención sexual o protección adicional durante 3 días.

e. Después del aborto:

- ✓ En los siguientes siete días posterior al aborto. No necesita protección adicional.

3. Sistema intrauterino liberador de LNG:

a. Mujeres con ciclos menstruales

- ✓ Durante los días del sangrado menstrual

b. Mujeres posparto (poscesárea) con lactancia

- ✓ Después de la 4ª semana siempre y cuando exista certeza razonable de que no está embarazada (amenorrea y lactancia materna exclusiva o casi exclusiva).
- ✓ Durante una menstruación y después de la 4ª semana si a pesar de dar lactancia presenta ciclos menstruales.

c. Mujeres posparto, poscesárea no lactando

- ✓ Primeras 48 horas incluida la inserción inmediata luego del alumbramiento.
- ✓ Cualquier otro momento durante su período menstrual.

d. Posterior a aborto del primer o segundo trimestre

- ✓ Inmediatamente posterior al aborto
- ✓ En cualquier momento durante alguna menstruación

4. Cambio de un anticonceptivo hormonal a otro:

- ✓ De un anticonceptivo hormonal combinado a otro: podrá empezar el nuevo tratamiento igual como lo haría si siguiese con un envase del anterior (al día siguiente de acabar en los de 28 comprimidos y al finalizar la semana de descanso en los de 21 o 22 días).
- ✓ De un anticonceptivo combinado a un parche: se colocará el parche el primer día de sangrado y,

además, se utilizará un método de barrera durante 7 días.

- ✓ De un anticonceptivo combinado a un anillo: se empezará dejando transcurrir el período de descanso.
- ✓ De un anticonceptivo con progestágenos a cualquier otro método: se podrá realizar cualquier día del ciclo.

¿Cómo manejar el olvido durante el uso del método?
(1, 18)

1. Anticoncepción oral combinada:

a. Píldoras de etinilestradiol (EE) de 30-35 µg:

- ✓ Si olvidó 1 o 2 pastillas activas o si inicia un paquete 1 o 2 días tarde: debe tomar una pastilla activa lo antes posible y luego continuar tomando las pastillas a diario, una por día. No necesita protección anticonceptiva adicional.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas activas o si comienza un paquete 3 o más días tarde: debe tomar una pastilla activa lo antes posible y luego continuar tomando las pastillas una por día. Adicionalmente debe usar preservativos o abstenerse de tener relaciones sexuales hasta haber tomado pastillas activas durante siete días seguidos, para evitar el riesgo de embarazo.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas en la primera semana y tuvo relaciones sexuales sin protección, podría considerar el uso de la anticoncepción de emergencia.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas en la tercera semana, debe terminar las hormonales activas del paquete en uso y comenzar un nuevo paquete al día siguiente. No debe realizar el descanso de 7 días.

b. Píldoras con EE de 20 µg o menos:

- ✓ Si hubo olvido de 1 pastilla activa: debe seguir las indicaciones anteriores para “Si olvidó 1 o 2 pastillas activas”
- ✓ Si olvidó 2 o más pastillas activas consecutivas o si comienza un paquete 2 o más días tarde: debe seguir las indicaciones anteriores para “Si olvidó 3 o más pastillas activas o si comienza un paquete 3 o más días tarde”

c. AOC en régimen cuatrfásico o de dosificación dinámica: se debe instruir a la usuaria que el manejo del olvido variará dependiendo de la fase durante la cual ocurrió el olvido, de manera práctica, en el envase se encuentra impreso el manejo acorde al día en el cual ocurrió el olvido de la tableta.

2. Inyectables mensuales combinados

El uso típico es comenzar en los tres primeros días del ciclo menstrual y luego continuar cada 4 semanas.

De no poder cumplir la fecha exacta se puede colocar 7 días antes o 7 días después de la fecha indicada y se debe informar que esto producirá cambios en el patrón de sangrado. Si la colocación es mayor a 7 días de la fecha indicada, se debe asegurar que no exista embarazo, usar preservativo en caso de relaciones los próximos 7 días o bien anticoncepción de emergencia de haber ocurrido la relación no protegida.

3. Parches transdérmicos

- ✓ Se despegó ≤ 24 horas: se pega el mismo parche o se cambia por uno nuevo
- ✓ Se despegó > 24 horas: pegarse uno nuevo y usar preservativos por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE).

- ✓ Retraso del cambio ≤ 48 horas: colocarse un parche nuevo y seguir esquema programado.
- ✓ Retraso del cambio > 48 horas: colocarse un parche nuevo y usar preservativo por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Retraso en el inicio del ciclo: colocarse un parche nuevo y usar preservativo por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar PAE.
- ✓ Retraso en retirar último parche: quitarse el parche y respetar el día de inicio del ciclo siguiente.

4. Anillo vaginal

- ✓ Retraso en el inicio del ciclo: colocarse el anillo y usar preservativo por 7 días, si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Más de 3 horas sin anillo: colocarse uno nuevo, usar preservativo por 7 días y si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Retraso del retiro de > 2 días a $<$ de 2 semanas: retirar el anillo y respetar el día de inicio del siguiente ciclo
- ✓ Uso de un anillo > 6 semanas: quitarse el anillo y respetar el día de inicio del ciclo siguiente

5. Píldoras de solo progestágenos

Si se olvida una píldora o se retrasa la ingestión más de 3 horas debe tomarse la píldora omitida lo antes posible y usar otras precauciones anticonceptivas por 48 horas.

6. Progestágenos inyectables de acción prolongada

La primera inyección puede colocarse los primeros 7 días de iniciada la menstruación; en la primera semana posaborto; a las 6 semanas posparto si la mujer está en lactancia; o en otros momentos si la mujer no está embarazada. Si se inician después del 7° día del ciclo, se debe usar protección adicional por 7 días.

¿Cómo mejorar los efectos secundarios?

1. Sangrado intermenstrual y *spotting* (17, 19):

El sangrado vaginal irregular o intermenstrual y el *spotting* o goteo hacen parte de los efectos secundarios más comunes y suelen ser motivos de abandono del uso de los anticonceptivos hormonales, si la usuaria no ha sido debidamente informada.

El sangrado intermenstrual y el *spotting* durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos son frecuentes y no deben ser motivo de alarma. Son debidos a que al administrar dosis bajas de estrógeno no se alcanza un completo control del crecimiento endometrial.

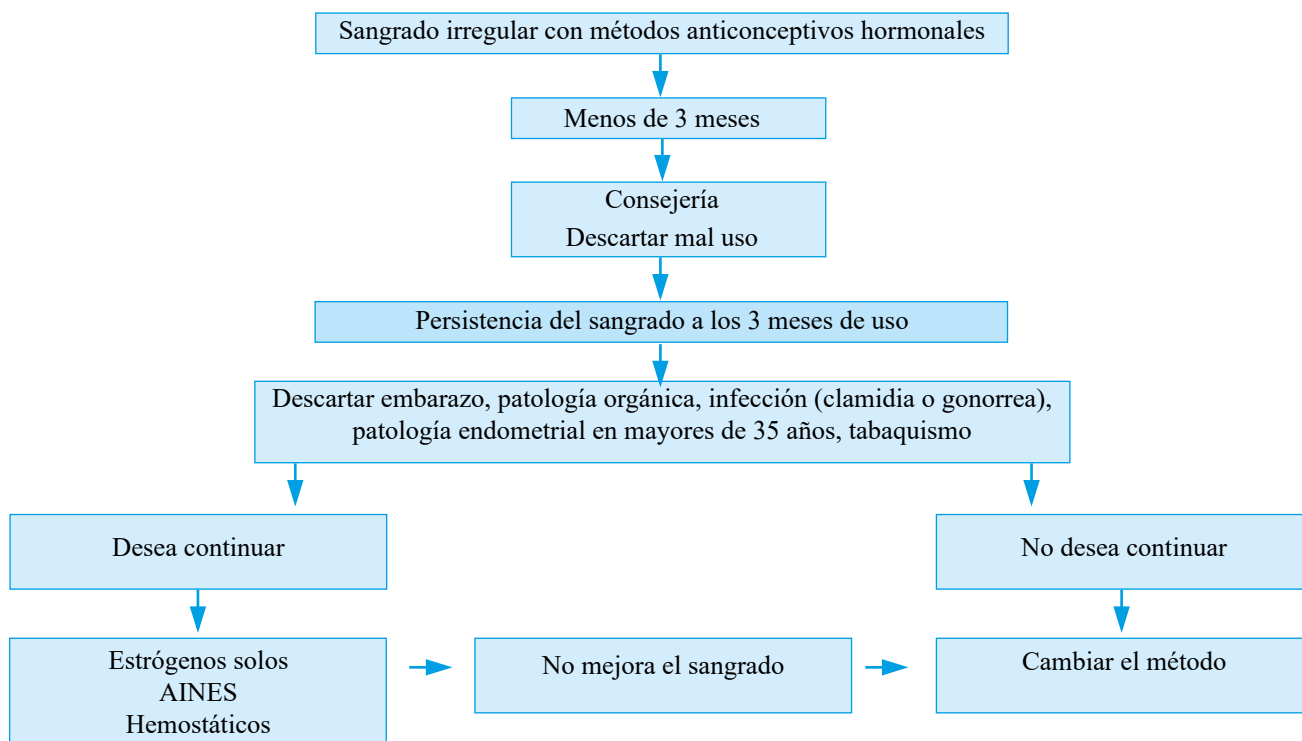
El sangrado intermenstrual suele ser más frecuente en mujeres con historia de sangrados irregulares. Además, el uso irregular de las tabletas anticonceptivas suele ser causa de un pobre control del ciclo, aumentando la incidencia de sangrado intermenstrual y *spotting*.

En el grafico 1 se puede apreciar un flujograma para el manejo del sangrado irregular. (17)

2. Amenorrea (4):

Dosis bajas de estrógenos en algunas mujeres no son suficientes para estimular el endometrio. El efecto del gestágeno domina y se produce atrofia endometrial. Esta atrofia no es permanente y no tiene consecuencias patológicas, por lo que se debe tranquilizar a la

Gráfico 1. Manejo del sangrado irregular durante el uso de anticoncepción hormonal



Tomado de (17) con autorización.

paciente. No existe ningún tratamiento específico para evitar esta amenorrea, por lo que se puede indicar que continúen o bien cambiar a otras formulaciones.

3. Aumento de peso:

El aumento de peso puede ser una gran molestia asociada con AH. Este puede ser secundario a retención de líquidos o al aumento de grasa y/o masa muscular.

Existe en muchas mujeres la percepción de ganancia de peso con los AOC, sin embargo, la mayoría de los estudios no han logrado encontrar ningún aumento significativo de peso (19). La evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con el aumento de peso, aunque parece poco probable que tengan un efecto específico sobre este síntoma (20, 21).

4. Náuseas y vómitos:

Se pueden presentar en los 3 primeros ciclos. Se sugiere tomar la píldora luego del almuerzo o cena, o con algún alimento liviano antes de dormir. Las usuarias del anillo vaginal, refieren en menor proporción estos efectos colaterales.

5. Sensibilidad mamaria (17, 4):

Las usuarias con sensibilidad intensa o persistente deben recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y además recomendárseles medidas generales en cuanto al uso del sostén y la eliminación de los alimentos con xantinas. De persistir el problema, se sugiere, cambiar a formulaciones con menos contenido de EE u otro tipo de progestágeno.

Algunos estudios han reportado que los AO con progestágenos potentes (ejemplo, LNG) producen menos síntomas mamarios. Estos efectos también

son menos descritos en las vías no orales de los anticonceptivos combinados como los transdérmicos y anillos vaginales.

6. Cefalea (17):

La cefalea de tipo tensional es la principal causa, seguida de la cefalea tipo migrañosa. Si la migraña es precedida de aura, está contraindicado el uso de AH combinados y deberá aconsejarse el uso de píldoras con progestágeno solo u otro método anticonceptivo no hormonal (Categoría 4 de criterios de elegibilidad de la OMS) (16).

Las cefaleas leves no son motivo suficiente para suspender la píldora, se recomienda utilizar AINES o paracetamol. Si el problema persiste o se agrava, se sugiere cambiar a formulaciones con menores dosis de EE o diferente progestágeno.

Si las cefaleas debutan con el uso de los AH se debe suspender su uso y recomendar algún método no hormonal.

7. Cambios en la función sexual:

No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los AH y la función sexual. Tampoco hay evidencias claras de cuáles son los anticonceptivos hormonales orales combinados que afectan más y cuáles son los que afectan menos a la sexualidad. Es cierto que se ha documentado que las mujeres que experimentan problemas con el deseo o la excitación pueden mejorar cuando cambian a una formulación hormonal diferente; sin embargo, es inquietante no saber por qué (22).

Teóricamente, anticonceptivos hormonales con progestinas androgénicas, tipo levonorgestrel, serían de preferencia (4).

En resumen,

- ✓ Los AH pueden causar efectos secundarios en algunas personas, pero estos normalmente desaparecen después de varios meses.
- ✓ El más común de los efectos secundarios causado por los ACO es la cefalea, seguido de tensión mamaria y náuseas.
- ✓ La reducción del EE se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios.
- ✓ La evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con aumento de peso.
- ✓ El sangrado intermenstrual y el *spotting* durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos hormonales son frecuentes y no deben ser motivo de alarma.
- ✓ El uso irregular de las tabletas anticonceptivas y el tabaco suelen ser causa de un aumento en la

incidencia de sangrado intermenstrual y *spotting*.

- ✓ Las usuarias con hipersensibilidad mamaria persistentes pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales que contienen menor dosis de estrógeno u otro tipo de gestágeno, como el levonorgestrel
- ✓ No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los AH y la función sexual, se aconseja cambiar a otra formulación si el problema es persistente.

8. Anticonceptivos hormonales disponibles en Venezuela

En la tabla 5, se muestran los anticonceptivos hormonales disponibles en el país, nombres comerciales, tipo de esquema, componentes y dosis.

Tabla 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Nordiol (M)	Oral	EE / 50 µg	Levonorgestrel 0,25
Neogynon (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,150
Linofenme (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,25
Ciclofenme (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,15
Diane 35 (M)	Oral	EE / 35 µg	Acetato ciproterona 2
Genoderm (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Dixi35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Mileva35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Mabra (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Danielle (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Repopil (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Isbela (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Vianca (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Nordette (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150

Cuadro 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela. (cont)

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Rigevidon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Sinovul (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Overol (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Minigynon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Ciclogynon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Femistel (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Femxin (M)	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Oprah (M)	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Minigynon BD	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Belara (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Cloe (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Planifer (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Genesa (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Yasmín (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Divina 21 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Divinal (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Veroniq 20 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Dicea 30 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Dicea 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Alice 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Yaz (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Drospera (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Mesamesyn (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Drosbel(M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Dropifem (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Lotus (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Genesa (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Ciclidon(M)	Oral	EE / 20µg	Desogestrel 0,150
Desolon (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Crix (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Gutishormofem (M)	Oral	EE / 20µg	Gestodeno 0,075
Qlaira (RDV)	Oral	E2V	Dienogest
Florence (M)	Oral	EE30	Dienogest 2

Cuadro 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela. (cont)

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Obbiat (M)	Oral	EE30	Dienogest 2
Microval (M)	Oral	---	Levonorgestrel 0,300
LVN AFTEROL	Oral	---	Levonorgestrel 0,150
Postinor 1 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,150
Overol 2 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,75
Prudence 2 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,75
Cerazette (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Gestrella (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Prevegnal (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Slinda (M)	Oral	---	Drospirenona 4
Depo Provera	IM	---	AMPD/ 150 mg
Depofem	IM	---	AMPD/ 150 mg
Sayana	SC	---	AMPD/ 104 mg
Cyclofem	IM	CIPE2/ 5 mg	AMPD / 25 mg
Triclofem	IM	CIPE2/ 5 mg	AMPD / 150 mg
Mesigyna	IM	E2V / 5 mg	Norentindrona/ 50 mg
Mesigyna Instayect	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 50 mg
Femigyna	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 50 mg
Maite	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 150 mg
Implanon	SD	---	Etonogestrel / 68 mg
Jadelle	SD	---	Levonorgestrel / 150 mg
Nuvaring	Vaginal	EE / 2,7 mg	Etonogestrel / 11,7 mg
Myring	Vaginal	EE / 15 mcg	Etonogestrel / 0,120 mg
Mirena	Intrauterino	---	Levonorgestrel / 52 mg
Mia	Intrauterino	---	Levonorgestrel / 52 mg

M: monofásico; T: trifásico; AE: anticonceptivo de emergencia; RDV: régimen de dosificación variable; IM: intramuscular; SC: subcutáneo; SD: subdérmico; EE: etinilestradiol; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; E: estradiol; E2V: valerato de estradiol. CIPE2: cipionato de estradiol.

REFERENCIAS

1. Fernández M, Fernández G, Molina R, Velásquez N, Yaremenko F Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares M, Pizzi R editoras. Consenso: anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 10 de agosto de 2023]. p. 9-26.
2. Monterrosa A. Aspectos históricos de la planificación y la anticoncepción oral en Anticoncepción oral: consideraciones generales. Cartagena: Independently published; 2018.

Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>

3. Nelson AL. An update on new orally administered contraceptives for women. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(18):2759-72. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100173.
4. Palacios S, Ayala G, Gonzales G, Lin Badilla C, Marchena J, Martínez K, *et al.* Anticonceptivos combinados orales (ACOs). Recomendaciones de la asociación latinoamericana de anticoncepción. *Toko - Gin Pract LATAM* [Internet]. 2022 [consultado 10 de agosto de 2023]; 6:81-106. Disponible en: <https://www.alalatom.org/download/anticonceptivos-combinados-orales-acos-recomendaciones-de-la-asociacion-latinoamericana-de-anticoncepcion/>
5. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, *et al.* Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):430-43. DOI: 10.3109/13625187.2011.614029.
6. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI: 10.3390/jcm10235625.
7. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, *et al.* Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46 Suppl 1:S7-S16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014.
8. Fotherby K. Levonorgestrel. *Clinical pharmacokinetics.* *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):203-215. DOI: 10.2165/00003088-199528030-00003.
9. Stone SC. Desogestrel. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):821-8. DOI: 10.1097/00003081-199538040-00017.
10. Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Wiegatz I. Gestodene-containing contraceptives. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):829-840. DOI: 10.1097/00003081-199538040-00018.
11. Neumann F, Töpert M. Pharmacology of antiandrogens. *J Steroid Biochem.* 1986;25(5B):885-95. DOI: 10.1016/0022-4731(86)90320-1.
12. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38. DOI: 10.1016/S0010-7824(00)00133-5.
13. Akintomide H, Panicker S. Norgestrel acetate/17 β -estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability. *Open Access J Contracept.* 2015;6:77-86. DOI: 10.2147/OAJC.S61942.
14. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. *MMWR Early Release* [Internet]. 2010 [consultado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>.
15. Hidalgo M, Nardiz M. Anticonceptivos hormonales. *Farm Prof* [Internet]. 2014 [consultado 10 de agosto de 2023]; 28(3):28-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticonceptivos-hormonales-X0213932414316911>
16. OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos [Internet]. Quinta edición; 2015 [consultado 10 de agosto de 2023]. Disponible en <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-RHR-15.07>
17. Acosta F, Arias M, Merheb J, Tamayo MF, Toro F. Aspectos prácticos. En: Bajares M, Pizzi R editoras. *Consenso: anticoncepción hormonal 2013* [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 10 de agosto de 2023]. p. 104-120. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
18. Guilbert E, Black A, Dunn S, Senikas V; Medical Experts In Family Planning Of The National Institute Of Public Health Of Quebec; Social And Sexual Issues Committee. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(11):1050-1062. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)33001-8.
19. Stubblefield PG. Selección del mejor anticonceptivo oral. *Clín Obstét Ginecol.* 1989;2:307 – 318.
20. Risser WL, Geffer LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *J Adolesc Health.* 1999;24(6):433-6. DOI: 10.1016/S1054-139X(98)00151-7.
21. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
22. Palacios S, Lilue M. Función sexual femenina y anticoncepción hormonal. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88 (Supl 1):S178-S188 DOI:10.24245/gom.v88iSupl1.3857

CAPÍTULO 3

Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales

• *Dra. Liliana Fung*

La anticoncepción hormonal (AH) se utiliza en todo el mundo para controlar la reproducción. Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte, y su prevención es una estrategia implementada por todas las organizaciones de salud. En consecuencia, es importante saber si la AH ejerce algún efecto sobre el riesgo de una mujer de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) a lo largo de su vida (1). El riesgo de ECV es muy bajo en las mujeres jóvenes, pero, también a esta edad, una exposición prolongada a factores de riesgo cardiovascular podría acelerar la aterosclerosis y conducir a una manifestación más temprana de la misma. Los cambios metabólicos inducidos por los esteroides sintéticos utilizados en la anticoncepción, como los cambios en las lipoproteínas, el metabolismo de los carbohidratos y la presión arterial (PA), pueden considerarse mecanismos potenciales capaces de influir en la aparición de ECV.

Los eventos cardiovasculares pueden presentarse en etapas avanzadas de la vida, años después del inicio de la AH, y no son detectados por estudios epidemiológicos que se limitan al período de su utilización. En ausencia de evidencia epidemiológica

adecuada, las modificaciones de los marcadores sustitutos pueden brindar asesoramiento sobre un posible riesgo cardiovascular futuro y deben considerarse con prudencia al prescribir AH.

Los anticonceptivos hormonales también han sido asociados con cambios en el metabolismo óseo.

En este capítulo se describirán los efectos metabólicos de la AH a través de la formulación de las siguientes preguntas:

1. ¿Cómo afecta la AH el metabolismo de los lípidos y el riesgo de enfermedad cardiovascular?
2. ¿Cuál es el impacto en el metabolismo de los carbohidratos, peso corporal y síndrome metabólico?
3. ¿Se puede indicar AH en síndrome de ovario poliquístico? ¿Cuál es el riesgo o beneficio?
4. ¿La AH afecta el metabolismo óseo?

1. ¿CÓMO AFECTA LA AH EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Las elevaciones del colesterol total (CT), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG), así como la disminución de las

Correo de correspondencia: lilianafungv@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Fung L. Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, Editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):27-60. DOI 10.51288/0084S103

lipoproteínas de alta densidad (HDL), son factores de riesgo importantes para las ECV (2, 3). El aumento de la relación de colesterol LDL/HDL y particularmente de la apoproteína (Apo-B/Apo-A1) se consideran los principales factores de riesgo cardiovascular (4). Por otra parte, las alteraciones de los lípidos se han asociado con riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y los niveles extremadamente elevados de TG son una etiología bien establecida para la pancreatitis (5, 6).

Los estrógenos y las progestinas pueden actuar sobre el metabolismo de los lípidos. El efecto final depende de la dosis y del equilibrio relativo entre la potencia estrogénica y la actividad androgénica de las progestinas (1, 7). Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos asociadas al uso de AH han sido motivo de preocupación por el aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no está claro si las modificaciones del metabolismo de los lípidos inducidas por la AH realmente se traducen en efectos clínicamente significativos sobre el riesgo de ECV (8).

1.1. Efectos de los estrógenos:

Los estrógenos estimulan la síntesis de ácidos grasos libres (AGL), apoproteínas y colesterol HDL (HDLc). El etinilestradiol (EE), componente más frecuente en los AOC (anticonceptivos orales combinados), ejerce un fuerte impacto metabólico ya que aumenta la síntesis de varias proteínas hepáticas, incluida la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y la CBG (globulina transportadora de corticoesteroides), incrementa la producción de lipoproteínas (VLDLc y HDLc) y TG, mientras que disminuyen el colesterol LDL (LDLc) (7, 9-11).

La introducción de anticonceptivos con estradiol (E2), valerato de estradiol (VE2) o estetrol (E4), ha reducido considerablemente la potencia estrogénica de los AH, evitando efectos significativos sobre el metabolismo de los lípidos (12). Por lo tanto, reemplazar EE con

esos compuestos en los AOC se asocia con menores efectos metabólicos (13-18), mejor perfil de seguridad y riesgo cardiovascular más bajo en comparación con otros AOC (19, 20).

En un estudio prospectivo (16), se comparó el efecto de un anticonceptivo oral combinado (AOC) de cuatro fases que contenía VE2/DNG (dienogest) con el de EE/ACM (acetato de clormadinona). El VE2/DNG no tuvo impacto en el metabolismo de los lípidos. Los valores de HDLc, LDLc, CT/HDL, LDL/HDL, Apo-A1, Apo-B y Apo-B/Apo-A1 no se modificaron después de 3 ciclos de tratamiento. En cambio, en mujeres que recibieron EE/ACM se observó un aumento significativo del HDLc ($p = 0,001$) y TG ($p = 0,003$) y una disminución significativa de la relación LDL/HDL ($p = 0,039$). No se observó modificación del LDLc y de la relación CT/HDL, Apo-A1 y Apo-B aumentaron significativamente con una proporción estable de Apo-B/Apo-A1.

El efecto lipídico de la AH basada en E2, donde el efecto del estrógeno no está contrarrestado por una progestina androgénica, es similar y, probablemente, mejor que el ejercido por la AH basada en EE que contiene levonorgestrel (LNG), una potente progestina androgénica (14, 15). Mawet y cols. (21) compararon el impacto de varias dosis de estetrol (E4)/DPN (drospirenona) y E4/LNG con EE/DPN sobre el metabolismo de los lípidos. Tanto las combinaciones E4/DPN como E4/LNG mostraron ligeros efectos sobre las concentraciones de lípidos (HDLc, LDLc y TG). En comparación con EE/DPN, el grupo combinado de E4/DPN se asoció con un aumento no significativo de HDLc, LDLc y TG. De acuerdo con datos de la literatura, EE/DPN aumentó los valores de HDLc, disminuyó LDLc y aumentó las concentraciones de TG (aproximadamente 60 %). Todos los regímenes de E4/LNG redujeron los TG en aproximadamente un 30 % (diferencia estadísticamente significativa con EE/DPN), disminuyeron HDLc y no aumentaron significativamente el LDLc.

1.2. Efectos de las progestinas:

Las progestinas pueden unirse no solo al receptor de progesterona, sino también a los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos con diferentes afinidades. El efecto de la AH sobre los lípidos parece estar relacionado con la actividad androgénica de la progestina. Los que tienen propiedades androgénicas pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el metabolismo de las lipoproteínas. Cuando el equilibrio de un AH es hacia el estrógeno, el perfil de lipoproteínas probablemente sea protector, mientras que se vuelve neutral o proaterosclerótico a medida que el equilibrio cambia hacia los andrógenos (1). De hecho, en primates con una dieta rica en grasas, la administración de estrógenos inhibe la extensión de la aterosclerosis en un 67 %, pero este efecto se reduce al 28 % cuando el progestágeno androgénico LNG se coadministra con estrógenos (22). Las progestinas de tercera generación tienen un menor impacto metabólico que los que contienen LNG, debido a su potencia androgénica reducida (23).

En una revisión sistemática y metaanálisis (24), se estimó el efecto de los AOC que contienen diferentes progestinas sobre los lípidos plasmáticos (Cuadro 1). Las fracciones lipídicas más influenciadas por los AOC fueron TG y HDLc. Todos los gestágenos excepto DNG (cuyos estudios no informaron cambios en los TG) produjeron un aumento significativo en los TG plasmáticos, que varió numéricamente entre 12,1 mg/dL (LNG) y 35,1 mg/dL (ACM), consistente con la literatura existente de estudios no aleatorizados. La mayoría de los progestágenos más nuevos, incluido el ACM, acetato de ciproterona (ACP), el desogestrel (DSG) y la DPN, indujeron aumentos estadística y clínicamente significativos en el HDLc, como se había encontrado en estudios previos en múltiples poblaciones diferentes (25). Por otro lado, el efecto de los AOC sobre el LDLc fue generalmente más

Cuadro 1. Resumen de los efectos en el metabolismo lipídico de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestina	LDLc	HDLc	TG
Clormadinona	↔	↑	↑
Ciproterona	↔	↑	↑
Desogestrel	↔	↑	↑
Dienogest	↓	ND	ND
Drospirenona	↔	↑	↑
Gestodeno	↔	↔↑	↑
Levonorgestrel	↑	↓	↑
Norgestimato	↑	↔	↑

ND: no disponible

modesto y se vio afectado en mayor medida por la duración del uso.

1.3. Anticonceptivos con progestágeno solo:

No se ha investigado a fondo sus efectos metabólicos. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego evaluó dos anticonceptivos que contenían 75 µg/día de DSG o 30 µg/día de LNG sobre el metabolismo de los lípidos. Ambos tuvieron efectos mínimos, no se observaron cambios en el LDLc y Apo-B, mientras que se observó una pequeña disminución del CT y TG, se reportó también disminución del HDLc y sus subfracciones, así como de la Apo-A1. Los cambios de los parámetros de lípidos fueron menos pronunciados con DSG que con LNG (26).

Ha habido un debate considerable sobre el efecto del acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) sobre el metabolismo lipídico, los estudios han reportado tanto un aumento como una disminución del CT, TG y LDLc, otros también han demostrado una disminución del HDLc en usuarias de AMPD a corto y largo plazo (27, 28). Por otra parte, en pocos estudios

se ha informado que el AMPD no ejerce ningún efecto sobre diversas lipoproteínas y componentes lipídicos (29, 30). Las alteraciones inducidas por el AMPD en el metabolismo de los lípidos pueden provocar aumento del riesgo cardiovascular en las mujeres. En un estudio prospectivo de 60 mujeres se reportó aumento del LDLc, los autores concluyeron que su uso aumenta el riesgo de ECV (31).

Un estudio reportó que el implante de etonorgestrel (ETN) (32) disminuyó significativamente HDLc y CT, mientras que el cambio en TG fue transitorio. En otros tres estudios en comparación con LNG, el implante de ETN no pareció tener ningún efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo lipídico (33-35). En mujeres obesas, después de 12 meses con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), se observó un aumento del 10,8 % de las concentraciones del LDLc ($p = 0,03$) y una disminución del HDLc (36), sin embargo, no se observaron cambios en las concentraciones de lípidos después de 12 (37) o 18 meses (38) de utilización del SIU-LNG.

1.4. Otras formulaciones de AH:

Las mujeres que usan el anillo vaginal combinado muestran alteraciones similares en el perfil de lípidos en comparación con las mujeres que usan AOC; sin embargo, las concentraciones de TG pueden ser ligeramente más altas (39). Las usuarias de parches transdérmicos presentan aumento en los niveles de HDLc y TG junto con disminución en LDLc, similar a las mujeres que usan formulaciones de AOC con progestágenos menos androgénicos (40). En las que utilizan anticonceptivos inyectables combinados se observan aumentos del HDLc en comparación con las usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre (41). En general, las diferencias estadísticamente significativas en los niveles de lípidos parecen aumentar con pequeños cambios absolutos desde el inicio.

Los lípidos son biomarcadores, y aunque están correlacionados con el riesgo de ECV, no está claro que alguno de los cambios observados en el metabolismo de los lípidos en mujeres sanas que usan anticonceptivos hormonales combinados (AHC), se traduzcan en impactos clínicamente significativos para el desarrollo o deterioro de la ECV entre mujeres con dislipidemia que usan estos métodos (42).

Criterios médicos de elegibilidad (CME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la AH en mujeres con dislipidemias:

1. Dislipidemia sin otros factores de riesgo cardiovascular:

Evidencia clínica:

Los CME de la OMS de 2009 consideraron el uso de AHC para mujeres con hipertrigliceridemia como categoría 3 debido al mayor riesgo de ECV y pancreatitis. En 2015, el grupo de desarrollo de los CME de la OMS (43) determinó que el riesgo de eventos tromboticos arteriales era la principal preocupación de seguridad para las mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular. Independientemente del uso de AOC, no parece haber una asociación clara entre la dislipidemia y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) entre las mujeres en edad reproductiva. Debido a la heterogeneidad de los diseños de los estudios, las formulaciones anticonceptivas y las medidas de resultado, no se realizó un metaanálisis. No hubo datos comparativos disponibles para evaluar el riesgo de pancreatitis en mujeres con dislipidemias y aunque está bien establecido que las concentraciones elevadas de TG están asociadas con pancreatitis aguda, la hipertrigliceridemia grave es rara y el riesgo estimado de pancreatitis con $TG \geq 1000$ mg/dl es de aproximadamente 5 % (44). No está claro qué papel podría desempeñar el uso de la AH, si es que lo tiene, en el desarrollo de pancreatitis en mujeres con hipertrigliceridemia (42).

ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los datos limitados de estudios observacionales de muy baja calidad sobre el uso de AHC en mujeres con dislipidemia y riesgo de eventos cardiovasculares proporcionaron resultados inconsistentes. Un estudio de casos y controles sugirió un mayor riesgo de infarto de miocardio (IM) entre las usuarias de AOC con hipercolesterolemia en comparación con las no usuarias sin hipercolesterolemia (45); un estudio de cohorte retrospectivo indicó un mayor riesgo de TEV y enfermedad cerebrovascular entre las usuarias de AOC con dislipidemia en comparación con las usuarias de AOC sin dislipidemia (46); mientras que un estudio de cohorte prospectivo no evidenció deterioro de los lípidos entre las usuarias de AHC con dislipidemia en comparación con las no usuarias con dislipidemia (47).

Sobre la base de esta evidencia se establecieron nuevos CME en la versión 2015 de la OMS (43). Las mujeres en edad reproductiva con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular generalmente pueden usar cualquier

método anticonceptivo hormonal (categoría 2, nivel de evidencia muy bajo).

2. Dislipidemia con otros factores de riesgo cardiovascular:

En mujeres que presentan dislipidemia con otros factores de riesgo cardiovascular (ej. edad > 35 años, tabaquismo, diabetes, obesidad, hipertensión, factores de riesgo de eventos tromboembólicos, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura), se deben evitar todos los AHC (categoría 3/4, nivel de evidencia moderado).

El AMPD debido a su efecto negativo sobre el HDLc en mujeres con dislipidemia y factores de riesgo cardiovascular ha sido clasificado dentro de la categoría 3, nivel de evidencia bajo.

Los CME de la OMS en mujeres con dislipidemia se resumen en el cuadro 2.

Cuadro 2. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con dislipidemias (43)

	AHC:					
	AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Dislipidemia sin otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	2	2	2	2	2	2
Dislipidemia con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Conclusiones:

- ✓ El efecto resultante de la AH sobre el metabolismo de los lípidos depende del tipo, dosis de los compuestos, vía de administración y la duración del tratamiento, siendo también importante determinar otros factores de riesgo cardiovascular entre las usuarias de AH.
- ✓ Se necesita investigación metodológicamente adecuada para determinar con exactitud el riesgo de IM, TEV, enfermedad cerebrovascular o pancreatitis entre las mujeres con dislipidemias que usan AH.

2. ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, PESO CORPORAL Y SÍNDROME METABÓLICO?

2.1 Metabolismo de carbohidratos

El análisis del metabolismo glucosa-insulina y de sus modificaciones por el uso de AH es muy complejo, derivando el efecto final de la contribución de diferentes sistemas y hormonas.

En 2014, una revisión de Cochrane (48) concluyó que pocos estudios han evaluado el efecto de la AH sobre el metabolismo de los carbohidratos, pero la evidencia muestra un efecto pequeño, clínicamente irrelevante, en mujeres sin diabetes. Una de las limitaciones de la mayoría de estos estudios es que el efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos se consideró con frecuencia como un resultado secundario, a menudo evaluado solo mediante la modificación de la glucosa plasmática en ayunas (GPA).

En una revisión sistemática recientemente publicada (49), no se detectó una influencia significativa de los AOC sobre el metabolismo de los carbohidratos en mujeres sanas. Solo en estudios con seguimientos

prolongados se observaron algunos cambios. El uso de AOC durante menos de 5 años no se asoció con ningún trastorno del metabolismo de la glucosa. El uso de AOC no se asoció con prediabetes o diabetes tipo 2 cuando se comparó con el uso de anticonceptivos no hormonales.

2.1.1 Efectos de los estrógenos:

Al estudiar el efecto metabólico de los estrógenos, es necesario considerar su potencia, dosis y la vía de administración. La potencia androgénica de la progestina también influye en el efecto metabólico del estrógeno. Cuando la molécula de progestina se mantiene fija, la dosis de EE utilizada en diferentes formulaciones de AOC es irrelevante y no cambia la sensibilidad a la insulina ni la respuesta de la insulina a la glucosa en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) (50,51). Se han reportado efectos metabólicos neutros con anticonceptivos hormonales que contiene E2, VE2 o E4 en asociación con una progestina no androgénica (14, 16, 21).

2.1.2 Efectos de las progestinas:

Las formulaciones de AH que contienen progestinas androgénicas potentes (LNG) o menos potentes (gestodeno y DSG) disminuyen la sensibilidad a la insulina (52, 53). Cagnacci y cols. (50) compararon la administración oral de DSG y la administración vaginal de su componente metabólico activo (ETN), ambos asociados a EE, reportando disminución de la sensibilidad a la insulina con la vía de administración oral pero no con la vaginal. Dado que el EE, cualquiera que sea su vía de administración, afecta al hígado en la misma medida, parece que DSG ejerce un efecto diferente sobre la sensibilidad a la insulina cuando se administra en dosis similares, pero con diferentes vías de administración. Cuando los progestágenos androgénicos se sustituyen por progestinas no androgénicas o antiandrogénicas, el efecto de la AH

Cuadro 3. Resumen de los efectos metabólicos de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestágeno	Glucosa plasmática en ayunas	HOMA-IR
Clormadinona	↔	ND
Ciproterona	↓	↔
Desogestrel	↔	↔
Dienogest	ND	ND
Drospirenona	↔	↔
Gestodeno	ND	ND
Levonorgestrel	↔	↔
Norgestimato	↔	ND

HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina

sobre el metabolismo de los carbohidratos es neutral. El cuadro 3 resume los efectos metabólicos de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (ECA) (24).

2.1.3 Anticonceptivos de progestágeno solo:

En una revisión sistemática basada en seis estudios en mujeres no diabéticas que investigaron el uso de AMPD se reportó elevación de la concentración de insulina (en comparación con el valor inicial antes del AMPD) 2 a 3 horas después de la prueba de tolerancia a la glucosa; sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión no encontraron ningún efecto de los anticonceptivos inyectables sobre las concentraciones de glucosa en mujeres delgadas y tolerantes a la glucosa. Los estudios que informaron un aumento de la glucosa se realizaron en pacientes que tenían un mayor peso corporal inicial o un uso más prolongado de anticonceptivos (54).

En un estudio aleatorizado se comparó el efecto del implante de ETN con el del implante de LNG (55).

Dentro de cada grupo, hubo un aumento significativo en el área bajo la curva de respuesta de glucosa e insulina en la PTGO. El efecto aumentó con la duración del uso, de 6 a 12 y 24 meses. No se observó diferencia estadística entre ETN y LNG.

Existen pocos estudios sobre el SIU-LNG y el metabolismo de los carbohidratos, los cuales reportan efectos inconsistentes sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa. En un estudio en mujeres premenopáusicas, el SIU-LNG no afectó la sensibilidad a la insulina evaluada 12 meses después de su colocación (36).

En resumen, los datos disponibles ofrecen la seguridad de que la AH no afecta el metabolismo de los carbohidratos en mujeres sin diabetes y, por lo tanto, es poco probable que precipite la enfermedad diabética (48).

Criterios médicos de elegibilidad de la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos:

1. Diabetes:

Evidencia clínica:

La anticoncepción eficaz es primordial para las mujeres que presentan un control glucémico deficiente (56). Una revisión (57) enfatizó que los AHC que contenían menos de 35 µg de EE no alteraban las concentraciones de glucosa en sangre ni la secreción de insulina. En relación con la retinopatía diabética, el edema macular y la nefropatía, no hubo aumento en el riesgo ni aceleración de la enfermedad en usuarias de AOC. En consecuencia, la AH parece representar una opción segura y eficaz para las mujeres diabéticas, (al menos para aquellas con diabetes no complicada) (57, 58).

1.1. Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional:

No está claro el efecto de la AH sobre el riesgo posterior de desarrollar diabetes tipo 2 en estas pacientes. Estudios con evidencia limitada indican que el desarrollo de diabetes tipo 2 en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional no aumenta con el uso de AOC (59-66). Del mismo modo, los niveles de lípidos no parecen verse afectados por el uso de AOC (67-69). Por lo tanto, todos los AH son categoría 1; nivel de evidencia bajo.

1.2. Mujeres con diabetes sin complicaciones cardiovasculares o microvasculares:

Los CME para el uso de anticonceptivos de la OMS (43) establecen que, para cualquier paciente diabética, sin complicaciones macro- o microvasculares, las ventajas del uso de cualquier anticonceptivo hormonal generalmente superan los riesgos teóricos o probados: categoría 2; nivel de evidencia bajo.

Una revisión sistemática de Cochrane evaluó cuatro ECA y concluyó que la evidencia fue insuficiente para determinar si los anticonceptivos de solo progestágeno y los combinados difieren de los anticonceptivos no hormonales en el control de la diabetes, el metabolismo de los lípidos y las complicaciones (70).

1.3. Mujeres con diabetes con complicaciones cardiovasculares o microvasculares:

Los CME de la OMS (43) subrayan la necesidad de evitar el uso de AHC en caso de factores de riesgo cardiovascular asociados, enfermedades cardiovasculares o complicaciones microvasculares graves, como nefropatía con proteinuria o retinopatía proliferativa activa: categoría 3/4; nivel de evidencia moderado. Los AHC también deben evitarse en mujeres diabéticas con obesidad asociada u otros

factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, etc.) debido al mayor riesgo de TEV, IM y enfermedad cerebrovascular (71).

En vista de que el AMPD aumenta los perfiles de lipoproteínas favorables a la aterosclerosis (72, 73), para mujeres con diabetes de más de 20 años de duración o con evidencia de enfermedad micro- o macrovascular es categoría 3; nivel de evidencia bajo.

Los anticonceptivos orales con progestágeno solo se consideran una opción segura para mujeres con diabetes de cualquier edad con o sin complicaciones: categoría 2; nivel de evidencia moderado.

Goldstuck y Steyn (74) publicaron una revisión sistemática centrada en la eficacia del DIU de cobre y del SIU-LNG en mujeres con diabetes. El análisis dio como resultado que ambos métodos eran adecuados para mujeres con diabetes tipo 1 y tipo 2, aunque el SIU-LNG necesitaba un mayor seguimiento desde una perspectiva metabólica en relación con la diabetes tipo 2. Los CME de la OMS (43) indican que el SIU-LNG es adecuado para mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2, sin restricciones de uso independientemente de la presencia de complicaciones: categoría 2; nivel de evidencia moderado.

En el cuadro 4 se resumen los CME de la OMS para mujeres con diabetes.

2.2 Peso y composición corporal

El efecto de la AH sobre el peso corporal aún está en debate. El aumento de peso es uno de los efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales citado con más frecuencia, que muchas mujeres y médicos creen que es una consecuencia de su administración (75). La preocupación por el aumento de peso limita el uso de la AH, especialmente en mujeres más jóvenes y

Cuadro 4. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con diabetes mellitus asociada o no a vasculopatía (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Historia de diabetes gestacional	1	1	1	1	1	1
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina)						
Enfermedad no vascular	2	2	2	2	2	2
Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes > 20 años de duración	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

puede causar su interrupción temprana o cumplimiento deficiente.

En un informe de la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar 2006-2010, el 63 % de las mujeres que alguna vez usaron AH dijeron que no estaban satisfechas principalmente por las consecuencias de sus efectos secundarios, de los cuales el aumento de peso fue uno de los más citados (76). A pesar de la noción popular de que la AH conduce al aumento de peso, una revisión de Cochrane de 49 ECA encontró que la evidencia disponible es insuficiente para determinar si la AH tiene algún efecto real sobre el peso (77).

Sin embargo, la composición corporal puede verse afectada por algunas combinaciones de estrógenos y progestágenos. Los estrógenos pueden activar el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y favorecer el aumento de peso. El mecanismo biológico para el aumento de peso inducido por anticonceptivos podría ser la retención de líquidos (78). Otras hipótesis que se plantean son un efecto sobre el apetito (lo que

conduce a un aumento en la ingesta de alimentos), o incluso a un aumento de la masa muscular mediado por andrógenos (78,79). En general, la mayoría de los estudios que evaluaron el efecto de los AH en mujeres consideraron una variación de 1 kg desde el inicio del uso, como insignificante (80).

La retención de líquidos depende de la dosis de EE y puede contrarrestarse con la progestina antiminerlocorticoide DPN (81). Las mujeres que recibieron combinaciones de DPN mostraron una reducción del peso corporal de 0,7 a 1,7 kg, ya sea en comparación con la línea de base (82) o con otras combinaciones de AH (83, 84). El efecto del anillo vaginal combinado sobre el peso corporal (+ 0,37 kg en 12 meses) fue similar al de los anticonceptivos que contienen DPN (85). Se obtuvieron datos similares con el anillo en otro estudio europeo (86). Esto puede indicar que la retención hídrica relacionada con EE puede evitarse o minimizarse usando AH con una dosis baja de EE (15 µg).

El efecto sobre el peso corporal de la AH parece reducirse aún más mediante la sustitución de EE con VE2 o E2. No se reportó modificación del IMC y composición corporal luego de seis meses de tratamiento con VE2/DNG (15), e incluso esta asociación contrarrestó el aumento de masa grasa y peso corporal observado en la perimenopausia (87). Diferentes estudios de la formulación VE2/DNG muestran en general que es bien tolerada, de 1377 mujeres que la toman, solo el 0,9 % interrumpió el estudio por aumento de peso (88, 89). De manera similar, no se observó ningún efecto sobre el peso y la composición corporal en 48 mujeres fértiles después de 12 meses de administración de E2/NOMAC (acetato de nomegestrol) (90).

Con relación a los efectos de los progestágenos, el cuadro 5 resume los efectos en el IMC de AOC que contienen diferentes progestinas (24).

Una revisión de Cochrane (91), que evaluó 22 estudios, concluyó que existe evidencia de baja calidad con relación al peso o la composición corporal con el uso de anticonceptivos de progestágeno solo. El aumento de peso promedio a los 6 o 12 meses fue inferior a 2 kg en la mayoría de los estudios. En

Cuadro 5. Resumen de los efectos en el índice de masa corporal de los anticonceptivos orales combinados que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestágeno	Índice de masa corporal (IMC)
Clormadinona	↔
Ciproterona	↔
Desogestrel	↔
Dienogest	ND
Drospirenona	↓
Gestodeno	↔
Levonorgestrel	↔
Norgestimato	↔

ND: no disponible

los estudios que compararon AMPD con usuarias de AHC, no se observó ninguna diferencia significativa en el aumento de peso, aunque un estudio sí mostró un aumento significativo en la grasa corporal total entre las adolescentes usuarias de AMPD (91, 92).

Un estudio prospectivo demostró que el uso de AMPD está asociado con un aumento significativo de peso (4,4 kg después de 24 meses y 5,1 kg después de 36 meses) y acumulación de grasa central (93, 94). Una revisión sistemática (95) de eventos adversos después del inicio de la anticoncepción encontró que las mujeres que ganaron más del 5 % de su peso inicial en los primeros 6 meses de uso de AMPD tenían más probabilidades de experimentar aumento de peso. Es probable que el efecto del AMPD esté mediado tanto por su actividad similar a la de los glucocorticoides como por el hipoestrogenismo (similar al de la menopausia) que induce su administración.

La Declaración de la Unidad de Eficacia Clínica - Facultad de Salud Sexual y Reproductiva (FSRH) del Colegio Real de Ginecología y Obstetricia (96) concluye que el uso de AMPD parece estar asociado con cierto aumento de peso en algunas mujeres, particularmente mujeres menores de 18 años con un IMC ≥ 30 kg/m². Las mujeres que aumentan más del 5 % de su peso inicial en los primeros 6 meses de uso pueden tener más probabilidades de experimentar un aumento de peso continuo. Sin embargo, los datos son insuficientes para confirmar o excluir una relación causal entre el uso de AMPD y el aumento de peso. En relación con el uso de anticonceptivos de progestágeno solo, informan que pueden aumentar de peso durante su uso, sin embargo, no hay evidencia de que estos anticonceptivos provoquen un aumento de peso significativo.

En un subestudio de cohorte prospectivo del proyecto CHOICE de anticonceptivos, el uso del SIU-LNG o del implante con ETN no se asoció con efecto significativo sobre el peso corporal o la distribución

de la grasa (97). Sin embargo, otro estudio evidenció un aumento de peso de 4,1 kg durante 12 meses con el implante de ETN en comparación con el DIU de cobre (98). La evidencia sobre el implante subdérmico de LNG también es mixta: dos estudios que compararon el implante de LNG con el DIU de cobre mostraron un aumento significativo en el peso y los estudios que compararon el implante de LNG con el AMPD no mostraron diferencias significativas en el peso entre los grupos (91).

En resumen, existe evidencia limitada que sugiere un aumento de peso clínicamente significativo entre las usuarias de anticonceptivos con progestágenos solo o AHC. La mayoría de las mujeres adultas no deben evitar la AH debido a la preocupación por el aumento de peso.

Según una revisión de Cochrane de 2016, a las mujeres con obesidad se les pueden ofrecer todas las opciones de métodos anticonceptivos hormonales con la seguridad de que la eficacia de la AH no se ve afectada significativamente por el peso (99). Esta conclusión está respaldada por un estudio de cohorte prospectivo de 1523 mujeres que encontró que el riesgo general de embarazo no deseado en mujeres que usaron AOC, parche o anillo hormonal combinado no fue significativamente diferente entre las categorías de IMC, con un rango general de 8,4 % - 11,0 % a los 3 años de uso (100). Este estudio no pudo evaluar la eficacia por separado de cada método entre las usuarias. La capacidad de detectar pequeñas diferencias en la eficacia anticonceptiva entre mujeres con peso normal y mujeres con obesidad puede verse limitada por problemas de cumplimiento con los métodos a corto plazo (101). No obstante, se necesita más investigación para comprender mejor cómo la eficacia anticonceptiva puede verse afectada por el peso, particularmente en mujeres con $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ (102).

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización

Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con obesidad:

Evidencia clínica:

En mujeres con obesidad que usan AOC, los datos de la literatura indican que los riesgos cardiovasculares, principalmente de TEV, aumentan entre 12 y 24 veces en comparación con las no usuarias de AOC no obesas. Este efecto sinérgico de la obesidad y los AOC sobre el riesgo cardiovascular debe tenerse en cuenta al prescribir AH (103-105). Sin embargo, el riesgo absoluto de TEV con AHC en mujeres con obesidad sigue siendo menor que el riesgo de TEV durante el embarazo y el puerperio en mujeres con obesidad (106, 107). Aunque existe evidencia contradictoria de un mayor riesgo de IM o enfermedad cerebrovascular en mujeres con obesidad que usan AHC (108), el riesgo absoluto general de estos eventos en mujeres en edad reproductiva es bajo (109). Hay limitaciones en los estudios que evalúan la interacción entre los AOC y el IMC sobre el riesgo de TEV, particularmente para las mujeres en las categorías de IMC más altas ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) (102).

Datos limitados sugieren que las mujeres obesas que usan AOC no tienen un mayor riesgo de IM o enfermedad cerebrovascular que las obesas que no los usan (110-117). En general, la evidencia sugiere que la eficacia anticonceptiva se mantiene entre las usuarias obesas de AHC (99), sin embargo, entre las mujeres con un IMC muy alto que usan AOC, la evidencia es inconsistente (100, 118, 119). Los datos sobre la efectividad del parche y el anillo vaginal en mujeres con obesidad también son limitados, pero ambos brindan anticoncepción más efectiva que los métodos de barrera solos en mujeres con obesidad (120-122). La eficacia del parche disminuyó entre las mujeres que pesaban $> 90 \text{ kg}$ en un estudio (121). No se ha encontrado asociación entre el peso inicial y el aumento de peso entre las usuarias de AMPD en comparación con las no usuarias (123, 124), aunque

los datos son mixtos para nuevo aumento de peso en las adolescentes usuarias de AMPD que son obesas en el momento de inicio (91,124-126).

Según los CME de la OMS (43), los AHC son adecuados para mujeres obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) que no tienen otros factores de riesgo asociados para ECV: categoría 2; nivel de evidencia bajo. El cuadro 6 resume los CME de la AH en mujeres con obesidad sin otro factor de riesgo cardiovascular.

Se deben considerar los anticonceptivos de progestágeno solo y el SIU-LNG particularmente entre las pacientes obesas mayores de 35 años (43). Dado que el SIU-LNG actúa localmente en el útero y no depende de los niveles sistémicos del fármaco, su eficacia no se ve afectada por el IMC (101). Debido a que las mujeres con obesidad experimentan un riesgo elevado de sangrado uterino anormal e hiperplasia endometrial, el uso del SIU-LNG u otro anticonceptivo que contenga solo progestágeno puede proporcionar un beneficio adicional de estabilización y protección endometrial (127, 128): categoría 1; nivel de evidencia moderado.

De acuerdo con los CME del Reino Unido, el uso de AHC es categoría 3 para las mujeres con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Estas recomendaciones se relacionan con la seguridad de uso más que con la efectividad (96).

Los procedimientos quirúrgicos bariátricos que involucran un componente de malabsorción tienen el potencial de disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales, quizás disminuida aún más por complicaciones posoperatorias, como diarrea o vómitos prolongados.

De acuerdo con los CME para el uso de anticonceptivos de los Estados Unidos (129), las mujeres que se someten a cirugía bariátrica malabsortiva (*bypass* gástrico en Y de Roux o derivación biliopancreática), no deben usar anticonceptivos orales (hormonales combinados o de progestágeno solo) porque la eficacia puede verse afectada (categoría 3; nivel de evidencia bajo). Los anticonceptivos no orales se pueden utilizar sin restricciones (categoría 1; nivel de evidencia bajo) (130). No existen preocupaciones sobre el uso de anticonceptivos orales en mujeres que se han sometido a cirugía bariátrica restrictiva (manga gástrica, banda

Cuadro 6. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con obesidad sin otro factor de riesgo cardiovascular (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) sin otro factor de riesgo cardiovascular	2	2	1	1	1	1
Menarquia hasta < 18 años e $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$	2	2	1	2	1	1

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; IMC: índice de masa corporal.

gástrica ajustable laparoscópica (categoría 1; nivel de evidencia bajo).

2.3. Síndrome metabólico

El diagnóstico del síndrome metabólico (SM), según las guías internacionales, incluye la presencia de 3 de 5 criterios que están asociados con riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2. En el cuadro 7 se resumen los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para el diagnóstico del SM en la mujer (131).

Criterios Médicos de Elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con síndrome metabólico:

Cuadro 7. Criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico del síndrome metabólico en mujeres (131)

Criterio	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal ≥ 88 cm
TG altos	>150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico)
HDLc bajo	< 50 mg/dL (o en tratamiento con efecto sobre HDLc))
Presión arterial elevada	PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg (o en tratamiento antihipertensivo)
Alteración en la regulación de la glucosa	Glucemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2
Diagnóstico	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes

HDLc: lipoproteínas de alta densidad colesterol; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Evidencia clínica:

Previamente se revisaron los efectos de la AH en relación con el metabolismo de lípidos, glucosa, peso y composición corporal.

A través de la activación del SRAA, los estrógenos pueden elevar la presión arterial (PA). El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicaron, en 2017, una guía que proporciona nuevos estándares y definiciones de la PA: PA normal se define como PA sistólica (PAS) < 120 mm Hg y PA diastólica (PAD) < 80 mm Hg; PA elevada sistólica de 120-129 mm Hg y diastólica < 80 mm Hg; hipertensión arterial (HTA) etapa 1: PA sistólica 130-139 mm Hg o diastólica de 80-89 mm Hg; HTA etapa 2: PA sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg (132). Aunque los criterios de elegibilidad de la AH se crearon bajo definiciones anteriores de HTA, existen pocos datos para evaluar el riesgo de la AH con la definición de HTA etapa 1 (sistólica 130-139 mm Hg o diastólica 80-89 mm Hg) en comparación con mujeres con PA sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg (102). Las recomendaciones para la PA podrían cambiar el manejo de la AH dada la nueva definición de HTA en etapa 1 (que incluye el punto de corte de PA para diagnóstico de SM) y cómo los diferentes antihipertensivos pueden afectar el riesgo de ECV en usuarias de anticonceptivos hormonales (133). Según los CME de la OMS (43), la AHC está contraindicada en mujeres con hipertensión, independientemente de la vía de administración o el tipo de estrógeno: categoría 3; nivel de evidencia alto.

La evidencia es muy limitada con relación a los estudios que evalúan el uso de la AH en presencia de SM. En muchos estudios los cambios metabólicos de la AH solo se evaluaron en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual incrementa del riesgo de desarrollar SM (134).

Solamente los anticonceptivos orales de solo progestina son adecuados para mujeres con SM, debido a que este síndrome incluye múltiples factores de riesgo de ECV: categoría 2; nivel de evidencia moderado. En el cuadro 8 se resumen los CME en presencia de SM.

Conclusiones:

- ✓ Los estudios reportan efectos de la AH sobre el metabolismo de los carbohidratos y el peso, aunque la metodología y los resultados de los estudios son bastante contradictorios.
- ✓ Los efectos negativos de los AOC en la resistencia a la insulina (RI) están determinados por los estrógenos (dependiente de la dosis y tipo) y por los cambios en la vida media de la insulina inducida por los progestágenos. Una progestina con propiedades androgénicas provoca una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina que una con actividad antiandrogénica.
- ✓ Las mujeres en edad reproductiva tienden a aumentar de peso con el tiempo, independientemente del uso de cualquier método anticonceptivo. Si bien, algunas usuarias de anticonceptivos aumentan de peso durante el uso, no hay evidencia de que la AH cause un aumento de peso significativo. El AMPD, parece estar asociado con cierto aumento de peso,

particularmente en menores de 18 años con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, las mujeres que aumentan más del 5 % de su peso corporal inicial en los primeros 6 meses de uso pueden tener más probabilidades de experimentar un aumento de peso continuo.

- ✓ Los anticonceptivos de progestágeno solo (excepto AMPD/EN-NET) son seguros en mujeres con SM.

3. ¿SE PUEDE INDICAR AH EN SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO? ¿CUÁL ES EL RIESGO O BENEFICIO?

El SOP es la endocrinopatía más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva (135, 136), con impacto a lo largo de la vida, desde la adolescencia hasta la posmenopausia. La prevalencia del SOP varía entre el 10 % - 13 % (137, 138). De acuerdo con los criterios de Rotterdam (139) y las Recomendaciones de la Guía Internacional basada en la evidencia 2023 para la evaluación y el tratamiento del SOP (140), este síndrome en mujeres adultas se define con al menos dos de los tres criterios siguientes: 1. Ciclos menstruales irregulares y disfunción ovulatoria 2. Hiperandrogenismo (HA) clínico y/o bioquímico 3. Ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica. Según la Guía Internacional actual (140), se puede utilizar alternativamente la hormona antimülleriana

Cuadro 8. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con síndrome metabólico (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Síndrome Metabólico	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

(AMH) en lugar de la ecografía. Para el diagnóstico del SOP es necesario la exclusión de otras etiologías. En las adolescentes, se requiere tanto hiperandrogenismo como disfunción ovulatoria, y no se recomienda la ecografía ni la AMH debido a su escasa especificidad.

Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de obesidad, RI, alteraciones del metabolismo de la glucosa (137, 141), hipertensión, dislipidemia y SM (137, 141-143).

Los AHC son el tratamiento de primera línea para las manifestaciones clínicas más frecuentes relacionadas con el SOP. Las recomendaciones para el uso de AHC en mujeres con SOP generalmente se basan en estudios de mujeres sin SOP, con un número limitado de estudios sobre el uso de AHC en estas pacientes. Dada la carga metabólica relacionada con el SOP, es posible que los AHC puedan empeorar los trastornos metabólicos ya existentes relacionados con el síndrome (144). Anteriormente, el consenso de Ámsterdam ESHRE/ASRM sobre los aspectos de salud de la mujer del SOP concluyó que es necesario realizar ensayos directos que comparen diferentes estrategias de AHC, así como estudios de seguimiento longitudinales sobre el uso de AHC en mujeres con SOP (143).

A. Beneficios no anticonceptivos de la AH en mujeres con SOP:

1. Manejo del hiperandrogenismo (HA)

La evidencia sugiere que los AHC disminuyen los síntomas del HA al reducir la producción de andrógenos. Más específicamente, se ha demostrado que el componente estrogénico del AHC aumenta la síntesis hepática de la SHBG, lo que reduce la testosterona libre (TL) que puede unirse al receptor de andrógenos (145). En relación con la progestina, algunas tienen propiedades antiandrogénicas (pueden antagonizar directamente los efectos de los andrógenos sobre su receptor y también reducir la actividad de la

enzima 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), siendo esta última un andrógeno muy potente), por otra parte, promueve una retroalimentación negativa sobre el aumento de la hormona luteinizante (LH), lo que reduce la producción ovárica de andrógenos (146).

La Guía Internacional basada en la evidencia para la evaluación y el tratamiento del SOP (140) indica que los AOC son la terapia de primera línea para el tratamiento del hirsutismo y/o ciclos menstruales irregulares, siendo la calidad de la evidencia muy baja. Las recomendaciones de la Guía en relación con el uso de AOC son las siguientes:

- ✓ No existe ninguna ventaja clínica en el uso de EE en dosis altas ($\geq 30 \mu\text{g}$) vs. dosis bajas ($< 30 \mu\text{g}$) en el tratamiento del hirsutismo en mujeres adultas con SOP. Es necesario considerar las formulaciones con estrógeno natural y las dosis efectivas más bajas de estrógeno (20-30 μg de EE o equivalente), se debe también equilibrar el perfil de riesgo metabólico, los efectos secundarios, el costo y la disponibilidad.
- ✓ Se deben seguir las pautas generales (CME) al prescribir AOC en adultas y adolescentes con SOP, ya que actualmente no se pueden recomendar tipos o dosis específicas de progestinas, estrógenos o combinaciones de AOC. Es necesario tener en cuenta las características específicas del SOP, como obesidad y los factores de riesgo cardiovascular.
- ✓ Las formulaciones de 35 μg de EE más ACP deben considerarse como terapia de segunda línea sobre otros AOC, evaluando los beneficios y efectos adversos, incluidos los riesgos de TEV.
- ✓ Se pueden considerar los anticonceptivos orales de solo progestina para la protección endometrial, según las pautas actuales, reconociendo que la evidencia en mujeres con SOP es limitada.

Los datos son muy limitados con relación a los

anticonceptivos no orales que contienen EE, sin embargo, se puede esperar que estos métodos ejerzan propiedades antiandrogénicas al aumentar la SHBG y reducir la TL. Dado que algunos anticonceptivos de solo progestina tienen la capacidad de inhibir la secreción de LH, también pueden tener algún efecto en la mejora del hiperandrogenismo. En mujeres que ovulan, el implante de ETN demostró estar asociado con una reducción de testosterona y SHBG después de 12 semanas de uso (147).

2. Cáncer endometrial

Una revisión sistemática y metaanálisis de once estudios de casos y controles concluyó que, en comparación con las mujeres sin SOP, las mujeres con SOP tienen un riesgo tres veces mayor de cáncer de endometrio a cualquier edad, pero no para el cáncer de ovario o de mama (148). Los datos de la población general muestran que las usuarias de AH tienen una menor incidencia de cáncer de endometrio que las no usuarias (149, 150). Se necesitan estudios para confirmar este efecto de la AH en mujeres con SOP.

B. Desafíos y riesgos de la AH en mujeres con SOP:

1. Hipertensión arterial

La HTA se puede encontrar en mujeres con SOP (151), especialmente como uno de los criterios de diagnóstico para SM (131). Sin embargo, las comorbilidades detectadas en el SOP, como la obesidad, la dislipidemia y la RI, pueden justificar la HTA independientemente del propio SOP (152).

El efecto negativo del EE parece ser independiente de la vía de administración de AHC ya que la activación hepática promovida por EE ocurre independientemente de su vía de administración (153). Dentro de este contexto, los anticonceptivos de solo progestina tienen

la ventaja de no tener un efecto negativo sobre la PA, por lo que representan un método anticonceptivo seguro en mujeres hipertensas con SOP (43). La AHC no está indicada para mujeres con HTA con o sin SOP, independientemente de la vía de administración o el tipo de estrógeno (43).

2. Metabolismo de lípidos:

La dislipidemia se asocia con SOP independientemente del peso (154). Un metaanálisis demostró que el uso de AOC durante al menos 3 meses se asoció significativamente con un aumento del HDLc y TG en mujeres con SOP, aunque estos cambios no fueron clínicamente significativos (144).

Una revisión general de metaanálisis de ECA del uso de AOC en mujeres con SOP encontró un aumento del LDLc y CT. Estos hallazgos en comparación con otras revisiones representan potencialmente las consecuencias de las diferentes formulaciones de progestágeno, la duración del seguimiento y la combinación de factores subyacentes a los cambios metabólicos del SOP. La calidad de la evidencia fue baja a muy baja en los ECA para las asociaciones entre las mujeres que usan AOC y los cambios en los lípidos (aumento del CT y TG). Por otra parte, es poco probable que el aumento absoluto de los valores de laboratorio fuera clínicamente significativo (155).

3. Metabolismo de los carbohidratos y sensibilidad a la insulina:

El SOP es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, aproximadamente 30 % de las mujeres con SOP tienen disminución de la tolerancia a la glucosa y el 10 % de ellas tienen diabetes tipo 2 (156).

En una revisión sistemática de los efectos de los AOC

sobre el metabolismo de la glucosa en mujeres con SOP, los resultados dependieron del tipo de AOC utilizado, sin embargo, debido a limitaciones como período de seguimiento corto, cantidad pequeña de participantes y calidad de evidencia moderada de los estudios subyacentes, los resultados se consideraron preliminares. Es esencial realizar más estudios con una cantidad adecuada de participantes y seguimientos prolongados para definir los resultados metabólicos del tratamiento con AOC (49).

Un metaanálisis de ECA (25) con calidad de evidencia moderada a alta reportó asociación entre el uso de AOC y aumento en las concentraciones de insulina en ayunas, así como disminución de los valores de GPA en mujeres con SOP. Aunque estos hallazgos parecen ser contradictorios, las formulaciones de progestinas en los anticonceptivos fueron diferentes; se utilizó DSG en el ECA que informó elevación de la insulina en ayunas y ACP en el ECA que reportó disminución de la GPA. Las consecuencias de la AOC para la sensibilidad a la insulina se asociaron principalmente con el tipo de progestina; por lo tanto, las propiedades antiandrogénicas del ACP pueden estar asociadas con disminuciones en la RI y reducciones en los niveles de andrógenos circulantes entre mujeres con SOP, produciendo así los valores de GPA observados (157). Sin embargo, es posible que la importancia clínica del impacto de diferentes progestinas sea mínima y es poco probable que el uso de cualquier AOC se asocie con diabetes en estas pacientes (158). Se ha reportado que la combinación de AOC con metformina puede proporcionar un efecto beneficioso adicional sobre la tolerancia a la glucosa (159).

Debe enfatizarse que no hay pruebas sólidas que justifiquen evitar el uso de AOC en pacientes con SOP con trastornos metabólicos, o recomendar un AOC sobre otro (160). De acuerdo con los CME de la OMS (43) para el uso de AH, los AOC pueden ser utilizados en pacientes con SOP y diabetes asociada, independientemente del uso de insulina. Sin embargo,

solamente los anticonceptivos de solo progestina están indicados en presencia de complicaciones micro- o macrovasculares o diabetes de más de 20 años de duración (excepto el AMPD, ya que está asociado con reducción del HDLc).

4. Peso corporal:

La evidencia de investigación específica sobre la asociación entre los AHC y el peso corporal en mujeres con SOP es muy limitada.

Un grupo de autores daneses realizaron dos estudios controlados aleatorizados que demostraron que el uso de metformina sola o en combinación con AOC se asoció con pérdida de peso y una mejor composición corporal en comparación con el uso de AOC solo (161,162). Uno de estos estudios reveló un aumento de peso, pequeño, pero significativo en el grupo que tomaba AOC solos, lo que llevó a los autores a la conclusión de que el uso de metformina con o sin AOC debe considerarse como una alternativa para el tratamiento del SOP para evitar el aumento de peso con AOC solos (162).

De acuerdo con los CME de la OMS cualquier método anticonceptivo hormonal es adecuado para mujeres obesas que no tienen otros factores de riesgo asociados para enfermedad cardiovascular (43). Debido a la ausencia de evidencia en mujeres con SOP, se han aplicado los datos de la población general para elaborar recomendaciones para mujeres con SOP (163).

5. Síndrome metabólico:

Dado que las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de SM y eventos cardiovasculares (164), se debe elegir un método anticonceptivo hormonal con precaución en mujeres con SOP y SM. Según los CME de la OMS (43), los anticonceptivos de solo progestina (excepto el AMPD/EN-NET) son adecuados para mujeres con SM.

6. Trombosis arterial y venosa:

Los AOC aumentan el riesgo relativo de eventos tromboticos venosos y arteriales, sin embargo, el riesgo absoluto es bajo en mujeres jóvenes sanas no fumadoras. Los principales factores de riesgo de TEV en usuarias de AOC son la inmovilización prolongada, el tabaquismo, edad > 35 años, obesidad, antecedentes personales o familiares de TEV o trombofilia hereditaria, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico activo y diagnóstico actual de cáncer (165). Además, se ha informado que el SOP en sí mismo es una afección protrombótica, ya que los estudios demostraron alteraciones en la fibrinólisis en estas pacientes. En ausencia de otros factores de riesgo de TEV, sigue siendo controvertido si los AOC aumentan aún más el riesgo absoluto de TEV en mujeres con SOP en comparación con mujeres sanas (166).

En una revisión sistemática y metaanálisis de Cochrane se concluyó que todos los AOC estaban asociados con un mayor riesgo de TEV, pero el tamaño del efecto dependía tanto del progestágeno utilizado como de la dosis de EE (167).

Quedan por aclararse los efectos a largo plazo del uso de AOC sobre los resultados cardiovasculares en mujeres con SOP, especialmente durante los últimos años de vida. Hasta entonces, se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular de las pacientes antes de comenzar con los AOC (las evaluaciones adecuadas antes de prescribir AOC serían la mejor medida para prevenir TEV en mujeres con SOP) y durante el seguimiento, de acuerdo con las recomendaciones actualmente disponibles (143).

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para la anticoncepción

hormonal en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos:

Evidencia clínica:

En general, la calidad de la evidencia de los estudios en mujeres con SOP es baja, siendo incluso muy baja con relación a las recomendaciones del uso de AOC (140). En consecuencia, se debe evaluar individualmente cada paciente y considerar la presencia de factores de riesgo (edad, dislipidemia, obesidad, diabetes, HTA, tabaquismo, antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos venosos o trombofilia), para la elección del tipo de anticonceptivo hormonal con base en los criterios de elegibilidad de la OMS para cada una de estas condiciones metabólicas y cardiovasculares que se mencionaron anteriormente (43). Las principales condiciones clínicas relacionadas con la prescripción de AH en mujeres con SOP se resumen en el cuadro 9 (134).

Los AOC son el tratamiento farmacológico de primera línea para la irregularidad menstrual y el hiperandrogenismo, sin ninguna combinación específica recomendada y con preferencia por formulaciones con dosis más bajas de EE y aquellas con menos efectos secundarios (140).

Cuando el uso de estrógenos está contraindicado o están presentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, se recomienda el uso de anticonceptivos de progestágeno solo (excepto AMPD/EN-NET). Si estos métodos no controlan adecuadamente los síntomas del hiperandrogenismo, una alternativa es combinarlos con un fármaco antiandrogénico (como la espironolactona). Es muy importante que las pacientes mantengan un estilo de vida saludable con alimentación adecuada y actividad física.

ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Cuadro 9. Resumen de los Criterios Médicos de Elegibilidad Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con comorbilidades relacionadas con síndrome de ovarios poliquísticos (134)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	ASP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Hipertensión controlada	3	3	1	2	1	1
Hipertensión no controlada (PAS: 140-159 mm Hg; PAD: 90-99 mm Hg) o enfermedad vascular	3	3	1	2	1	1
Hipertensión no controlada ($\geq 160/\geq 100$ mm Hg) o enfermedad vascular	4	4	2	3	2	2
Síndrome metabólico	4	4	2	3	2	2
Dislipidemia sin otros factores de riesgo CV	2	2	2	2	2	2
Dislipidemia con otros factores de riesgo CV	3/4	3/4	2	3	2	2
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina). Enfermedad no vascular	2	2	2	2	2	2
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina). Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes > 20 años de duración	3/4	3/4	2	3	2	2
Obesidad (sin otros factores de riesgo CV)	2	2	1	1/2	1	1
Historia personal de trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar o trombofilia	4	4	2	2	2	2
Historia de enfermedad cerebrovascular o ECV isquémica	4	4	2/3*	3	2/3*	2/3*

* Si el evento isquémico ocurrió durante el uso de anticonceptivos de progestágeno solo (orales, implantes o SIU-LNG), el método se define como categoría 3; si la paciente tiene antecedentes personales de cardiopatía isquémica y el evento ocurrió antes del uso del anticonceptivo de solo progestágeno, el método se define como categoría 2 y puede iniciarse.

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; ASP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

Conclusiones:

- ✓ Los estudios futuros deben centrarse en la seguridad y los posibles efectos a largo plazo del uso de la AH en poblaciones bien definidas con SOP. Se podría lograr una mejor comprensión de estos problemas al considerar las diferencias en los fenotipos del síndrome, así como las variaciones en la efectividad y seguridad de los diferentes AHC.

4. ¿LA AH AFECTA EL METABOLISMO ÓSEO?

El uso de la AH se ha asociado con cambios en la densidad mineral ósea (DMO), no está claro si tales cambios aumentan el riesgo de fracturas en el tiempo. La osteoporosis es un importante problema de salud pública. La disminución de la masa ósea relacionada con la edad aumenta el riesgo de fractura, especialmente en la columna vertebral, cadera y muñeca. La preocupación por la salud ósea influye en la recomendación y uso de los AH en el mundo (168).

4.1 Efectos de los esteroides sexuales en el hueso:

La adolescencia es un período crítico para establecer la salud ósea donde se adquiere casi la mitad de la masa ósea máxima. Los esteroides sexuales y la hormona de crecimiento (GH) modulan el tamaño óseo, la adquisición de minerales y la geometría durante la pubertad. Durante las diferentes etapas de la vida, los estrógenos cumplen una función fundamental para la adquisición del pico de masa ósea y el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en la vida adulta. El E2 inhibe la resorción ósea aumentando la apoptosis de los osteoclastos y disminuyendo la apoptosis de los osteoblastos. La progesterona actúa en asociación con el estrógeno y tiene efectos antiresortivos en el hueso (169). *In vitro*, la progesterona tiene un efecto estimulador de la diferenciación de osteoblastos en concentraciones fisiológicas y un efecto inhibitor en

cantidades farmacológicas (170). Las alteraciones en estas hormonas durante este período crítico del desarrollo esquelético pueden tener efectos duraderos en la fortaleza ósea máxima adquirida en la edad adulta temprana.

4.2 Efectos de la AH en el metabolismo óseo:

Los efectos esqueléticos de los estrógenos y las progestinas varían según la madurez sexual y los hábitos del estilo de vida. Por otra parte, pueden tener diferentes efectos en mujeres con función reproductiva normal y en aquellas con hipogonadismo.

Cuando el E2 exógeno se administra por vía oral, la respuesta del IGF-1 a la GH exógena se atenúa (171). Este efecto de los estrógenos exógenos sobre el IGF-1 puede tener un impacto sobre el metabolismo óseo, especialmente durante la adolescencia.

La base de la hipótesis del umbral de estrógeno formulada por Barbieri (172) implica que los tejidos varían en su sensibilidad al E2 y que una concentración de E2 entre 30 y 45 pg/mL es suficiente para prevenir la pérdida ósea.

Los estudios en mujeres adultas premenopáusicas reportan que los AOC no tienen ningún efecto o pueden beneficiar la salud ósea. La DMO es similar o mayor y las tasas de fractura son similares o reducidas en mujeres que han usado AOC en comparación con las que no los usan (173).

Una revisión de 13 estudios en mujeres mayores de 30 años que usaron AOC de dosis baja variable informó un efecto positivo en 9 estudios y ningún efecto en 4 estudios (174). Otros estudios han examinado si los efectos sobre el esqueleto varían según la dosis de EE (15 vs. 20 µg) (175) o según las diferentes progestinas (DPN o gestodeno) (176). En ambos estudios, el cambio en la DMO de la columna vertebral no difirió

entre las usuarias de AOC y las que no usaban AH. Un tercer estudio no encontró diferencias en los cambios porcentuales en la DMO de la columna, cadera o cuerpo total durante 3 años entre las usuarias de AOC (de 18 a 39 años) y las que no usaban AH (177).

La revisión sistemática de Cochrane sobre los efectos de los AOC en la salud ósea evaluó 19 ECA: once estudios compararon diferentes AOC o regímenes de AOC; cinco examinaron un inyectable versus otro inyectable, implante o DIU; dos estudiaron implantes y uno comparó el parche transdérmico vs. el anillo vaginal. Ningún estudio tuvo la fractura como resultado primario. El AMPD se asoció con disminución de la DMO. Los estudios controlados con placebo mostraron aumentos de la DMO para el AMPD más estrógeno y disminuciones para AMPD más placebo. Los AOC no parecieron afectar negativamente la DMO y algunas formulaciones tuvieron más efectos positivos que otras. Sin embargo, ningún estudio de AOC fue controlado con placebo. Los autores concluyeron que no se puede determinar si los AOC influyen en el riesgo de fractura a partir de la información evaluada. La calidad de la evidencia se consideró moderada en general, en gran parte debido a los estudios con AMPD, implantes y parche vs. anillo. La calidad de la evidencia para los AOC varió, pero en general fue baja (168).

Un estudio a gran escala que incluyó a 12 970 mujeres, realizado por Dombrowski y cols. (178), investigó el efecto del uso de AOC con respecto a la incidencia de fracturas. El uso de AOC se asoció con un riesgo significativamente menor de fractura (OR: 0,81; IC 95 %: 0,74-0,90). Este efecto fue mayor en los grupos de edad de 18 a 25 y 26 a 35 años, así como en pacientes con duración del tratamiento de más de 1 año. Además, la disminución significativa del riesgo de fractura se redujo aún más con una mayor duración del uso del AOC.

Nappi y cols. (173), en una revisión sistemática que incluyó 129 estudios, analizaron el efecto sobre

la DMO y el riesgo de fractura de los AOC, los anticonceptivos de progestágeno solo, el transdérmico y el anillo vaginal, concluyendo que los AHC no tienen un efecto significativo sobre la DMO en la población general. Aunque en adolescentes las consecuencias sobre la DMO parecen estar determinadas por la dosis de estrógenos y en mujeres perimenopáusicas parece reducir la pérdida ósea y podría aumentar significativamente la DMO, incluso con una dosis de 20 µg.

El riesgo de fragilidad ósea resultante del uso de la AH en la adolescencia sigue siendo incierto debido a la falta de datos adecuados sobre la incidencia de fracturas. Los datos de la literatura sobre el uso y efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la adquisición de la masa ósea durante los años críticos son contradictorios. La AH parece interferir negativamente con la adquisición de masa ósea cuando se usan en la adolescencia (179, 180). Sin embargo, en algunos estudios, el uso de anticonceptivos aparentemente no redujo la tasa de ganancia ósea (181) o las diferencias observadas entre usuarias y controles no fueron significativas para caracterizar este efecto (182, 183).

Con relación a la influencia de la edad al inicio del AOC, Herrmann y Seibel (184) informaron en un metaanálisis que los AOC se asocian con reducciones significativas en la mayoría de los marcadores de recambio óseo, teniendo las usuarias tempranas de AOC valores de Z (*Z-score*) significativamente más bajos en comparación con las adolescentes mayores, lo que indica un efecto nocivo del inicio temprano del uso del AOC. Los efectos potenciales de estos cambios metabólicos en la salud ósea son actualmente un tema de debate.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar los efectos óseos adversos de los AOC en el esqueleto adolescente. Es posible que las formulaciones de AOC en dosis bajas no proporcionen un reemplazo estrogénico adecuado (185). Alternativamente, las

dosis suprafisiológicas de EE suprimen la resorción ósea necesaria para la remodelación ósea y pueden inhibir la aposición perióstica (186). Además, se ha demostrado que el EE por vía oral inhibe el IGF-1 y aumenta la producción de proteína 3 de unión a IGF (IGF-BP3), lo que limita aún más la disponibilidad de IGF-1 libre (169). Este efecto supresor está relacionado con la dosis, ya que las concentraciones de IGF-1 disminuyen a medida que aumenta el EE de 20 a 35 µg (187).

En adolescentes con anorexia nerviosa no hay evidencia de que el uso de AHC tenga un impacto negativo en la DMO o en el curso de la enfermedad (188).

Muy pocos estudios han evaluado el impacto en la salud ósea de los parches anticonceptivos y los anillos vaginales en las adolescentes, también son muy limitados los datos sobre los cambios a corto y largo plazo en la DMO con el uso de anticonceptivos de solo progestágeno, con la excepción del AMPD (189).

El AMPD se ha asociado con cambios en los marcadores de formación y recambio óseo, DMO y riesgo de fractura. Se ha demostrado que induce un estado de hipoestrogenismo que conduce a un aumento significativo de la resorción ósea y una disminución de la DMO. Este efecto está relacionado con la dosis, observándose disminuciones en la DMO en adolescentes (de 12 a 21 años) que recibieron 150 mg o 104 mg cada 12 semanas, pero no cuando se trataron con 75 mg (190). Se ha observado pérdida ósea en mujeres de todas las edades que usan la formulación estándar de AMPD (150 mg por vía intramuscular cada 12 semanas), con mayores pérdidas en adolescentes que en mujeres adultas.

Los estudios han demostrado que las disminuciones en la DMO son en gran parte completamente reversibles una vez que se suspende el AMPD

(191,192). La DMO de la columna se recuperó más rápidamente que la región de la cadera, volviendo a los niveles iniciales 60 semanas después de la última inyección en la columna, 180 semanas en el cuello femoral y 240 semanas en la cadera (192). La recuperación fue más completa en aquellas que habían perdido < 5 % DMO.

Las preocupaciones por la pérdida de la DMO llevaron a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) a agregar una advertencia al empaque de AMPD en 2004 contra el uso a largo plazo (> 2 años). Sin embargo, las guías de salud reproductiva publicaron declaraciones que respaldan el uso continuado de AMPD en adolescentes y adultas más allá del límite propuesto de 2 años para el uso en adolescentes (193), con base a la naturaleza reversible de la pérdida ósea una vez que se suspende el AMPD y la falta de datos que indiquen un aumento significativo del riesgo de fractura. También han argumentado que el riesgo de pérdida de DMO debe sopesarse frente a los posibles efectos económicos, psicosociales y esqueléticos de un embarazo adolescente no planificado.

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la anticoncepción hormonal con respecto al metabolismo óseo:

Evidencia clínica:

No hay estudios controlados con placebo sobre cambios de la DMO en mujeres adolescentes usuarias de AHC vs. adolescentes que no los utilizan. Tampoco hay estudios con nivel de evidencia alto que respondan la pregunta clínica de si el AMPD afecta el riesgo de fracturas en adolescentes o adultas en etapas posteriores de la vida. No hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones sobre densitometría ósea, por ejemplo, exploración con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en usuarias de inyectables de progestágeno solo (194).

CME de la OMS (195):

1. No debería haber restricciones en la duración del uso de AMPD en mujeres de 18 a 45 años: categoría 1; nivel de evidencia bajo. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) apoya esta recomendación (196).

2. En adolescentes (menarquia a < 18 años) y mujeres mayores de 45 años, las ventajas de usar AMPD generalmente superan las preocupaciones teóricas de seguridad con respecto al riesgo de fractura. Dado que los datos son insuficientes para determinar si este es el caso con el uso a largo plazo entre estos grupos de edad, los riesgos y beneficios generales del uso continuo del método deben reconsiderarse en forma individual: categoría 2; nivel de evidencia muy bajo.

3. Las recomendaciones con relación al AMPD también son para el EN-NET.

4. No debe haber restricciones sobre el uso de otros anticonceptivos que contienen solo progestina entre las mujeres que de otro modo serían elegibles para usar estos métodos, ni tampoco restricciones sobre la duración de su uso: categoría 1; nivel de evidencia moderado.

5. No debería haber restricciones sobre el uso de AHC entre las mujeres que de otro modo serían elegibles para usar estos métodos, ni tampoco restricciones sobre la duración de su uso: categoría 1; nivel de evidencia moderado.

Conclusiones:

- ✓ Se necesita más investigación con adecuado nivel de evidencia para abordar las limitaciones de los estudios realizados hasta la actualidad sobre los

efectos esqueléticos de la AH. Independientemente del anticonceptivo utilizado, todos los médicos deben asesorar a las mujeres para optimizar su salud ósea, lo cual incluye adecuado estilo de vida y suplementación óptima de calcio y vitamina D.

REFERENCIAS

1. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22:191-9. DOI: 10.1080/13625187.2017.1305349.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al*. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
5. Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):476-81. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.10.019.
6. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(4):783-91. DOI: 10.1016/S0889-8553(21)00513-6
7. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13-24. DOI: 10.1016/j.beem.2012.09.004.

8. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5Pt1):1114-1118. DOI: 10.1097/01.AOG.0000157445.67309.19.
9. Bitzer J. Pharmacological profile of estrogens in oral contraception. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2011 [consultado 1 de junio de 2023]; 63(3):299-304. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51202713_Pharmacological_profile_of_estrogens_in_oral_contraception
10. Krauss RM, Burkman RT Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 2):1177-84. DOI: 10.1016/s0002-9378(12)90408-1.
11. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):315-326. DOI: 10.1080/17512433.2017.1271708.
12. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):245-246. DOI: 10.1080/13625187.2017.1372571.
13. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 1):3-63. DOI: 10.1080/13697130500148875.
14. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, *et al.* Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):444-57. DOI: 10.3109/13625187.2011.604450.
15. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):573-584. DOI: 10.2165/11590220-000000000-00000.
16. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):676-80. DOI: 10.3109/09513590.2014.922947.
17. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, *et al.* Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-221. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
18. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, *et al.* Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
19. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE, *et al.* Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(5):329-43. DOI: 10.3109/13625187.2015.1050091.
20. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328-39. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.
21. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. DOI: 10.3109/13625187.2015.1068934.
22. Adams MR, Anthony MS, Manning JM, Golden DL, Parks JS. Low-dose contraceptive estrogen-progestin and coronary artery atherosclerosis of monkeys. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):250-5. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00891-7.
23. Krintus M, Sypniewska G, Kuligowska-Prusinska M. Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non-smoking apparently healthy women. *Clin Biochem.* 2010;43(6):626-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.013.
24. Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, de Souza RJ, Banfield L, Vargas-Villanueva A, *et al.* Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2020;9(10):978-998. DOI: 10.1530/EC-20-0423.
25. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A,

- Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism*. 2017;73:22-35. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.05.001.
26. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microg/day) or levonorgestrel (30 microg/day) on lipid metabolism. *Contraception*. 2001;64(5):295-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00269-4.
 27. Fahmy K, Khairy M, Allam G, Gobran F, Alloush M. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. *Contraception*. 1991;44(4):431-44. DOI: 10.1016/0010-7824(91)90033-c.
 28. Garza-Flores J, De la Cruz DL, Valles de Bourges V, Sanchez-Nuncio R, Martínez M, Fuziwarra JL, *et al.* Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception*. 1991;44(1):61-71. DOI: 10.1016/0010-7824(91)90106-p.
 29. Faddah LM, Al-Rehany MA, Abdel-Hamid NM, Bakeet AA. Oxidative stress, lipid profile and liver functions in average Egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users. *Molecules*. 2005;10(9):1145-52. DOI: 10.3390/10091145.
 30. Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 2):1543-9. DOI: 10.1016/S0002-9378(12)91813-X/.
 31. Yadav BK, Gupta RK, Gyawali P, Shrestha R, Poudel B, Sigdel M, *et al.* Effects of long-term use of depo-medroxyprogesterone acetate on lipid metabolism in Nepalese women. *Korean J Lab Med*. 2011;31(2):95-7. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.2.95.
 32. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*. 2010;81(6):510-4. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.01.014.
 33. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception*. 1999;60(5):281-7. DOI: 10.1016/s0010-7824(99)00099-2.
 34. Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton J. Twenty-four month comparison of apolipoproteins A-1, A-II and B in contraceptive implant users (Norplant and Implanon) in Birmingham, United Kingdom. *Contraception*. 1998;58(4):215-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00098-5.
 35. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002;65(1):47-62. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00290-6.
 36. Napolitano A, Zanin R, Palma F, Romani C, Grandi G, Di Carlo C, *et al.* Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):168-75. DOI: 10.3109/13625187.2015.1079610.
 37. Zueff LFN, Melo AS, Vieira CS, Martins WP, Ferriani RA. Cardiovascular risk markers among obese women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system: A randomised controlled trial. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(6):687-693. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.06.001.
 38. Ng YW, Liang S, Singh K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism--a randomized comparative study. *Contraception*. 2009;79(1):24-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2008.07.012.
 39. Guazzelli CA, Barreiros FA, Barbosa R, Torloni MR, Barbieri M. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral contraceptives: effects on lipid metabolism. *Contraception*. 2012;85(4):389-93. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.08.014.
 40. Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold GA. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol. Effects on the lipid profile. *J Reprod Med [Internet]*. 2003 [consultado 1 de agosto de 2023]; 48(3):179-86. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10801374_Transdermal_contraceptive_patch_delivering_norelgestromin_and_ethinyl_estradiol_Effects_on_the_lipid_profile.
 41. Von Kesserü E, Etchepareborda JJ, Wikinski R, Beier S. Premenopause contraception with monthly injectable Mesigyna with special emphasis on serum lipid and bone density patterns. *Contraception*. 2000;61(5):317-22. DOI: 10.1016/s0010-7824(00)00110-4.
 42. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety

- outcomes. *Contraception*. 2016;94(3):280-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.08.002.
43. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 2015 [consultado 1 de junio de 2023]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf.
 44. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
 45. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa003216. PMID: 11752354.
 46. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):E1319-25. DOI: 10.1503/cmaj.110463.
 47. Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6 Pt 2):1963-8. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91396-r.
 48. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD006133. DOI: 10.1002/14651858.CD006133.pub5.
 49. Wicha K, Wierciszewski R, Pokarowska A, Hawryluk A, Pająk B. The influence of combined oral contraceptive pills on carbohydrate metabolism in healthy women and in women with PCOS - a systemic review. *J Educ Health Sport*. 2022;12(7):683-701. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.07.063.
 50. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonogestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception*. 2009;80(1):34-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.01.012.
 51. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(6):1816-21. DOI: 10.1210/jcem.80.6.7775629.
 52. Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(1):64-70. DOI: 10.1210/jcem.74.1.1530790.
 53. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, *et al*. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990;323(20):1375-81. DOI: 10.1056/NEJM199011153232003.
 54. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(1):216-25. DOI: 10.2337/diacare.26.1.216.
 55. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2001;63(3):137-41. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00182-2.
 56. Schwarz EB, Postlethwaite D, Hung YY, Lantzman E, Armstrong MA, Horberg MA. Provision of contraceptive services to women with diabetes mellitus. *J Gen Intern Med*. 2012;27(2):196-201. DOI: 10.1007/s11606-011-1875-6.
 57. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):67-76. DOI: 10.1016/j.beem.2012.11.001.
 58. Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:240-4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05662.x.
 59. Beck P, Wells SA. Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during postpartum oral contraceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29(6):807-18. DOI: 10.1210/jcem-29-6-807.
 60. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:533-8. DOI:10.1001/jama.280.6.533.
 61. Kung AW, Ma JT, Wong VC, Li DF, Ng MM, Wang CC, *et al*. Glucose and lipid metabolism with

- triphasic oral contraceptives in women with history of gestational diabetes. *Contraception*. 1987;35(3):257-69. DOI:10.1016/0010-7824(87)90027-8.
62. Rådberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Metabolic studies in gestational diabetic women during contraceptive treatment: effects on glucose tolerance and fatty acid composition of serum lipids. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:17-29. DOI: 10.1159/000299480.
 63. Skouby SO, Andersen O, Kühl C. Oral contraceptives and insulin receptor binding in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:802-7. DOI:10.1016/S0002-9378(86)80024-2.
 64. Skouby SO, Andersen O, Saubrey N, Kühl C. Oral contraception and insulin sensitivity: in vivo assessment in normal women and women with previous gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:519-23. DOI:10.1210/jcem-64-3-519.
 65. Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C. Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 [consultado 1 de junio de 2023]; 59:325-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6804901/>.
 66. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:613-7. DOI:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1940.
 67. Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, Friedman RL, Bernstein GS, Mestman JH, *et al.* Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(6 Pt 1):1822-7. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90757-x.
 68. Rådberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Metabolic studies in women with previous gestational diabetes during contraceptive treatment: effects on serum lipids and high density lipoproteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;101(1):134-139. DOI: 10.1530/acta.0.1010134.
 69. Skouby SO, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Petersen K, Christensen MS. Triphasic oral contraception: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:495-500. DOI:10.1016/0002-9378(85)90460-0.
 70. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub4.
 71. Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. *Open Access J Contracept*. 2016;7:11-18. DOI: 10.2147/OAJC.S56348.
 72. Kongsayreepong R, Chutivongse S, George P, Joyce S, McCone JM, Garza-Flores J, *et al.* A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1993;47(2):177-91. DOI: 10.1016/0010-7824(93)90090-t.
 73. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26(1):17-26. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2000.tb01195.x.
 74. Goldstuck ND, Steyn PS. The Intrauterine Device in Women with Diabetes Mellitus Type I and II: A Systematic Review. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:814062. DOI: 10.1155/2013/814062.
 75. Gaudet LM, Kives S, Hahn PM, Reid RL. What women believe about oral contraceptives and the effect of counseling. *Contraception*. 2004;69(1):31-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.07.003.
 76. Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982-2010. *Natl Health Stat Report* [Internet]. 2013 [consultado 1 de julio de 2023];14;(62):1-15. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr062.pdf>
 77. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
 78. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996;61(4):166-71. DOI: 10.1016/0039-128x(96)00007-4.

79. Nelson A. Combined hormonal contraceptive methods. Oral contraceptives En: Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, Cates W, Stewart F, Kowal D, editores. Contracept Technol. 19th ed. New York Contracept Technol Inc.; 2007. p.193-270.
80. Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD. Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use. J Reprod Med [Internet]. 2007 [consultado 1 de julio de 2023]; 52(11):1030-4. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5688844_Effects_of_low-dose_oral_contraceptives_on_body_weight_Results_of_a_randomized_study_of_up_to_13_cycles_of_use
81. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2001;98(5 Pt 1):771-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01555-1.
82. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric. 2005;8 Suppl 3:19-27. DOI: 10.1080/13697130500330341.
83. 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 levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. Contraception. 2004;69(1):23-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.08.014.
84. Gruber DM, Huber JC, Melis GB, Stagg C, Parke S, Marr J. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20microg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20microg and desogestrel 150microg. Treat Endocrinol. 2006;5(2):115-21. DOI: 10.2165/00024677-200605020-00005.
85. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad K, Lindh I, Gruber CJ, *et al.* Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. Hum Reprod. 2006;21(9):2304-11. DOI: 10.1093/humrep/del162.
86. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. Hum Reprod. 2001;16(3):469-75. DOI: 10.1093/humrep/16.3.469.
87. Paoletti AM, Lello S, Di Carlo C, Orrù M, Malune ME, Neri M, *et al.* Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation. Gynecol Endocrinol. 2016;32(1):61-4. DOI: 10.3109/09513590.2015.1079175.
88. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149(1):57-62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.001.
89. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE, Ahlers C, Bannemerschult R, Parke S. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(2):98-105. DOI: 10.1080/13625187.2020.1731734.
90. Neri M, Malune ME, Corda V, Piras B, Zedda P, Pilloni M, *et al.* Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and nomegestrol acetate (NOMAC). Gynecol Endocrinol. 2017;33(12):958-962. DOI: 10.1080/09513590.2017.1322574.
91. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, *et al.* Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD008815. DOI: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.
92. Bonny AE, Secic M, Cromer BA. A longitudinal comparison of body composition changes in adolescent girls receiving hormonal contraception. J Adolesc Health. 2009;45(4):423-5. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2009.04.009.
93. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):329.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.12.052.
94. Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass, and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. Int J Obes (Lond). 2005;29(10):1252-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803023.
95. Steenland MW, Zapata LB, Brahma D, Marchbanks PA, Curtis KM. Appropriate follow up to detect

- potential adverse events after initiation of select contraceptive methods: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):611-24. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.09.017.
96. FSRH CEU statement: Contraception and weight gain [Internet]. Londres: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) Clinical Effectiveness Unit (CEU); 2019 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-ceu-statement-contraception-and-weight-gain-august-2019/>.
 97. Silva Dos Santos PN, Madden T, Omvig K, Peipert JF. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2017;95(4):382-389. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.12.006.
 98. Modesto W, Dal Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1387-91. DOI: 10.1007/s00404-015-3784-0.
 99. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, *et al.* Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008452. DOI: 10.1002/14651858.CD008452.pub4.
 100. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):585-592. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828317cc.
 101. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1282-1288. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094.
 102. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e128-e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003072.
 103. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, *et al.* C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1561-71. DOI: 10.1111/jth.13369.
 104. Yang G, De Staercke C, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*. 2012;2(4):499-509. DOI: 10.4236/ojpm.2012.24069.
 105. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-7. DOI: 10.1055/s-0031-1297369.
 106. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2007;120(4):505-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.12.003.
 107. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One*. 2014;9(5):e96495. DOI: 10.1371/journal.pone.0096495.
 108. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):590-604. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.05.014.
 109. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840.
 110. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301. DOI: 10.1016/S0010-7824(98)00033-X.
 111. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74. DOI: 10.1080/13625180008500402.
 112. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* [Internet]. 1995 [consultado 2 de agosto de 2023];346(8990):1575-82. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(95\)91926-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(95)91926-0.pdf).
 113. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.

- Thromb Haemost. 2003; 89(3):493-8. DOI: 10.1055/s-0037-1613379
114. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289-96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06780.x.
 115. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Sidney S, Raghunathan TE, *et al.* Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke.* 1998;29(11):2277-84. DOI: 10.1161/01.str.29.11.2277.
 116. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004;70(1):3-10. DOI: 10.1016/j.contraception.2004.02.010.
 117. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, *et al.* Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation.* 1998;98(11):1058-63. DOI: 10.1161/01.cir.98.11.1058.
 118. Dinger J, Do Minh T, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):33-40. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820095a2.
 119. Westhoff CL, Hait HI, Reape KZ. Body weight does not impact pregnancy rates during use of a low-dose extended-regimen 91-day oral contraceptive. *Contraception.* 2012;85(3):235-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.08.001.
 120. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception.* 2017;95(2):117-129. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.10.010.
 121. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002;77(2 Suppl 2):S13-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03275-7.
 122. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Petrie K, Thomas T, Dragoman M, *et al.* Pharmacokinetics and ovarian suppression during use of a contraceptive vaginal ring in normal-weight and obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):39.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.022.
 123. Gerlach LS, Saldaña SN, Wang Y, Nick TG, Spigarelli MG. Retrospective review of the relationship between weight change and demographic factors following initial depot medroxyprogesterone acetate injection in adolescents. *Clin Ther.* 2011;33(2):182-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.008.
 124. Curtis KM, Ravi A, Gaffield ML. Progestogen-only contraceptive use in obese women. *Contraception.* 2009;80(4):346-54. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.04.006.
 125. Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):40-5. DOI: 10.1001/archpedi.160.1.40.
 126. Mangan SA, Larsen PG, Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(2):79-82. DOI: 10.1016/s1083-3188(01)00147-4.
 127. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2966-71. DOI: 10.1093/humrep/det320.
 128. Morelli M, Di Cello A, Venturella R, Mocciano R, D'Alessandro P, Zullo F. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):156-9. DOI: 10.3109/09513590.2012.730579.
 129. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
 130. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception.* 2010;82(1):86-94. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.02.008.

131. Guzmán JR, González A, Aschner P, Bastarrachea R. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Rev ALAD* [Internet]. 2010 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.revistaalad.com/pdfs/100125-44.pdf>.
132. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D Jr, Collins K, Dennison C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
133. Shufelt C, LeVee A. Hormonal Contraception in Women With Hypertension. *JAMA*. 2020;324(14):1451-1452. DOI: 10.1001/jama.2020.11935.
134. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
135. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(13):853-61. DOI: 10.1056/NEJM199509283331307.
136. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544-51. DOI: 10.1093/humrep/dep399.
137. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41. DOI: 10.1186/1741-7015-8-41.
138. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
139. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
140. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, *et al.* International PCOS Network. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;00:1-23. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
141. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, *et al.* Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-467. DOI: 10.1093/humupd/dmy007.
142. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423-431. DOI: 10.1093/humrep/dew329.
143. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
144. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod*. 2011;26(1):191-201. DOI: 10.1093/humrep/deq301.
145. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N, *et al.* The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):958-65. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.002.
146. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod*. 2007;22(2):317-22. DOI: 10.1093/humrep/del407.
147. Merki-Feld GS, Imthurn B, Rosselli M, Spanaus K. Implanon use lowers plasma concentrations of high-molecular-weight adiponectin. *Fertil Steril*. 2011;95(1):23-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.018.

148. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748-58. DOI: 10.1093/humupd/dmu012.
149. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, *et al*. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631-50. DOI: 10.1093/humupd/dmq022.
150. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640-51. DOI: 10.1093/humupd/dmv023.
151. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001;16(3):556-60. DOI: 10.1093/humrep/16.3.556.
152. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36. DOI: 10.1056/NEJMra041536.
153. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, *et al*. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1417-1425. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.044.
154. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919-27. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02993-x.
155. Brabaharan S, Veettil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, *et al*. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143730. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43730.
156. Silva Rdo C, Pardini DP, Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):281-90. DOI: 10.1590/s0004-27302006000200014.
157. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030. DOI:10.1210/er.2011-1034.
158. Korytkowski MT, Mokan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3327-3334. DOI:10.1210/jcem.80.11.7593446.
159. Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(2):225-241. DOI: 10.1093/humupd/dmx039.
160. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, *et al*. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253.
161. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2584-91. DOI: 10.1210/jc.2014-1135.
162. Glintborg D, Mumm H, Altinok ML, Richelsen B, Bruun JM, Andersen M. Adiponectin, interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, and regional fat mass during 12-month randomized treatment with metformin and/or oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8):757-764. DOI: 10.1007/s40618-014-0103-8.
163. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ, *et al*. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4646-54. DOI: 10.1210/jc.2013-2374.
164. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2493-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.015.
165. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism:

- a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.027.
166. Luque-Ramírez M, Ortiz-Flores AE, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. A safety evaluation of current medications for adult women with the polycystic ovarian syndrome not pursuing pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1559-1576. DOI: 10.1080/14740338.2020.1839409.
167. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, *et al*. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
168. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub5.
169. Southmayd EA, De Souza MJ. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. *Growth Horm IGF Res*. 2017;32:2-13. DOI: 10.1016/j.gthir.2016.09.001.
170. Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos*. 2010;2010:845180. DOI: 10.4061/2010/845180.
171. Gleeson HK, Shalet SM. GH responsiveness varies during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):775-9. DOI: 10.1530/eje.1.02037.
172. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740-5. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91706-g.
173. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception*. 2012;86(6):606-21. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.04.009.
174. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*. 2000;61(2):77-82. DOI: 10.1016/s0010-7824(00)00086-x.
175. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, *et al*. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception*. 2003;67(5):355-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00025-8.
176. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):53-60. DOI: 10.1097/01.AOG.0000148344.26475.fc.
177. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception*. 2003;68(3):177-82. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00147-1.
178. Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2349-2355. DOI: 10.1007/s00198-017-4036-x.
179. Rizzo ADCB, Goldberg TBL, Biason TP, Kurokawa CS, Silva CCD, Corrente JE, *et al*. One-year adolescent bone mineral density and bone formation marker changes through the use or lack of use of combined hormonal contraceptives. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(5):567-574. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.05.011.
180. Cibula D, Skrenkova J, Hill M, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1003-11. DOI: 10.1530/EJE-11-1047.
181. Lattakova M, Borovsky M, Payer J, Killinger Z. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(3):207-14. DOI: 10.1080/13625180902838828.
182. Gai L, Jia Y, Zhang M, Gai P, Wang S, Shi H, *et al*. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception*. 2012;86(4):332-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.01.009.
183. Brajic TS, Berger C, Schlammerl K, Macdonald H, Kalyan S, Hanley DA, *et al*. Combined hormonal contraceptives use and bone mineral density changes in adolescent and young women in a prospective population-based Canada-wide observational study. *J Musculoskelet Neuronal Interact [Internet]*. 2018 [consultado el 01 de agosto de 2023];18(2):227-236. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016495/>.
184. Herrmann M, Seibel MJ. The effects of hormonal

- contraceptives on bone turnover markers and bone health. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):571-83. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03688.x.
185. Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(4):195-201. DOI: 10.1016/j.jpag.2009.11.001.
186. Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D, Beres Lederer Goldberg T, Berenson A, Prior JC. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):517-524. DOI: 10.1111/cen.13932.
187. Jernström H, Deal C, Wilkin F, Chu W, Tao Y, Majeed N, *et al*. Genetic and nongenetic factors associated with variation of plasma levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in healthy premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 2001 [consultado el 01 de julio de 2023];10(4):377-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319179/>.
188. Merki-Feld GS, Bitzer J. Contraception in adolescents with anorexia nervosa. Is there evidence for a negative impact of combined hormonal contraceptives on bone mineral density and the course of the disease? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):213-220. DOI: 10.1080/13625187.2020.1743826.
189. Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:603. DOI: 10.3389/fendo.2020.00603.
190. Lange HL, Manos BE, Gothard MD, Rogers LK, Bonny AE. Bone Mineral Density and Weight Changes in Adolescents Randomized to 3 Doses of Depot Medroxyprogesterone Acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(2):169-175. DOI: 10.1016/j.jpag.2016.10.011.
191. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):139-44. DOI: 10.1001/archpedi.159.2.139.
192. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, Cromer B, Peterson E, Burkman R, *et al*. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception*. 2010;81(4):281-91. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.11.003.
193. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents--the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006;39(2):296-301. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2006.03.011.
194. FSRH Clinical guideline: Combined Hormonal Contraception [Internet]. Londres: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) Clinical Effectiveness Unit (CEU). 2019 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>.
195. D'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*. 2006;73(5):443-4. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.01.002.
196. Committee Opinion No. 602: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1398-1402. DOI: 10.1097/01.AOG.0000450758.95422.c8.
197. Trimmier M, Cullifer J, Vickers R, Ward G, Catt M. Does long-term use of depot medroxyprogesterone acetate increase the risk of osteoporosis? *Evidence-Based Practice* 2023; 26(7):12-13. DOI: 10.1097/EBP.0000000000001864.

CAPÍTULO 4

Situaciones especiales en obstetricia y ginecología

 **Judith Toro Merlo**,  **María Mercedes Pérez Alonso**.

La anticoncepción es una necesidad y un derecho de los seres humanos y, por tanto, debe ser ofrecida a todo aquel que lo necesite en la etapa reproductiva. En este capítulo se estarán considerando situaciones especiales para la indicación de métodos anticonceptivos (MAC), por ejemplo: a personas que se encuentran en los extremos de la vida fértil (adolescencia y perimenopausia) y pos evento obstétrico, momentos en los que se presentan cambios físicos, psicológicos y sociales que merecen una atención y una consejería orientada a los cambios y particularidades de cada una de estas situaciones.

Anticoncepción en la adolescencia

La adolescencia se puede considerar esa etapa en la que se comienza la vida fértil, pero que a su vez está signada por grandes cambios biológicos, físicos y psicológicos que motivan a una atención diferenciada, con una asesoría en salud sexual y reproductiva y anticoncepción que tiene puntos claves que ayudan a un mejor abordaje de los adolescentes sobre esta temática:

- a. No hay método único ni ideal para los adolescentes, sino que se debe respetar la

decisión personal de su escogencia, dando una adecuada consejería.

- b. Es importante brindar información sobre todos los MAC, incluidos los de larga duración (*Long-Acting Reversible Contraception: LARC*) y sus beneficios.
- c. En la consejería con los adolescentes se debe informar sobre la importancia del uso de métodos de barrera (preservativos), como protección de infecciones de transmisión sexual (ITS), que puede ser asociado o no a otro método como una “doble protección”.
- d. Es igualmente oportuno hablar sobre la anticoncepción hormonal de emergencia (AHE), cómo y cuándo usarla (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa la adolescencia, desde un punto de vista cronológico, entre los 10 y 19 años, es importante, sin embargo, no olvidar el marco legal vigente de cada país; en Venezuela, para la Ley Orgánica de Protección de Niños, Niñas y Adolescentes (LOPNNA) se considera que una persona está en la adolescencia cuando tiene doce años o más y menos de dieciocho años (2). Importante destacar en la LOPNNA el artículo 50 sobre salud sexual y reproductiva, que reza lo siguiente: “Todos los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a ser informados e informadas y

Correo de correspondencia: mperez62@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Toro Merlo J, Pérez Alonso MM. Situaciones especiales en obstetricia y ginecología. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):61-83. DOI 10.51288/0084S104

educados o educadas, de acuerdo a su desarrollo, en salud sexual y reproductiva para una conducta sexual y una maternidad y paternidad responsable, sana, voluntaria y sin riesgos. El Estado, con la activa participación de la sociedad, debe garantizar servicios y programas de atención de salud sexual y reproductiva a todos los niños, niñas y adolescentes. Estos servicios y programas deben ser accesibles económicamente, confidenciales, resguardar el derecho a la vida privada de los niños, niñas y adolescentes y respetar su libre consentimiento, basado en una información oportuna y veraz. Los y las adolescentes mayores de catorce años de edad tienen derecho a solicitar por sí mismos y a recibir estos servicios” (2).

La consejería en anticoncepción para los adolescentes debe orientar, informar, ser llevada a cabo en espacios amigables y privados, donde se sientan tranquilos y seguros, atendidos por un personal accesible, empático, que conozca bien la dinámica de la atención a los adolescentes, brindándole confianza y dedicando el tiempo justo y necesario para que puedan aclarar todas las dudas que se le presenten y disipen los temores que los pueden acompañar, incluyendo mitos y falsos conceptos sobre los métodos anticonceptivos, las relaciones sexuales y la ITS.

El documento sobre los criterios médicos de elegibilidad de los MAC de la OMS, es una herramienta valiosa que permite la elección de un método anticonceptivo con la seguridad de no causar daños o efectos secundarios en las personas y, con relación a la adolescencia, este documento no muestra contraindicaciones de los métodos anticonceptivos hormonales y dispositivos intrauterino colocándolos en categoría 1 y/o 2, es decir que son seguros para ser usados en adolescentes sanas (3).

Partiendo del hecho del alto riesgo de embarazo no intencional en la adolescencia, está claramente justificada la indicación de MAC a este grupo poblacional que es, además, una población altamente

vulnerable por no tener el control para tomar decisiones sobre su cuerpo o sobre su salud, iniciando actividad sexual a edades cada vez más tempranas y, en la mayoría de los casos, sin el conocimiento suficiente sobre la biología de su cuerpo y del uso de los diferentes MAC.

A la hora de elegir un MAC se debe asegurar la adherencia al mismo, esto se logra al brindar una información clara, completa y basada en la evidencia, explicando efectos beneficiosos y aquellos efectos secundarios o adversos que pueden presentarse, también se debe garantizar la accesibilidad al MAC.

En resumen, el método anticonceptivo ideal será aquel que mejor se adapte a las necesidades de cada adolescente, sea inocuo, reversible, efectivo, con escasos o ningún efecto secundario, práctico y disponible (4).

1. ¿QUÉ MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS SE PUEDEN UTILIZAR DURANTE LA ADOLESCENCIA?

Aunque por la edad no existe contraindicación para los diferentes MAC en adolescentes sanas (4), hay métodos preferidos por las usuarias y avalados por los prestadores de salud y que por ciertas características se recomiendan ampliamente. Es por ello que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el Colegio Real de Obstetras Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría, la OMS, el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) y varias otras sociedades científicas, recomiendan que los métodos reversibles de larga duración (LARC) figuren entre los más recomendados para jóvenes y adolescentes. Estos métodos tienen un índice de Pearl comparable al de una esterilización quirúrgica y no depende de la usuaria para ser efectivos, lo cual los hacen ideales para las adolescentes que desean MAC que no les compliquen sus actividades regulares (5-7).

El proyecto CHOICE comparó las tasas de falla anticonceptiva entre mujeres de diferentes edades y mostró que las tasas de embarazo no intencional en mujeres menores de 21 años que usaban pastillas, parches o anillos anticonceptivos eran más altas que en mujeres mayores que usaban esos métodos. El riesgo de embarazo no intencional con pastillas, parches o anillos es 20 veces más alto que con métodos LARC (8).

1. Métodos reversibles de larga duración (LARC).

En este grupo se incluyen los implantes subdérmicos con solo progestinas y los dispositivos intrauterinos de cobre o de levonorgestrel. Se les denomina de larga duración porque pueden ser efectivos por períodos que oscilan entre 3 y 10 años. No interfieren con el acto sexual, son discretos y reversibles.

1.1. Dispositivos intrauterinos (DIU) y adolescencia:

Los DIU son pequeños dispositivos de plástico que pueden estar cubiertos en parte de su superficie por cobre o medicados con una progestina denominada levonorgestrel. Son categoría 2 de los CME de la OMS (3), para nulíparas a cualquier edad, por un mayor riesgo relativo de expulsión, debido al tamaño de la cavidad uterina que suele ser menor en estas mujeres que en las que ya han tenido al menos una gestación, aunque los niveles de evidencia son muy bajos. La utilización de un DIU en la adolescencia proporciona una anticoncepción efectiva, de larga duración y alta seguridad, pero a pesar de ello, el uso de la anticoncepción intrauterina es excepcional en ellas, sobre todo por desconocimiento del método y por el temor de parte de los proveedores de salud que pueden pensar que su inserción será muy dolorosa o que puede existir mayor riesgo de perforación o un incremento de enfermedad inflamatoria pélvica con afectación de la fertilidad futura; la valoración de la evidencia por parte de los prestadores de servicio y la consejería adecuada puede aumentar las tasas de aceptabilidad del método (3, 9).

El uso de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) es una elección válida para las adolescentes, hoy por hoy existen en el mercado dispositivos de menor tamaño con levonorgestrel, que minimizan el riesgo de expulsión y facilitan su inserción. Tiene como ventajas al compararlo con los DIU de cobre, que disminuyen la cantidad del sangrado menstrual y progresivamente puede llevar a la amenorrea, que es muy conveniente para las adolescentes, en general, y, particularmente, para aquellas con discapacidades físicas e intelectuales. También se ha observado que mejoran la dismenorrea y ya hay experiencia en su uso como anticoncepción de emergencia.

De acuerdo con la concentración de la hormona se pueden encontrar tres tipos en el mercado con 13,5 mg; 19,5 mg, y 52 mg. La duración de su efectividad es de 3, 5 y 8 años respectivamente. Los insertores del SIU-LNG de 13,5 mg y de 19,5 mg son más delgados, disminuyendo las molestias durante su colocación en las adolescentes nuligestas. Las recomendaciones previas a la inserción son: descartar gestación, realizar evaluación pélvica a fin de determinar posición, tamaño y versión del útero y descartar infecciones vaginales y /o pélvicas activas que pueden contraindicar la colocación del SIU-LNG en ese momento (1, 9).

Es muy recomendado para las adolescentes el inicio inmediato del método anticonceptivo (*Quick Start*) agregando un segundo método los siguientes 7 días en caso de no comenzar los primeros 5 días de la menstruación, sin embargo, con los DIU, esto último no es necesario ya que el inicio de su efectividad es inmediato, por lo que es también recomendado como anticoncepción de emergencia. Se deben considerar las recomendaciones del CDC, de tamizaje anual de chlamydias y gonococo en adolescentes activas sexualmente y de riesgo, mientras que la toma de la muestra para citología está reservada para mayores de 21 años, excepto en pacientes inmunocomprometidas (10-13). Se puede hacer el tamizaje para ITS y colocar

el DIU el mismo día, sin esperar los resultados, porque el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) no se modifica y la demora en la colocación del DIU supone riesgo de embarazo no intencional para la adolescente. Además, el riesgo de EIP con la colocación del DIU es apenas del 0 % al 2 % cuando no hay infección cervical y del 0 % al 5 % cuando la inserción ocurre con una infección no detectada. Con relación a riesgo de perforación durante la colocación es una complicación muy infrecuente en las adolescentes y mujeres adultas, estimado en 0,1 %. No se ha demostrado que los dispositivos intrauterinos aumenten el riesgo de infertilidad en las adolescentes ni que la inserción sea más difícil en comparación con mujeres mayores o en pacientes nulíparas en comparación con mujeres que han tenido hijos. En una cohorte de 1177 adolescentes y mujeres de 13 a 24 años, se logró la colocación exitosa del DIU en el primer intento en el 96 % de las pacientes (12). Las tasas de expulsión de los DIU, son variables entre las adolescentes oscilando entre 3 % y 6 %, siendo las tasas de expulsión de dispositivos intrauterinos entre el 2 % y el 10 % para todas las usuarias de DIU, lo que parece reflejar que no existen diferencias significativas entre las diferentes poblaciones de usuarias (12). La reevaluación de la adolescente luego de la colocación del DIU puede ser necesaria en caso de presentarse dolor intenso, sangrado anormal o algún signo de infección (13-16).

En conclusión, los DIU pueden ser usados con seguridad en nuligestas y adolescentes: nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1.

1.2. Implantes anticonceptivos de progestinas

Los implantes subdérmicos son anticonceptivos que solo contienen una progestina que puede ser levonorgestrel o etonogestrel, colocados en reservorios de silastic o de un polímero de acetato de acetil vinilo respectivamente, de donde la hormona es liberada al torrente sanguíneo de manera constante por 3 o 5 años y

con un índice de Pearl 0,27 (10). Los de levonorgestrel constan de dos varillas y tienen una duración de 4 y 5 años, dependiendo del fabricante, y el de etonogestrel, de una sola varilla, tiene una duración de 3 años (9).

El efecto anticonceptivo del implante se produce principalmente a través de la inhibición de la ovulación. Al igual que los DIU pueden ser colocados en cualquier momento del ciclo menstrual, solo se debe asegurar que no existe una gestación. Al ser un método hormonal de solo progestinas, es ideal para aquellas usuarias con contraindicación al uso de estrógenos. Se colocan en la cara interna del brazo no dominante; aunque es un procedimiento de cirugía menor, no está exento de complicaciones (inserción profunda, lesiones vasculares o nerviosas e infecciones) por lo que debe ser colocado por un proveedor capacitado (9).

Uno de los principales efectos secundarios de los implantes, al igual que ocurre con otras progestinas, es el cambio del patrón menstrual, el cual puede ser irregular e impredecible. La tendencia más frecuente (14 % a 20 %) es hacia la amenorrea y al sangrado infrecuente, con una disminución global de las pérdidas sanguíneas anuales. En otros casos, los sangrados pueden ser frecuentes y prolongados, pero se pueden tratar con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido tranexámico, anticonceptivos orales combinados y con doxiciclina (una nueva opción). Lo más importante es dar una adecuada información sobre estas alteraciones en el ciclo menstrual a las usuarias que desean este método de manera de garantizar la mejor adherencia, porque está demostrado que es uno de los principales motivos de abandono del mismo. Otros efectos secundarios observados son la cefalea, variaciones de peso, acné, alteraciones de humor y mastalgia. La mayoría de los efectos secundarios descritos suelen desaparecer luego de 6 meses de uso. Por otra parte, no tiene efectos adversos sobre el desarrollo de masa ósea, ni en los perfiles metabólicos, hepáticos, hematológicos ni

tiroideos, ni afecta la fertilidad futura, por lo que se considera un método seguro para ser usado a cualquier edad. Los beneficios de los implantes, además, de la protección anticonceptiva, incluyen disminución de la dismenorrea, disminución de los sangrados menstruales y protección del endometrio y requiere un mínimo seguimiento. En casos de presentarse sangrados uterino anormales, se deben descartar otras causas asociadas antes de atribuírselo al implante subdérmico (9).

2. Anticonceptivos hormonales combinados (AHC):

Son métodos en cuya composición se encuentra un estrógeno más una progestina. La combinación más ampliamente conocida en las píldoras anticonceptivas, es la de etinilestradiol (EE) como estrógeno, combinado con diferentes tipos de progestinas (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, drospirenona, ciproterona, clomadinona, dienogest, etc.). En la actualidad, ya se encuentran nuevos estrógenos en los anticonceptivos orales combinados (ACO) por ejemplo, 17 betaestradiol (E2) y estetrol (E4). Además, hay otras presentaciones con estrógenos y gestágenos que se administran por vías diferentes a la oral (parches, anillos vaginales e inyectables) (7, 11). En todos, el mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación.

El uso de anticonceptivos orales combinados en adolescentes está bien extendido, siendo uno de los más conocido por ellas, sin embargo, las tasas de abandono y las fallas en su uso correcto son altas, motivado a la falta de una adecuada consejería, en la mayoría de los casos, que explique la forma correcta de su administración y el reconocimiento de efectos secundarios y eventos adversos. En la adolescencia, se prefieren preparados con una concentración de 30 microgramos de EE, sin embargo en casos seleccionados pueden usarse dosis menores de 20 y 15 microgramos, siempre que se asegure una alimentación balanceada con ingesta adecuada de calcio, vitamina D y estilos de vida saludables (ejercicio, no cigarrillo

ni alcohol) para asegurar un pico de masa ósea óptimo (15), aunque, hasta ahora, no hay estudios concluyentes en relación con el efecto de los anticonceptivos orales combinados de baja dosis en la densidad mineral ósea de adolescentes ni por vía oral ni por otras vías de suministro, sin embargo se debe dar consejería sobre este tema a las adolescentes.

Sobre los requisitos previos para la indicación de AHC a las adolescentes, se recomienda: realización de una historia clínica, donde se descarten condiciones personales y antecedentes familiares que puedan ser motivo de contraindicación, medición de la presión arterial y peso. La toma de la citología o indicar exámenes de laboratorio no es necesario para la indicación del anticonceptivo. El inicio inmediato del método es lo ideal y la recomendación para indicar cualquier anticonceptivo, en principio, es descartar un embarazo, lo cual puede hacerse con la prueba verbal, una ecografía o una prueba de laboratorio rápida, para evitar que la adolescente se retire del centro de salud sin su método anticonceptivo. La segunda recomendación es la protección adicional con otro método no hormonal los siguientes 7 días si se inició la administración fuera de los primeros 5 días menstruación (17).

Los anticonceptivos hormonales combinados tienen muchos beneficios, como por ejemplo mejora la dismenorrea, regulan el ciclo menstrual y disminuyen la cantidad de sangrado menstrual, y los de mayor efecto antiandrogénico actuarán contra el acné común, la piel grasa e hirsutismo de las adolescentes, no afectan la fertilidad. Los efectos secundarios, que pueden llevar al abandono del método, incluyen: intolerancia gástrica (náuseas, vómitos, epigastralgia) cefalea, sangrado intermenstrual, sobre todo los de muy baja dosis, sensibilidad mamaria, cambios de humor y disminución de la libido, sin embargo, son bien tolerados y por lo general desaparecen con el tiempo de uso. En la consejería debe hablarse con las adolescentes de estos efectos secundarios, así como de eventos adversos graves que deben hacerles acudir

de inmediato a la consulta (dolor abdominal intenso, dolor en el pecho y dificultad para respirar o ambos, dolores de cabeza intensos, visión borrosa o pérdida de la visión, aumento de volumen o dolor en las piernas y/o muslos) (17).

De los métodos anticonceptivos combinados, las píldoras son las que presentan más fallas en el uso en las adolescentes. Se debe considerar esto en la consejería y ofrecer otras alternativas con menos necesidad de acción por parte de la usuaria para ser efectivas, en este caso pueden recomendarse los inyectables mensuales, los parches o el anillo vaginal, que con adecuado entrenamiento pueden resultar mejores para lograr un uso correcto y una buena adherencia (17).

3. Anticonceptivos solo de progestinas:

Son métodos anticonceptivos ideales para ser usados por adolescentes con contraindicación a los estrógenos. Vienen en diferentes presentaciones orales, inyectables trimestrales y en implantes subdérmicos y con diferentes tipos y composiciones de progestinas. Los preparados orales se ingieren de forma continua y requieren de una constancia en su toma para ser efectivos, es decir dependen de la usuaria para garantizar su efectividad y las fallas en la toma o en su administración pueden llevar a embarazos no intencionales y al igual que los AOC pueden no ser la mejor opción para las adolescentes. Los preparados inyectables de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), en sus presentaciones de 150 mg y 104 mg, a ser administrados vía intramuscular o subcutánea, respectivamente, se administran cada tres meses y a medida que su uso se hace continuo ocasiona amenorrea. Es importante, por lo tanto, en la consejería, advertírsele a la usuaria y mostrarle los beneficios de este efecto secundario para que se adhiera al método. EL AMPD inyectable es categoría 2 de los CME de la OMS (3) debido a que inhibe la producción de los estrógenos endógenos, resultando una concentración de estos más baja y pérdida de masa ósea que es

observada en mujeres de todas las edades, tanto con la dosis de 150 mg como con la de 104 mg. Aunque es un efecto reversible una vez se suspende el medicamento, se debe, en caso de prescribirlo, asegurar las medidas de estilo de vida y dieta saludable, exposición adecuada al sol y/o suplementos de vitamina D, sobre todo si se usa más de 2 años, de acuerdo a lo recomendado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Siempre se debe sopesar riesgos y beneficios y considerar que el embarazo en la adolescente es una situación que también puede afectar la ganancia de masa ósea, además, de la afectación socioeconómica y el impacto psicológico que este puede tener en la adolescente y su familia. Otros efectos secundarios mencionados con el uso del AMPD son sangrado tipo mancha, cefalea, pérdida de cabello, disminución de la libido, entre otros; suelen ser temporales y poco frecuentes. Con relación a la ganancia de peso observada con este método, por lo general suele ser de menos de 2 kg y las pacientes con obesidad no tienen contraindicación del método (16 - 18).

4. Anticoncepción de emergencia y adolescencia

Los adolescentes deben recibir información sobre la existencia de la anticoncepción de emergencia (AE) como método idóneo en caso de relaciones sexuales no protegidas o en aquellas donde el método habitual de uso ha fallado, ejemplo: ruptura de preservativo u olvido de la toma de varias píldoras anticonceptivas. Las opciones de AE incluyen píldoras anticonceptivas combinadas (método de Yuzpe), tabletas de levonorgestrel, acetato de ulipristal (no disponible en el país) y el DIU de cobre. Su administración lo más temprano posible luego del acto sexual no protegido es fundamental para aumentar su efectividad y lo recomendable es en las primeras 72 horas para los métodos hormonales y hasta el quinto día como máximo para el DIU. El más efectivo de los métodos es el DIU de cobre y además con la ventaja adicional de poder ser un método que puede continuarse como anticoncepción. Los hormonales pueden ocasionar

algunos efectos secundarios como náuseas y vómitos, sobre todo con el método de Yuzpe, siendo mejor tolerado el levonorgestrel (10, 19).

Niveles de evidencia y grado de recomendación para cada propuesta anticonceptiva en la adolescencia

- ✓ La edad no es razón suficiente para no recomendar anticoncepción, ante dudas sobre cuál método anticonceptivo puede estar contraindicado, los CME de la OMS son la herramienta ideal para orientarse (Nivel de evidencia bajo y grado de recomendación 2).
- ✓ Los métodos anticonceptivos de larga duración como los implantes subdérmicos y los dispositivos intrauterinos tienen un nivel de evidencia moderado para su uso y grado de recomendación 1 para adolescentes.
- ✓ Los métodos de corta duración combinados, como las píldoras anticonceptivas, pueden ser usados, con un nivel de evidencia moderado con un grado de recomendación 2.
- ✓ La práctica en la consejería de promover el uso de método dual, tiene definitivamente un grado de recomendación fuerte con un nivel de evidencia alto.
- ✓ Los métodos anticonceptivos de solo progestina, específicamente el AMPD, tanto el de 150 mg como el de 104 mg, tiene un nivel de evidencia para su uso en relación con la edad, muy bajo, aun no existe evidencia suficiente de efectos a largo plazo sobre el hueso, por lo que la OMS no lo contraindica y lo coloca en categoría 2.
- ✓ Con relación a ganancia de peso asociada al AMPD el nivel de evidencia es igualmente muy bajo.

Conclusiones:

- ✓ En el mundo actual, donde la actividad sexual de los adolescentes es un hecho innegable y producto del reconocimiento de sus derechos sexuales y reproductivos, es importante dedicarles una consulta diferenciada en materia de protección de gestaciones no intencionales y protección de ITS. Las adolescentes por ser una población generalmente sana, no tienen contraindicaciones para prescribirles cualquier método anticonceptivo, de los existentes en el mercado, luego, por supuesto, de la adecuada consejería y descartando condiciones médicas que puedan excluir algún método de la lista de las opciones.
- ✓ El inicio inmediato del método anticonceptivo debe ser el norte de la consulta de los adolescentes, evitando retrasos que las pongan en riesgo de embarazo no intencional y de ITS.
- ✓ Siempre se debe sopesar riesgo beneficio con el uso del acetato de AMPD y los DIU en nuligestas, categoría 2 de los CME de la OMS, y no dejar de ofrecerlos.
- ✓ La consejería en anticoncepción debe insistir en la doble protección (hormonal y método de barrera) a fin de prevenir no solo los embarazos no deseados sino también las infecciones de transmisión sexual.

Anticoncepción hormonal en la transición menopáusica.

La transición menopáusica es un fenómeno gradual y suele comenzar con cambios en el ciclo menstrual, pero también se describen otros síntomas asociados, como los síntomas vasomotores, expresados como sofocos o bochornos, cambios en el patrón del sueño, con insomnio frecuente, cambios de humor, entre otros, que forman parte del llamado síndrome climatérico. El término «perimenopausia» se refiere al periodo que transcurre desde la primera vez que se observan estos síntomas hasta un año después del último periodo

menstrual (20, 21). Una mujer en esta etapa de la vida reproductiva, generalmente tiene una baja fertilidad, sin embargo, para prevenir el embarazo no intencional, hasta que esté claro que ya no es fértil, puede utilizar cualquier método anticonceptivo, si no tiene ninguna condición médica que limite su uso. Por sí sola, la edad no impide que una mujer utilice cualquier método anticonceptivo (22, 23). Muchas mujeres preferirán un método anticonceptivo definitivo, como la esterilización quirúrgica, pero otras, tal vez, opten por un método hormonal y en la consejería sobre los métodos disponibles, se debe tener en cuenta dos consideraciones particulares:

- ✓ ¿Es una mujer sana sin comorbilidades o factores de riesgo para el uso de anticonceptivos hormonales?
- ✓ ¿Es una mujer con alguna comorbilidad (hipertensión, diabetes mellitus, cáncer, etc.) o factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, etc.)?

La prescripción de los anticonceptivos es determinada por tres importantes factores: aceptabilidad, eficacia y seguridad del método (24) y es deseable que ese anticonceptivo reúna ciertas características para la etapa de la transición menopaúsica (25):

- ✓ Alta protección anticonceptiva
- ✓ Control de las alteraciones del ciclo menstrual
- ✓ Mejora de los síntomas climatéricos y/o del mantenimiento de la vida sexual
- ✓ No estar relacionado con el coito
- ✓ Carecer de efectos adversos
- ✓ No aumentar el riesgo cardiovascular

- ✓ Preservación de la masa ósea frente a la osteoporosis.

La consejería va seguida de la realización de una historia clínica con la anamnesis que determine la presencia de comorbilidades y factores de riesgo. Se debe tomar tensión arterial, peso y talla de rutina y otros procedimientos estarán sujetos a las necesidades de la usuaria y del método elegido, por ejemplo, es necesario realizar el examen pélvico, en los casos en que se vaya a insertar un dispositivo intrauterino, de lo contrario este puede ser diferido para el momento que la usuaria amerita la toma de citología. Exámenes de laboratorio, no son necesarios, a menos que existan comorbilidades que lo indiquen, sobre todo, considerando que algunos anticonceptivos hormonales pueden actuar negativamente en el perfil lipídico de la mujer o en una diabética mal controlada, algunos métodos estarán contraindicados.

2. ¿QUÉ MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS SE PUEDEN UTILIZAR DURANTE LA TRANSICIÓN MENOPÁUSICA?

1. Anticonceptivos hormonales combinados en la transición menopaúsica

Si la mujer es sana, no fumadora, mayor de 35 años y sin factores de riesgo cardiovascular, los anticonceptivos hormonales combinados de baja dosis, constituyen una excelente opción, ya que van acompañados, además de la anticoncepción, de otros beneficios para su salud y que pueden mejorar algunos de los síntomas climatéricos (26). Los anticonceptivos hormonales combinados, en cualquiera de sus presentaciones (oral, transdérmica, vaginal, inyectable), pueden ofrecer beneficios, pero los administrados por vía oral son los que reúnen mayor evidencia sobre protección contra cáncer de ovario, endometrio y colorrectal (nivel de evidencia moderada) (25).

Por otra parte, sobre la preservación de la masa ósea, existen datos controvertidos, aunque la mayoría de los estudios encontraron algún efecto positivo y ninguno encontró un efecto negativo, con un grado de evidencia baja (25, 27). En mujeres mayores de 40 años, el uso de AOC reduce la desmineralización y puede conservar la densidad de la masa ósea (DMO), incluso con dosis bajas de 20 µg, sin embargo, existe menos evidencia respecto a la reducción del riesgo de fractura (24).

Si se indican AOC, se puede seguir un régimen extendido y suprimir la menstruación, cuando la mujer así lo desea, o 24/4 si, por el contrario, desea seguir menstruando; cualquiera de los dos esquemas ha demostrado ser mejor que la opción de 21/7 en relación con la disminución de los síntomas climatéricos y control del ciclo menstrual (28). Hoy en día hay nuevas combinaciones de AOC con estradiol en lugar de etinilestradiol (EE), sin embargo, la evidencia de su seguridad, tolerabilidad, beneficios y efectos secundarios comparado con las combinaciones que incluyen EE aún no es suficiente, pero se pueden recomendar y ser adecuados por menos efecto sobre la coagulación (28, 29).

El uso de parches transdérmicos o de anillos vaginales puede tener mejor adherencia por ser métodos que no requieren de una rutina diaria de toma como los AOC y son igualmente efectivos; las tasas de fallos están a la par de los preparados orales.

Algunas usuarias e inclusive algunos proveedores de salud, creen que existen riesgos importantes para la mujer por el uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) y por ello no los prescriben, sin embargo, hasta la fecha, no hay evidencia de que tomarlos represente un mayor riesgo de eventos cardiovasculares o cáncer de mama en mujeres de mediana edad en comparación con otros grupos de edad, es por ello que los CME de la OMS y el CDC, no los contraindican por razones solo de edad; lo que se debe considerar es que con la edad pueden aparecer

comorbilidades que lleven a contraindicar algún método hormonal de anticoncepción, para lo cual la individualización de cada caso es fundamental (30).

Uno de los riesgos más temidos con el uso de anticonceptivos combinados es el tromboembolismo: trombosis venosa o embolia pulmonar. Este riesgo está presente en todos los preparados combinados, por acción del estrógeno que tiene un efecto protrombótico, aunque el riesgo dependerá de la concentración de estrógenos, el tipo de progestágeno que contiene el AHC y la vía de administración; los que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona con etinilestradiol se asocian con mayor riesgo trombótico que los que contienen etinilestradiol con levonorgestrel o noretisterona. El anillo vaginal combinado, y particularmente el parche transdérmico, pueden conferir una mayor probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular que los AOC. Los progestágenos solos no incrementan el riesgo. El riesgo de trombosis se incrementa también con la edad, la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión, pero el mayor riesgo lo tiene el embarazo, por lo cual evitarlo en la perimenopausia es una estrategia valiosa para evitar muertes maternas. El riesgo de cáncer de mama también aumenta con la edad, independientemente del uso hormonal. Algunos estudios han encontrado un mayor riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de AOC, pero otros estudios no han encontrado relación, por lo que sigue siendo un tema controversial (31, 32). El último informe del estudio anticonceptivo de la Asociación de Planificación Familiar de Oxford (Oxford-FPA) reveló que el uso de AHC no tuvo ningún efecto sobre los cánceres no reproductivos ni sobre el cáncer de mama (33). Teniendo en cuenta los hallazgos disímiles del riesgo de cáncer de mama y uso de AOC (se cree que el uso de estos podría actuar como factor de crecimiento en cánceres de mama preclínicos preexistentes en mujeres mayores de 40 años), el riesgo normalmente aumenta por la edad. El riesgo de una progresión más rápida a cáncer cervical en mujeres con neoplasias intracervicales asociadas

a infección por virus del papiloma humano y uso de AOC se considera como un débil cofactor, pero que desaparece progresivamente una vez cesado el anticonceptivo y se cree desaparecerá a los 10 años (33, 34). Para la OMS, los beneficios de los AOC en mujeres en la etapa de transición menopaúsica superan los riesgos teóricos y las recomendaciones antes de su indicación son en principio, descartar comorbilidades que los contraindiquen, individualizar los casos, usar dosis bajas de estrógenos, preferir preparados con estrógenos naturales y progestágenos con menor potencial protrombótico (20).

1. Anticonceptivos hormonales de solo progestinas

La indicación de anticonceptivos de solo progestinas en la etapa de la transición menopaúsica, puede ser ideal para aquellas mujeres con comorbilidades que tengan contraindicación a los estrógenos (fumadoras, diabéticas con enfermedad vascular, con lupus eritematoso grave, enfermedades cardiovasculares y en obesas) por el bajo riesgo trombótico que representan. Son tan efectivos como los AHC, pero con las desventajas de que no mejoran los síntomas del climaterio, ocasionan irregularidades menstruales y pueden inducir síntomas premenstruales (15).

Al igual que los AHC, se pueden encontrar en varias presentaciones: oral, inyectable, anillos vaginales de progesterona, dispositivos intrauterinos de levonorgestrel e implantes subdérmicos, estos dos últimos métodos reversibles de larga duración. En el grupo de medicamentos con solo progestinas, también se encuentra la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel. La elección de una u otra vía puede estar influenciada por varios factores relacionados con las preferencias de las usuarias y con situaciones como los cambios en el patrón del sangrado menstrual. Algunas píldoras de solo progestágeno, como el desogestrel, tienen un buen índice de efectividad, similar al de los AOC, pero pueden ocasionar sangrados intermenstruales molestos para las usuarias

y esto puede afectar la adherencia, es fundamental comentar en la consejería los efectos secundarios del medicamento, incluyendo los cambios del patrón menstrual y explicar que la mayoría de ellos son pasajeros y desaparecen con el tiempo de uso (34).

Recientemente se adicionó a estos anticonceptivos de solo progestinas, la drospirenona de 4 mg, suprime la ovulación y espesa el moco cervical, ventaja sobre otras progestinas que solo tienen el efecto de espesar el moco cervical. Tiene además efecto antimineralocorticoide que puede reducir la presión arterial y disminuir la retención de líquidos, ayudando a combatir la hinchazón y algunos de los cambios de peso observados en la perimenopausia. Tiene propiedades antiandrogénicas. Se ha demostrado que alivia el síndrome premenstrual y alteraciones del estado de ánimo, siendo una buena opción para las mujeres con alteraciones del humor relacionadas a la perimenopausia. En cuanto al patrón del sangrado en un 40 % es un sangrado impredecible, pero con tendencia a sangrados infrecuentes tipo mancha (34).

La anticoncepción inyectable solo con progestina suprime profundamente la actividad ovárica, lo que resulta tanto en beneficios como en riesgos no anticonceptivos. En el mercado hay dos presentaciones: vía intramuscular de acetato de medroxiprogesterona de depósito (150 mg AMPD) y enantato de noretisterona y la vía subcutánea de 104 mg de AMPD. Ambas se administran cada 12/13 semanas, el patrón de sangrado es impredecible con las primeras inyecciones, pero a medida que se continúa su uso, el patrón de sangrado es escaso y termina en amenorrea en más 60 % de las usuarias en el primer año de uso. Tiene beneficios anticonceptivos, como lo son la protección del cáncer de endometrio y de ovario. La fertilidad, una vez suspendido su uso, puede demorar hasta 30 semanas con la dosis de 104 mg y hasta un año con AMPD, por lo cual no será conveniente su uso en mujeres mayores de 40 que planifican gestación en breve plazo. La salud ósea es una preocupación con el uso de AMPD,

el cual no se utiliza como tratamiento de primera línea en mujeres mayores de 45 años y, en general, no se recomienda después de los 50 años, debido a su posible efecto sobre la densidad ósea y los lípidos. El uso con AMPD se asocia con una pequeña pérdida de densidad ósea que generalmente, se estabiliza a los 2 años de uso y es reversible al suspenderlo. La evidencia disponible no respalda la preocupación teórica de que en las mujeres mayores de 45 años que usan AMPD se pueda comprometer permanentemente su salud ósea. En relación con los síntomas del climaterio, aunque la medroxiprogesterona puede atenuar algunos de ellos, esa disminución es menor que la que se consigue con los anticonceptivos hormonales combinados (30).

2. LARC y perimenopausia (SIU-LNG e implantes):

Los métodos reversibles de larga duración (LARC), pueden tener tanto valor en la transición menopaúsica como lo tienen en las adolescentes, por ser altamente efectivos, seguros, de larga duración y con pocas contraindicaciones, por tratarse de métodos de solo progestinas, lo que los hace ideales para esta etapa de la vida reproductiva.

A continuación, se presentan las evidencias sobre el uso de LARC en mujeres que pasan por la transición hacia la menopausia.

La mayoría de las mujeres pueden utilizar un dispositivo intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG). Tiene ventajas importantes como una reducción significativa del sangrado menstrual, no hay interacciones medicamentosas, puede proteger al endometrio de hiperplasia y cáncer endometrial y asociado al uso de estrógenos puede mejorar los síntomas climatéricos asociados al hipoprogesteronismo. Además, el SIU-LNG, reduce el sangrado asociado con fibromas y mejora el dolor relacionado con la endometriosis (35 - 37). Las contraindicaciones observadas en los CME de la

OMS (3), son: el cáncer de mama actual o pasado, cáncer de cuello uterino, sepsis puerperal, infección activa por gonococo y clamidia y por supuesto embarazo (CME 4), tromboembolismos agudos sin anticoagulación, tumor hepático, lactancia en las primeras cuatro semanas posparto, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), migraña con aura y cardiopatía isquémica (CME 3). Ante un sangrado uterino anormal se debe descartar una causa orgánica, antes de la colocación de un dispositivo intrauterino, debido al riesgo de cáncer de endometrio y otras patologías que comienzan a ser frecuentes con el aumento de la edad (3).

Los SIU-LNG pueden estar asociados con sangrado irregular, particularmente en los primeros meses de uso, pero la mayoría de las mujeres experimentan sangrado leve o amenorrea progresiva. A pesar de la baja dosis sistémica de LNG, algunas mujeres experimentan efectos secundarios hormonales, generalmente transitorios, como el acné y mastalgia (38). La adherencia al método, por lo general, es muy buena, porque tiene pocos efectos secundarios.

Con relación a los implantes subdérmicos de levonorgestrel o etonogestrel se pueden utilizar hasta la menopausia, tienen pocas contraindicaciones, básicamente las mismas que para los SIU-LNG, a excepción de la sepsis puerperal, cáncer de cuello uterino, VIH e infecciones de transmisión sexual. No tiene efectos metabólicos y ninguna reducción significativa en la densidad mineral ósea. Como efecto secundario más frecuente se menciona el sangrado prolongado o frecuente e impredecible que se presenta en aproximadamente una de cada cinco mujeres (20 % pueden hacer amenorrea). Aunque el sangrado con el uso del implante puede ser temporal o pasajero, algunas mujeres lo consideran molesto y prefieren retirarlo por esta causa. Se puede tratar este tipo de sangrado con varias opciones terapéuticas, como el uso AINES (ácido mefenámico o ibuprofeno), ácido tranexámico, doxiciclina o

AOC por ciclos cortos, siempre considerando que no existan contraindicación para ninguno de ellos (38, 39). Otros efectos secundarios mencionados, aunque menos frecuentes, son los cambios de peso, efecto que puede verse con otras progestinas como el AMP, pero los niveles de evidencia son bajos para este (21, 40); acné, hirsutismo, baja de la libido también son mencionados. Aunque es una progestina y puede proteger el endometrio, no está avalado su uso como parte de la terapia hormonal menopáusica en combinación con estrógenos.

Los LARC no están asociados con aumento de riesgo trombótico ni de infarto al miocardio, por lo que pueden ser recomendados en mujeres en la transición menopáusica, sobre todo si el riesgo está aumentado (40).

3. Anticoncepción de emergencia en la perimenopausia.

Los riesgos de un embarazo a cualquier edad y con alguna comorbilidad se consideran mayores que los riesgos teóricos de la anticoncepción de emergencia (AE). Los anticonceptivos hormonales de emergencia (AHE) incluyen el acetato de ulipristal (no disponible en Venezuela) y el levonorgestrel. No existen contraindicaciones para la AHE a excepción del embarazo. El DIU de cobre es el anticonceptivo de emergencia no hormonal más efectivo y preferido por los proveedores de salud en mujeres con IMC superior a 30 kg/m², debido a una mayor tasa de fracaso con SIU-LNG, levonorgestrel y acetato de ulipristal (16, 41-47).

3. ¿CUÁNDO UNA MUJER EN LA TRANSICIÓN MENOPAÚSICA PUEDE DEJAR DE UTILIZAR LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR?

A las mujeres de ≥ 50 años que utilizan un método

no hormonal se les puede recomendar que suspendan su método anticonceptivo después de 12 meses de amenorrea, mientras que a las mujeres < 50 años se les recomienda esperar 24 meses. A las mujeres que utilizan un método hormonal que contiene estrógenos y progestinas, generalmente se les recomienda suspender o cambiar a un método no hormonal, alrededor de los 50 años, mientras que aquellas que usan un método solo progestina, un implante o un SIU-LNG pueden continuar usándolos hasta la menopausia. La Facultad de Salud Sexual y Reproductiva del Reino Unido recomienda que a las mujeres de 50 años o más que utilicen un método con progestina solo y que tengan amenorrea durante 12 meses se les puedan medir los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) en dos ocasiones, con al menos seis semanas de diferencia; si ambos son ≥ 30 UI/L, entonces solo se requiere continuar la anticoncepción durante otros 12 meses y seguir en evaluaciones posteriores (24).

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones durante la transición menopáusica

- ✓ Consejería en anticoncepción en la transición menopáusica (nivel de evidencia fuerte; grado de recomendación 1).
- ✓ Las recomendaciones sobre métodos anticonceptivos en las mujeres en transición a la menopausia requieren de una evaluación que descarte posibles comorbilidades que contraindiquen los métodos anticonceptivos hormonales (nivel de evidencia fuerte; grado de recomendación 1).
- ✓ Las mujeres en la transición hacia la menopausia deben estar conscientes de que la terapia hormonal no tiene suficiente potencia para inhibir la ovulación por lo que el riesgo de embarazo se mantiene latente. La anticoncepción hormonal combinada

puede ser una opción y, al mismo tiempo, puede mejorar la sintomatología climatérica (nivel de evidencia baja; grado de recomendación 2).

- ✓ Los métodos de solo progestinas específicamente: SIU-LNG, el AMPD y los implantes subdérmicos, pueden aportar beneficios no contraceptivos como la reducción del sangrado uterino anormal, reducción de la dismenorrea y dolor pélvico en endometriosis y protección endometrial (nivel de evidencia moderado y grado de recomendación 1).
- ✓ El AMPD puede asociarse con disminución de la DMO, que se recupera después de la interrupción (nivel de evidencia bajo) (24).

Conclusiones:

- ✓ Después de los 40 años, el 75 % de los embarazos son no intencionales y pueden provocar un profundo impacto físico-emocional y un riesgo para la salud de la mujer, sobre todo si cursa con alguna comorbilidad, por lo que se considera oportuno que hasta que se confirme la menopausia, se debe ofrecer asesoría en anticoncepción.
- ✓ Hay muchas opciones anticonceptivas seguras y eficaces disponibles para las mujeres en esta etapa de la vida reproductiva, que además de prevenir un embarazo pueden mejorar algunos de los síntomas del climaterio: sangrado uterino anormal, los síntomas vasomotores y las migrañas menstruales con un impacto positivo en la calidad de vida.
- ✓ Una mujer en la etapa de transición menopaúsica, puede utilizar cualquier método, si no tiene ninguna condición médica que limite su uso. Por sí sola, la edad no impide que una mujer utilice cualquier método anticonceptivo.
- ✓ Es necesaria una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo, particularmente cuando se prescriben métodos que contienen estrógenos.
- ✓ Los criterios de elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos de la OMS informan las opciones para las mujeres con comorbilidades.
- ✓ Los métodos LARC hormonales (SIU-LNG e implantes subdérmicos) proporcionan una alta eficacia sin estrógeno y deberían ofrecerse de rutina en la consulta ginecológica como una opción segura y eficaz para la mayoría de las mujeres.
- ✓ El AMPD es de segunda línea en mujeres mayores de 45 años, pero todos los demás métodos que solo contienen progestinas generalmente pueden usarse hasta la menopausia.
- ✓ El AMPD disminuye ligeramente la densidad mineral ósea. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollar osteoporosis y posibles fracturas óseas después de la menopausia, sin embargo, la OMS no contraindica su uso (CME 2), ni impone límites de edad ni de tiempo para este.
- ✓ No existen contraindicaciones médicas para las píldoras anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel, aunque la obesidad disminuye su eficacia.
- ✓ Las mujeres de 35 años o más que fuman, independientemente de cuánto, no debe usar AHC, en ninguna de sus presentaciones (oral, parche, anillo e inyectable)
- ✓ La migraña con aura contraindica todos los métodos hormonales combinados (CME 4), los métodos de solo progestinas son categoría 2, pero se recomienda que, si aparece la condición cuando está usando el método, debe cambiar a uno no hormonal.

- ✓ Si la mujer tiene 35 años o más no deben usar AHC, si tienen migrañas (ya sea con aura o no).
- ✓ El principal temor de la anticoncepción es el riesgo de tromboembolismo venoso y otros eventos cardiovasculares. Este riesgo puede ser reducido por el uso de progestágenos solos (oral, SIU, implante) y posiblemente con estrógenos naturales, aunque para últimos aún se necesita mayor evidencia.

Anticoncepción de emergencia

La anticoncepción de emergencia (AE) es la estrategia terapéutica utilizada para prevenir un embarazo no planificado o no deseado, después de una relación sexual no protegida, con protección incompleta (rotura de condón, irregularidad en el cumplimiento de método hormonal) o en casos de violencia sexual. Se recomienda dentro de los cinco días (120 horas) siguientes a la relación sexual. Cuanto más temprana sea la utilización, su efecto protector será mayor (16, 43).

4. ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA?

A continuación, las indicaciones de anticoncepción de emergencia según la Organización Mundial de la Salud (3):

1. Relaciones sexuales cuando no se ha utilizado ningún anticonceptivo
2. Violencia sexual, cuando la mujer no usa un método anticonceptivo eficaz
3. Relaciones sexuales en las que existe preocupación por la falla o el mal uso de los anticonceptivos, que incluye:
 - 3.1. Condón: rotura, deslizamiento o uso incorrecto
 - 3.2. Píldoras anticonceptivas hormonal

- combinadas: olvido durante tres o más días consecutivos o retraso de tres días para iniciarlas durante la primera semana del ciclo
- 3.3. Píldoras anticonceptivas de solo progestina: tres o más horas de retraso respecto al horario habitual de uso de la píldora o más de 27 h después de la pastilla anterior.
- 3.4. Píldora anticonceptiva de solo desogestrel: doce o más horas desde el momento habitual de uso de la píldora o más de 36 h después de la pastilla anterior
- 3.5. Inyección de enantato de noretisterona: dos o más semanas de retraso en la inyección
- 3.6. Inyección de acetato de medroxiprogesterona de depósito: cuatro o más semanas de retraso en la inyección
- 3.7. Anticonceptivo inyectable combinado: siete o más días de retraso en la inyección
- 3.8. Uso de métodos tales como: tableta espermicida no se ha derretido antes de la relación sexual, error de cálculo del período de abstinencia o falta de abstinencia, falla en el coito interrumpido
- 3.9. El parche transdérmico o el anillo vaginal se han desplazado, ha habido un retraso en su colocación o se ha extraído antes de lo debido
- 3.10. Expulsión de dispositivo intrauterino

5. ¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS DISPONIBLES PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA? (16, 43)

- ✓ Levonorgestrel, 1,5 mg, dosis única (una tableta de 1,5 mg o dos tabletas de 0,75 mg).
- ✓ Anticonceptivos orales combinados (metodo de Yuzpe): dos píldoras, cada una con 50 µg de estradiol y 0,25 mg de levonorgestrel, repetir 12 horas más tarde. Se recomienda solo si no se dispone de tabletas de levonorgestrel.
- ✓ Acetato de ulipristal dosis única: 1 comprimido de 30 mg. No se encuentra disponible en Venezuela.
- ✓ Dispositivo intrauterino con 52 mg de

levonorgestrel colocado dentro de las 120 horas posteriores a la relación sexual sin protección (16).

6. ¿CUÁNDO SE DEBE INICIAR LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA?

El tratamiento con anticoncepción de emergencia debe iniciarse lo antes posible después de una relación sexual sin protección o con protección inadecuada, para maximizar la eficacia. Se recomiendan dentro de las 120 horas (5 días) después de la relación sexual (16).

7. ¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MÉTODOS HORMONALES?

El levonorgestrel tiene una acción agonista en los receptores de progesterona. Su vida media es de 43 horas. Si se toma antes del inicio de la elevación preovulatoria de la LH, actúa en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, disminuyendo la LH por un mecanismo de *feed-back* negativo, previniendo ese pico preovulatorio de LH, impidiendo el desarrollo y la maduración folicular y/o la liberación del óvulo. El levonorgestrel no actúa una vez ya iniciada esa elevación de LH.

El levonorgestrel como AE tomado después de la ovulación, no afecta la implantación y produce tasas de concepción similares en comparación con las que no usan este método. No hay evidencia de que la exposición a levonorgestrel en AE afecte el desarrollo fetal, produzca aborto espontáneo o muerte fetal y no altera las menstruaciones posteriores (44).

Ulipristal es un modulador del receptor de progesterona. Al unirse al receptor de progesterona, detiene el aumento de la hormona luteinizante que se produce antes de la ovulación. Por tanto, ulipristal inhibirá o retrasará la ovulación. El comprimido de 30 mg se absorbe rápidamente. Ulipristal tiene una vida media

de 32 horas. Su metabolismo involucra al citocromo P450 3A4. El uso concomitante de inductores de esta enzima, como la fenitoína y la carbamazepina, debe evitarse pues estos medicamentos reducirán la concentración plasmática de ulipristal y puede reducir su eficacia (45).

8. ¿LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA, TIENE EFECTOS ADVERSOS?

No se han descritos complicaciones graves con el uso de este método. Los efectos a corto plazo incluyen:

- ✓ Cefalea y náuseas moderadas con el levonorgestrel y el acetato de ulipristal (AUP) y con mayor intensidad si se utiliza régimen combinado de estrógenos y progestágenos (3, 43, 44).
- ✓ Sangrado anormal: algunas mujeres experimentan un sangrado irregular o *spotting* la semana después del tratamiento el cual puede extenderse hasta un mes tras su uso. La siguiente menstruación puede atrasarse o adelantarse.
- ✓ Otros efectos que se han reportado con el régimen oral son: sensibilidad mamaria, dolor abdominal, mareos y fatiga.

9. ¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA?

El acetato de ulipristal es más eficaz que el régimen de levonorgestrel solo y mantiene su eficacia hasta por 5 días. Con una tasa de embarazo más baja entre las usuarias de acetato de ulipristal (1,4 %) en comparación con las usuarias del régimen de levonorgestrel solo (2,2 %). En cuanto al régimen combinado de estrógenos y progesterona, revelaron tasas de prevención que oscilaron entre el 56 % y el 89 %, promedio 74 % de los embarazos esperados. El régimen de levonorgestrel solo como anticoncepción de emergencia es más efectivo que el régimen hormonal combinado y se asocia con menos náuseas y vómitos. Por tanto, se prefiere el régimen de levonorgestrel solo

al régimen combinado de estrógenos y progestágeno (43).

Debe tenerse en cuenta que, si se experimentan vómitos durante las 2 horas posteriores a la toma del medicamento, se debe administrar una nueva dosis para garantizar su efectividad (46).

El peso corporal influye en la eficacia de la anticoncepción oral de emergencia. La anticoncepción de emergencia con levonorgestrel puede ser menos eficaz en mujeres con sobrepeso (índice de masa corporal de 25 a 29,9 kg/m²) u obesas (IMC de 30 kg/m² o más). Además, algunas investigaciones sugieren que el acetato de ulipristal tiene menor efectividad entre mujeres obesas. La eficacia del DIU de cobre no se ve afectada por el peso corporal. Por lo tanto, se debe considerar el uso de un DIU de cobre como alternativa a la anticoncepción oral de emergencia en mujeres obesas. Sin embargo, la anticoncepción oral de emergencia no debe negarse a las mujeres con sobrepeso u obesidad porque hasta la fecha ninguna investigación ha tenido el poder suficiente para evaluar un umbral de peso en el que sería ineficaz (3).

Niveles de evidencia y grados de recomendación para la anticoncepción hormonal de emergencia:

- ✓ Las píldoras de AE-LNG y las de AUP son preferibles a las combinadas porque provocan menos náuseas y vómitos. No se recomienda el uso habitual de antieméticos antes de tomar las PAE. Nivel de evidencia moderada a baja (47).
- ✓ Existe evidencia limitada que sugiere que las mujeres obesas con un IMC ≥ 30 kg/m² experimentan un mayor riesgo de embarazo después del uso de LNG O Acetato de ulipristal en comparación con mujeres con un IMC < 25 kg/m². Nivel de evidencia muy bajo.

Conclusiones

- ✓ El acetato de ulipristal es más eficaz que el régimen de levonorgestrel solo y mantiene su eficacia hasta por cinco días.
- ✓ El régimen de levonorgestrel solo como anticoncepción de emergencia es más eficaz que el régimen hormonal combinado y se asocia con menos náuseas y vómitos.
- ✓ El tratamiento con anticoncepción de emergencia debe iniciarse lo antes posible después de una relación sexual sin protección o con protección inadecuada para maximizar la eficacia, máximo hasta los 5 días.
- ✓ El peso corporal influye en la eficacia de la anticoncepción hormonal oral de emergencia.
- ✓ Es importante asesorar a las pacientes sobre el uso apropiado de la anticoncepción de emergencia como una intervención episódica en lugar de un método eficaz a largo plazo.
- ✓ Se debe proporcionar información sobre métodos anticonceptivos eficaces a largo plazo siempre que una mujer solicite anticoncepción de emergencia, y se debe considerar el uso del DIU de cobre, que es muy eficaz como anticonceptivo de emergencia y como anticonceptivo continuo. Se debe fomentar el uso de métodos reversibles de acción prolongada y altamente eficaces.

Anticoncepción posterior a evento obstétrico

Se denomina anticoncepción posevento obstétrico a la anticoncepción temporal o permanente, que se realiza después de un parto (vaginal o por cesárea) o de un aborto, preferiblemente dentro de las 48 horas antes del alta hospitalaria. Esta medida permite a la mujer posponer un nuevo embarazo o finalizar definitivamente su vida reproductiva usando un método moderno, bien sea temporal o permanente (46).

Es importante que, desde la etapa prenatal, los prestadores de servicios de salud brinden orientación y consejería para que la mujer (y su pareja) puedan elegir un método anticonceptivo antes del alta hospitalaria o en la primera consulta puerperal (47).

Brindar una oportunidad para que toda mujer, previa información y consentimiento informado pueda acceder a anticoncepción efectiva y de esta manera se promuevan intervalos intergenésicos saludables que permitan incidir en la reducción de la mortalidad materna al prevenir el embarazo no planificado (47).

10. ¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES RECOMENDADOS POSTERIOR A EVENTO OBSTÉTRICO? (48)

- ✓ SIU liberador de hormonas
- ✓ Implantes subdérmicos
- ✓ Inyección trimestral de solo progestágeno

1. Sistema intrauterino con levonorgestrel (SIU-LNG)

1.1 Mujeres en el puerperio (con y sin lactancia materna, incluido el parto por cesárea):

- ✓ Se coloca en un lapso comprendido entre 10 minutos después de la expulsión de la placenta hasta 48 horas después del parto. Si el parto es por cesárea, el SIU-LNG puede insertarse después de la expulsión de la placenta, antes de cerrar el útero.
- ✓ De 48 horas a menos de cuatro semanas de puerperio: el uso del SIU-LNG, generalmente, no se recomienda (CME, categoría 3) (3).

1.2. Cuatro o más semanas de puerperio y con amenorrea:

- ✓ Mujeres que están amamantando: puede insertarse un SIU-LNG si se tiene la certeza razonable de

que la mujer no está embarazada. No hace falta ninguna forma adicional de anticoncepción.

- ✓ Mujeres que no están amamantando: puede insertarse un SIU-LNG si puede determinarse que la mujer no está embarazada. No es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.

1.3. Cuatro o más semanas de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales:

- ✓ Puede insertarse un SIU-LNG tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.
- ✓ No se les debe insertar un SIU-LNG a las mujeres que tienen algún grado de infección puerperal hasta después de tres meses de concluido el proceso infeccioso.

2. Anticonceptivos solo progestágenos (49)

2.1. Implantes

2.1.1. Puerperio con lactancia materna:

- ✓ Menos de seis semanas de puerperio: por lo general, puede colocarse un implante (CME, categoría 2) (3)
- ✓ De seis semanas a seis meses de puerperio y con amenorrea: puede insertarse un implante. Si la mujer está amamantando exclusiva, no es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.
- ✓ Más de seis semanas de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede insertarse el implante tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.1.2. Puerperio sin lactancia materna

- ✓ Menos de 21 días de puerperio: puede insertarse un implante (CME, categoría 1). No es necesario

proporcionar protección anticonceptiva adicional. Es muy poco probable que una mujer ovule y esté en riesgo de embarazo durante los primeros 21 días del puerperio.

- ✓ Veintiún días o más de puerperio y sin retorno de los ciclos menstruales: puede colocarse un implante si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o tendrá que usar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes siete días.
- ✓ En caso de retorno de los ciclos menstruales: puede insertarse un implante tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.2. Inyectables

2.2.1. Puerperio con lactancia materna

- ✓ Menos de seis semanas de puerperio y principalmente amamantando: el uso de anticoncepción inyectable solo progestágenos (AISP) generalmente, no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no resulten aceptables (CME, categoría 3) (3).
- ✓ De seis semanas a seis meses de puerperio y con amenorrea: puede administrarse la primera inyección de AISP. Si la mujer está amamantando exclusiva o casi totalmente, no es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.
- ✓ Más de seis semanas de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.2.2. Puerperio sin lactancia materna

- ✓ Menos de 21 días de puerperio: puede administrarse la primera inyección de AISP. No es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.

Es muy poco probable que una mujer ovule y esté en riesgo de embarazo durante los primeros 21 días del puerperio.

- ✓ Veintiún días o más de puerperio y sin retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o tendrá que usar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes siete días.
- ✓ En caso de retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.3. Anticonceptivos orales con solo progestágeno

2.3.1. Puerperio con lactancia materna

- ✓ Menos de seis semanas de puerperio: por lo general, puede iniciarse el uso de anticonceptivos orales con solo progestágeno (AOSP) (CME, categoría 2) (3). Si la mujer está amamantando exclusiva, no es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.
- ✓ De seis semanas a seis meses de puerperio y con amenorrea: puede iniciarse el uso de AOSP. Si la mujer está amamantando total o casi totalmente, no es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.
- ✓ Más de seis semanas de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de AOSP tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales (CME, categoría 1) (3).

2.3.2. Puerperio sin lactancia materna

- ✓ Menos de 21 días de puerperio: puede iniciarse el uso de AOSP. No es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional. Es muy poco

probable que una mujer ovule y esté en riesgo de embarazo durante los primeros 21 días del puerperio.

- ✓ Veintiún días o más de puerperio y sin retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de AOSP si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada.
- ✓ Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o tendrá que usar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes dos días.
- ✓ En caso de retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de AOPS tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.4. Anticonceptivos combinados

2.4.1. Orales, parche, anillo (16, 42 - 46).

2.4.1.1. Puerperio con lactancia materna

- ✓ Menos de seis semanas de puerperio y principalmente amamantando: la mujer no debe usar anticonceptivos combinados en ninguna de sus formas de administración (CME, categoría 4) (3).
- ✓ De seis semanas a seis meses de puerperio y principalmente amamantando: el uso de anticonceptivos combinados, generalmente, no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no resulten aceptables (CME, categoría 3) (3).
- ✓ Más de seis meses de puerperio y con amenorrea: puede iniciarse el uso de anticonceptivos combinados, tal como se recomienda para otras mujeres que tienen amenorrea.
- ✓ Más de seis meses de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de anticonceptivos combinados tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.4.1.2. Puerperio sin lactancia materna

- ✓ Menos de 21 días de puerperio: el uso de anticonceptivos combinados, generalmente, no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no resulten aceptables (CME, categoría 3). Es muy poco probable que una mujer ovule y esté en riesgo de embarazo durante los primeros 21 días del puerperio.
- ✓ Veintiún días o más de puerperio: en el caso de mujeres que no presenten otros factores de riesgo de tromboembolia venosa, por lo general, puede iniciarse el uso de anticonceptivos combinados (CME, categoría 2) (3).
- ✓ Mujeres que reúnen los requisitos médicos y sin retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de anticonceptivos combinados de inmediato si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o tendrá que usar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes siete días.
- ✓ Mujeres que reúnen los requisitos médicos y con retorno de los ciclos menstruales: puede iniciarse el uso de anticonceptivos combinados tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.4.2. Anticonceptivos inyectables combinados (AIC)

2.4.2.1. Puerperio con lactancia materna

- ✓ Menos de seis semanas de puerperio y principalmente amamantando: no se deben usar AIC (CME, categoría 4) (3).
- ✓ De seis semanas a seis meses de puerperio y principalmente amamantando: el uso de AICs, generalmente, no se recomienda (CME, categoría 3) a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no resulten aceptables.

- ✓ Más de seis meses de puerperio y con amenorrea: puede administrarse la primera inyección de AIC tal como se recomienda para otras mujeres que tienen amenorrea.
- ✓ Más de seis meses de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección de AIC tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

2.4.2.2. Puerperio sin lactancia materna

- ✓ Menos de 21 días de puerperio: el uso de AIC, generalmente, no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no resulten aceptables.
- ✓ Veintiún días o más de puerperio y sin retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección de AIC de inmediato si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o tendrá que usar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes siete días.
- ✓ Veintiún días o más de puerperio y con retorno de los ciclos menstruales: puede administrarse la primera inyección de AIC tal como se recomienda para otras mujeres que tienen ciclos menstruales.

Anticoncepción posaborto

La necesidad no satisfecha de planificación familiar es una causa principal del aborto inducido. Las mujeres pueden quedar embarazadas casi inmediatamente después de un aborto. A menudo la ovulación ocurre a las dos semanas tras un aborto del primer trimestre y a las cuatro luego de un aborto del segundo trimestre. Es por ello que debe ofrecerse consejería en métodos anticonceptivos dentro de la estrategia de atención posaborto (3, 42, 47, 50).

1. Dispositivo intrauterino (51, 52)

- ✓ Puede insertarse un dispositivo intrauterino (DIU) con cobre o con levonorgestrel inmediatamente después de un aborto del primer o segundo trimestre.
- ✓ No debe insertarse un DIU de ningún tipo inmediatamente después de un aborto séptico (CME, categoría 4).

2. Anticonceptivos solo progestinas: los anticonceptivos de solo progestágenos por cualquiera de sus vías de administración (implante, inyectables, u orales) pueden iniciarse inmediatamente después del aborto. No es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.

3. Anticonceptivos combinados: los anticonceptivos combinados (oral, parche, anillo e inyectable) pueden iniciarse de inmediato después del aborto. No es necesario proporcionar protección anticonceptiva adicional.

Conclusiones

- ✓ Los prestadores de servicios médicos en salud sexual y reproductiva principalmente de mujeres deben ser orientadores con conocimientos, basados en la mejor evidencia científica disponible, que faciliten la implementación exitosa de la estrategia anticoncepción posterior a evento obstétrico en todos los niveles de atención del país.
- ✓ Se debe facilitar la adopción de conceptos orientados a mejorar y aumentar los medios de atención que permitan implementar la estrategia de anticoncepción posterior a evento obstétrico en todas las jurisdicciones del país.
- ✓ Se deben establecer recomendaciones para que la consejería en salud sexual y reproductiva sea oportuna, con perspectiva de derechos y

enfoque de género, basada en las necesidades y preferencias de cada persona, contemplando la interculturalidad, respetando y favoreciendo el ejercicio de su autonomía.

REFERENCIAS

1. Lima S. Anticoncepción en la adolescencia. Rev SUGIA [Internet]. 2019 [consultado 20 de julio de 2023]; 8 (1):7-10. Disponible en: https://sugia.com.uy/wp-content/uploads/2018/09/Revista_Sugia_4_baja.pdf
2. Ley Orgánica Para la Protección de Niños, Niñas y Adolescentes [Internet]. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República Bolivariana de Venezuela 5859 (10 de diciembre de 2007) [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/IDjWLD>
3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 2015 [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf.
4. Oyarzún P. Consejería en anticoncepción; cómo indicar un método anticonceptivo a una adolescente. En: Apablaza S y Oyarzún P, editoras. Ginecología Infanto-Juvenil. Temas contingentes. Santiago de Chile: Tangram Ediciones; 2020. p. 213-224
5. ACOG Committee Opinion No. 735: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet Gynecol. 2018;131(5):e130-e139. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002632.
6. Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. Pediatrics. 2014;134(4):e1244-56. DOI: 10.1542/peds.2014-2299.
7. Comité de Opinión sobre Métodos Anticonceptivos Reversibles de Larga Duración (LARCS). AMAdA [Internet]. 2018 [consultado 28 de julio de 2023]; 14(2). Disponible en: https://amada.org.ar/images/PDF_N2_2018.pdf
8. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):115.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.017.
9. Lira-Plascencia J, Marín-Cantú VA, Bahamondes L, Martín OR, Kosoy GJ. Anticoncepción intrauterina en nulíparas: de las percepciones a las evidencias. Estudio comparativo entre médicos latinoamericanos. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2016 [consultado 28 de julio de 2023];84 (7): 403-412. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73100>
10. Rivera-Téllez G, Viveros-Gómez M, Ávila González PV, Miguel DR, Vélez MG. Efectos secundarios del implante subdérmico Implanon, como método anticonceptivo. Rev Sanid Milit Mex [Internet]. 2010 [consultado 22 de julio de 2023];64(6):266-271. Disponible en: <https://silo.tips/download/efectos-secundarios-del-implante-subdermico-implanon-como-metodo-anticonceptivo>
11. Toro J, González F, Mendoza A, Pérez M, Pérez R, Rosales P, *et al.* Situaciones especiales en obstetricia y ginecología. En: Bajares M, Pizzi R editoras. Consenso: anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 20 de julio de 2023]. p. 41-52. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
12. Teal SB, Romer SE, Goldthwaite LM, Peters MG, Kaplan DW, Sheeder J. Insertion characteristics of intrauterine devices in adolescents and young women: success, ancillary measures, and complications. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):515.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.049.
13. Intrauterine Contraception. En: US Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use, 2016 [Internet]. Atlanta: Centro para el control y prevención de enfermedades; 2016 [consultado 10 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/spr/index.html>
14. Lopez LM, Bernholc A, Zeng Y, Allen RH, Bartz D, O'Brien PA, Hubacher D. Interventions for pain with intrauterine device insertion. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 29;2015(7):CD007373. DOI: 10.1002/14651858.CD007373.pub3.
15. Meirik O, Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. Obstet Gynecol. 2001;97(4):539-47. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01220-5.
16. Family Planning: A Global Handbook for Providers [Internet]. Ginebra y Baltimore: World

- Health Organization Department of Sexual and Reproductive Health and Research (WHO/SRH)/ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/ Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS; 2022 [consultado 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9780999203705>
17. Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ*. 1994;308(6923):247-8. DOI: 10.1136/bmj.308.6923.247.
 18. Isley MM, Kaunitz AM. Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(2):93-106. DOI: 10.1007/s11154-011-9180-6.
 19. Committee Opinion No 707: Access to Emergency Contraception. *Obstet Gynecol*. 2017 (reaffirmed 2019);130(1):e48-e52. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002162.
 20. Menopausia [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2022 [consultado 22 de septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
 21. Sosa L, Corrales F, Díaz Karen. Síndrome climatérico [Internet]. Ciudad de Panamá: Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología; 2022 [consultado 25 de septiembre 2023]. Disponible en: https://flasog.org/wp-content/uploads/2022/02/Sindrome-Climaterico_compressed.pdf
 22. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Resumen ejecutivo [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2015 [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-15.07>
 23. Asociación Colombiana de Menopausia. Anticoncepción hormonal en la perimenopausia. *Rev Col Menop* [Internet]. 2021 [consultado 28 de julio de 2023]; 27(3):73-77. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/menopausia/vm-273/anticoncepcion-perimenopausia/>
 24. Parra Ribes I. Protocolos SEGO/SEC. Anticoncepción en la perimenopausia [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; s/f [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://hosting.sec.es/descargas/PS_Anticoncepcion_en_la_perimenopausia.pdf
 25. Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. *Climacteric*. 2019;22(1):44-50. DOI: 10.1080/13697137.2018.1540566.
 26. Linton A, Golobof A, Shulman LP. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric*. 2016;19(6):526-534. DOI: 10.1080/13697137.2016.1225033.
 27. Bateson D, McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2017 [consultado 20 de julio de 2023];46(6):372-377. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/june/perimenopausal-contraception-a-practice-based-approach/>
 28. Cho MK. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. *Chonnam Med J*. 2018;54(3):153-158. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.3.153.
 29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90806-5.
 30. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(6):903-15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.05.006.
 31. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, *et al*. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32. DOI: 10.1056/NEJMoa013202.
 32. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, *et al*. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*. 2012;85(4):342-50. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.08.007.
 33. Mendoza N, Soto E, Sánchez-Borrego R. Do women aged over 40 need different counseling on combined hormonal contraception? *Maturitas*. 2016;87:79-83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.02.008.
 34. Blümel, J, Vallejo M. Anticoncepción en la premenopausia. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(Supl 1): S109-S120. DOI: 10.24245/gom.v88iSupl1.3846
 35. Voedisch AJ, Ariel D. Perimenopausal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(6):399-407. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000667.
 36. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013;41(3):548-58. DOI: 10.1177/0300060513479865.

37. Wildemeersch D. Why perimenopausal women should consider to use a levonorgestrel intrauterine system. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(8):659-661. DOI: 10.3109/09513590.2016.1153056.
38. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception.* 2011;83(3):202-10. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.08.001.
39. Phaliwong P, Taneepanichskul S. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J Med Assoc Thai [Internet].* 2004 [consultado 28 de julio de 2023];87 Suppl 3:S64-8. Disponible en: https://medassocthai.org/journal/files/Vol87_No3_64.pdf
40. Peña MT. Boletín práctico sobre métodos anticonceptivos reversibles de larga duración: implantes y anticoncepción intrauterina. *Amada [Internet].* 2018 [consultado 28 de julio de 2023];14(1):43-51. Disponible en: https://www.amada.org.ar/images/PDF_N1_2018.pdf
41. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, *et al.* Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD008815. DOI: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.
42. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, *et al.* Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception.* 2011;84(4):363-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.02.009.
43. Salcedo J, Cleland K, Bartz D, Thompson I. Society of Family Planning Clinical Recommendation: Emergency contraception. *Contraception.* 2023;121:109958. DOI: 10.1016/j.contraception.2023.109958.
44. Mazer-Amirshahi M, Ye P. Emergency contraception in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2023;63:102-105. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.10.034.
45. Endler M, Li R, Gemzell Danielsson K. Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: A review. *Contraception.* 2022;109:8-18. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.01.006.
46. Ulipristal acetate for emergency contraception. *Aust Prescr.* 2016;39(6):228-229. DOI: 10.18773/austprescr.2016.082.
47. Anticoncepción de urgencia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado 23 de septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
48. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Tercera edición; 2018 [consultado 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789241565400>
49. Orrigo AB, Messina A. Guía AIPEO-Anticoncepción Inmediata Posevento Obstétrico: guía orientada a integrantes de los equipos de salud para implementar la estrategia AIPEO en los centros de salud [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva; 2021 [consultado el 28 de octubre de 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/Guia_AIPEO_Anticoncepcion%20inmediata_pos_evento_obstetrico.pdf.
50. McAllister A, Christensen T, Dixit E, Chesnokova A, Sonalkar S. Achieving Equity in Postpartum Contraception Access. *Clin Obstet Gynecol.* 2023;66(1):63-72. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000745.
51. Ohannessian A, Jamin C. Contraception après interruption volontaire de grossesse [Post-abortion contraception]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1568-1576. French. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.017.
52. Sothornwit J, Kaewrudee S, Lumbiganon P, Pattanittum P, Averbach SH. Immediate versus delayed postpartum insertion of contraceptive implant and IUD for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;10(10):CD011913. DOI: 10.1002/14651858.CD011913.pub3.

CAPÍTULO 5

Situaciones especiales en medicina interna

 *Dra. Indira Centeno*,  *Dra. Paula Cortiñas*.

Enfermedad cardiovascular

1. ¿HAY ALGÚN RIESGO DE DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CON EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (AH)?

El uso de anticoncepción hormonal combinada (AHC) tiene un riesgo de trombosis arterial 1,6 mayor que las no usuarias (Nivel de evidencia bajo) (1-3).

El uso de AHC aumenta el riesgo de isquemia miocárdica si coexiste con otros factores de riesgo como hábito tabáquico, edad mayor de 35 años, diabetes mellitus e hipertensión arterial (Nivel de evidencia moderado) (1, 4).

El uso de anticonceptivos orales de solo progestágeno (AOSP) no está asociado con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular e hipertensión arterial (Nivel de evidencia moderado), sin embargo, hay evidencia limitada donde se asocia el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito

(AMPD) con aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y el sistema liberador de levonorgestrel (SIU- LNG) con una disminución del riesgo de TEV (Nivel de evidencia bajo) (2, 5).

El uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) se asocia a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), aunque este es un evento raro en mujeres en edad reproductiva. El riesgo está asociado de manera proporcional a la dosis de etinilestradiol (EE), mayor en dosis mayores de 50 µg, pero no hay variación entre las diferentes progestinas (Nivel de evidencia bajo) (1, 3, 4).

El uso de AOC puede causar hipertensión arterial hasta en 2 % de las pacientes, dependiendo de la dosis de EE (Nivel de evidencia bajo) (3, 6).

2. ¿ES SEGURO EL USO DE AH EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, ACV O TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA?

No debe utilizarse AHC en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, ACV o trombosis arterial periférica, únicamente píldoras con solo progestágenos, implantes subdérmicos de etonorgestrel y SIU-LNG. No se recomienda el uso de AMPD porque induce un estado de hipoestrogenismo que a la larga altera la función vascular y aumenta los niveles de colesterol LDL (Nivel de evidencia moderado) (4).

Correo de correspondencia: indiramaria@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Centeno I, Cortiñas P. Situaciones especiales en medicina interna. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):84-96. DOI 10.51288/0084S105

3. ¿ES SEGURO EL USO DE AH EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

El uso de AHC (orales o parenterales) se debe evitar en mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial, específicamente los que tengan etinilestradiol, debido a la estimulación por parte del componente estrogénico del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que da lugar a un aumento de las cifras tensionales y del riesgo de trombosis arterial (Nivel de evidencia alto) (4, 6).

En mujeres menores de 35 años con cifras tensionales estables, que no toleren los anticonceptivos de progestágenos solos, se puede indicar AHC con un estricto control de las cifras tensionales (Nivel de evidencia bajo) (6).

El uso de anticonceptivos con progestágenos solos es seguro en pacientes con hipertensión arterial, salvo el AMPD, que tiene un mayor riesgo de aumentar las cifras tensionales (Nivel de evidencia moderado) (4, 6).

Enfermedades hematológicas

1. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEMORRÁGICOS?

La AH es la terapia de primera línea para las pacientes con trastornos hemorrágicos que deseen preservar su fertilidad (Nivel de evidencia bajo; grado recomendación alto). Los AOC previenen la ovulación por lo que reducen el riesgo de desarrollar un cuerpo lúteo hemorrágico y además disminuyen el sangrado menstrual y por ende la incidencia de anemia (Nivel de evidencia moderado). El SIU-LNG también es efectivo para el control del sangrado (Nivel de evidencia moderado; grado recomendación alto) (7).

2. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN ANEMIA DREPANOCÍTICA?

El uso de AH en pacientes con anemia drepanocítica no aumenta la frecuencia ni la gravedad de las crisis y no está asociado con un aumento de los eventos adversos. El uso de anticoncepción con progestágenos solos tampoco aumenta las crisis y otros eventos adversos, y pareciera disminuir el riesgo de episodios de dolor, específicamente el AMPD, aunque no hay suficiente evidencia para recomendarlos antes que otras opciones anticonceptivas (Nivel de evidencia bajo) (8). El uso de AHC no pareciera aumentar el riesgo de TEV en mujeres con drepanocitosis en comparación con mujeres sin esta condición (Nivel de evidencia bajo) (9, 10). La decisión final debe ser tomada usando los criterios de elegibilidad de la OMS según cada paciente, ya que las mujeres con esta condición presentan generalmente comorbilidades que pudieran contraindicar el uso de hormonas.

3. ¿HAY RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA CON EL USO DE AH?

El TEV, que incluye la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar y la trombosis del seno venoso cerebral, es el tercer trastorno cardiovascular más común después del infarto miocárdico (IM) y el ACV. El riesgo de TEV en mujeres en edad reproductiva aumenta con la edad. En mujeres no usuarias de AH es de 4 – 5 / 10 mil mujeres / año y en las usuarias de AOC es de 8 – 9 / 10 mil mujeres / año. El riesgo de TEV durante el embarazo alcanza 29 / 10 mil mujeres / año (Nivel de evidencia alto) (2).

El componente estrogénico modifica los siguientes parámetros hemostáticos:

- ✓ Incrementa la producción hepática de globulinas séricas involucradas en la coagulación (Factor VII, factor X y fibrinógeno).

- ✓ Altera el sistema fibrinolítico incrementando el plasminógeno, disminuyendo el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), aumentando el inhibidor fibrinolítico activado por la trombina.
- ✓ Induce la resistencia adquirida de la proteína C activada (PCA).

Todo esto se traduce en una acción procoagulante con una hiperactividad trombínica y una disminución de la respuesta anticoagulante a la PCA (11).

Factores de riesgo para TEV en usuarias de AHC (12, 13):

- ✓ Fumadora, > 35 años de edad
- ✓ < 21 días de parto
- ✓ 21-42 días después del parto con otros factores de riesgo (> 35 años de edad, TEV previo, trombofilia, inmovilización, transfusión durante el parto, cardiomiopatía, índice de masa corporal (IMC) > 30, hemorragia posparto, cesárea, preeclampsia o fumadora).
- ✓ Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- ✓ Historia de TEV o embolismo pulmonar.
- ✓ Trombofilia hereditaria (síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos).
- ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal con enfermedad activa, cirugía, inmovilización, uso de corticoesteroides, deficiencia de vitaminas, depleción de líquidos.
- ✓ Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolipídicos positivos.
- ✓ Antecedente de trombosis venosa superficial o profunda.

4. ¿EL RIESGO ASOCIADO A TEV EN USUARIAS DE AHC ES IGUAL SI ES VÍA ORAL O PARENTERAL?

El riesgo de TEV asociado con AHC parenteral (parches, inyecciones y anillos), parece ser similar al de los AOC; esto debido al metabolismo de etinilestradiol, que requiere varios pasos hepáticos para su metabolización, por lo que su efecto estimulante sobre los factores de coagulación persiste a pesar de la vía parenteral. Por lo cual, la contraindicación al uso de AOC aplica de la misma manera para la vía parenteral (14).

5. ¿LA DOSIS ESTROGÉNICA TIENE IMPACTO EN EL INCREMENTO DE TEV?

Las reducciones en la dosis de EE de 50 mcg o menos se asocian con una reducción del riesgo de TEV (Nivel de evidencia alto) (14). Sin embargo, no hay pruebas sólidas de que una dosis de 20 microgramos o menos de EE reduzca aún más el riesgo de TEV; así como en cuanto a los diferentes tipos de estrógenos (15).

Durante los primeros 3 meses de uso del AHC el riesgo está incrementado; encontrándose una disminución de la presentación del TEV con los años de uso (Nivel de evidencia bajo) (16).

6. ¿EL TIPO DE PROGESTINA DE LOS AHC TIENE IMPACTO EN EL RIESGO DE TEV?

El riesgo de TEV asociado con AHC con progestinas de última generación (desogestrel, drospirenona y etonogestrel) es similar a los formulados con progestinas de primeras generaciones (levonogestrel y noretindrona) (Nivel de evidencia alto) (17, 18). No se ha encontrado un incremento del riesgo de TEV con el uso de anticonceptivos orales de solo progestinas,

implantes o SIU -LNG (Nivel de evidencia alto; grado de recomendación alto). Sin embargo, la evidencia es limitada para los inyectables con AMPD (19).

Enfermedades neurológicas: cefaleas

La Sociedad Internacional de Cefaleas clasifica a las cefaleas en primarias (migraña con o sin aura, cefalea tensional y cefalea en racimo) y secundarias, destacando en este grupo por su relación con las hormonas sexuales: la cefalea por supresión estrogénica y la cefalea inducida por hormonas exógenas. La cefalea tensional, clasificada a su vez en episódica y crónica recurrente, constituye el 90 % de todas las cefaleas; y se debe a una contractura de los paquetes musculares pericraneales. Por tratarse de un trastorno muscular, en este tipo de cefalea, no hay ningún riesgo de incremento de eventos trombóticos, por tanto, no hay ninguna contraindicación para el uso de los AH; tampoco se observa un incremento de las crisis de cefalea con el uso de los mismos (20).

1. ¿HAY ALGÚN RIESGO DE DESARROLLO DE CEFALÉAS CON EL USO DE AH?

El uso de anticonceptivos hormonales aumenta la incidencia de cefaleas, el riesgo se incrementa con la edad, no depende del tipo de progestina, generalmente mejora o desaparece con el tiempo, por lo que se recomienda esperar hasta 3 ciclos para ver si mejora o desaparece. La cefalea generalmente se produce en el periodo libre de hormonas, por lo que disminuir el tiempo sin hormonas o agregar estrógeno evita la cefalea (Nivel de evidencia alto) (21).

2. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN LA MIGRAÑA SIN AURA?

En las pacientes que tienen migraña pudiera haber un aumento no significativo del riesgo de ACV con el uso

de AH en comparación con las pacientes que no usaron anticonceptivos hormonales (Nivel de evidencia bajo; grado de recomendación alto) (22).

3. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN LA MIGRAÑA CON AURA?

Hay un aumento del riesgo de ACV en mujeres que padecen migraña con aura que usan AHC. Sin embargo, la asociación no está clara con los estrógenos de baja dosis (35 µg o menos) (Nivel de evidencia bajo). Es difícil desligar el riesgo vascular de la migraña con aura de potenciales mediadores como trombofilia, disección arterial y alteraciones sutiles de la función arterial. Hay una asociación entre migraña con aura e hipercoagulabilidad. El riesgo aumenta si se asocia tabaquismo y AH combinada (Nivel de evidencia moderado). Se recomienda la menor dosis posible de estrógeno y tener cuidado e individualizar según la paciente. El uso de anticoncepción de solo progestágeno no reviste ningún riesgo en mujeres que padecen migraña con aura (Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación alto) (23, 24). El uso de desogestrel pudiera relacionarse con una disminución modesta de las frecuencia y duración de las migrañas (Nivel de evidencia muy bajo), otras progestinas pudieran tener el mismo efecto, aunque no han sido evaluadas (25).

Enfermedades neurológicas: epilepsia

1. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN LA EPILEPSIA?

Los estrógenos son proconvulsivantes a través de la vía excitatoria del receptor glutamato y los progestágenos son anticonvulsivantes ya que tienen un efecto inhibitorio potenciando la conducción de cloruro en la membrana neuronal mediado por el ácido gammaaminobutírico (GABA) (26).

Los anticonceptivos hormonales, tanto el componente estrogénico como la progestina, pueden reducir los niveles plasmáticos de algunos medicamentos anticonvulsivantes y aumentar el riesgo de convulsiones. La lamotrigina, que es metabolizada por glucuronidación, disminuye su concentración plasmática hasta un 50 % por la inducción de su metabolismo por los anticonceptivos combinados, específicamente el componente estrogénico. Lo mismo sucede con el ácido valproico (26 - 28).

Igualmente, algunos medicamentos anticonvulsivantes pueden acelerar el metabolismo del componente estrogénico y progestinas de los anticonceptivos hormonales y dar lugar a falla del medicamento como embarazos no deseados y teratogenicidad del feto. Los fármacos inductores de la P450 son: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, felbamato, primidona, rufinamida, lacosamida y topiramato (dosis por encima de 200 mg/día) (26, 27, 29).

Los anticonceptivos hormonales que no afectan el metabolismo de los fármacos anticonvulsivantes y no sufren aceleramiento de su metabolismo son AMPD, implantes de levonorgestrel o etonorgestrel y el SIU-LNG, por lo tanto, son seguros en pacientes con epilepsia en tratamiento con anticonvulsivantes inductores de la P450 (Nivel de evidencia bajo; grado de recomendación alto) (26, 27).

En pacientes bajo tratamiento con lamotrigina, el uso de anticoncepción con solo progestágenos, por vía oral o parenteral, es segura (Nivel de evidencia moderado) (30).

El uso de AH combinada en pacientes tomando gabapentina, clonazepam, diazepam, lorazepam, levetiracetam, zonisamida, etosuximida, brivaracetam, topiramato en dosis bajas o tiagabina, es seguro porque estos anticonvulsivantes no afectan los niveles séricos de las hormonas (Nivel de evidencia moderado) (27, 30 - 32).

Otras enfermedades neurológicas: esclerosis múltiple

1. ¿HAY ALGÚN RIESGO DE DESARROLLAR ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON EL USO DE AH?

La AOC no aumenta el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (Nivel de evidencia moderado) (33)

2. ¿ES SEGURO EL USO DE LA AH EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

El uso de AOC en pacientes con esclerosis múltiple no empeora el curso clínico de la enfermedad (Nivel de evidencia bajo) (34, 35).

Patología tiroidea

Los anticonceptivos hormonales a través del componente estrogénico favorecen el aumento de la producción de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), lo cual conlleva a un aumento de los niveles totales de triyodotirononina (T3) y tiroxina (T4) (36).

1. ¿EL USO DE LA AH COMBINADA ALTERA LA FUNCIÓN TIROIDEA?

El uso de etinilestradiol incrementa la concentración de TBG en aproximadamente 30 % - 50 % y de T4 total en 20 % - 35 %, sin embargo, el uso de AOC, independientemente del tipo de progestina, no altera la función tiroidea (Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación alto) (37, 38).

2. ¿EL USO DE LEVOTIROXINA AFECTA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS AOC?

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado cómo la hormona tiroidea al unirse a su receptor induce una facilitación transcripcional de los genes de receptores

de estrógenos. Sin embargo, no se ha demostrado una baja eficacia del anticonceptivo en pacientes usuarias de levotiroxina (Nivel de evidencia bajo; grado de recomendación alto) (39).

El uso monitoreado de TSH ultrasensible en las tiropatías es una excelente herramienta para el control adecuado de la función tiroidea y permite garantizar la eficacia y seguridad de la AH (40).

3. ¿EL USO DE AH PUEDE INCREMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER DE TIROIDES?

El cáncer de tiroides tiene una incidencia de 3:1 mujeres: hombre. Por lo cual, ciertos factores reproductivos, entre ellos el uso de anticonceptivos orales, pudieran representar un posible factor de riesgo, debido a que los AOC incrementan la TSH y el estrógeno puede aumentar la proliferación y migración de células tiroideas malignas. Sin embargo, el uso de AOC a larga data está asociado a un menor riesgo de cáncer de tiroides (Nivel de evidencia alto) (41).

Hiperprolactinemia

El papel estimulador del estradiol sobre las células lactotrópicas es ampliamente conocido, existiendo un incremento de los niveles de prolactina durante la fase folicular y periovulatoria del ciclo menstrual. De igual manera, el embarazo como estado hiperestrogénico conlleva a un aumento de los niveles de prolactina, así como medicamentos que inducen a hiperestrogenemia.

1. ¿ES SEGURO EL USO DE AH EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA?

El uso de AOC no está vinculados con la progresión de los microadenomas secretores de prolactina (42 - 44). La seguridad y eficacia de los AOC es considerada alta en mujeres con microprolactinoma cuyos ciclos han sido restaurados con tratamiento con agonistas dopaminérgicos (Nivel de evidencia alto) (45).

En pacientes con macroprolactinoma debe evaluarse de forma individual el uso de AOC y monitorearse estrechamente antes del inicio y cada 3 meses, así como realizar una resonancia magnética nuclear selar para evaluar el tamaño del adenoma durante el primer año, mientras se continúa la terapia con agonistas dopaminérgicos. En estos casos, es imprescindible que no se observe crecimiento tumoral con el uso de AH (Nivel de evidencia bajo) (46, 47).

Diabetes mellitus

Los anticonceptivos hormonales se relacionan con cambios en el metabolismo de los carbohidratos (baja tolerancia a la glucosa y niveles de insulina). El componente estrogénico; específicamente el EE a alta dosis (> 30 mcg) tiene un alto impacto en el metabolismo hepático y alteraciones metabólicas al compararlo con bajas y ultrabajas dosis de EE, estradiol y valerato de estradiol. Por otro lado, las progestinas de primera generación: noretindrona (NET), acetato de medroxiprogesterona (AMP) y acetato de ciproterona (ACP), pueden afectar el metabolismo. Las progestinas de última generación: acetato de nomegestrol (NOMAC), drospirenona (DPN) y nesterona (NES), las cuales presentan pocos efectos adversos androgénicos, estrogénicos y glucocorticoides, no se relacionan con impacto negativo en los niveles de insulina y glicemia (48).

1. ¿ES SEGURO EL USO DE AH EN DIABETES MELLITUS TIPO 2?

En pacientes con DT2 menores de 35 años de edad, no fumadoras y sin otra comorbilidad puede usarse AOC con progestinas con efecto antiandrogénico o antimineralcorticoide; por el poco impacto de estos en el control metabólico, lipídico, presión arterial y peso corporal. En mujeres mayores de 35 años, sin evidencia de complicaciones, una opción segura es el uso de AOSP con progestinas de última generación. Sin embargo, la evidencia es

insuficiente para determinar si los AHC o los de solo progestinas difieren de los no hormonales en cuanto al control de los parámetros metabólicos y complicaciones de la diabetes (Nivel de evidencia moderado) (49).

2. ¿EL USO DE AH EN MUJERES CON DIABETES TIPO 1 ES SEGURO?

Los AOC de baja dosis, así como los implantes de levonogestrel y SIU - LNG pueden utilizarse sin impacto clínico significativo sobre el control metabólico e incluso con buen perfil sobre los parámetros lipídicos; en pacientes metabólicamente estables y sin compromiso vascular (Nivel de evidencia moderado) (49).

En pacientes con más de 20 años de diabetes o con complicaciones micro- y/o macrovascular (nefropatía, neuropatía y retinopatía) está contraindicado el uso de AHC; así como el uso de AMPD debido al impacto negativo en el perfil lipídico y mayor riesgo de aterosclerosis; por lo cual la AOSP, el SIU-LNG y los implantes subdérmicos son una alternativa (Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación alto) (50).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda de forma segura el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes portadoras de diabetes mellitus metabólicamente estables y sin repercusión vascular (48).

Enfermedades hepáticas y gastrointestinales

1. ¿EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE EL USO DE AHC Y TUMORES HEPÁTICOS?

Los tumores hepáticos (hemangiomas, carcinoma, hemangioendoteliomas epitelioides y adenomas) están

asociados con el uso de estrógenos y en particular los adenomas hepatocelulares. Sin embargo, no se reporta una relación entre el uso de anticonceptivos orales y carcinoma hepatocelular (Nivel de evidencia bajo) (51).

2. ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LA LITIASIS VESICULAR Y EL USO DE AH?

Las hormonas esteroideas incrementan la saturación de colesterol biliar y pueden alterar la función biliar. Este impacto se puede ver traducido en la prevalencia de litiasis vesicular 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres; así como el desarrollo de colelitiasis durante el embarazo.

Los AOC no producen un mayor riesgo de enfermedad calculosa vesicular (Nivel de evidencia alto) (52, 53). Al comparar diferentes progestinas: drospirenona, norgestrel, norgestimato, noretindrona, desogestrel con levonogestrel, no hay diferencias entre ellas. Sin embargo, el AMPD si se asocia con un discreto incremento en la presentación de litiasis vesicular. El anillo vaginal no ha demostrado diferencia al compararlo con la vía oral (Nivel de evidencia moderado) (53).

3. ¿SE PUEDE USAR AHC EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LITIASIS VESICULAR? (54)

En cuanto al uso de AH combinada en pacientes con enfermedad de la vesícula biliar aguda o bajo tratamiento médico, los criterios médicos de elegibilidad (CME) reportan que los riesgos teóricos o comprobados son mayores que los beneficios (categoría 3) para AHC; y para anticoncepción solo progestágenos (implantes subdérmicos, AOSP, AMPD, SIU - LNG) los beneficios son mayores que los riesgos (categoría 2) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios médicos de elegibilidad en enfermedad de la vesícula biliar (54)

Afección	DIU de cobre	SIU LNG	Implante	AMPD	AOPS	AHC
Sintomática						
Tratamiento mediante CCTT	1	2	2	2	2	2
Tratamiento médico	1	2	2	2	2	3
Actual	1	2	2	2	2	3
Asintomática	1	2	2	2	2	2

DIU: dispositivo intrauterino; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; AOSP: anticoncepción oral solo progestágeno; AHC: anticoncepción hormonal combinada; CCTT: colecistectomía.

4. ¿EL USO DE AH PUEDE AUMENTAR LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos enfermedades crónicas que afectan el tracto gastrointestinal, como son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas enfermedades son más comunes en mujeres y están asociadas con mayor riesgo de trombosis. El estrógeno puede aumentar la proliferación celular, el sistema inmune humoral, modificando la barrera colónica, adicionalmente un efecto protrombótico y cambios microvasculares e infartos multifocales gastrointestinales (55).

El uso de AOC está asociado con incremento del riesgo de EII (Nivel de evidencia moderado) (56). La asociación es mayor para la enfermedad de Crohn (57) con reversión al suspender el ACO (Nivel de evidencia bajo) (58).

5. ¿LA EFICACIA DEL USO DE AHC ES MODIFICADA EN EII?

Los AO se absorben en el intestino delgado y en mujeres con EC presentan un estado inflamatorio y lesiones intestinales, por lo que la absorción de los mismos puede estar alterada, no así en pacientes

con CU en las que las lesiones están limitadas al colon (Nivel de evidencia bajo) (58 - 60).

6. ¿ES SEGURO EL USO DE ACH EN PACIENTES CON EII?

Se plantea a la EII aguda o enfermedad extensiva como un factor de riesgo para TEV a considerar y por consiguiente el uso de los AHC califica como categoría 3 por los CME en pacientes con enfermedad Inflamatoria intestinal (Cuadro 2) (12, 54).

7. ¿EL USO DE AH COMBINADA ALTERA EL CURSO DE LA HEPATITIS?

Los virus de hepatitis A, B y C son los causantes de la hepatitis viral. Siendo la hepatitis A de expresión aguda, mientras las hepatitis B y C cursan con enfermedad crónica. Los estrógenos y progestinas son metabolizados en el hígado; los primeros actúan directamente a nivel hepático por un mecanismo mediado por receptores, a diferencia de las progestinas (61).

La AOC no afecta el curso de hepatitis aguda (Nivel de evidencia alto). El uso de AOC no afecta la tasa

Cuadro 2. Criterios médicos de elegibilidad en enfermedad inflamatoria intestinal (54)

Afección	DIU de cobre	SIU LNG	Implante	AMPD	AOPS	AHC
Enfermedad de Crohn's, colitis ulcerosa	1	1	1	2	2	2/3

DIU: dispositivo intrauterino; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; AOSP: anticoncepción oral solo progestágeno; AHC: anticoncepción hormonal combinada.

de progresión o gravedad de la fibrosis cirrótica o el riesgo de disfunción hepática en el virus de hepatitis B (Nivel de evidencia bajo). En aquellas con hepatitis C, no se demostró influencia de los anticonceptivos en la progresión hacia la fibrosis hepática o el desarrollo de carcinoma hepatocelular (62).

Los CME establecen que el uso de AHC es categoría 1 para las pacientes portadoras de hepatitis viral o con enfermedad crónica. Sin embargo, para pacientes con hepatitis aguda pasa a ser categoría 3, manteniendo categoría 1 para los de solo progestágenos (Cuadro 3) (54).

Trasplante hepático, embarazo y anticoncepción

Alrededor del 8 % de los trasplantes hepáticos ocurren en mujeres en edad reproductiva. La alta incidencia

de hipertensión arterial inducida en el embarazo, preeclampsia, parto pretérmino y crecimiento fetal restringido, así como el uso a largo plazo de terapia inmunosupresiva, los cuales son altamente teratogénicos, conlleva a evaluar en las pacientes trasplantadas las posibles opciones anticonceptivas (63).

Los AHC (AOC, parche y anillos) son generalmente seguros después del trasplante (Nivel de evidencia bajo) (64, 65).

Sin embargo, las complicaciones asociadas a los estrógenos como el TEV, el cual se encuentra incrementado en este grupo de pacientes permite considerar a la píldora solo progestina, a los inyectables de AMPD y los implantes subdérmicos (DSG o LNG) como una mejor opción (Nivel de evidencia bajo) (66).

Cuadro 3. Criterios médicos de elegibilidad en hepatitis viral (54)

Afección	DIU de cobre	SIU LNG	Implante	AMPD	AOPS	AHC
Aguda o exacerbaciones	1	1	1	1	1	3/4 2
Portador/crónica	1	1	1	1	1	1 1

DIU: dispositivo intrauterino; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; AOSP: anticoncepción oral solo progestágeno; AHC: anticoncepción hormonal combinada.

REFERENCIAS

1. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
2. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1353-60. DOI: 10.1517/14740338.2014.950654.
3. Brabaharan S, Veettil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, *et al.* Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2143730. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43730.
4. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):e81-9. DOI: 10.1590/s0066-782x2011005000022.
5. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, *et al.* Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1042-1052. DOI: 10.1177/2047487318774847.
6. Shufelt C, LeVee A. Hormonal Contraception in Women With Hypertension. *JAMA.* 2020;324(14):1451-1452. DOI: 10.1001/jama.2020.11935.
7. James AH. Diagnosis and management of women with bleeding disorders--international guidelines and consensus from an international expert panel. *Haemophilia.* 2011;17 Suppl 1:3-5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02557.x.
8. Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(2):CD006261. DOI: 10.1002/14651858.CD006261.pub2.
9. Haddad LB, Curtis KM, Legardy-Williams JK, Cwiak C, Jamieson DJ. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Contraception.* 2012;85(6):527-37. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.10.008.
10. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Canatan D, Di Maio S, Kattamis C. Current Issues and Options for Hormonal Contraception in Adolescents and Young Adult Women With Sickle Cell Disease: An Update for Health Care Professionals. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020032. DOI: 10.4084/MJHID.2020.032.
11. Bajares de Lilue M, Pizzi LaVeglia R. Editoras. *Consenso: Anticoncepción hormonal 2013.* Caracas. Editorial Ateproca; 2013.
12. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, *et al.* U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(RR-3):1-104.
13. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception.* 2006;73(2):166-78. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.08.011.
14. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991;133(1):32-7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115799.
15. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception.* 2013;87(6):706-27. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.12.011.
16. Keenan L, Kerr T, Duane M, Van Gundy K. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. *Linacre Q.* 2018;85(4):470-477. DOI: 10.1177/0024363918816683.
17. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344-54. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.12.019.
18. Raymond EG, Burke AE, Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: putting the risks into perspective. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):1039-44. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825194ca.
19. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678-700. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.014.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.

21. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):636-49. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.089.
22. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):630-640. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.016.
23. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. *Headache.* 2018;58(1):5-21. DOI: 10.1111/head.13229.
24. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard Ø, MacGregor EA, *et al.* Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(4):313-317. DOI: 10.1080/14737175.2020.1730816.
25. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, *et al.* Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2018;38(4):754-764. DOI: 10.1177/0333102417710636.
26. Haseitel MA, Hardaman CG. Anticoncepción en mujeres epilépticas [Contraception in epileptic women]. *Medicina.* 2021;81(1):62-68. DOI.org:10.3390/jpm12010088.
27. Parekh K, Kravets HD, Spiegel R. Special Considerations in the Management of Women with Epilepsy in Reproductive Years. *J Pers Med.* 2022;12(1):88. DOI: 10.3390/jpm12010088.
28. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):191-9. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02539.x.
29. Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia.* 2011;52(2):243-7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02917.x.
30. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception.* 2011;83(1):16-29. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.06.013.
31. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia.* 2002;43(7):697-702. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.57701.x.
32. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2014;55(3):e27-31. DOI: 10.1111/epi.12535.
33. Alonso A, Clark CJ. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: a review of the epidemiologic evidence. *J Neurol Sci.* 2009 Nov 15;286(1-2):73-5. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.038.
34. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK, Houtchens MK, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):612-620. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.07.013.
35. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60:100889. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100889.
36. Torre F, Calogero AE, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, La Vignera S. Effects of oral contraceptives on thyroid function and vice versa. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(9):1181-1188. DOI: 10.1007/s40618-020-01230-8.
37. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman MB. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol.* 1985;66(5):682-90.
38. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, *et al.* Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. *Contraception.* 2003;67(5):361-6. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00006-4.
39. Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev.* 2002;82(4):923-44. DOI: 10.1152/physrev.00014.2002.
40. Özcan Ö, den Elzen WPI, Hillebrand JJ, den Heijer M, van Loendersloot LL, Fischer J, *et al.* The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: a literature review. *Clin Chem Lab Med.* 2023. DOI: 10.1515/cclm-2023-0384.
41. Wu L, Zhu J. Linear reduction in thyroid cancer risk by oral contraceptive use: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2234-40. DOI: 10.1093/humrep/dev160.

42. Maheux R, Jenicek M, Cleroux R, Beaugard H, De Muylder X, Gratton NM, *et al.* Oral contraceptives and prolactinomas: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(2):134-8. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90641-x.
43. Hulting AL, Werner S, Hagenfeldt K. Oral contraceptive steroids do not promote the development or growth of prolactinomas. *Contraception.* 1983;27(1):69-73. DOI: 10.1016/0010-7824(83)90057-4.
44. 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(3):671-3. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55819-1.
45. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, *et al.* Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception.* 1998;58(2):69-73. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00069-9.
46. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(2-3):106-12. DOI: 10.1016/j.ando.2007.03.008.
47. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, *et al.* Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(3):P1-P33. DOI: 10.1530/EJE-21-0977.
48. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e128-e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003072. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):1288.
49. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3):CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub4.
50. Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. *Open Access J Contracept.* 2016;7:11-18. DOI: 10.2147/OAJC.S56348
51. Fitz JG. Oral contraceptives and benign tumors of the liver. *West J Med.* 1984;140(2):260-7.
52. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(14):e6556. DOI: 10.1097/MD.0000000000006556.
53. Khosrow-Khavar F, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Etminan M. Association between the use of hormonal contraceptives and risk of cholecystectomy in women of reproductive age. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(10):1523-1529. DOI: 10.1007/s00228-021-03137-6.
54. Summary of classification for hormonal contraceptive methods and intrauterine devices [Internet]. Atlanta: Center for Disease control and Prevention (CDC); 2023 [actualizado 27 de marzo de 2023; consultado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixk.html>
55. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, *et al.* Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(8):1153-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302362.
56. Narula N, Wong ECL, Pray C, Marshall JK, Rangarajan S, Islam S, *et al.* Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDs With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2649-2659.e16. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.11.037.
57. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1064-1070. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000915.
58. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394-400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x.
59. Gawron LM, Gawron AJ, Kasper A, Hammond C, Keefer L. Contraceptive method selection by women with inflammatory bowel diseases: a cross-sectional survey. *Contraception.* 2014;89(5):419-25. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.12.016.

60. Severijnen R, Bayat N, Bakker H, Tolboom J, Bongaerts G. Enteral drug absorption in patients with short small bowel: a review. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(14):951-62. DOI: 10.2165/00003088-200443140-00001.
61. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:287-296. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
62. Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception.* 2009;80(4):381-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.04.007.
63. Bosch A, Daniel KE. Pregnancy and contraception in the post-liver transplant patient. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023;21(6):187-190. DOI: 10.1097/CLD.000000000000059.
64. Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K, Kaminski P, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Low-dose hormonal contraception after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(5):1530-2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.063.
65. Paternoster DM, Riboni F, Bertolino M, Garofalo G, Lazzarich E, Surico N, Stratta P. The contraceptive vaginal ring in women with renal and liver transplantation: analysis of preliminary results. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1162-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.132.
66. Lew J, Sheeder J, Lazorwitz A. Etonogestrel contraceptive implant uptake and safety among solid organ transplant recipients. *Contraception.* 2021;104(5):556-560. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.06.007.

CAPÍTULO 6

Neoplasias y anticonceptivos hormonales

 **Dra. Mireya González Blanco,**  **Dr. Ricardo Blanch,**  **Dr. Alexander Mendoza.**

Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama

Desde hace mucho tiempo se ha tratado de responder de forma definitiva la interrogante de si los anticonceptivos hormonales (AH) aumentan o no el riesgo de cáncer (CA) de mama, sin embargo ha sido difícil de dilucidar esta respuesta debido a la presencia de múltiples factores que se interrelacionan, como lo son: 1. El cáncer de mama se desarrolla a edades tardías de la vida, mientras el uso de los métodos hormonales se inicia en edad reproductiva existiendo así un intervalo prolongado entre la primera o última vez del uso del anticonceptivo y el desarrollo del cáncer; 2. El uso alterno de múltiples formulaciones hormonales tanto con diferentes progestágenos y estrógenos, así como dosis diferentes y aunque el etinilestradiol es el estrógeno más usado actualmente existen preparados con estrógenos de nuevo uso en las preparaciones anticonceptivas, como el 17 beta estradiol y valerato de estradiol, cuyo riesgo aún no ha sido evaluado; 3. Variadas vías de administración: oral, transdérmica, vaginal, intramuscular, subcutánea que confieren

perfiles metabólicos diferentes; 4. Coexistencia de factores que pueden sesgar los resultados entre ellos, sobrepeso, obesidad, edad del primer embarazo a término, edad de la menarquia, edad de la menopausia, estos relacionados con el mayor tiempo de exposición de la glándula mamaria a hormonas endógenas, número de los mismos, lactancia, antecedentes familiares, mutaciones BRCA (*breast cancer gene*) 1 y 2; 5. La falta de estudios prospectivos, aleatorizados, de largo seguimiento y que consideren y unifiquen todos estos factores han hecho más difícil llegar a conclusiones con el adecuado rigor científico.

Esta revisión tiene como finalidad analizar la literatura actualizada, clasificándola según su nivel de evidencia dando así recomendaciones basadas en grados de fortaleza usando el método de GRADE; se formularán preguntas y serán respondidas según estas exigencias.

1. ¿SON LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS UN FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA?

En 1996, un análisis combinado de 54 estudios epidemiológicos encontró un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama con el uso de los anticonceptivos hormonales, más relacionado con el uso actual (RR 1,24, 95% IC 1,15-1,33) o reciente (RR 1,16, 95% IC 1,08-1,23) que con el tiempo de uso, desapareciendo este riesgo a los 10 años de su

Correo de correspondencia: mireyagonzalez@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: González Blanco M, Blanch R, Mendoza A. Neoplasias y anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):97-127. DOI 10.51288/0084S106

suspensión; esto podría suponer un efecto promotor de las hormonas exógenas sobre lesiones preexistentes y no un efecto directo de las mismas en desarrollar nuevas lesiones, siendo muy escasos, además de tener mejor pronóstico (sin metástasis a distancia ni a ganglios axilares) y con mejor diferenciación histológica. Adicionalmente en estos estudios hubo poca información sobre la diferenciación del riesgo con distintas dosis de estrógenos, lo cual es relevante en la actualidad debido a la existencia de nuevas formulaciones con dosis de estrógenos más bajas (1).

Nuevas revisiones, como el estudio Women's Care, no demostraron asociación entre cáncer de mama y el uso de anticonceptivos orales en mujeres entre 35 y 64 años, para uso actual (RR 1, IC 95 %: 0,8-1,3) y uso previo (RR 0,9, IC 95 %: 0,8-1,0). El estudio prospectivo Nurse's Health II, encontró un aumento marginal del riesgo de cáncer de mama con el uso actual de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes menores de 55 años (RR 1,33 IC 95 %: 1,03-1,73), sin embargo, el riesgo asociado con el uso previo no fue estadísticamente significativo (RR 1,12, IC 95 %: 0,95-1,33). En este estudio solo se evaluó una formulación trifásica que contenía levonorgestrel, no estudiándose preparaciones monofásicas, esto quizás podría explicar el exceso de riesgo (RR 3,05, IC 95 %: 2,0-4,66), además este estudio no separó formulaciones de píldoras de solo progestágenos de las píldoras combinadas (2, 3).

En un estudio poblacional realizado por Beaver y cols. (4), con 882 controles y 985 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre los 22 y 44 años entre 2004 y 2010, los investigadores encontraron que el uso de anticonceptivos orales combinados y el riesgo cáncer de mama no fue estadísticamente significativo comparado con las que nunca usaron este método (OR: 1,0, IC 95 %: 0,8-1,3), sin embargo las mujeres que usaron los anticonceptivos por más de 15 años si tuvieron un aumento del riesgo (OR 1,5 IC 95 %: 1,1-2,2). Este estudio fue uno de los pocos en reportar

el riesgo relacionado con dosis de etinilestradiol de 20 mcg, el cual no fue estadísticamente significativo (OR 1,0 IC 95 %: 0,7-1,8).

La evolución de los estudios de cáncer de mama en los distintos subtipos tumorales llevó a la apropiada estratificación de los datos con relación al riesgo de CA de mama y la presencia o ausencia de receptores de estrógenos (RE), el riesgo para RE negativo esta incrementado después del uso de anticonceptivos orales (AO), mientras que en los RE positivos no lo hubo. Esto fue evidenciado en el estudio de Beaver y cols. (4) en donde el riesgo de cáncer de mama en mujeres entre 20-39 años que usaron AO combinados (AOC) por al menos 5 años fue elevado para tumores RE negativos y subtipos triple negativos (RE-negativo: OR 3,5, triple negativo OR: 3,7), tanto la raza y la edad fueron equilibradas entre casos y controles (5, 6).

En otro estudio de cohorte prospectivo con 113 187 pacientes del *Nurses's Health Study II*, se evidenció que, mientras los AO actuales tuvieron un alto riesgo de cáncer de mama invasivo (*hazard ratio* 1,31, IC 95 %: 1,09-1,58), después de 5 años de suspensión, los perfiles de riesgo fueron similares en ambos grupos (5). Un estudio similar de casos y controles de mujeres diagnosticadas entre 1983 y 1992 encontró que el uso de los AO estuvo asociado a 3,1 veces más riesgo de desarrollar tumores triple negativos, pero no RE positivos o sobreexpresión de los subtipos Her2, esto estuvo relacionado más con el uso reciente y larga duración en el uso. El incremento en tumores triple negativos después del uso de AO sugiere un mecanismo diferente a la activación del RE mediada por ligando (6).

El índice de riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de AO en el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC), *Nurses Health Study II*, y en el estudio de cohorte de Beaver y cols. (4), fue menor que el riesgo de cáncer de mama después del parto (1).

En enero de 2019, Nichols y cols. (7) publicaron un análisis conjunto de 15 estudios prospectivos que confirman que, si bien el embarazo en sí puede presagiar un menor riesgo de cáncer a lo largo de la vida, esto no se observó hasta 24 años después del parto, lo que generalmente coincide con el estado posmenopáusico. Curiosamente, en comparación con las mujeres nulíparas, las que habían tenido hijos tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer que alcanzó su punto máximo 4,6 años después del parto (HR 1,80; IC 95 %: 1,63 - 1,99). Como era de esperar, este riesgo aumentó aún más en mujeres que tenían antecedentes familiares importantes de cáncer de mama (HR 3,53; IC 95 %: 2,91 - 4,29) a los 4,9 años después del parto en comparación con mujeres nulíparas sin antecedentes familiares importantes, y este riesgo no fue mitigado por la lactancia materna. El aumento del riesgo de cáncer de mama después del parto se atribuye a la proliferación de células mamarias durante el embarazo (8, 9). El microambiente inflamatorio de la mama posparto también puede facilitar la migración y la metástasis de las células cancerosas (10, 11) Dado que una de las muchas razones por las que las personas eligen usar métodos anticonceptivos incluye la prevención de embarazos no planificados, es importante considerar el riesgo de cáncer de mama tanto en quienes toman AO como en quienes están embarazadas. Estudios más antiguos concluyeron que el uso actual de AO conduce a un mayor riesgo de cáncer de mama que desaparece después de la suspensión del mismo (1). Sin embargo, no está claro si este riesgo informado se debe a una mayor incidencia o a la vigilancia regular asociada con la prescripción de anticonceptivos orales (12).

Un metaanálisis, publicado en 2021, mostró un mayor riesgo de cáncer de mama en quienes usaron AO antes de un primer embarazo a término y aquellas que usan AO durante más de cinco años. No hubo un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama entre las que alguna vez usaron y un riesgo significativamente menor entre las usuarias de AO antes de los 25 años

(12). Por último, según el reciente análisis conjunto de Nichols y cols. (7), el riesgo de cáncer de mama aumenta después del parto, alcanza su punto máximo a los cinco años y persiste hasta 24 años después del parto.

Conclusión:

- ✓ A pesar de que los datos de los estudios siguen siendo controversiales, debido a que no se consideran todos los factores de riesgo asociados, la mayoría de ellos apuntan a afirmar a que la asociación entre cáncer de mama y el uso de anticoncepción hormonal combinada es baja, y este riesgo es superado por los múltiples beneficios adicionales obtenidos. Sin embargo, aún faltan más estudios con relación a la asociación de los anticonceptivos orales combinados (AOC) con los tumores ER negativos, y triple negativo y sus mecanismos de producción.

Nivel de evidencia alto

2. ¿LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA VÍA TRANSDÉRMICA E INTRAVAGINAL AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA?

Las vías transdérmicas e intravaginales de administración hormonal evitan el metabolismo de primer paso. En comparación con las formas orales de estrógeno, las vías transdérmica e intravaginal pueden tener menores efectos sistémicos nocivos, como alteraciones del perfil lipídico y riesgo de tromboembolismo venoso, con tasas más bajas de tromboembolismo venoso reportadas en mujeres que usan métodos anticonceptivos transdérmicos (13).

Aunque no se utilizan tan ampliamente como los métodos anticonceptivos orales, el parche anticonceptivo y el anillo vaginal ofrecen

métodos anticonceptivos alternativos. El parche transdérmico administra una dosis diaria de 150 mcg de norelgestromina (el metabolito activo del norgestimato) y 20 mcg de etinilestradiol (EE2) por vía transdérmica en la circulación sistémica. Se aplica durante siete días y puede continuarse semanalmente o usarse tres semanas seguidas y una semana de descanso. Tanto el EE2 como el norgestimato alcanzan una meseta aproximadamente 48 horas después de aplicar el parche y se alcanza un estado estable dentro de dos semanas de uso continuo. El anillo vaginal intravaginal de etonogestrel/etinilestradiol libera aproximadamente 0,120 mg/día de etonogestrel y 0,015 mg/día de etinilestradiol durante tres semanas de uso continuo (14).

Un estudio que comparó la liberación de estradiol del anticonceptivo oral, el parche transdérmico y el anillo intravaginal demostró niveles más bajos de etinilestradiol liberado por el anillo intravaginal en comparación con el anticonceptivo transdérmico y oral (15). En este momento, no hay datos publicados que correlacionen el uso de anticonceptivos transdérmicos y transvaginales y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, dado que ambas rutas conducen a un menor metabolismo sistémico de los estrógenos (y probablemente de las progestinas), es poco probable que estas rutas alteren significativamente el riesgo de cáncer de mama. A su vez, se pueden observar beneficios protectores contra el cáncer de ovario, dado que estas formas siguen siendo subtipos de anticonceptivos combinados, lo que limita la ovulación (16).

Conclusión:

- ✓ En este momento, no hay datos publicados que correlacionen el uso de anticonceptivos transdérmicos y transvaginales y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, dado que ambas rutas conducen a un menor metabolismo sistémico

de los estrógenos (y probablemente de las progestinas), es poco probable que las mismas alteren significativamente el riesgo de cáncer de mama

Nivel de evidencia bajo.

3. ¿SON LAS PÍLDORAS DE SOLO PROGESTÁGENO UN FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA?

Un estudio de más de 100 000 mujeres suecas y noruegas de entre 30 y 49 años encontró que aquellas que usaban exclusivamente formulaciones de progestina sola no tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, independientemente de la edad (11), estos datos fueron confirmados, más tarde, en un estudio de casos y controles de 4575 mujeres con cáncer de mama entre 35 y 64 años. Marchbanks y cols. (2) no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en las que alguna vez usaron la píldora de progestina sola en comparación con las que nunca la usaron (RR estrona progestinas: 0,9; IC 95 %: 0,8 - 1,0 y RR gonano progestina: 1,0; IC 95 %: 0,8 - 1,2). El riesgo no cambió al considerar la duración del uso o la edad del primer uso. En un estudio de casos y controles de más de 2000 mujeres de 20 a 54 años, el uso de progestágenos inyectables alguna vez no aumentó el riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres de 35 a 44 años (RR 0,9; IC 95 %: 0,7 - 1,2). Este estudio tampoco encontró un mayor riesgo en mujeres menores de 35 años que usaban acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) (17, 18). El estudio de casos y controles CARE, de 2004, confirmó posteriormente la falta de causalidad cuando no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres pre- o posmenopáusicas expuestas a cualquiera de las vías de administración de progestina (19).

Conclusión:

- ✓ El uso actual, reciente o pasado de métodos anticonceptivos hormonales de solo progestágeno no aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de mama

Nivel de evidencia alto.

4. ¿ES EL SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONOGRESTREL UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA?

Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama y el sistema liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) son contradictorios y controvertidos. En 2005, un estudio de cohorte retrospectivo de mujeres finlandesas, que se autoidentificaron como usuarias de DIU-LNG, no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de mama con relación a las no usuarias, dentro de cualquier grupo de edad (20, 21).

Un estudio de casos y controles realizado en 2011 por Dinger y cols. (22) tampoco encontró un mayor riesgo de cáncer de mama con el uso de SIU-LNG (OR: 0,99; IC 95 %: 0,88 - 1,12) o el uso de SIU-LNG en el momento del diagnóstico (OR: 0,85; IC 95 %: 0,52 - 1,39), sin embargo, otro estudio finlandés, de 2014, que incluyó a mujeres de 30 a 49 años de edad identificadas en el Registro Nacional de Reembolso y vinculadas a los datos del Registro Finlandés de Cáncer que utilizaban un SIU-LNG para el tratamiento del sangrado uterino anormal (1994–2007) (n = 93 843) encontró una incidencia de cáncer de mama mayor a la esperada entre usuarias de SIU-LNG, con una razón de incidencia estandarizada de 1,19 (IC 95 %: 1,13 - 1,25). Los autores concluyeron que la incidencia de cáncer de mama en el grupo de SIU-LNG fue mayor de lo esperado, pero también se asoció con una menor

incidencia de cáncer de endometrio, ovario, páncreas y pulmón (21, 23).

Un estudio de cohorte prospectivo, hecho en Dinamarca, en 2017, que utilizó un registro nacional de cáncer encontró que las usuarias actuales o recientes del SIU-LNG parecían tener un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres que nunca usaron anticonceptivos hormonales (RR: 1,21; IC 95 %: 1,11 - 1,33) (24). El índice de riesgo de cáncer de mama en usuarias anteriores de cualquier anticonceptivo hormonal por más de seis meses fue 1,08 (IC 95 %: 1,03 - 1,13). Aunque los medios publicitaron ampliamente este estudio, tiene varias limitaciones que afectarían las conclusiones de los autores. En este estudio de Dinamarca, los resultados no se ajustaron según la edad de la menarquia, lactancia materna, consumo de alcohol, actividad física o índice de masa corporal (IMC) para las mujeres nuligestas, todos factores que se sabe que desempeñan un papel en el riesgo de cáncer de mama, además, al igual que los estudios de anticoncepción oral a largo plazo, no está claro si el riesgo de cáncer de mama está relacionado con el SIU-LNG o con la tasa más alta de mujeres nulíparas entre las usuarias del sistema, dada la confiabilidad de la anticoncepción reversible de acción prolongada (24). Además, un estudio retrospectivo que utilizó registros de cáncer en Finlandia y Alemania comparó el uso de SIU-LNG versus el dispositivo intrauterino de cobre (DIU-CU) en 5113 casos de cáncer de mama diagnosticados entre 2000 y 2007 y 20,452 controles emparejados; los investigadores no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de SIU-LNG sobre DIU-CU (OR 0,99; IC 95 %: 0,88 - 1,12) (22). Tanto el SIU-LNG como el DIU-CU proporcionan anticoncepción fiable de acción prolongada, nuliparidad prolongada y reducen el número de partos a lo largo de la vida. Se necesitan más estudios para dilucidar la relación entre levonorgestrel y el cáncer de mama (21).

En particular, si se cree que existe una relación dosis-respuesta con el SIU-LNG, actualmente hay dos dosis

más bajas: SIU que contienen 13,5 mg y 19,5 mg de levonorgestrel disponibles para su consideración.

Conclusión:

- ✓ A pesar de que los datos de los estudios actuales con relación a si el SIU-LNG se relaciona con el desarrollo de cáncer de mama siguen siendo controversiales, la mayoría de los estudios reportan riesgos bajos en esta relación.

Nivel de evidencia medio.

5. ¿SIU-LNG EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA?

En mujeres tratadas por cáncer de mama, la evidencia clínica respalda la eficacia y seguridad del SIU-LNG para la prevención del cáncer de endometrio en mujeres tratadas con tamoxifeno, y ha sido reportado una reducción en el diagnóstico de pólipos benignos e hiperplasia de endometrio (25).

Si se considera, el uso del SIU-LNG debe discutirse con un equipo de especialistas en mama; hay datos que sugieren que el riesgo de progresión de la enfermedad puede ser menor con el SIU-LNG en comparación con AOC o LARC (*long acting reversible contraceptive*) en dosis más altas. Un pequeño estudio de cohorte en un grupo de pacientes a quienes se les prescribió el SIU-LNG para tratar la menorragia, el engrosamiento endometrial o como anticonceptivo, informó un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad relacionado con un mayor tiempo de exposición, sin embargo, este grupo de pacientes tenían un peor pronóstico de la enfermedad por lo que las conclusiones no se pueden extrapolar a otros grupos (25).

No hay ensayos aleatorizados que evalúen el SIU-LNG para la protección endometrial en pacientes con tamoxifeno, (25).

Conclusión:

- ✓ Debido a la falta de estudios aleatorizados con placebo que avalen la seguridad del uso del SIU-LNG en pacientes sobrevivientes de CA de mama y a la existencia de datos que sugieren un aumento en las recurrencias, actualmente no se recomienda su uso.

Nivel de evidencia bajo.

6. ¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE IMPLANTE SUBDÉRMICO Y CÁNCER DE MAMA?

Hay datos limitados disponibles sobre la relación entre el implante subdérmico y el riesgo de cáncer de mama. En un estudio de casos y controles realizado en 2004 con 4572 casos y 4682 controles que examinaron específicamente el riesgo en pacientes con implantes de progesterona y progesterona inyectable, no se encontró un mayor riesgo, aunque el tamaño de la muestra de mujeres con estos implantes fue pequeño, n = 12 (19).

Conclusión:

- ✓ La data es insuficiente para dar una recomendación en este punto, faltan más estudios aleatorizados doble ciego con placebo y con muestras adecuadas.

Anticoncepción hormonal después del diagnóstico de cáncer de mama

En mujeres más jóvenes que han sido tratadas por cáncer de mama y permanecen fértiles tras el tratamiento hormonal final, se debe evitar los anticonceptivos hormonales, los mismos según los criterios médicos de elegibilidad (CME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son categoría 4 (25, 26).

1. ¿PUEDEN LOS AOC SER UTILIZADOS POR PORTADORAS DE BRCA Y MUJERES CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA?

Los CME de la OMS (26), publicados en 2015, y los CME de EE. UU. (27) para uso anticonceptivo, publicados en 2016, coinciden en que la evidencia hasta la fecha no propone un riesgo elevado de padecer cáncer de mama entre mujeres con antecedentes familiares o genes de susceptibilidad. Por tanto, las mujeres con susceptibilidad genética de cáncer de mama (mutación BRCA) o antecedentes familiares pueden usar AOC con seguridad (28).

La Sociedad Europea de Anticoncepción y Atención de la Salud Reproductiva ha abogado contra el uso a largo plazo en portadores de BRCA (27, 28).

El CME del Reino Unido para el uso de anticonceptivos (UK CME) también adopta un punto de vista comparable al colocar los AOC en la categoría 3; los riesgos comprobados generalmente superan las ventajas de utilizar el método. Sin embargo, se aclara en la directriz que los escasos datos en esta área sugieren que el riesgo de cáncer de mama no se ve modificado por el uso de AOC en ambos grupos de alto riesgo (28).

En algunos estudios se informa la elevación del riesgo de cáncer de mama con el uso de AOC en este grupo de alto riesgo. En cambio, otros no muestran ningún aumento del riesgo. Dicho esto, se debe notificar a los portadores de BRCA1/2 que el uso de AOC puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. Se deben discutir estrategias de detección temprana de cáncer de mama con los pacientes y no se deben omitir las inspecciones periódicas; desafortunadamente, estas estrategias no son tan efectivas para el cáncer de ovario (28, 29).

Conclusión:

- ✓ Debido a la discrepancia de los estudios con relación a si las portadoras de mutaciones de BRCA 1 y 2 pueden o no usar AH, se toma la recomendación de los criterios médicos de elegibilidad del reino unido que los coloca en categoría 3 en donde los riesgos superan a los beneficios de usar el método.

Anticoncepción hormonal y cáncer de ovario

El cáncer de ovario (CO) es el octavo cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial (30). El CO es la principal causa de muerte en mujeres diagnosticadas con cánceres ginecológicos. También es la quinta causa más frecuente de muerte en las mujeres, en general. La mayoría de los casos se diagnostican en una etapa avanzada, lo que conduce a resultados deficientes de esta enfermedad. Las pruebas de detección existentes tienen un bajo valor predictivo que contribuye aún más a esta problemática. La evaluación ginecológica detallada junto con la ecografía transvaginal y el ensayo de marcadores de laboratorio como el antígeno del cáncer-125 (CA-125) son las estrategias clave de detección temprana, pero no han mostrado ningún efecto beneficioso significativo en la morbilidad o mortalidad de este cáncer (31).

A pesar de que no existen estrategias de detección factibles para esta enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento, la vigilancia y la supervivencia de los pacientes han mejorado a lo largo de los años con los avances en radiología, patología, genómica y biología molecular. La atención individualizada incorpora cirugía de precisión para limitar la morbilidad. El análisis genético de la línea germinal y la identificación de mutaciones somáticas en el tejido tumoral proporcionan datos para el uso de agentes dirigidos e inmunoterapia. Los carcinomas serosos de alto grado comprenden el 70 % de los diagnósticos, pero los cánceres de ovario raros afectan a las mujeres

caracterizadas por un amplio espectro de edades y factores de riesgo (30).

Hay pruebas sólidas que indican que el cribado de mujeres de 55 a 74 años con riesgo promedio de desarrollar CO con el marcador sérico CA-125 (a un umbral fijo para un resultado positivo de 35 U/ml) anualmente durante 6 años y ultrasonido transvaginal (UTV) durante 4 años no da lugar a una disminución de la mortalidad por CO, después de una mediana de seguimiento de 17 años (32), la tasa de mortalidad por CO fue de 4,4 muertes por 10 000 años-persona en el brazo de intervención y de 3,8 muertes por 10 000 años-persona en el brazos de atención habitual, respectivamente (33). Los exámenes de detección multimodales no se relacionaron con diferencias significativas en la mortalidad en comparación con ningún cribado. El cribado con ultrasonido solo tampoco dio lugar a diferencias significativas en la mortalidad en comparación con ningún examen de detección (34).

Hay varios factores de riesgo asociados con el CO. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, donde el aumento de la edad se asocia con una mayor incidencia, etapa avanzada de esta enfermedad y menores tasas de supervivencia informadas. La paridad plantea un papel protector según algunos estudios de casos y controles con una mayor edad en el parto relacionada con un menor riesgo de CO. El factor de riesgo más fuerte de CO es un antecedente familiar positivo de cáncer de mama o de ovario, y los antecedentes personales de cáncer de mama también aumentan el riesgo. En varios estudios se observó un aumento del riesgo en fumadoras, especialmente para tumores epiteliales mucinosos (31).

En Venezuela, según the *Global Cancer Observatory (International Agency for Research on Cancer)*, en 2020 se presentaron 1015 nuevos casos, ocupando el lugar número 16 en incidencia, con un 1,7 % y un riesgo acumulado de 0,66. Para ese año, se produjeron

659 muertes, ocupando el lugar número 14 como causa de muerte, con una frecuencia de 2,1 % y un riesgo acumulado de 0,44. La prevalencia a 5 años es 2580, representando el 17,85 por 100 000 (35).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los tumores de ovario en tres grupos: epitelial, de células germinales y cordones sexuales y el estroma. Los tumores en cada una de estas categorías tienen epidemiología, fisiopatología y biología molecular distintas (36). Se puede clasificar en dos subtipos: tumores tipo I o tipo II. El tumor tipo I incluye carcinomas serosos, endometrioides, de células claras y mucinosos de bajo grado, y los subtipos raros son los tumores seromucinosos y de Brenner. (31). Los tumores tipo II incluyen carcinoma seroso de alto grado, carcinosarcoma y carcinoma indiferenciado (31).

La influencia de los anticonceptivos hormonales (AH) en el riesgo de CO es un elemento de gran importancia al hablar de la prevención de la enfermedad. Este tema se abordará a través de la respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la evidencia de disminución del riesgo de CO relacionada con el consumo de anticoncepción hormonal (AH)?
2. ¿Cuál es el papel de los otros métodos de AH en el riesgo de CO?
3. ¿Es posible usar los AOC para la prevención de CO?
4. ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales los anticonceptivos pueden reducir el riesgo de CO?
5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el uso de AH en sobrevivientes de cáncer de ovario?

1. ¿CUÁLES LA EVIDENCIA DE DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE CO RELACIONADA CON EL CONSUMO DE AH?

Entre los factores con pruebas adecuadas de una disminución del riesgo de CO, de trompas de Falopio y primario de peritoneo, se encuentran los AOC (37). Los AOC se han asociado consistentemente con un menor riesgo de CO, incluida una reducción en el riesgo para casi todos los subtipos histológicos (38).

Se realizó un análisis colaborativo de datos individuales de 23 257 mujeres con CO y 87 303 mujeres sin CO de 45 estudios en 21 países (39). Se encontró una disminución del 20 por ciento en el riesgo de CO por cada 5 años de uso de AOC; la asociación fue similar para los tipos de células serosas, endometrioides y claras, aunque no hubo asociación con los carcinomas mucinosos (37, 39). El uso de AOC se relacionó con un efecto dosis-respuesta según la duración del uso, sin que se observaran cambios en la reducción del riesgo por década de uso entre las décadas de 1960 y 1980, durante las cuales la cantidad de estrógeno en los AOC se redujo aproximadamente a la mitad. No se observó reducción del riesgo para las mujeres que usaron AOC durante menos de 1 año. La reducción del riesgo asociada con el uso de 1 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 años o más fue de 0,78 (intervalo de confianza [IC] 99 %, 0,73–0,893), 0,64 (IC 99 %, 0,59–0,69), 0,56 (IC 99 %, 0,50–0,62) y 0,42 (IC 99 %, 0,36–0,49), respectivamente. La reducción del riesgo observada persistió después del cese de la terapia anticonceptiva oral, pero se atenuó con el tiempo desde el último uso. La reducción proporcional en el riesgo por 5 años de uso fue de 29 % (IC 95 %, 23–34 %) para las mujeres que habían interrumpido el uso en los últimos 10 años. La reducción del riesgo fue de 15 % (IC 95 %, 9–21 %) para las mujeres que suspendieron el uso hace 20 a 29 años (39).

El uso de AOC se ha asociado con un menor riesgo de CO en la población general. Esta reducción del riesgo

parece persistir hasta 30 años después del cese del uso de AOC. Un gran estudio de metaanálisis mostró que la incidencia de CO se redujo significativamente en los usuarios de AOC (OR 1/4 0,73; IC 95 %, 0,66–0,81) y que la magnitud de la reducción aumentó con la duración del uso, lo que sugiere una fuerte relación de duración y respuesta (40 - 43).

La asociación entre el riesgo de CO y los contraceptivos orales se evaluó en un estudio que incluyó 3989 portadoras de la mutación BRCA1 y 2445 portadoras de BRCA2. En los análisis multivariados, incluida la duración del uso, la edad del primer uso y el tiempo transcurrido desde el último uso, la duración del uso de AOC demostró ser el factor protector prominente: comparado con menos de 5 años: 5-9 años 0,67 (IC 95 %: 0,40-1,12); >10 años 0,37 (IC95 % 0,19-0,73) ($p = 0,008$). La relación inversa entre duración del uso y riesgo de CO persistió por más de 15 años en portadoras del BRCA1. Los resultados univariados para los portadores de la mutación BRCA2 fueron similares, pero no fueron concluyentes debido al tamaño limitado de la muestra. Para las portadoras de la mutación BRCA1, una mayor duración del uso de AOC se asocia con una mayor reducción en el riesgo de CO, y la protección es a largo plazo (44).

Un metaanálisis, en el que el análisis primario se limitó a 24 estudios de casos y controles y de cohortes publicados desde 2000 para reflejar tipos más recientes de preparaciones anticonceptivas orales, también observó una dosis-respuesta por duración del uso. Los autores estimaron que 185 mujeres necesitaron tratamiento durante 5 años para prevenir un caso de CO. Sobre la base de un riesgo estimado de por vida del 1,38 % y la prevalencia del uso de AOC del 83 %, los autores estimaron una reducción relativa de por vida del CO atribuible a los AOC del 0,54 % (40). En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Dinamarca, que representó a casi 1,9 millones de mujeres, también se examinaron las formulaciones anticonceptivas orales contemporáneas y se encontró que las usuarias

actuales de formulaciones anticonceptivas orales tuvieron una reducción del RR de 0,58 (IC 95 %, 0,49–0,68), y las usuarias anteriores de formulaciones anticonceptivas orales tuvieron una reducción del riesgo relativo (RR) de 0,77 (IC 95 %, 0,66–0,91). Los beneficios se vieron fortalecidos por una mayor duración del uso y debilitados por más tiempo desde el último uso. No se encontró ningún beneficio para los productos anticonceptivos de progesterona sola. Este estudio se limitó al incluir solo los cánceres de ovario incidentes que ocurrieron en mujeres menores de 50 años (45).

En las últimas cinco décadas, el contenido de estrógeno y progestina de las píldoras anticonceptivas orales ha disminuido rápidamente en un esfuerzo por reducir la incidencia de efectos secundarios indeseables como trombosis y eventos cardiovasculares sin comprometer la eficacia anticonceptiva. Las formulaciones de dosis bajas son efectivas para suprimir la ovulación; sin embargo, no está claro cómo los cambios en la dosis hormonal y la potencia afectan el desarrollo posterior del cáncer de ovario. Un informe de evidencia financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en conjunto con la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (41) consideró seis estudios de casos y controles que examinan el efecto de la formulación de estrógeno y progestina en el riesgo de cáncer de ovario y concluyó que no hubo relación entre la dosis de estrógeno o progestina de las píldoras anticonceptivas orales y el desarrollo de CO en la población general (odds ratio [OR] = 1,25; IC 95 % 0,95–1,64 para dosis altas versus bajas de estrógeno; OR = 0,86; IC 95 % 0,60–1,21 para dosis altas vs. dosis bajas de progestina). En contraste, los datos más recientes entre 110 929 participantes del Estudio de Salud de Enfermeras II sugieren que las mujeres que usaron formulaciones de estrógeno en dosis altas/dosis altas de progestina tuvieron un riesgo no significativo mayor de cáncer de ovario en comparación con las mujeres que usaron formulaciones de estrógeno/dosis bajas de progestina (HR = 1,34; IC 95 % 0,91–1,95) Este hallazgo probablemente fue

impulsado por la asociación positiva con el uso a corto plazo de mestranol (HR = 1,83, IC 95% 1,16–2,88) y progestinas de primera generación (HR = 1,72 ; IC 95% 1,11–2,65) en comparación con nunca usuarios (46).

En un análisis actualizado de un estudio realizado en 2009 (47), Schrijver y cols. (44), informaron un riesgo significativamente menor de cáncer de ovario para formulaciones iniciadas antes de 1975 (HR = 0,57, IC 95 % 0,44–0,75) y un riesgo sugestivamente reducido para formulaciones iniciadas después de 1975 en comparación con nunca usar (HR = 0,77, IC 95 % 0,54–1,09) para portadoras de la mutación BRCA1. Para los portadores de la mutación BRCA2, las formulaciones iniciadas antes de 1975 tendieron hacia un efecto protector (HR = 0,69, IC 95 % 0,45–1,07), mientras que el uso posterior a 1975 confirió una reducción significativa del riesgo (HR = 0,49, IC 95 % 0,25–0,97). Ambos estudios estuvieron limitados por la falta de datos sobre el contenido hormonal específico de los anticonceptivos. Se necesita más investigación para aclarar el impacto de la dosis hormonal y la potencia de los AOC en el riesgo de cáncer de ovario asociado con BRCA.

Nivel de evidencia alto.

2.- ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS OTROS MÉTODOS DE AH EN EL RIESGO DE CO?

Dada la creciente aceptación de los métodos LARC (*long acting reversible contraception*), es interesante comprender si confieren un nivel similar de reducción del riesgo de cáncer de ovario. No hay estudios que hayan informado sobre la relación entre el uso de DIU, implantes o inyectables y el cáncer de ovario asociado al BRCA. Los estudios disponibles que han evaluado las relaciones entre los LARC y el riesgo de cáncer de ovario en la población general han sugerido un efecto atenuante para el uso de inyecciones e implantes anticonceptivos, mientras que el papel de los DIU es mixto (48).

La información disponible sobre el uso de anticonceptivos progestacionales inyectables (AMPD) y el riesgo de CO es limitada. Un estudio de 1991 reportó que no se observó una relación entre el AMPD y el CO (RR, 1,07; IC 95 %, 0,6–1,8) (49), pero en un estudio multicéntrico posterior (2012) realizado en 12 hospitales de Tailandia, se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de CO asociado con el uso de AMPD, controlando el uso de ACO y otros factores asociados; se observó una asociación dosis-respuesta, pero el tamaño de la muestra fue limitado en las categorías de uso a más largo plazo (50).

Nivel de evidencia bajo.

3.- ¿ES POSIBLE USAR LOS AOC PARA LA PREVENCIÓN DE CO?

Según una revisión sistemática publicada en 2013 (51), no hay pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de AOC únicamente para la prevención primaria del CO. Aunque los efectos netos de los patrones actuales de uso probablemente dan lugar a un aumento de la esperanza de vida cuando se incluyen otros beneficios no anticonceptivos, la relación daño/beneficio para la prevención del CO sola es incierta, en particular cuando se considera el impacto potencial en la calidad de vida del cáncer de mama y los eventos vasculares. En ese estudio se buscó calcular el equilibrio general de los efectos perjudiciales y beneficiosos del uso potencial de AOC para la prevención primaria del CO. La incidencia de CO se redujo significativamente en las usuarias de AOC (OR [odds ratio], 0,73; IC [intervalo de confianza] del 95 %, 0,66 a 0,81), y se observaron mayores reducciones con una mayor duración del uso. La incidencia de cáncer de mama aumentó leve, pero significativamente, en las usuarias de AOC (OR, 1,08; IC del 95 %, 1,00 a 1,17), con una reducción significativa del riesgo a medida que aumentaba el

tiempo transcurrido desde el último uso. El riesgo de cáncer de cuello uterino aumentó significativamente en las mujeres con infección persistente por el virus del papiloma humano que utilizaron AOC, pero la heterogeneidad impidió un metaanálisis formal. La reducción en las incidencias de cáncer colorrectal (OR, 0,86; IC 95 %, 0,79 a 0,95) y cáncer de endometrio (OR, 0,57; IC 95%, 0,43 a 0,76) fueron significativas.

Los datos congruentes muestran que el uso de AOC reduce el riesgo de CO en más del 20 % por cada 5 años de uso (52). Un estudio intervencionista de fase 1 (ClinicalTrials.gov: NCT02155777) aclarará si la protección contra el CO se pierde con las nuevas formulaciones de AOC en términos de dosis o tipo de progestina utilizada y guiará el desarrollo de formulaciones de AOC para mejorar aún más la quimioprotección. La evidencia de apoyo adicional sobre el uso de AOC para la prevención de CO proviene de un estudio de cohorte retrospectivo reciente, que concluyó que el uso de AOC administrados antes de un diagnóstico de CO se asoció con una mejor supervivencia general y libre de progresión (52). Específicamente, el estudio informó que el uso de AOC (siempre versus nunca) se asoció con una mejor supervivencia general y una mejor supervivencia libre de progresión (52). El mismo efecto protector persiste en pacientes de alto riesgo también. Un metaanálisis publicado recientemente (53) mostró una reducción del riesgo para los usuarios de AOC y, como también describen varios estudios, una correlación inversa con la duración del uso. Las mujeres con una mutación BRCA 1 experimentan una reducción del 33 % al 80 % en el riesgo de desarrollar CO si usan AOC; el beneficio protector es mayor en mujeres que usan AOC durante más de 5 años. La reducción del riesgo es del 58 % al 63 % en mujeres con una mutación BRCA 2 (54).

Al observar específicamente la duración del uso, cada período de 10 años de uso de AOC resultó en una

reducción del riesgo relativo del 36 % en el desarrollo de CO en portadores de BRCA1/2 (55). Otro metaanálisis mostró una reducción significativa del riesgo de CO en portadores de la mutación BRCA1/2 en AOC (OR 1/4 0,57; IC 95 %, 0,47–0,70; $p < 0,001$) (56). Sin embargo, debido a que se ha demostrado que los AOC aumentan modestamente el riesgo de cáncer de mama en la población general, existe preocupación con respecto a los portadores de BRCA.

El uso de AOC es actualmente el factor no quirúrgico más protector entre las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 (39). La evidencia epidemiológica apoya firmemente un efecto protector significativo del uso de AOC sobre el riesgo de desarrollar cáncer de ovario entre las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 (44, 57).

Aunque la AH no es un reemplazo para la cirugía preventiva, las pautas establecidas entran en conflicto con respecto a la prescripción de AOC puramente para reducir el riesgo de cáncer de ovario entre las mujeres con una predisposición hereditaria (48). Las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (2021) para el tratamiento del cáncer hereditario consideran los agentes anticonceptivos como una opción de reducción del riesgo para las mujeres de alto riesgo que requieren sopesar los beneficios para el riesgo de cáncer de ovario junto con un posible aumento en el riesgo de cáncer de mama (58). Las mujeres con ovarios intactos que eligen una mastectomía bilateral preventiva pueden ser candidatas prometedoras para la AH con respecto al riesgo de cáncer. Para las mujeres de alto riesgo que no han completado la maternidad o desean evitar la cirugía, la toma de decisiones anticonceptivas debe tener en cuenta su riesgo genético específico, edad y necesidades anticonceptivas. Ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la asociación entre los LARC y el riesgo específicamente en la población de portadores y si los niveles de reducción del riesgo son equivalentes a los de los AOC combinados justifica una investigación adicional.

La evaluación del riesgo, el asesoramiento genético y las pruebas genéticas para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer BRCA1/2 como servicio de prevención no han sido evaluados directamente por la investigación actual. La evaluación de riesgos con herramientas de riesgo familiar identifica con precisión a las mujeres de alto riesgo para el asesoramiento genético. Los medicamentos para reducir el riesgo y la cirugía se asocian con la reducción del cáncer de mama y ovario, pero también tienen efectos adversos. Persisten lagunas de evidencia relevantes para la prevención y se necesitan estudios adicionales para informar mejor la práctica clínica (59).

Nivel de evidencia moderado.

4.- ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS POR LOS CUALES LOS ANTICONCEPTIVOS PUEDEN REDUCIR EL RIESGO DE CO?

Se desconoce el mecanismo por el cual el proceso ovulatorio contribuye a la carcinogénesis, sin embargo, se han propuesto varias teorías, incluidas las siguientes: un ambiente proinflamatorio agudo, alteración de la exposición a gonadotropina y/o hormona esteroide, o daño directo al epitelio de la superficie ovárica. Otro modelo sugiere la teoría de la inflamación, desarrollada porque el CO también se ha relacionado con enfermedades inflamatorias (que incluirían la ovulación, pero también otras afecciones como la endometriosis y los procesos inflamatorios genitales) o deficiencias inmunes en el microambiente tumoral, que promoverían la formación de tumores mediante la activación de vías moleculares asociadas con el cáncer, mientras que se ha observado una reducción del riesgo con agentes antiinflamatorios. La nueva evidencia sugiere que el cáncer endometrioide de ovario y de células claras puede surgir directamente de los tejidos endometriales. Finalmente, se ha sugerido que los órganos ricos en adipocitos, como el epiplón, pueden ser no solo sitios de metástasis sino también posibles sitios de origen, es decir, el sitio de

siembra inicial y transformación de células precursoras malignas originadas en otras partes del abdomen (60).

Casi todos los mecanismos propuestos para la carcinogénesis ovárica se han considerado objetivo de los AOC combinados. Tanto la inhibición de la ovulación como la menor exposición del epitelio de la superficie ovárica a niveles excesivos de gonadotropinas por AOC podrían explicar, al menos en parte, su efecto quimiopreventivo contra el CO. Los AOC pueden influir en la carcinogénesis como resultado de la disminución de la producción y la exposición al estradiol a lo largo del ciclo menstrual, una consecuencia de la dosis continua de progestina proporcionada por los AOC (60).

Sin embargo, otros mecanismos pueden estar involucrados, como la disminución de la producción de andrógenos ováricos, ya que los niveles más altos de andrógenos pueden estar asociados con un mayor riesgo de CO. También se ha informado que una parte del efecto protector potencial de los AOC sobre el riesgo de CO es independiente de la supresión de la ovulación. Se ha propuesto que el efecto preventivo de los AOC se debe a una reducción significativa en la proliferación celular en las fimbrias de las trompas de Falopio (FTF) y en los quistes de inclusión cortical ovárica (QIC), dos células de origen probable para el CO. Independientemente de los mecanismos biológicos, la evidencia epidemiológica sugiere una protección duradera contra la mayoría de los tipos de CO de los AOC (61).

Existe una gran posibilidad de que las píldoras de progestina sola (AOSP), los implantes subdérmicos de etonogestrel de varilla única (implantes ENG) y el AMPD puedan tener un efecto en la protección contra CO (50, 60), lo que respalda la hipótesis de que la menstruación incesante contribuye a la carcinogénesis ovárica. Sin embargo, otros mecanismos independientes de la supresión de la

ovulación pueden ser posibles. Se ha propuesto una hipótesis de estimulación hormonal, en la que altas concentraciones de andrógenos en el microambiente tumoral promueven la carcinogénesis, mientras que la progestina disminuye el riesgo de carcinogénesis. La progesterona regula al alza la expresión del gen supresor tumoral p53 e inhibe la proliferación de células epiteliales ováricas de ovejas *in vitro*. A pesar de esto, en un estudio de cohorte prospectivo, el uso de productos de progestágeno solo no se asoció con un menor riesgo de CO (45, 60).

Varios mecanismos subyacentes pueden mediar el papel protector de estos métodos anticonceptivos en el cáncer de ovario, incluida la inhibición de la ovulación y los altos niveles de progestágenos exógenos. Los AOC, los implantes y las inyecciones producen períodos sostenidos de anovulación, que se cree que eliminan los efectos cancerígenos de la inflamación relacionada con la ovulación y la proliferación celular. Los AOC, los implantes, el SIU-LNG y las inyecciones, también contienen progestinas sintéticas altamente potentes que aumentan la exposición progestagénica exógena. Los datos experimentales sugieren que la exposición progestagénica local puede ejercer un efecto proapoptótico y antiproliferativo sobre las células transformadas del ovario y un efecto necroptótico sobre las células anormales del epitelio tubárico. De hecho, las concentraciones séricas de AMPD son cinco veces mayores que las alcanzadas por el uso equivalente de AOC, lo que puede explicar la mayor magnitud de reducción del riesgo que se observa con las inyecciones (62). El aclaramiento mediado por progestina de las células premalignas puede ser especialmente relevante para las usuarias del SIU-LNG, ya que el LNG se ha medido a niveles significativos en el líquido peritoneal (63).

Nivel de evidencia moderado.

5. ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE AH EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE OVARIO?

Existen diferentes guías con algunas diferencias en sus recomendaciones. Según la Sociedad de Planificación Familiar, aunque el cáncer de ovario está mediado por hormonas, el uso de anticonceptivos que contienen progestina (ya sea que contengan o no estrógeno) en realidad reduce el riesgo de estos cánceres (25). Los hallazgos sobre si el SIU-LNG afecta el riesgo de cáncer de ovario son incongruentes, y cuando el cáncer de ovario es una preocupación (por ejemplo, para las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2), los niveles sistémicos de progestina que suprimen la ovulación son preferibles a los métodos anticonceptivos intrauterinos o de barrera (64). Con respecto al SIU-LNG, los CME de la OMS (26) consideran que, para el cáncer de ovario, los riesgos son mayores que los beneficios, si se utiliza el SIU-LNG como tratamiento inicial; además, el SIU-LNG puede aumentar el riesgo de quistes ováricos funcionales, lo que hace que el diagnóstico de cáncer sea más problemático. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) señalan que el SIU-LNG es un método adecuado en todos los casos y los beneficios superan los riesgos. El uso de AOC reduce el riesgo de cáncer de ovario; se desconoce si el uso de parches o anillos reduce el riesgo de cáncer de ovario. Mientras esperan el tratamiento, las mujeres pueden usar contracepción hormonal. En general, el tratamiento de esta afección puede dejar a una mujer estéril (27).

Nivel de evidencia moderado.

Conclusiones

- ✓ Los factores con evidencia definida de disminución del riesgo de CO incluyen a los AOC, la lactancia, la esterilización quirúrgica y la salpingooforectomía.
- ✓ Son múltiples las evidencias que respaldan el

papel de los AOC en la reducción del riesgo de CO. La evidencia que respalda la participación de otros métodos de AH en la reducción del riesgo de CO es limitada.

- ✓ Es posible usar los AOC para la prevención de CO, particularmente en pacientes de alto riesgo, pero se debe balancear el efecto protector para CO con los efectos perjudiciales, entre otros, el aumento del riesgo de cáncer mama, cuello uterino y los eventos vasculares. La reducción del riesgo aumenta con el tiempo de uso de los AOC.
- ✓ La reducción del riesgo de CO mediada por los AOC incluye a todos los mecanismos propuestos para la carcinogénesis ovárica: inhibición de ovulación, menor exposición a gonadotropinas, reducción de mecanismos inflamatorios, disminución de la producción de andrógenos ováricos. El efecto de otros anticonceptivos hormonales involucra otros mecanismos.
- ✓ La formulación de los AOC no parece afectar su efecto reductor del riesgo de CO. Se necesita más investigación para aclarar el impacto de la dosis hormonal en el riesgo de cáncer de ovario asociado con BRCA.
- ✓ Para sobrevivientes de CO cuyo tratamiento haya sido conservador de fertilidad, se recomienda el uso de anticoncepción con progestinas o AOC. El SIU-LNG también puede resultar adecuado.

Cancer de endometrio

1. ¿EXISTE RIESGO O BENEFICIO DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (AH) PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO?

Siendo el carcinoma de endometrio un tumor hormonodependiente, la influencia de la acción estimulante de los estrógenos sobre la división celular, sin la acción del efecto progestagénico es

definitivamente carcinogénico. Por tanto, el uso de terapia estrogénica sin oposición progestacional se ha considerado un factor de riesgo independiente para desarrollar carcinoma de endometrio.

El uso de AH combinada (AHC) disminuye el riesgo de presentar esta patología.

Los metaanálisis más recientes indican que existe una disminución significativa del cáncer de endometrio en las pacientes usuarias de AHC, además se correlaciona con la duración del uso y persiste muchos años después del cese de la administración (65)

Se menciona que, en promedio, cada 5 años de uso estaba relacionado con un RR de 0,76, en consecuencia, después de 10 a 15 años, el riesgo se reduce a 50 % y la protección dura más de 30 años (65).

Los hallazgos del reciente estudio II de la cohorte del estudio de salud de las enfermeras (2021) que incluyó 107 069 mujeres, mostraron que el uso de AHC está relacionado con un menor riesgo de padecer cáncer de endometrio en las pacientes que la usaron alguna vez, RR 0,77 (IC 95 %: 0,65 – 0,91); con uso mayor a 10 años, 0,43 (IC 0,32 - 0,58) vs. la que nunca usó (66). Estos hallazgos son consistentes con el metaanálisis y las cohortes anteriores que involucran a mujeres que pueden haber estado expuestas de formulaciones de dosis más altas.

El uso de AHC redujo el cáncer de endometrio entre un 30 % y un 40 % en estudios epidemiológicos amplios y la disminución de riesgo permaneció durante años después del cese (67, 68).

Pareciera ser que el mecanismo de acción es que el componente progestacional actúa produciendo *down regulation* de los receptores estrogénicos, además de disminuir los genes supresores de los factores de crecimiento inducido por estrógenos (65).

La disminución de la tasa de cáncer de endometrio relacionada con el uso de AHC parece variar estadísticamente ($p = 0,02$) según el tipo de cáncer, siendo para los carcinomas un RR de 0,69, IC 95 %: 0,66-0,1; y para los sarcomas, RR 0,83, IC 0,67-1,04 (65).

Nivel de evidencia alto

Anticonceptivos de solo progestágenos

Aunque se basa en datos limitados, el uso actual o reciente de píldoras de solo progestágeno no estuvo asociado con riesgo cáncer de endometrio; RR 0,97 (0,66 a 1,42) (69). Los implantes de levonorgestrel y etonorgestrel no aumentan el riesgo de cáncer endometrial o hiperplasia [RR: 0,61 (0,27 a 1,37) (69).

Nivel de evidencia moderado.

Pocos estudios se han realizado con el uso del SIU – LNG, en relación con el riesgo de cáncer de endometrio. El *Endometrial Cancer Consortium* combinó datos de cuatro estudios de cohortes y 14 de casos y controles para examinar el riesgo de cáncer de endometrio asociado con el SIU-LNG, no parecieron alterar el riesgo, aunque pocas mujeres en el análisis habían usado estos productos (odds ratio ajustado 0,97; IC 95 %: 0,44 - 2,14) (70).

Soini y cols. (23) siguieron a 93 843 mujeres que habían utilizado el SIU-LNG para el tratamiento de la menorragia. Durante más de 850 000 años-uso, las usuarias tenían un riesgo reducido de cualquier tipo de cáncer de cuerpo uterino RR 0,59 (IC 95 %: 0,45 - 0,77) y adenocarcinoma de endometrio RR 0,46 (0,33 - 0,64), con evidencia de mayor protección con mayor duración de uso. Este estudio, sin embargo, no pudo ajustar los resultados para el uso previo de anticonceptivos orales, que están asociados con efectos protectores, duraderos sobre el endometrio.

El estudio no encontró una reducción del riesgo de sarcoma uterino; RR1,44 (0,86 – 2,28).

Un estudio de cohorte de 104 318 mujeres inscritas en el Estudio Noruego sobre Mujeres y Cáncer también informó un riesgo reducido de cáncer de endometrio entre las usuarias del SIU-LNG; RR 0,22 (0,13 - 0,40). El estudio ajustó varios posibles factores de confusión, incluido el uso alguna vez de anticonceptivos orales (71).

Nivel de evidencia alto.

Anticoncepción hormonal y cáncer de cuello uterino

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino sigue siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, en todo el mundo, se produjeron aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino, con 342 000 muertes anuales (71). La mayoría de los nuevos casos y muertes (aproximadamente el 85 % y el 90 %, respectivamente) se producen en países de ingresos bajos y medianos, donde es el tercer cáncer más común entre las mujeres (72). En Venezuela, el cáncer de cuello uterino produjo en 2020, 3709 casos, 6,3 % de todos los cánceres, ocupando el cuarto lugar cuando se consideran las neoplasias malignas de ambos sexos, y el segundo lugar cuando se considera solo el sexo femenino, grupo en el que representó una tasa de 22,2 por 100 000 mujeres. Para ese mismo año, produjo 2129 muertes, con una tasa de 12,5 por 100 000 (35).

El cáncer de cuello uterino es un resultado poco frecuente a largo plazo de una infección persistente del tracto genital inferior por uno de los aproximadamente 15 tipos de VPH de alto riesgo, que se denomina la causa necesaria del cáncer de cuello uterino. La

infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) denota la presencia del mismo tipo específico de ADN del VPH en muestras repetidas después de 6 a 12 meses. Más del 80 % de las mujeres seguidas a lo largo del tiempo contraerán al menos una infección por VPH de alto riesgo, lo que demuestra su carácter ubicuo y su facilidad de transmisión. Sin embargo, solo una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes, y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas en el cuello uterino. De los 604 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino que se calcula que se producen anualmente en todo el mundo, el VPH 16 y el VPH 18 representan el 71 % de los casos; mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan otro 19 % de los casos de cáncer de cuello uterino (72).

El 46 % de los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres menores de 45 años. Existen dos tipos de cáncer de cuello uterino, el carcinoma de cuello uterino de células escamosas y el adenocarcinoma de cuello uterino. Este último se considera hormonodependiente, pero el VPH también está involucrado (25).

Es ampliamente reconocido que la infección por VPH es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical. El VPH infecta los queratinocitos de las capas basales del cuello uterino y origina una serie de cambios progresivos conocidos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Aunque la infección por VPH es común, particularmente entre mujeres jóvenes sexualmente activas, el desarrollo del cáncer es raro. Es necesaria la infección persistente. Está bien documentado que casi el 90 % de las infecciones por VPH incidentes se eliminan en un período de 2 años desde la adquisición de la infección y persisten solo en aproximadamente el 10 % de las mujeres (72).

Existen factores predisponentes para adquirir la infección y factores predisponentes para la persistencia

y la progresión. Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por virus de papiloma humano han sido históricamente asociados al inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana, un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes y un elevado número de parejas sexuales de la pareja. Entre los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer se han identificado cofactores ambientales, del huésped y del virus. Los ambientales incluyen consumo de tabaco, uso a largo plazo de AOC, alta paridad y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual. Los cofactores virales incluyen la infección por tipos específicos del virus, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral. Finalmente, los cofactores del huésped, incluyen hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica (73 -75).

Con esta información, que parece estar claramente establecida, se plantean las siguientes preguntas:

¿Producen los anticonceptivos hormonales aumento en la incidencia de cáncer de cuello uterino?

¿Producen los anticonceptivos hormonales aumento en la incidencia de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino?

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales los ACO pueden aumentar el riesgo de cáncer cervical y sus precursores?

¿Se puede indicar anticoncepción hormonal (AH) en sobrevivientes de cáncer cervical?

1.- ¿PRODUCEN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO?

En el consenso de AH de 2013 (76), se estableció

que hay varios estudios que reportan que la AH, tanto píldoras como inyectables, producen un incremento del riesgo de cáncer cervical para todos los estadios, particularmente en mujeres positivas para infección por VPH. Basados en una evaluación de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de 2002 (77), el riesgo de sufrir cáncer cervical escamoso invasivo y lesiones intraepiteliales en mujeres con pruebas positivas para VPH, está incrementado tres veces si se han usado AOC por cinco años o más. En 2007, Appleby y cols. (78) señalaron que los AOC están clasificados por la IARC como una causa de cáncer de cuello uterino. Hicieron un análisis colaborativo de datos individuales de 16 573 mujeres con cáncer de cuello uterino y 35 509 mujeres sin cáncer de cuello uterino y encontraron que, entre las usuarias actuales, el riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo aumentó con el aumento de la duración del uso (riesgo relativo de 5 o más años de uso versus nunca uso, 1,90 [IC del 95 %: 1,69-2,13]). El riesgo disminuyó después de que cesó el uso, y a los 10 años o más había vuelto al de las usuarias que nunca lo habían usado. Se estima que el uso durante 10 años entre los 20 y los 30 años aumenta la incidencia acumulada de cáncer cervicouterino invasivo a los 50 años, de 7,3 a 8,3 por 1000 en los países menos desarrollados y de 3,8 a 4,5 por 1000 en los países más desarrollados.

Los resultados del estudio Oxford-FPA (79) fueron publicados en 2013. Este estudio incluye a 17 032 mujeres de entre 25 y 39 años reclutadas entre 1968 y 1974 en clínicas anticonceptivas de Inglaterra y Escocia, quienes usaban AOC, un diafragma o un dispositivo intrauterino. El RR que compara el uso con aquellas que nunca lo usaron es de 3,4 (IC 95 %: 1,6-8,9). El riesgo de esta enfermedad aumenta bruscamente con la duración del uso de AOC y disminuye constantemente con el intervalo desde el último uso de AOC. En una revisión sistemática realizada por Gierish y cols. (80) en 2013, que incluyó 12 estudios, se evaluó la relación entre el uso de ACO y la incidencia de cáncer de cuello uterino. Los autores

concluyeron que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumentó con la duración del uso de AOC en mujeres con infección por el VPH.

En el Estudio Europeo de Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición (EPIC), de 2016, Roura y cols. (81) evaluaron prospectivamente las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar NIC grado 3 (NIC3)/carcinoma *in situ* (CIS) y cáncer cervical invasivo (CCI). Hicieron seguimiento de una cohorte de 308 036 mujeres reclutadas en el estudio EPIC. Tras una mediana de seguimiento de 9 años, se notificaron 261 casos de CCI y 804 NIC3/CIS. El análisis de cohortes mostró que la duración del uso de ACO se asoció con un riesgo significativamente mayor de NIC3/CIS y de CCI (HR = 1,6 y HR = 1,8 respectivamente durante ≥ 15 años versus nunca usar). A pesar de que el VPH es la causa necesaria de cáncer cervical, los resultados sugieren que varios factores hormonales son factores de riesgo para la carcinogénesis cervical. El cumplimiento de las pautas actuales de detección del cáncer de cuello uterino debe minimizar el aumento del riesgo de cáncer cervical asociado con estos factores de riesgo hormonales. En 2017, Iversen y cols. (67) examinaron los riesgos o beneficios de cáncer a muy largo plazo relacionados con el uso de AOC. Las 46 022 mujeres que fueron reclutadas para el Estudio de Anticoncepción Oral del Real Colegio de Médicos Generales del Reino Unido en 1968 y 1969 fueron observadas durante 44 años. Se observó un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino en las usuarias actuales y recientes que pareció perderse en aproximadamente 5 años después de suspender la anticoncepción oral, sin evidencia de que ninguno de los cánceres recurriera con mayor riesgo en las usuarias con el tiempo. En 2018, sobre la base de una revisión sistemática de la literatura sobre AH, Pragout y cols. (82) concluyeron que se ha reportado un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo en usuarias de AOC, especialmente durante tiempos de dosificación prolongados. En 2021, Iversen y cols. (83), en un reciente estudio de cohorte realizado en

Dinamarca para determinar el riesgo de cáncer de cuello uterino asociado con los anticonceptivos hormonales contemporáneos, evaluaron una cohorte de mujeres de 15 a 49 años. Durante más de 20 millones de años-persona, ocurrieron 3643 casos incidentes de cáncer de cuello uterino. Las usuarias de anticonceptivos hormonales en comparación con las que nunca usaron tuvieron un riesgo relativo (RR) de 1,19. Las usuarias actuales o recientes de cualquier anticonceptivo hormonal tuvieron un mayor riesgo de adenocarcinoma (RR 1,29, IC del 95 %: 1,05-1,60) y de cáncer escamoso (RR 1,31, IC del 95 %: 1,19-1,44). El patrón de riesgo entre las usuarias de anticonceptivos hormonales y combinados generalmente aumentó con una mayor duración del uso y disminuyó después de dejar de tomarlo, posiblemente tardando más en desaparecer entre las usuarias prolongadas. Los productos combinados que contenían diferentes progestinas tenían riesgos similares. Se produjo aproximadamente un cáncer de cuello uterino adicional por cada 14 700 mujeres que usaron anticonceptivos combinados durante 1 año.

En 2022, Kamani y cols. (65) revisaron el conocimiento acumulado hasta la fecha para apreciar los efectos modificadores que los AOC pueden tener sobre la carcinogénesis. En el caso del cáncer de cuello uterino, los AOC parecen aumentar el riesgo con más de 5 años de uso, y en muchos estudios, este mayor riesgo disminuye después de la interrupción y se restablece a los de las personas que nunca lo han usado en un plazo de 10 años.

Las últimas directrices de la OMS de 2015 establecen que, para la positividad del VPH, las neoplasias intraepiteliales cervicales y el cáncer de cuello uterino en espera de tratamiento, el uso de AOC es categoría 2; las ventajas del uso superan los riesgos (26). Al usar AOC en mujeres con infección persistente por el VPH y NIC, se debe recordar a las pacientes que las duraciones de uso más largas (> 5 años) pueden aumentar el riesgo de carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo.

Una de las revisiones más recientes, de Anastasiou y cols. (84) concluyó que no se encontraron pruebas consistentes de que el uso de AOC se asocie con un mayor riesgo de displasia/cáncer de cuello uterino después de controlar la infección por VPH. Hubo muy pocos estudios sobre inyectables, implantes o DIU de progestina sola para evaluar su efecto sobre la displasia cervical o el riesgo de cáncer. El uso de medidas únicas de AH autoinformadas y la distinción insuficiente por componentes hormonales nublan la comprensión de si algunos AH aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Las conclusiones del *National Cancer Institute* (86), actualizadas en 2023, señalan que el uso prolongado de AOC se relaciona con el cáncer de cuello uterino, pero su relación con la infección por el VPH es incierta. En comparación con las mujeres que nunca usaron ACO, las que los utilizaron por menos de 5 años no presentaron un aumento de riesgo de cáncer de cuello uterino pero los OR para las mujeres que los utilizaron durante 5 a 9 años fue de 2,82 (IC 95 %, 1,46–5,42) y, durante 10 años o más, de 4,03 (IC 95 %, 2,09–8,02). Describen que se confirmó el aumento del riesgo relacionado con los AOC, que es proporcional a la duración de su uso, que disminuye después de suspenderlos y vuelve a niveles de riesgo normales en 10 años.

Nivel de evidencia alto.

2. ¿PRODUCEN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO?

En el estudio de Appleby y cols. (78), se observó un patrón similar de riesgo tanto para el cáncer invasivo como para el cáncer *in situ*, y en las mujeres que dieron positivo para el VPH de alto riesgo, es decir, un aumento del riesgo de cáncer *in situ* con el aumento de la duración del uso, con disminución después de la

suspensión y a los 10 años o más había vuelto al de las usuarias que nunca lo habían usado.

Para 2009, Harris y cols. (86) examinaron la relación entre el AMPD y el uso de AOC con la NIC. Entre las mujeres VPH oncogénico positivas, el uso de AMPD se asoció inversamente con la frecuencia de NIC 2-3. El uso de AOC no se asoció con mayor riesgo de NIC 2-3 entre mujeres con VPH oncogénico.

En 2011, en un estudio de cohorte retrospectivo de 1569 mujeres premenopáusicas que usaron AMPD o AOC encontraron que las usuarias de AMPD fueron más propensas a fumar ($p < 0,001$), a tener células glandulares atípicas (CGA) en la citología de referencia ($p < 0,001$) y a tener confirmación histológica de NIC 2, 3 ($p = 0,004$). Las usuarias de AMPD seguían siendo más propensas a tener CGA después de considerar el tabaquismo; sin embargo, se encontró que la NIC 2-3 se asoció con el tabaquismo y no con el uso de AMPD (87).

A pesar de estas evidencias, se publicó un estudio de cohorte, que incluyó más de 12 000 mujeres en las que no se confirman los hallazgos anteriores. Según este estudio, que incluyó no solo AOC, sino también inyectables, parches, implantes, anillo vaginal y sistema liberador de progestágenos, ni el tipo de AH, ni la duración del uso resultaron factores de riesgo independientes para las lesiones de alto grado. La evolución de las lesiones cervicales y de la infección por VPH de alto riesgo resultó independiente del modo de anticoncepción (88).

Un estudio observó que el uso a largo plazo de ACO por más de 6 años se asocia con un mayor riesgo de infección prevalente por VPH en una cohorte de usuarios de contracepción hormonal y no hormonal. Por el contrario, no se observó asociación entre los usuarios de AMPD; en todo caso, las usuarias de AMPD tenían un menor riesgo no significativo de infección por VPH (89).

En el estudio EPIC (81), descrito previamente, se evaluaron prospectivamente las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar NIC 3/CIS y CCI. La duración del uso de ACO se asoció con un riesgo significativamente mayor de NIC3/CIS (HR = 1,6 respectivamente durante ≥ 15 años versus nunca usar). El cumplimiento de las pautas actuales de detección del cáncer de cuello uterino debe minimizar el aumento del riesgo de cáncer cervical asociado con estos factores de riesgo hormonales.

Nivel de evidencia alto.

3. ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS POR LOS CUALES LOS ANTICONCEPTIVOS PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER CERVICAL Y SUS PRECURSORES?

No está claro si la asociación se debe al efecto de los AOC sobre la carcinogénesis o a los criterios de valoración subclínicos de la historia natural, como la adquisición y la persistencia del VPH, ya que los estudios prospectivos que evalúan estas relaciones son inconsistentes. Las hormonas esteroides sexuales femeninas, en particular la progesterona y el estrógeno, inducen la regulación positiva de los oncogenes del VPH en cultivos celulares e inducen el desarrollo de lesiones preneoplásicas en modelos de ratón. Se ha demostrado que estas hormonas esteroides sexuales aplicadas en concentraciones biológicamente relevantes modulan la respuesta inmunitaria del huésped a la partícula similar al virus del VPH 16 a través de la regulación positiva de los marcadores inmunitarios antiinflamatorios y reguladores. Estos datos sugieren que la exposición hormonal exógena en la forma de uso de ACO podría estar influyendo tanto en los factores virales como en los del huésped asociados con los resultados subclínicos y clínicos en la historia natural del VPH y el cáncer de cuello uterino (89).

El uso de AOC podría aumentar la vulnerabilidad cervical a la transmisión del VPH y la infección resultante, o podría alterar la persistencia o disposición del virus o el avance o la reversión de lesiones malignas y premalignas. Una vía plausible para dilucidar las relaciones entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de cuello uterino es que los receptores hormonales del tejido cervical, especialmente la progesterona, pueden verse afectados y el curso de la infección por VPH puede verse alterado. En particular, se supone que las hormonas utilizadas en los anticonceptivos intensifican la expresión de los oncogenes E6 y E7 del VPH 16, lo que provoca el deterioro de los genes supresores de tumores p53 y aumenta la capacidad del ADN viral para mutar las células y promover la neoplasticidad (65).

Los resultados, aparentemente polémicos, sobre la relación entre los ACO y el cáncer cervical, pueden reflejar una mejor vigilancia citológica de las usuarias en los países desarrollados. Los reportes inconsistentes de una asociación entre AH y cáncer cervical están relacionados, al menos en parte, con la relación de ambos factores con la conducta sexual y los hábitos del estilo de vida. La literatura médica sugiere que la asociación entre AH y cáncer cervical es un hecho complejo que se asocia a la relación causal entre VPH y cáncer, y está relacionada con el comportamiento sexual de la mujer y sus parejas, y estos hábitos sexuales difieren según las preferencias de la mujer respecto a la contracepción elegida (76).

Múltiples teorías se han señalado para explicar la relación entre AH y cáncer cervical. Entre estas, un efecto carcinogénico directo del estrógeno y la progesterona que producen un incremento en la expresión de los oncogenes y en la promoción y persistencia tumoral. Dado que la infección por VPH es el principal factor en el desarrollo del cáncer cervical, se cree que la AH podría actuar favoreciendo el crecimiento tumoral (76).

Además de cualquier efecto directo de la AH sobre el desarrollo de la neoplasia cervical, como iniciador o promotor de la carcinogénesis, su uso podría promover más actividad sexual no protegida, y con ello aumentar el riesgo de adquirir la infección por el VPH. En todo caso es importante balancear riesgos y beneficios en mujeres con infección persistente por VPH, puntualizando la importancia de la pesquisa en usuarias de contraceptivos orales de larga data (76).

Nivel de evidencia alto.

4. ¿SE PUEDE INDICAR AH EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER CERVICAL?

Es particularmente importante proporcionar educación anticonceptiva a los sobrevivientes de cáncer pediátrico y juvenil. Solo el 33 % de las mujeres sobrevivientes de cáncer informaron el uso efectivo de anticonceptivos según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, incluida la esterilización, la anticoncepción reversible de acción prolongada u otros métodos hormonales (90).

Hasta hace poco, el uso de métodos anticonceptivos, especialmente hormonales, no se había considerado después del cáncer ginecológico, ya que la cirugía radical era el tratamiento más frecuente. Sin embargo, los métodos modernos de diagnóstico y tratamiento permiten tratamientos conservadores con mejores resultados y mayores tasas de curación y supervivencia (25). A pesar del hecho de que estas mujeres requieren métodos anticonceptivos eficaces, en 2015, en un estudio de sobrevivientes de cáncer en edad reproductiva se encontró una tasa más baja de uso eficaz de anticonceptivos en el grupo de estudio en comparación con la población general (25, 91).

Aunque algunos estudios han sugerido que el DIU de cobre puede proteger contra el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cáncer de cuello uterino

invasivo, otros han encontrado un pequeño aumento en el riesgo de NIC con el uso de DIU de cobre y del sistema liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). Los métodos de barrera (principalmente condones) reducen el riesgo de nuevas infecciones e idealmente deben usarse en combinación con un método altamente efectivo como el DIU de cobre o la AH (25).

En un estudio reciente (2023) se evaluó la selección de métodos anticonceptivos posparto en mujeres con diagnóstico de cáncer, entre los métodos LARC (*long acting reversible contraception*), incluyendo implantes subdérmicos y dispositivos intrauterinos, y la esterilización quirúrgica (92). Ninguna paciente en el grupo de cáncer de cuello uterino seleccionó un LARC y fue más probable que procedieran con una salpingectomía bilateral (ORa 2,08; IC 95 %, 1,59–2,73).

No se recomienda suspender la anticoncepción de ningún tipo si se diagnostica neoplasia cervical o cáncer de cuello uterino, mientras está pendiente el tratamiento, ya que el balance beneficio/riesgo se considera positivo en esta situación para todos los anticonceptivos (82). Postratamiento, un estudio evaluó el riesgo de lesiones relacionadas con el VPH y la recurrencia de la displasia cervical en mujeres que usaban AOC, principalmente estrógeno-progestina después de la displasia cervical tratada (93). Después de un seguimiento promedio de 5 años, no hubo impacto relacionado con el uso de AOC. No se han evaluado otros tipos de anticonceptivos hormonales o el uso de un DIU después del cáncer de cuello uterino. No hay datos suficientes para proponer recomendaciones sobre la elección de anticonceptivos después del cáncer de cuello uterino (82).

Si se necesita un anticonceptivo de emergencia en una mujer previamente tratada por un cáncer sensible a las hormonas, se debe preferir un dispositivo intrauterino de cobre no hormonal (82).

Después del tratamiento conservador de la NIC o del cáncer de cuello uterino, no hay ningún argumento que contraindique la anticoncepción, ya sea hormonal, estrógeno-progestina o DIU. En el caso de los cánceres de cuello uterino invasivos, los datos de la bibliografía disponibles hasta la fecha no permiten hacer una recomendación sobre el uso de anticonceptivos hormonales (82).

Finalmente, se debe tener en cuenta que los criterios médicos de elegibilidad (CME) (26) de la Organización Mundial de la Salud, permiten el uso de contracepción hormonal en mujeres que esperan tratamiento contra el cáncer (categoría 2). Según los CME, ni el DIU de cobre ni el SIU-LNG están indicados en mujeres con cáncer de cuello uterino, pero pueden utilizarse en mujeres con NIC (categoría 2). Se recomienda el uso de preservativos, junto con un método anticonceptivo más eficaz, como la anticoncepción con progestágeno solo, el SIU-LNG o el DIU de cobre (25).

Conclusiones

- ✓ Entre usuarias actuales de AOC, el riesgo de cáncer de cuello uterino se incrementa con la duración del uso. La tendencia es similar en mujeres positivas para VPH y también para carcinoma invasivo, NIC de alto grado y adenocarcinoma. El riesgo es algo mayor para las lesiones intraepiteliales que para el cáncer invasivo (nivel de evidencia alto).
- ✓ El riesgo se reduce al suspender el uso y a los 10 años retorna al nivel de las que nunca lo han usado. Estos resultados persisten después del ajuste por número de parejas sexuales, tipo de pesquisa, hábito tabáquico y uso de métodos de barrera (nivel de evidencia alto).
- ✓ La asociación no se ha observado entre usuarias de AMPD (nivel de evidencia moderado).
- ✓ Se describe un efecto carcinogénico directo del estrógeno y la progesterona probablemente debido a un incremento en la expresión de los oncogenes,

la promoción y persistencia tumoral y a través de mecanismos mediados por receptores (nivel de evidencia alto).

- ✓ El uso de la AH podría promover más actividad sexual no protegida, y con ello aumentar el riesgo de adquirir la infección por el VPH (nivel de evidencia bajo).
- ✓ Es importante destacar la importancia de la pesquisa en usuarias de ACO de larga data.

Cancer de colon

1. ¿EXISTE RIESGO O BENEFICIO DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (AH) PARA CÁNCER DE COLON?

Las mujeres presentan una incidencia ligeramente menor de cáncer de colon en relación con los hombres de su mismo grupo de edad. Los estrógenos han sido vinculados a esa reducción de riesgo y se presume de los siguientes mecanismos: disminución de la producción de secreción de los ácidos biliares, reducción de la circulación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), un agente mutagénico involucrado en la fisiopatología del carcinoma colorrectal; y protección del gen de los receptores de estrógenos (RE) a la metilación. Los receptores de estrógenos en las células de la mucosa colorrectal pudieran actuar como inhibidores de crecimiento tumoral, aparentemente a través del receptor beta (76).

Un reciente metaanálisis que incluyó 12 estudios de cohortes y 17 estudios de casos y controles con un total de 15 790 casos de cáncer colorrectal reportó un riesgo relativo (RR) para el cáncer colorrectal de 0,82 (IC de 95 % 0,76-0,88) (94). Los datos publicados más recientemente de un gran estudio prospectivo de cohortes no sugirieron una asociación significativa entre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de

cáncer colorrectal (43). El estudio de anticoncepción oral del *Royal College of General Practitioners* (67) informó que, en comparación con las que nunca habían usado anticonceptivos orales combinados, el riesgo de cáncer colorrectal tuvo una reducción del 19 % (RR 0,81; CI 99 % 0,66 - 0,99).

No hay datos con relación al uso de anticonceptivos de solo progestágenos y cáncer de colon.

Nivel de evidencia alto.

Melanoma maligno

1. ¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN EN EL DESARROLLO DEL MELANOMA MALIGNO Y EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL?

Debido a que el melanoma maligno (MM) es una enfermedad comúnmente diagnosticada en edad fértil, se han realizado diversas revisiones con la finalidad de establecer si el uso de anticoncepción hormonal constituye un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno.

En un metaanálisis publicado en 2020, realizado por Sun y cols. (95), con la finalidad de revisar la literatura existente en relación con los hallazgos epidemiológicos sobre los efectos de las hormonas exógenas y el riesgo de melanoma en mujeres, encontraron 38 estudios que cumplieron con los criterios analíticos con 3 571 910 participantes. Los resultados mostraron que el uso prolongado de AO puede aumentar el riesgo de melanoma en mujeres (≥ 5 años [RR combinado = 1,18; IC 95 %: 1,07-1,31; I² = 0 %] y ≥ 10 años [RR combinado = 1,25; IC del 95 %: 1,06-1,48; I² = 0 %]). Las mujeres que usaron AO por primera vez entre 15 y 19 años tenían más probabilidades de desarrollar melanoma (RR agrupado = 1,52; IC 95 %: 1,03 a 2,24; I² = 0 %), mientras que los años transcurridos desde el último uso y la

edad en el primer uso no estuvieron asociados con el desarrollo de melanoma en mujeres. Con respecto a los factores reproductivos, la disminución de la paridad y tener ≥ 20 años en el momento del primer nacimiento pueden estar asociados con un mayor riesgo de melanoma en las mujeres, mientras que el estado menopáusico y la edad de la menarquia no se asocian con la incidencia de melanoma en las mujeres. Se necesitan más estudios prospectivos a gran escala para revelar nuevos mecanismos fisiopatológicos y nuevas dianas terapéuticas para el melanoma cutáneo.

En otro estudio, publicado en 2018, Cervenka y cols. (96) analizaron una cohorte prospectiva del estudio francés E3N de 98 995 mujeres de entre 40 y 65 años de edad en el momento, la cual fue en 1990. La exposición al uso de anticonceptivos orales a lo largo de la vida se evaluó en 1992 y mediante actualizaciones bienales del cuestionario. En general, los hallazgos no respaldan una fuerte asociación entre el uso de AO y el riesgo de melanoma y sugieren una exposición intencional a los rayos UV en las usuarias de AO, lo que respalda una posible confusión por la exposición a los rayos UV en esta relación.

Conclusión:

- ✓ Aunque existe controversia en los estudios existentes, hasta los momentos no se ha conseguido una fuerte asociación, hay que destacar que en estudios *in vitro* no se ha evidenciado receptores de estrógeno en esta neoplasia por lo que no existe un efecto estimulante de los estrógenos en la proliferación o en la capacidad de invasión en los estudios realizados *in vitro*. La predisposición genética y la exposición a la luz ultravioleta siguen siendo los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la misma (76).

Nivel de evidencia bajo.

Tumores cerebrales

1. ¿ES LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUMORES CEREBRALES?

El glioma y el meningioma son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos y aunque se cree que las hormonas reproductivas influyen en el riesgo de estos tumores, los estudios epidemiológicos sobre la relación entre la exposición a hormonas femeninas y el uso de hormonas exógenas y el riesgo de meningioma y glioma en las mujeres han arrojado resultados inconsistentes (76).

Durante la infancia, la incidencia de gliomas en ambos sexos es similar, pero a partir de la adolescencia, los hombres muestran porcentajes más altos que las mujeres, lo que sugiere un probable efecto protector de las hormonas femeninas o, inversamente, un incremento del riesgo asociado a la exposición a andrógenos. En los adultos, el riesgo de glioma es aproximadamente 50 % mayor en hombres. Por el contrario, los meningiomas son dos veces más frecuentes en mujeres y el predominio es mayor durante los años reproductivos. Asimismo, se ha reportado un crecimiento rápido de meningiomas durante el embarazo, lo que hace pensar que la progesterona juegue un papel importante, así como el de las hormonas femeninas, y más aún el uso de la mifepristona antagonista de la progesterona para frenar el crecimiento de meningiomas no resecables (76).

Dos investigadores realizaron búsquedas exhaustivas en tres bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Embase y Cochrane Library. Se inscribieron un total de 11 estudios de casos y controles para el metaanálisis. Se realizó metaanálisis de dosis-respuesta (97). En comparación con las usuarias de AO, así como las de anticonceptivos no orales, las usuarias de AO podrían tener un riesgo reducido de glioma (cociente de riesgo

[RR], 0,87; IC 95 %, 0,77 - 0,97; I² = 42,6 %). Sin embargo, no hubo evidencia obvia de una asociación entre el uso de AO y el riesgo de meningioma en las mujeres (RR, 0,99; IC 95 %, 0,87-1,13; I² = 42,7 %). El uso de AO durante más de 10 años en mujeres puede disminuir significativamente el riesgo de glioma al 30 % (RR, 0,7; IC 95 %, 0,6 a 0,81; I² = 0 %). Los metaanálisis de dosis-respuesta indicaron que el riesgo de glioma en mujeres disminuyó significativamente cuando la duración del uso de AO orales fue > 7,5 años. La conclusión de este metaanálisis fue que el uso de AO puede no aumentar los riesgos de glioma y meningioma en las mujeres. En cambio, el uso prolongado de AO puede disminuir significativamente el riesgo de glioma, y los beneficios son aún más pronunciados cuando el período de tiempo es > 7,5 años. No obstante, los resultados combinados de este estudio sugieren que el uso de AO puede no aumentar el riesgo de meningioma. Sin embargo, esta conclusión debe validarse y complementarse en futuros estudios más amplios.

En 2010, Michaud y cols. (98) examinaron la relación entre los factores reproductivos y el riesgo de glioma y meningioma entre las mujeres en la investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición (EPIC). Después de una media de 8,4 años de seguimiento, se identificaron 193 casos de glioma y 194 meningioma entre 276 212 mujeres. La información sobre los factores reproductivos y el uso de hormonas se recopiló al inicio del estudio. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar los índices de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95 %. No se observaron asociaciones entre el riesgo de glioma o meningioma y los factores reproductivos, incluida la edad de la menarquia, la paridad, la edad del primer nacimiento, el estado menopáusico y la edad de la menopausia. Se observó un mayor riesgo de meningioma entre las mujeres posmenopáusicas que eran usuarias actuales de terapia de reemplazo hormonal (HR, 1,79; IC del 95 %, 1,18-2,71) en comparación con las que nunca la usaron. De manera

similar, las usuarias actuales de anticonceptivos orales tenían mayor riesgo de meningioma que las que nunca las habían utilizado (HR, 3,61; IC del 95 %, 1,75-7,46). Estos investigadores concluyeron que los resultados no respaldan el papel de los estrógenos y el riesgo de glioma, sin embargo, el uso de hormonas exógenas, especialmente el uso actual, parece aumentar el riesgo de meningioma, hacen la observación que estos hallazgos podrían deberse a un sesgo diagnóstico y requiere confirmación.

Otro estudio poblacional de casos y controles, realizado en Suecia entre 2000 y 2002, que incluyó todas las afectadas de meningioma o glioma entre 20 a 69 años de edad, con 178 casos de meningioma, 115 de gliomas y 323 controles, no demostró asociación clara entre AO y riesgo de tumores cerebrales, sin embargo, para el uso de otros AH (implantes subdérmicos, inyecciones y SIU-LNG) el riesgo relativo se estimó en 1,5 (CI: 0,9- 2,6), incrementando a 2,7 (CI: 0,9-7,5) con el uso por 10 años o más. Se ha reportado una reducción del riesgo de gliomas en mujeres que, en algún momento de su vida, usaron AO, pero no hubo patrones consistentes (76).

Conclusión:

- ✓ Hasta los momentos no se ha encontrado evidencia significativa de que el uso de AO o terapia hormonal de reemplazo (THR) afecte el riesgo de meningiomas; no existe relación significativa entre la duración del uso o momento de inicio de hormonas exógenas y meningioma. Tampoco se ha demostrado incremento de riesgo con el uso pasado o actual de AO en 125 casos de meningioma reportados en la cohorte de las enfermeras. La evolución de los meningiomas, así como los hemangioblastomas, pueden empeorar en pacientes usuarias de AO, por lo que en estos casos están formalmente contraindicados, excepto en el caso de que estos resulten negativos para receptores hormonales (76).

Nivel de evidencia bajo.

Leiomiomas

1. ¿SON LOS LEIOMIOMAS CONTRAINDICACIÓN PARA EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL?

Los leiomiomas son la neoplasia benigna más frecuente, algunas estadísticas refieren su frecuencia hasta un 40 %, siendo la causa más frecuente de histerectomía, aún se desconocen los factores asociados al inicio y crecimiento de los mismos, así como el papel de las hormonas sexuales en su patogénesis, se sabe que los estrógenos pueden tener un papel estimulador mientras que la progesterona y los progestágenos tienen efectos tanto estimuladores como inhibidores, esto último se debe a que logran concentraciones suficientemente altas en el endometrio (76).

Según las revisiones actuales, no existe contraindicación para el uso de AH en el caso de los leiomiomas, en cuanto al SIU-LNG solo si la cavidad uterina se encuentra muy deformada, o supera la longitud del endoceptor es considerado categoría 4 por la OMS (26), debido al mayor riesgo de perforación uterina y expulsión del mismo. En cavidades no muy grandes o tan deformadas, el uso del SIU-LNG podría ser una opción terapéutica para tratar el SUA (99).

Conclusión.

- ✓ No se han reportado contraindicaciones en la literatura al uso de AH en el caso de leiomiomas uterinos. Nivel de evidencia alto.
- ✓ El uso del SIU-LNG podría ser una opción terapéutica para mejorar el SUA en cavidades uterinas no muy deformadas o bien que no superen la longitud endoceptor. Nivel de evidencia bajo.

REFERENCIAS

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast

- Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347 (9017):1713–1727. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5161.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, *et al*. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32. DOI: 10.1056/NEJMoa013202.
 3. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, *et al*. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2496-502. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0747.
 4. Beaver EF, Malone KE, Tang MT, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, *et al*. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):755–764. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-13-094423
 5. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafrir AL, Rosner B, Tamimi RM, Kaaks R, *et al*. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):821.e1-821.e26. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.022.
 6. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, *et al*. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1157-66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1005.
 7. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, *et al*. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):22-30. DOI: 10.7326/M18-1323.
 8. Adami HO, Signorello LB, Trichopoulos D. Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol*. 1998;8(4):255-62. DOI: 10.1006/scbi.1998.0077.
 9. Adami HO, Persson I, Ekbom A, Wolk A, Pontén J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of human breast cancer. *Mutat Res*. 1995;333(1-2):29-35. DOI: 10.1016/0027-5107(95)00128-x.
 10. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, Conklin MW, Keely PJ, Eliceiri KW, *et al*. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat Med*. 2011;17(9):1109-15. DOI: 10.1038/nm.2416.
 11. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(9):1865-72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0515.
 12. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, *et al*. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4638. DOI: 10.3390/ijerph18094638.
 13. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, *et al*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
 14. Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system) [Internet]. White Oak: Food and Drug Administration; s.f [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021180s0151bl.pdf
 15. Nuvaring (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring). [Internet]. White Oak: Food and Drug Administration; s.f [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021187s0221bl.pdf
 16. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4 Suppl):S5-22. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.061.
 17. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S, *et al*. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol*. 2000;151(4):396-403. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010219.
 18. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, *et al*. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12. DOI: 10.1007/s10549-015-3663-1.
 19. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, *et al*. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only

- contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. 2004;69(5):353-60. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.12.015.
20. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, *et al.* Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):813-7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000178754.88912.b9.
 21. Zürcher A, Knabben L, Janka H, Stute P. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(6):1747-1761. DOI: 10.1007/s00404-022-06640-y.
 22. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011;83(3):211-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.11.009.
 23. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):292-299. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000356.
 24. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239. DOI: 10.1056/NEJMoal700732.
 25. Gompel A, Ramirez I, Bitzer J; European Society of Contraception Expert Group on Hormonal Contraception. Contraception in cancer survivors - an expert review Part I. Breast and gynaecological cancers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(3):167-174. DOI: 10.1080/13625187.2019.1602721.
 26. Adanu R, Amaral E, Amy JJ, Cameron S, Chipato T, Chou R, *et al.*; Guideline Development Group. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9
 27. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
 28. Percy L. The new UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC): what has changed? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2016;42(2):81-2. DOI: 10.1136/jfprhc-2016-101488.
 29. Society AC. 5-year relative survival, 2009–2015, by cancer type [Internet]. [consultado en septiembre 10: 10/01/21]. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
 30. Varghese A, Lele S. Rare Ovarian Tumors. In: Lele S, editor. *Ovarian Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 1. DOI: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer-rare-ovarian-tumors
 31. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [actualizado 18 de junio de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
 32. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers Screening (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 23 de marzo de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65898/>
 33. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127-134. DOI: 10.1177/0969141319839097.
 34. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, *et al.* Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2182-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5. Estudio randomizado controlado
 35. The Global Cancer Observatory. Venezuela, Bolivarian Republic of [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/862-venezuela-bolivarian-republic-of-fact-sheets.pdf>
 36. Zsiros E. Prefacio. En: Lele S, editor. *Ovarian Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer-foreword
 37. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers Prevention (PDQ®): Health Professional Version. 2023 Jun 29. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer

- Institute (US); 2002 [actualizado 29 de junio de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65921/>
38. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016. DOI: 10.17226/21841.
 39. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
 40. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, *et al*. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139-147. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291c235.
 41. Schüller S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1187-204. DOI: 10.1007/s00404-013-2784-1.
 42. Cook LS, Pestak CR, Leung AC, Steed H, Nation J, Swenerton K, *et al*. Combined oral contraceptive use before the first birth and epithelial ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2017;116(2):265-269. DOI: 10.1038/bjc.2016.400.
 43. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):516-521. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4942.
 44. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, *et al*.; Epidemiological Study of Familial Breast Cancer, Gene Etude Prospective Sein Ovaire Sein, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands, and International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):51.e1-51.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.014.
 45. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3609. DOI: 10.1136/bmj.k3609.
 46. Shafirir AL, Schock H, Poole EM, Terry KL, Tamimi RM, Hankinson SE, *et al*. A prospective cohort study of oral contraceptive use and ovarian cancer among women in the United States born from 1947 to 1964. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):371-383. DOI: 10.1007/s10552-017-0876-0.
 47. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, *et al*. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):601-10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0546.
 48. Xia YY, Kotsopoulos J. Beyond the pill: contraception and the prevention of hereditary ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022;20(1):21. DOI: 10.1186/s13053-022-00227-z.
 49. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer*. 1991;49(2):191-195.
 50. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, Chotivanich K, Kietpeerakool C, Tanapat Y, *et al*. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG*. 2012;119(6):672-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03298.x.
 51. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, *et al*. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* [Internet]. 2013 [consultado 24 de septiembre de 2023]; (212):1-514. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148769/>
 52. Jatoi A, Foster NR, Kalli KR, Vierkant RA, Zhang Z, Larson MC, *et al*. Prior oral contraceptive use in ovarian cancer patients: assessing associations with overall and progression-free survival. *BMC Cancer*. 2015;15:711. DOI: 10.1186/s12885-015-1774-z.
 53. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):875-884. DOI: 10.1007/s00404-020-05458-w.

54. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091. DOI: 10.1093/jnci/dju091.
55. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, *et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
56. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(8):1197-207. DOI: 10.1586/era.11.38.
57. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, *et al.*; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1136-1146. DOI: 10.1002/ijc.29386.
58. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, *et al.* Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001.
59. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R, Stillman L. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA1/2*-Related Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 [consultado 24 de septiembre de 2023]. Report No.: 19-05251-EF-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545867/>
60. Sánchez-Borrego R, Sánchez-Prieto M. What are the mechanisms of action of the different contraceptive methods to reduce the risk of ovarian cancer? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(1):79-84. DOI: 10.1080/13625187.2020.1849617.30.
61. Kurman RJ, Shih Ie-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-747. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
62. Phung MT, Lee AW, Wu AH, Berchuck A, Cho KR, Cramer DW; Ovarian Cancer Association Consortium; Australian Ovarian Cancer Study Group and the Ovarian Cancer Association Consortium; Ovarian Cancer Association Consortium. Depot-Medroxyprogesterone Acetate Use Is Associated with Decreased Risk of Ovarian Cancer: The Mounting Evidence of a Protective Role of Progestins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):927-935. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1355.
63. Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril.* 2005;83(2):398-404. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.961.
64. Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception.* 2012;86(3):191-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.05.008.
65. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancermedalscience.* 2022;16:1416. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1416.
66. Burchardt NA, Shafir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by 67 formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947-1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2021 Aug;36(8):827-839. DOI: 10.1007/s10654-020-00705-5.
67. Iversen L, Sivasubramaniam S, and Lee AJ, Fielding Hannaford P. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6): 580.e1-580.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
68. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0.
69. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: A retrospective cohort study of Danish women. *Contraception.* 2020;102(3):152-158. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.06.008.
70. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, *et al.* Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E410-22. DOI: 10.1002/ijc.29229.

71. The Global Cancer Observatory. Cervix Uteri [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
72. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(Suppl 1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
73. González Blanco M. Cáncer de cuello uterino asociado al embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [consultado 26 de septiembre de 2023];78(4): 307 - 325. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ogv/article/view/20515
74. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/42-51. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.018.
75. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):20-28. Disponible en: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2003/31/20/951056>
76. Hernández G, Acosta H, Blanch R, Engberts T, González-Blanco M, Paredes R, *et al.* Neoplasias y anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. *Consenso: Anticoncepción hormonal 2013.* Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.77-88.
77. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, *et al*; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1085-1092. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3.
78. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, *et al.* Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
79. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: finalreportfromtheOxford-FamilyPlanningAssociation contraceptive study. *Contraception.* 2013;88(6):678-83. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.08.008.
80. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-1943. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
81. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, *et al.* The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029.
82. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(12):834-844. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.010.
83. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer.* 2021. DOI: 10.1002/ijc.33585.
84. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception.* 2022;107:1-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.10.018.
85. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cervical Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 10 de abril de 2023; consultado 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-prevention-pdq>
86. Harris TG, Miller L, Kulasingam SL, Feng Q, Kiviat NB, Schwartz SM, *et al.* Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):489.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.030.
87. Clark MK, Stockdale CK, Railsback L, Nichols S. Differences in cervical cytologic and histologic findings between women using depot-medroxyprogesterone acetate and oral contraceptives. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):219-23. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31820eb140.
88. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-

- Martins C, Derchain SF, Eržen M, *et al.* Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):93-103. DOI: 10.1159/000320742.
89. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A, *et al.* The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer.* 2011;128(12):2962-2970. DOI: 10.1002/ijc.25628.
 90. Hoefgen HR, Benoit J, Chan S, Jayasinghe Y, Lustberg M, Pohl V, *et al.* Female reproductive health in pediatric, adolescent, and young adult cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 5:e29170. DOI: 10.1002/pbc.29170.
 91. Dominick SA, McLean MR, Whitcomb BW, Gorman JR, Mersereau JE, Bouknight JM, *et al.* Contraceptive Practices Among Female Cancer Survivors of Reproductive Age. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):498-507. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000963.
 92. Harris CA, Mandelbaum RS, Rau AR, Song BB, Klar M, Ouzounian JG, *et al.* Contraception and sterilization selection at delivery among pregnant patients with malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023. DOI: 10.1111/aogs.14654.
 93. Frega A, Scardamaglia P, Piazzè J, Cerekja A, Pacchiarotti A, Verrico M, *et al.* Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(2):175-178. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.08.023.
 94. Luan NN, Wu L, Gong TT, Wang YL, Lin B, Wu QJ. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):65-78. DOI: 10.1007/s10552-014-0483-2.
 95. Sun Q, Sun H, Cong L, Zheng Y, Wu N, Cong X. Effects of Exogenous Hormones and Reproductive Factors on Female Melanoma: A Meta-Analysis. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1183-1203. DOI: 10.2147/CLEP.S273566.
 96. Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, *et al.* Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2018;143(10):2390-2399. DOI: 10.1002/ijc.31644.
 97. Yang X, Liu F, Zheng J, Cheng W, Zhao C, Di J. Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurg.* 2021;147:e148-e162. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.11.175.
 98. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, *et al.* Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2562-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0447.
 99. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1194-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00175-4.

CAPÍTULO 7

Beneficios no contraceptivos de la anticoncepción hormonal

 *Dra. María Auxiliadora Curiel.*

El beneficio principal de la anticoncepción hormonal (AH), consiste en ayudar a mujeres a planificar y espaciar los embarazos, evitar embarazos no planificados y reducir el número de abortos.

Las opciones anticonceptivas se deben ofrecer con unos criterios de calidad que partan de un conocimiento científico, garantizando una información centrada y actualizada buscando la seguridad y efectividad de los diferentes métodos, con decisión personal, con base en sus preferencias y posibilidades.

En muchas oportunidades, a este efecto se le añaden beneficios necesarios para mejorar la salud ginecológica o general de la paciente, ya sea para tratar condiciones previas o para prevenir alguna patología o condición adicional individual. Sumado a lo anterior, en los últimos años, se han aprobado algunas indicaciones terapéuticas de los anticonceptivos orales combinados (AOC), ya que la dosis y tipo del estrógeno y progestina pueden cumplir acciones medicamentosas.

Entre los beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos hormonales, se pueden destacar

aquellos relacionados con la salud ginecológica, entre ellos:

- ✓ Beneficios relacionados con la fecundidad.
- ✓ Tratamiento del sangrado menstrual abundante (SMA)
- ✓ Mejoría de la dismenorrea primaria
- ✓ Mejoría del síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM)
- ✓ Tratamiento de la endometriosis
- ✓ Tratamiento del hiperandrogenismo
- ✓ Beneficios en quistes funcionales de ovario
- ✓ Beneficios en patología benigna de mama
- ✓ Reducción del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica
- ✓ Reducción del riesgo de embarazo ectópico

Beneficios relacionados con la fecundidad

En todo el mundo, el uso cada vez mayor de métodos anticonceptivos ha llevado a una reducción de la mortalidad materna e infantil, mejoras en las condiciones socioeconómicas y una mayor escolarización para niñas y mujeres (1).

Correo de correspondencia: mariaacuriel20@hotmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Curiel MA. Beneficios no contraceptivos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):128-144. DOI 10.51288/0084S107

Se ha estimado que el uso de anticonceptivos casi ha reducido a la mitad la mortalidad materna y que, sin el uso de anticonceptivos, el número de muertes maternas sería casi 266 veces mayor que la tasa actual. Esto explicado porque evita embarazos no deseados y, en consecuencia, previene, los riesgos inherentes. Hay alrededor de 210 millones de embarazos y 4 de cada 10 de ellos no son intencionales. Lo que conlleva a tasas de aborto elevadas y muerte por sus complicaciones. En América Latina, se estima que, anualmente, ocurren 4 millones de abortos (2).

Además, en países donde menos del 10 % de las mujeres usan anticonceptivos, la tasa de mortalidad infantil es de 100 por cada mil nacimientos vivos. Esta tasa se reduce a la mitad si el uso de anticonceptivos se incrementa en un 30 % (1).

El número de mujeres que desean utilizar la planificación familiar ha aumentado notablemente en los últimos dos decenios, pasando de 900 millones en 2000, a casi 1100 millones en 2021. Entre 2000 y 2020, el número de mujeres que utilizaron algún método anticonceptivo moderno pasó de 663 millones a 851 millones. Se prevé que esta cifra aumente en 70 millones de mujeres más para 2030. En 2022, a escala mundial, la prevalencia anticonceptiva de cualquier método se estimaba en el 65 %, y la de los métodos modernos, en el 58,7 %, para las mujeres casadas o en una unión (1).

La planificación familiar salva vidas de mujeres y niños, en virtud de la mejoría en calidad de vida para todos, sin embargo, cada año mueren más de 500 000 mujeres por causas relacionadas con el embarazo y el parto (2).

El uso de anticonceptivos promueve el derecho a la vida y a la libertad, el derecho a la libertad de opinión, expresión y elección, el derecho humano de las personas a determinar el número de hijos que desean

tener y el intervalo de tiempo entre los nacimientos.

Tratamiento del sangrado menstrual abundante (SMA)

Desde 2007, las Guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) sobre el sangrado menstrual abundante, indican que los AOC y los progestágenos orales cíclicos se pueden usar para el manejo del SMA, pero generalmente serían de segunda línea, después del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (3).

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS (AHC) TIENEN BENEFICIOS EN SMA?

Los AOC, en sus distintas preparaciones, han demostrado a través de evidencia consistente de ensayos de control aleatorizado y no aleatorizados, una reducción en la pérdida de sangre menstrual. Llegan a regular el ciclo menstrual y disminuyen el volumen total de pérdida sanguínea entre un 60 % y 80 % (2, 4).

En una revisión sistemática concluyeron que la píldora anticonceptiva oral combinada, usada durante seis meses, reduce el SMA entre 12 % a 77 %, comparado con 3 % entre las que toman placebo. Cuando se comparó con otras opciones médicas para el SMA, los AOC fueron menos efectivos que el SIU-LNG. No hubo pruebas suficientes para determinar la eficacia comparativa de los anticonceptivos hormonales combinados (píldora, parche o anillo vaginal) con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o las progestinas de larga duración. Existe poca evidencia para comparar la efectividad del anillo vaginal con los AOC en estos casos (5).

Evidencia adicional evaluando otra opción anticonceptiva de dos ensayos de control aleatorizado

que compararon el anillo vaginal con otros AOC para el manejo de SMA, sugiere que son igualmente eficaces y que el anillo podría ofrecer un mejor control del ciclo, cumplimiento correcto, y efectos secundarios menores y transitorios (6, 7).

Nivel de evidencia moderada; grado de recomendación 2 o débil para el tratamiento del SMA con anticonceptivos orales combinados o anillo vaginal.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE USAR AHC DE FORMA CONTINUA PARA EL MANEJO DEL SMA?

Los ciclos de la anticoncepción oral pueden modificarse de forma flexible, reduciendo el número de menstruaciones (interrupción después de 2-8 meses de uso continuo). En estos casos, el número de días con sangrado menstrual se reduce, mientras que el número de episodios de sangrado prolongado al momento de la privación hormonal aumenta.

Los patrones de sangrado parecen mejorar con la administración de anticoncepción continua, y la mayoría de los estudios muestran una disminución en los días de sangrado en general con el uso de AH. Los resultados dependen de la dosis, la formulación, el sistema de administración o el régimen. En una revisión sistemática, al evaluarse los AHC: las píldoras, el anillo vaginal y el parche transdérmico, la evidencia es de buena calidad en ensayos controlados aleatorios (ECA) existentes que comparan AHC de ciclo continuo o prolongado (más de 28 días de hormonas combinadas activas) con la dosificación cíclica tradicional (21 días de hormona activa y 7 días de placebo, o 24 días de hormona activa y 4 días de placebo) para lograr disminuir el volumen de sangrado menstrual y a su vez mejorar los síntomas asociados con la menstruación como: cefalea, irritación genital, cansancio, hinchazón y dismenorrea (8).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte, para el uso de AHC en régimen continuo para el tratamiento del SMA.

3. ¿EXISTE UN AOC MEJOR QUE OTRO PARA EL MANEJO DEL SMA?

Actualmente la combinación de valerato de estradiol con dienogest (VE/DNG) es el único anticonceptivo oral indicado para el tratamiento del flujo menstrual abundante. Su particular régimen cuadrifásico y la potente actividad uterotrópica explica su óptimo control del ciclo y sangrado de suspensión más breve, con mejores niveles de hemoglobina. Esta combinación VE/DNG, reduce sustancialmente la abundancia de flujo menstrual con respecto a otros AOC (9).

En un estudio doble ciego, controlado, con placebo, se observó una reducción media en la pérdida de sangre menstrual con VE/DNG sustancial y significativamente mayor que en los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Además, se observaron mejoras significativas en la hemoglobina, el hematocrito y la ferritina con VE/DNG (10). En otro estudio multicéntrico, doble ciego, de fase III, la reducción media en el volumen de la pérdida menstrual fue significativamente mayor con VE/DNG que con placebo (366,75 ml frente a 149,14 ml; $p < 0,0001$). Los niveles de hemoglobina y ferritina sérica igualmente aumentaron en comparación con el placebo (11).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de la combinación de VE/DNG para el tratamiento del SMA.

4. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS DE SOLO PROGESTINAS (ASP) TIENEN BENEFICIOS EN EL SMA?

El método anticonceptivo más efectivo para reducir

el sangrado menstrual es el SIU-LNG de 52 mg (3). Actualmente está aprobado para el tratamiento de la menstruación abundante y se ha demostrado que reduce el sangrado hasta en un 92 %. Además, tiene una tasa de amenorrea de 18,6 % al año y de 30 % - 40 % a los 5 años, que persiste hasta 7 años posterior a su colocación (12). Sin embargo, al contrastar los tres SIU-LNG (de 52 mg, 19,5 mg y 13,5 mg), en un estudio comparativo de los patrones de sangrado, se observaron tasas de amenorrea mayores a los 180 días después de la inserción para las usuarias de SIU-LNG de 52 mg (11 %) en comparación con 19,5 mg (5 %, $p < 0,0001$) y 13,5 mg (3 %, $p < 0,0001$). Las usuarias de SIU-LNG de 52 mg tienen más amenorrea y sangrado poco frecuente y menos sangrado irregular en comparación con las que usan SIU-LNG en dosis más bajas (13).

Para confirmar el beneficio del SIU-LNG de 52 mg, Cochrane, en 2022, realizó una revisión del manejo del SMA, la evidencia sugiere que el SIU-LNG reduce en gran medida la pérdida de sangre menstrual (PSM) en promedio 105,71 mL/ciclo; los progestágenos de ciclo largo reducen la PSM 76,93 ml/ciclo, concluyendo que el SIU-LNG es el tratamiento de primera línea para reducir la PSM; seguido por los antifibrinolíticos, probablemente en el segundo lugar, y los progestágenos de ciclo largo en el tercero (14).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso del SIU-LNG de 52 mg como tratamiento de primera línea en el manejo de SMA, en caso que la paciente cumpla con los criterios para su colocación.

Mejoría de la dismenorrea primaria

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MEJORAN LA DISMENORREA PRIMARIA?

Uno de los beneficios no anticonceptivos más conocidos y documentados de la píldora es la reducción o

eliminación de la dismenorrea primaria. La amenorrea inducida por cualquier método es beneficiosa para el tratamiento de la dismenorrea. Los anticonceptivos orales (especialmente las píldoras con progestágenos uterotrópicos) son particularmente eficaces contra la dismenorrea porque reducen el espesor y maduración del endometrio, disminuyen el flujo menstrual, inhiben la producción de prostaglandinas, e interfieren con la acción enzimática de la ciclooxigenasa 2, con una disminución subsiguiente de la presión y contractilidad uterina (3, 9).

Según la *American Medical Association* (AMA), se ha demostrado que todas las formulaciones de AOC, incluidas las de baja dosis, son eficaces en el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria y sugieren utilizar la terapia durante 3 a 6 meses, evaluando la respuesta después de 2 o 3 meses de iniciada la misma (15).

Según las Guías de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH), y la Asociación Latinoamericana de Anticoncepción, la evidencia limitada identificada en dos revisiones sistemáticas sugiere que los AOC reducen el dolor menstrual. No hay pruebas sólidas de un beneficio diferencial entre diferentes preparaciones de AOC que incluyen diferentes dosis de estrógeno (4, 16).

En un ECA se informó que el anillo vaginal es igualmente eficaz en el tratamiento del dolor pélvico crónico idiopático que los AOC (17).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, informa que cada método tiene beneficios y efectos adversos potenciales y la decisión de usar un método u otro debe ser impulsada por el paciente. El mecanismo de acción de los métodos hormonales probablemente esté relacionado con la prevención de la proliferación endometrial o la ovulación, o ambas, lo que reduce la producción de prostaglandinas y leucotrienos (18).

Finalmente, una revisión de Cochrane, en 2023, concluye que los AOC son eficaces para tratar la dismenorrea con un nivel de evidencia alto, pero pueden provocar efectos adversos como sangrado irregular, cefalea y náuseas (19).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación fuerte para el uso de AHC para el manejo de la dismenorrea primaria.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE USAR AOC DE FORMA CONTINUA PARA EL MANEJO DE LA DISMENORREA PRIMARIA?

En comparación con el uso cíclico de anticonceptivos orales combinados, los regímenes continuos pueden dar como resultado un inicio más rápido de la reducción del dolor, pero es posible de igual manera, el éxito a largo plazo con ambos regímenes (18). Un pequeño número de ECA sugiere que el uso prolongado o continuo de AOC es eficaz para el tratamiento de la dismenorrea y puede ser superior al régimen cíclico tradicional, disminuyendo el número de días con dismenorrea al menos en el corto plazo (4, 16). El uso continuo o prolongado/flexible de AHC puede reducir la duración de la dismenorrea en comparación con el uso cíclico, con dos ventajas principales: la reducción de los trastornos menstruales asociados y la mejora en el alivio del dolor (20, 21).

El uso continuo de AOC es probablemente más efectivo que el régimen estándar, pero la seguridad debe garantizarse con datos a largo plazo. Debido a la falta de datos, no se sabe con certeza si los AINES son mejores que los AOC para el tratamiento de la dismenorrea (19).

Con respecto a la reducción de la duración de la dismenorrea y frecuencia, intensidad, recurrencia e interferencia con la actividad diaria, una revisión sistemática destaca que, en comparación con el uso

cíclico, los AOC flexibles/prolongados reportaron como resultado cuatro días menos de dismenorrea y resultados contradictorios en cuanto a la interferencia con la actividad diaria, la intensidad del dolor y la recurrencia del dolor. Sin embargo, se necesita una investigación más rigurosa porque la evidencia es baja (22).

Nivel de evidencia bajo; grado de recomendación débil para el uso de AOC en régimen continuo para el manejo de la dismenorrea primaria.

Mejoría del síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM)

Los AOC han demostrado ser una importante herramienta en el manejo del SPM y el TDPM, específicamente aquellas opciones con progestina de cuarta generación, como la drospirenona (DPN).

1. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA EN EL SPM Y TDPM?

La combinación de EE/DPN en un régimen de 24/4 ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento del TDPM y puede ser una alternativa si se descarta depresión de otro origen (4).

El *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) considera que los AOC de EE/DPN son de primera línea en la intervención terapéutica para el manejo del síndrome premenstrual, ya que existe una reducción en el intervalo libre de hormonas (ILH) que se asocia a menor fluctuación de los niveles hormonales, lo cual favorece la mejoría del SPM.

Las presentaciones que contienen DPN pueden representar un tratamiento efectivo y debe considerarse

una intervención farmacéutica de primera línea. Incluso desde 2012, luego de una revisión de Cochrane, que investigó la eficacia de los AOC con DPN (3 mg) y etinilestradiol frente a un placebo o un AOC alternativo, se evidenciaron los beneficios de esta formulación para el tratamiento de SPM y el TDPM (23). Estos mismos autores, actualizaron la revisión en 2023 y concluyeron que, los AOC que contienen EE/DPN pueden mejorar los síntomas premenstruales que provocan alteraciones en el desempeño diario de mujeres con TDPM, pero, además, el placebo también tuvo un efecto significativo. No pudieron demostrar si funciona después de tres ciclos, si ayuda a las mujeres con síntomas menos graves o si es mejor que otros AOC que contienen una progestina diferente, a pesar de que, en la primera revisión, estos, utilizados durante solo 3 meses, redujeron la gravedad de los síntomas para las personas con TDPM (24).

Al tratar a mujeres con SPM, los datos emergentes sugieren los beneficios del uso de la píldora anticonceptiva de manera continua en lugar de cíclicamente, o con un corto ILH (24). Tal es el caso del estudio Harmony II, en el que determinaron la efectividad de la combinación VE/DNG (con un régimen de dosificación dinámico), con un AOC monofásico de EE/LNG, en la capacidad de reducir la frecuencia y la intensidad de la cefalea y el dolor pélvico durante su uso, en la fase pre- y posmenstrual (25).

Un metaanálisis reciente concluyó que los AOC pueden mejorar la sintomatología premenstrual general en mujeres con SPM/TDPR, pero no los síntomas depresivos premenstruales. Además, no hay evidencia suficiente de un anticonceptivo oral combinado que sea más eficaz que cualquier otro en este punto específico. La evidencia es escasa y no concluyente, pero sugiere que otras formulaciones de AOC también podrían estar asociadas con la mejora de los síntomas en las mujeres con TDPM (26).

Con base en la evidencia disponible limitada, las Guías de la FSRH recomiendan que los síntomas del SPM/TDPM pueden mejorarse en mujeres que usan AOC como método anticonceptivo y que se administre en un régimen continuo (4).

Otra opción la plantea un ECA, que demuestra, en usuarias de acetato de nomegestrol/17- β estradiol (NOMAC/E2), una mejora significativa en las puntuaciones de los dominios de dolor, retención hídrica, alteración de la concentración y cambio de comportamiento en la fase menstrual en comparación con las usuarias de EE/DPN ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). El NOMAC/E2 fue eficaz para reducir la mayoría de los síntomas premenstruales y menstruales, con mejoras significativamente mayores en comparación con DPN/EE (27).

Posteriormente, en 2018, el estudio multicéntrico BOLERO, mencionó que dentro de los beneficios no anticonceptivos del NOMAC/E2 se incluye la significativa mejora de los síntomas relacionados con el ciclo menstrual, como dolor de cabeza, dolor/sensibilidad en las mamas, hinchazón, dismenorrea y alteración del estado de ánimo, con una satisfacción y una alta tasa de continuidad del tratamiento anticonceptivo. Las usuarias reportaron una mejora significativa en la menstruación y los síntomas relacionados con el ciclo ($p < 0,0001$) durante el tratamiento (28).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación alta para el uso de anticonceptivos orales combinados para el manejo del SPM y TDPM, prefiriendo aquellos que contengan drospirenona.

Tratamiento de la endometriosis

Las Guías NICE de endometriosis y ESHRE en el manejo de endometriosis indican que la AH tiene un

papel importante en el manejo de la endometriosis (4, 29).

1. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

Una revisión sistemática, evaluó la eficacia del uso de AH para mejorar el dolor relacionado con la endometriosis y disminuir el riesgo posoperatorio de recurrencia de la enfermedad. Los tratamientos con AHC y ASP se asociaron con reducciones clínicamente significativas de la dismenorrea, a menudo acompañadas de reducciones del dolor pélvico no cíclico y la dispareunia y una mejora en la calidad de vida (CDV). El uso posoperatorio de AOC redujo el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para llegar a conclusiones definitivas sobre la superioridad general de cualquier anticonceptivo hormonal en particular (30).

Se deben elegir estrógeno-progestágenos con la dosis de estrógeno más baja posible para combinar la supresión óptima de la lesión y la limitación del riesgo trombótico. Asociado a esto la evidencia sugiere el uso de AOC de forma continua para el tratamiento de la endometriosis a modo de una terapia médica posoperatoria adyuvante y esto se ha utilizado principalmente para reducir el dolor asociado.

Los AOC podrían ser una de las mejores opciones porque son seguros a largo plazo y bien tolerados. Incluso una revisión sistemática mostró que después de la cirugía conservadora, el uso continuo de AOC se asocia con una reducción significativa de la dismenorrea, de la recurrencia de la misma, reducción del dolor pélvico y una menor recurrencia de la endometriosis en comparación con el uso cíclico (31).

Un ECA también informó una reducción en el dolor

pélvico asociado a la endometriosis, una mejora en la actividad y CDV sexual en mujeres con un régimen continuo de EE/dienogest en comparación con un régimen 21/7 (32).

Igualmente, otra revisión sistemática informó una tasa de recurrencia significativamente menor de la dismenorrea en el posoperatorio con el uso continuo en comparación con uso cíclico de AOC (RR, 0,24; IC del 95 %, 0,06-0,91; $p = 0,04$); sin embargo, este estudio no identificó diferencias significativas en dispareunia, dolor pélvico no menstrual o tasas de recurrencia de la endometriosis entre usuarias de AOC continua y cíclica (33).

Se ha demostrado que la terapia con AHC es eficaz, segura y bien tolerada por las mujeres con endometriosis. Un metaanálisis informó una tasa significativamente mayor de remisión total de la endometriosis [OR = 2,55, IC del 95 % (1,68 - 3,86), $p < 0,00001$] y una tasa más baja de recurrencia [OR = 0,31, IC del 95 % (0,22, 0,45), $p < 0,00001$] en el grupo de mujeres que toman AOC después de la cirugía en comparación con la cirugía sola (34).

Nivel de evidencia moderada; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de AOC en el tratamiento de la endometriosis y sus síntomas (dismenorrea, dolor pélvico no cíclico y dispareunia). Recomendación grado 2 o débil para el uso de AOC posoperatorio continuo inmediato para reducir el riesgo de recurrencia de dismenorrea y dolor pélvico.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LAS PÍLDORAS DE SOLO PROGESTINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

La revisión Cochrane más reciente informa sobre la eficacia de las progestinas en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, concluye que tanto las progestinas continuas, como la gestrinona continua

(antiprogéstágenos) son terapias efectivas para el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados con la endometriosis. No hubo pruebas generales de un beneficio de una progestina oral sobre otra. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con cautela debido a la escasez de datos y la falta de estudios controlados con placebo (35).

Las píldoras de solo progestina continua, tanto el acetato de noretindrona como el dienogest (DNG), cuentan con aprobación internacional para el tratamiento de la endometriosis y pueden ser mejores que los AOC como terapia de primera línea. Son una alternativa eficaz para manejo de los síntomas dolorosos asociados a la endometriosis y para la reducción del riesgo de recurrencia, además evitan cualquier riesgo para la salud asociado con el estrógeno (2, 35). No hubo pruebas generales del beneficio de una progestina oral sobre otro (29).

Se plantea que el DNG, una progestina sintética de segunda generación, derivada de la 19- nortestosterona es una opción para controlar los síntomas relacionados con la endometriosis. El DNG de 2 mg ofrece una alternativa eficaz y tolerable a la cirugía para el manejo a largo plazo de endometriosis, proporcionando varias ventajas importantes sobre AOC. Además, la evidencia destaca que las pacientes aceptan las irregularidades de sangrado que a menudo ocurre con esta opción, dado el alivio del dolor experimentado. En general, la evidencia demuestra que DNG ofrece un tratamiento eficaz y tolerable posterior a la cirugía y ofrece muchas ventajas sobre la AHC para el tratamiento de la endometriosis (29, 37).

Un ECA comparo la efectividad del DNG 2 mg/día con el AOC (Yasmin®) para el control del dolor pélvico asociado a la endometriosis y la mejora de la CDV. El DNG se asoció con menos efectos secundarios y, por lo tanto, tuvo un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, sin embargo, la muestra del estudio fue pequeña (38).

Para el manejo de la endometriosis, todas las combinaciones de AH demostraron un efecto similar sobre la dismenorrea, independientemente del tipo de progestina. Se debe sugerir progestinas en mujeres que no responden o manifiestan intolerancia a los estrógenos-progéstágenos y en aquellas con dispareunia y/o lesiones profundas. Las progestinas no aumentan significativamente el riesgo trombótico y, generalmente, pueden usarse cuando los estrógenos están contraindicados. Las progestinas reducen la incidencia de recurrencia posoperatoria del endometrioma y muestran un efecto protector contra el riesgo de cáncer de ovario epitelial asociado a la endometriosis (39).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o bajo para indicar píldoras de solo progestinas en el tratamiento de la endometriosis y posterior a la cirugía.

3. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LAS PROGESTINAS NO ORALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

Se evaluó en una revisión sistémica, el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) administrado por vía subcutánea e intramuscular en mujeres con condiciones y características seleccionadas, incluyendo edad, obesidad y endometriosis, se demostró que este método generalmente se puede usar de manera segura en estos contextos y además parecen ser terapéuticamente equivalentes con perfiles de seguridad similares cuando se utilizan en mujeres sanas (40).

Las usuarias del implante anticonceptivo liberador de etonogestrel tienen beneficios en la reducción del dolor asociado con la endometriosis y también es eficaz en mujeres que padecen quiste ovárico endometriósico o endometriosis rectovaginal (41, 42).

En un estudio de no inferioridad, tanto el implante de etonorgestrel como el SIU-LNG de 52 mg mejoraron significativamente el dolor pélvico, la dismenorrea y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con endometriosis, sin diferencias significativas entre los perfiles de los grupos de tratamiento (43).

El tratamiento médico estándar de oro para la endometriosis sigue siendo el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); sin embargo, existe evidencia que demuestra que la inserción de un SIU-LNG es una forma adecuada de tratamiento médico para la endometriosis y comparable con el uso de análogos de la GnRH y puede tener algunas ventajas clínicas sobre estos en el tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis (se puede utilizar por más de 5 años y no interfiere en la densidad mineral ósea) (44).

A pesar de la evidencia con respecto a la mejora del dolor asociado con endometriosis y adenomiosis (al reducir la pérdida de sangre menstrual y dolor con la reducción en el grosor de la zona de unión del miometrio y el volumen uterino) después de la inserción de SIU-LNG, este tipo de tratamiento todavía se considera de segunda línea hasta que se pueda obtener evidencia más sólida (45).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para prescribir el SIU-LNG o un implante subdérmico de etonorgestrel para reducir el dolor asociado con la endometriosis. Recomendación débil o grado 2 para la colocación del SIU-LNG o un implante subdérmico de etonorgestrel en pacientes que no buscan inmediatamente concepción, posterior a la cirugía reductora de endometriosis.

Tratamiento de hiperandrogenismo

El tratamiento del hiperandrogenismo se concentra en reducir la producción de andrógenos, reducir los

andrógenos libres circulantes y limitar su actividad en las unidades pilosebáceas. Tanto el acné vulgar y el hirsutismo se relacionan con estados de hiperandrogenismo. Los anticonceptivos hormonales combinados han sido y siguen siendo una opción para el tratamiento de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, sobre todo aquellos que contienen progestinas antiandrogénicas. Esto se explica por qué:

- ✓ Suprimen la secreción de la hormona luteinizante.
- ✓ Inhibición de la producción de esteroides ováricos.
- ✓ Estimulan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que reduce los niveles de andrógenos libres en suero.
- ✓ Reducción de producción de andrógenos suprarrenales.
- ✓ Inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa en estructuras diana periféricas de andrógenos (9).

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS MEJORAN EL ACNÉ?

Existe suficiente evidencia de que el uso de AHC puede ayudar en el tratamiento del acné vulgar. La mejor respuesta se observa con preparaciones que contienen una dosis más alta de estrógeno (30-35 microgramos). El acetato de ciproterona/etinilestradiol está autorizado para su uso en el acné moderado a grave, resistente al tratamiento, relacionado con la sensibilidad a los andrógenos y/o hirsutismo, aunque conlleva un pequeño aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (46).

Una revisión de Cochrane, actualizada en 2012, concluyó que los AOC son efectivos para reducir las lesiones de acné facial. Los nueve ensayos controlados con placebo, demostraron que los AOC redujeron el acné, el recuento de lesiones, grados de inflamación y el acné autoevaluado en comparación con el placebo. Los datos fueron limitados para evaluar la efectividad comparativa de diferentes AOC estudiados (46).

Si la indicación de los AOC es para tratar signos de androgenización (como el hirsutismo, acné, ciclos menstruales prolongados, seborrea, alopecia androgénica e infertilidad) son preferidos aquellos con gestágenos de efecto antiandrogénico, y por lo tanto no se recurrirá a los anticonceptivos con gestágenos de primera y segunda generación que tienen cierto efecto androgénico. Los gestágenos con efecto antiandrogénico son: el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la drospirenona, el dienogest y el acetato de nomegestrol (47).

Los anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35 µg de etinilestradiol, disminuyen la producción de sebo en el 80 % de las usuarias, acné en el 57 % - 70 %, hirsutismo en el 36 % y alopecia hasta en un 86 % (16).

Si los AOC no funcionan, se pueden asociar antiandrógenos con anticonceptivos para reforzar su efecto. Ellos incluyen acetato de ciproterona (CPA), una poderosa progestina que puede ser administrado con EE como píldora anticonceptiva: EE (35 µg) + CPA (2 mg) en régimen 21/7 o 20–30 µg EE + 12,5, 25 o 50 mg CPA con un régimen secuencial reverso (9).

Con respecto al acné, casi todos los AOC lo mejoran, y se podría recurrir a estos en mujeres con acné que quieran también anticoncepción o cuando los tratamientos convencionales para el acné no hayan sido eficaces. En un metaanálisis se encontró que el acetato de ciproterona y la drospirenona, son las progestinas más efectivos en el tratamiento del acné (46, 48).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para la indicación de AOC de EE/ciproterona para el tratamiento del acné, como primera opción seguido de AOC con otras progestinas antiandrogénicas.

2. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS MEJORAN EL HIRSUTISMO?

El hirsutismo puede acompañarse de hiperandrogenemia, debido a un aumento de la secreción de andrógenos por el ovario, suprarrenales o ambos, o presentar niveles normales de andrógenos plasmáticos.

Los anticonceptivos orales combinados deben usarse como terapia inicial para el hirsutismo en mujeres que por el momento no desean embarazo. Dado que el tratamiento del hirsutismo previene o retarda la formación de nuevo crecimiento de cabello terminal y no afecta los folículos pilosos existentes, el tratamiento debe durar al menos 6 meses antes de que los primeros resultados clínicos sean evidentes (16, 47).

Un metaanálisis reciente mostró que los AOC que contenían LNG, acetato de ciproterona o drospirenona tuvieron una eficacia similar a otros AOC o tuvieron diferencias triviales en las puntuaciones y tratamiento del hirsutismo (49).

Una revisión sistemática, al comparar un anticonceptivo oral (etinilestradiol y acetato de ciproterona) con otro (etinilestradiol y desogestrel) demostró que ambos tratamientos fueron efectivos para reducir las puntuaciones de Ferriman-Gallwey, pero la diferencia media no fue estadísticamente significativa [1,84; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 3,86–0,18] (50).

En mujeres premenopáusicas con hirsutismo, los AOC están indicados. Se consideran de elección las progestinas de acción antiandrogénica. Si con los AOC no es suficiente, se asocia el acetato de ciproterona los primeros 10 días del ciclo o la espironolactona durante todo el mes, y como tercera línea se podría recurrir asociación de AOC con el finasteride (47, 48).

Finalmente, la administración de AOC en el tratamiento del acné vulgar y del hirsutismo ha demostrado mejorar la condición cosmética de las pacientes y deben ser considerados como una opción efectiva. Los anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35 µg de etinilestradiol han demostrado clara mejoría sobre el acné e hirsutismo (51).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para la indicación de AOC de EE/ ciproterona para el tratamiento del hirsutismo, como primera opción, seguido de AOC con progestinas antiandrogénicas.

Quistes funcionales de ovarios

1. ¿LA AH PRODUCE BENEFICIOS EN LOS QUISTES DE OVARIO FUNCIONALES?

La disminución de la incidencia de quistes funcionales de ovarios en usuarias de AH se explica por el mecanismo de acción propio de estos medicamentos: la progestina inhibe la secreción de LH y en consecuencia la ovulación, y los estrógenos inhiben la secreción de FSH, e impiden la aparición de un folículo dominante (2).

Por esta asociación y, además, la observación de que los quistes de ovario se resolvieron después de la administración de anticonceptivos orales en 1973, se produjo la impresión clínica de que estos tenían un beneficio, siendo visto de forma retrospectiva. En este error común de la lógica, una asociación temporal se considera inadecuadamente una asociación causal.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en 2010, planteó que los AOC no deben usarse para tratar los quistes ováricos funcionales existentes. Suponiendo que, al prevenir la ovulación, la anticoncepción hormonal debería reducir los hallazgos ecográficos de

quistes foliculares y del cuerpo lúteo, dichos quistes rara vez tienen importancia clínica. No toda la actividad folicular se suprime con los anticonceptivos orales en dosis bajas, y los quistes ováricos pequeños son comunes en las mujeres que usan estas formulaciones, incluso las de solo progesterona. En mujeres con quistes ováricos funcionales más grandes, el uso de anticonceptivos orales combinados no acelera la resolución en comparación con el manejo expectante. Por lo tanto, no deben usarse para tratar los quistes ováricos funcionales existentes (52).

El tratamiento de los quistes ováricos funcionales con anticonceptivos orales no parece ser mejor que la conducta expectante. La mayoría de estos quistes se resuelven espontáneamente con o sin tratamiento. Así lo demuestra una revisión sistemática donde se identificaron ocho ECA y se observó que el tratamiento con anticonceptivos orales combinados no aceleró la resolución de los quistes ováricos funcionales en ningún ensayo. Esto se mantuvo tanto para los quistes que ocurrieron espontáneamente como aquellos que se desarrollaron después de una inducción de la ovulación. La mayoría de los quistes se resolvieron sin tratamiento en unos pocos ciclos; los quistes persistentes, tendían a ser patológicos (p. ej., endometrioma, quiste paraovárico, entre otras) y no fisiológicos. Aunque se usan ampliamente para tratar los quistes ováricos funcionales, los anticonceptivos orales combinados no parecen tener ningún beneficio. Solo con grupos de control contemporáneos se pudo evaluar el efecto real de estos anticonceptivos (53).

El anillo vaginal inhibe la ovulación de manera semejante a los tratamientos hormonales orales. Por esto, al igual que con el parche transdérmico, se obtienen los mismos beneficios al margen de la anticoncepción, y se mantiene así la protección contra la aparición de quistes funcionales (2).

Los anticonceptivos de solo progestinas, como implantes, no suprimen la FSH, que sigue estimulando

el crecimiento folicular, pero sí la LH, lo que evita la ovulación y estos folículos pueden seguir creciendo, por lo que se observa más frecuentemente en usuarias de implantes de LNG la presencia de masas anexiales quísticas que en no usuarias. Sucede lo mismo con anticonceptivos orales de solo progestinas, diferentes al desogestrel, que tienden a causar quistes simples de ovario, o folículos inmaduros persistentes, los cuales no representan riesgo, ni necesidad de tratamiento médico o quirúrgico (2).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o débil para el uso de AH para el tratamiento de lesiones funcionales de ovario, ya que no parece acelerar la resolución.

Beneficios de la AH en patología benigna de mama

1. ¿LA AH PRODUCE BENEFICIOS EN LA PATOLOGÍA BENIGNA DE MAMA?

En una actualización de los hallazgos informados por primera vez en 1981, sobre la relación entre los AH y la enfermedad mamaria benigna, con especial referencia a los AOC que contienen < 50 mcg de estrógeno, se realizó un estudio multicéntrico de 17 032 mujeres. El efecto protector aparente estuvo presente en las mujeres que usaban AOC que contenían alta o baja dosis de estrógeno, pero no en el caso de los AH que solo contenían progestinas (54).

Un estudio de cohorte, demostró que existe una asociación inversa entre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de todo tipo de enfermedad benigna de mama (EBM). La reducción del riesgo se limitó en gran medida a formas proliferativas de EBM, y en particular, a aquellas formas sin atipia histológica, en quienes hubo una reducción progresiva del riesgo con el aumento de la duración de uso (la RR (95 % IC), para el uso durante más de 7 años fue 0,64 (0,47–0,87)). El riesgo de formas proliferativas de EBM

con atipia aumentó algo en asociación con el uso de anticonceptivos orales durante más de 7 años RR 1,43 (0,68–3,01), pero no de manera dosis dependiente (55).

Recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo evaluó a 70 877 mujeres y demostró que el uso actual y prolongado (≥ 8 años) de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo premenopáusico de fibroadenoma (HR, 0,65; IC del 95 %, 0,47-0,90), mientras que la terapia de reemplazo hormonal se asoció con un mayor riesgo posmenopáusico de proliferación epitelial con atipia, cambios fibroquísticos y quistes (56).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o débil o para el uso de AH para disminuir el riesgo de patología benigna de mama.

Riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica

1. ¿LOS AH TIENEN BENEFICIO EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (EIP)?

Los anticonceptivos orales se han asociado con una disminución del riesgo de EIP sintomática. Existen varias teorías que apoyan el efecto protector, tales como:

- ✓ La cantidad promedio de sangre menstrual se reduce, con disminución del medio de cultivo que facilita el desarrollo de la infección bacteriana.
- ✓ Cambios en el moco cervical (escaso y espeso) producido por el uso de AOC lo hace difícil de penetrar, lo que dificulta el ascenso de los espermatozoides y, por tanto, de las bacterias adheridas a la superficie de los mismos.
- ✓ El canal cervical está menos dilatado, principalmente porque el volumen de las

secreciones cervicales y la sangre menstrual están disminuidos.

- ✓ Las contracciones uterinas disminuyen en fuerza, lo que reduce la probabilidad de propagar una infección desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio (57).
- ✓ Menor espesor endometrial y menos menstruación retrograda (2).

Los anticonceptivos hormonales no protegen de las infecciones de transmisión sexual (ITS) por agentes víricos, sin embargo, se ha demostrado una disminución de 50 % al 60 % en la incidencia de salpingitis aguda, comparando con mujeres sin método anticonceptivo. Su acción protectora es a partir del primer año de uso, y desaparece al suspenderla (2).

Probablemente las salpingitis que ocurren en las usuarias habituales de AOC, son menos graves, ya que estos evitan, en cierta forma, que los ovarios se involucren tempranamente en la reacción inflamatoria peritoneal al mantenerlos “silenciados” (58).

La gonorrea del tracto genital superior o la clamidia no se asociaron significativamente al uso de anticonceptivos orales, uso de medroxiprogesterona, o al uso constante de condones ni otros métodos de barrera. Por lo tanto, ningún método anticonceptivo hormonal o de barrera se relacionó con una reducción de la enfermedad del tracto genital superior entre mujeres con enfermedades pélvicas inflamatorias clínicas (57).

En relación con las píldoras de solo progestina, algunos investigadores refieren que, debido a los efectos directos sobre el moco cervical (espesamiento) y el epitelio endometrial (adelgazamiento, e incluso, atrofia) estas pueden proteger de la EIP al dificultar o bloquear el ascenso bacteriano por el aparato genital femenino; sin embargo, aclaran que estas no pueden impedir que se produzcan infecciones del tracto

reproductor bajo y que no pueden proteger del VIH. Los datos de estudios relativos a los inyectables de solo progestina y el riesgo de contraer una ITS y una infección por VIH, son contradictorios, y no se dispone de estudios publicados sobre los efectos del implante de solo progestina, en relación con la transmisión del VIH (58).

Se llevó a cabo una comparación multicéntrica aleatoria de dos dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU), el Nova-T, y el SIU-LNG. Después de 36 meses, por primera vez, se observó estadísticamente un efecto protector del SIU-LNG contra la EIP en comparación con el Nova-T. La tasa bruta acumulada de EIP fue de 2,0 con Nova-T- y de 0,5 en usuarias de SIU-LNG ($p < 0,013$). Esta incidencia significativamente menor de EIP plantea resolver una de las principales preocupaciones asociadas con la anticoncepción intrauterina (59).

Nivel de evidencia bajo o muy bajo; grado de recomendación 2 o débil para el uso de AH para la reducción del riesgo de EIP. Se necesitan más ECA que respalden el beneficio del uso de AH para prevenirla.

Riesgo de embarazo ectópico

1. ¿LA AH TIENE BENEFICIO EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE EMBARAZO ECTÓPICO (EE)?

El mecanismo principal por el cual la AH reduce el riesgo de embarazo ectópico es proporcionando una prevención eficaz del embarazo. Sin embargo, la capacidad del uso de los AOC para reducir el riesgo de EIP puede proporcionar un segundo pero importante mecanismo por el cual su uso reduce considerablemente el riesgo de EE (45).

En 2022, se publicó un estudio que incluyó una gran cohorte prospectiva de 1 663 242 mujeres y 1915

eventos de EE, con una incidencia global de embarazo ectópico en la población de estudio baja, de 0,28 por 1000 mujer/año. La tasa de incidencia para EE por método se estimó la mayor para el SIU-LNG de 13,5 mg con 2,76 por 1000 mujer/año; seguido por una diferencia importante por las progestinas orales en dosis bajas 0,81 por 1000 mujer/año; implantes de progestinas, 0,31 por 1000 mujer/año; SIU LNG de 52 mg, con 0,30 por 1000 mujer/año; 75 mg de desogestrel 0,24 por 1000 mujer/año; y AOC 0,20 por 1000 mujer/año. Notando que la AH reduce el riesgo marcadamente del EE (60).

Otro estudio, de cohorte retrospectivo estimó la incidencia de embarazo ectópico asociado al uso de anticonceptivos, observando que la mayoría de los EE (9662; 84,5 %) ocurrieron durante el uso de anticonceptivos sin prescripción y además la incidencia de EE fue mayor durante el uso de píldoras de solo progestinas en 15,2 (IC del 95 % 12,2-19,6); y más baja durante el uso de AMPD (1,8 por 10 000 mujer/año) o implante (2,0 por 10 000 mujer/año), y sin embargo, la incidencia fue más alta después de la interrupción reciente de un anticonceptivo recetado (20,6 por 10 000 mujer/año). Concluyeron que los anticonceptivos recetados, incluidas las píldoras de solo progestinas, protegen del EE (61).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de AH para la reducción del riesgo de embarazo ectópico.

REFERENCIAS

1. World Family Planning 2022: Meeting the changing needs for family planning: Contraceptive use by age and method [Internet]. Nueva York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2022 [consultado 18 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2023/Feb/undesa_pd_2022_world-family-planning.pdf.
2. Centeno I, Díaz L, Fung González Y, Levi A, Rosales C, Zambrano E. Beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos hormonales. En: Bajares M, Pizzi R editoras. Consenso: anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 18 de julio de 2023]. p. 80-103. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
3. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [actualizado 24 de mayo de 2021; consultado 18 de julio de 2023]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng88
4. Simpson J. The new FSRH guideline on Combined Hormonal Contraception: how does it change practice? *BMJ Sex Reprod Health*. 2019;45(2):85. DOI: 10.1136/bmjsexrh-2018-200295.
5. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2(2): CD000154. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub3.
6. Dahiya P, Dalal M, Yadav A, Dahiya K, Jain S, Silan V. Efficacy of combined hormonal vaginal ring in comparison to combined hormonal pills in heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203:147-51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.009.
7. Agarwal N, Gupta M, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):71-5. DOI: 10.3109/01443615.2015.1024210.
8. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(7): CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
9. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(5): 634-46. DOI: 10.1093/humupd/dmw016.
10. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(4): 777-787. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182118ac3.

11. Yu Q, Zhou Y, Suturina L, Jaisamrarn U, Lu D, Parke S. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018; 27(10): 1225-1232. DOI: 10.1089/jwh.2017.6522.
12. Creinin MD, Schreiber CA, Turok DK, Cwiak C, Chen BA, Olariu AI. Levonorgestrel 52 mg intrauterine system efficacy and safety through 8 years of use. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(6):871.e1-871.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.022.
13. Goldthwaite LM, Creinin MD. Comparing bleeding patterns for the levonorgestrel 52 mg, 19.5 mg, and 13.5 mg intrauterine systems. *Contraception*. 2019; 100(2): 128-131. DOI: 10.1016/j.contraception.2019.03.044.
14. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, *et al*. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5(5): CD013180. DOI: 10.1002/14651858.CD013180.pub2.
15. Kho KA, Shields JK. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. *JAMA*. 2020; 323(3): 268–269. DOI:10.1001/jama.2019.16921
16. Palacios S, Ayala G, Gonzales G, Badilla C, Marchena J, Martinez K, *et al*. Anticonceptivos combinados orales (ACOs). Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Anticoncepción. *Gin Pract LATAM [Internet]*. 2022 [consultado 18 de agosto de 2023]; (6): 81-106. Disponible en: <https://aogcr.com/wp-content/uploads/2022/05/Anticonceptivos-combinados-orales-ACOs.-Recomendaciones-de-la-asociacio%CC%81n-latinoamericana-de-anticoncepcion-1.pdf>
17. Priya K, Rajaram S, Goel N. Comparison of combined hormonal vaginal ring and low dose combined oral hormonal pill for the treatment of idiopathic chronic pelvic pain: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 207: 141–146. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.026.
18. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(6): e249-e258. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002978.
19. Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4.
20. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, *et al*.; SOGC. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(12):1117-46. English, French. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30395-4.
21. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39(7): 585-595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
22. Damm T, Lamvu G, Carrillo J, Ouyang CH, Feranec J. Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review. *Contraception*. 2019; 1:100002. DOI: 10.1016/j.conx.2019.100002.
23. López LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
24. Ma S, Song SJ. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 6(6): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub5
25. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(6):591-6. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851.
26. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, *et al*. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(6): 624-633. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.090.
27. Witjes H, Creinin MD, Sundström-Poromaa I, Martin Nguyen A, Korver T. Comparative analysis of the effects of nomegestrol acetate/17 β -estradiol and drospirenone/ethinylestradiol on premenstrual and menstrual symptoms and dysmenorrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(4):296-307. DOI: 10.3109/13625187.2015.1016154.
28. Cagnacci A, Bastianelli C, Neri M, Cianci A, Benedetto C, Calanni L, *et al*.; The BOLERO Study Writing Group. Treatment continuation and satisfaction in women using combined oral contraception with nomegestrol acetate and oestradiol: a multicentre,

- prospective cohort study (BOLERO). *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018; 23(6): 393-399. DOI: 10.1080/13625187.2018.1541080.
29. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, *et al.*; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
 30. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, *et al.* Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70. DOI: 10.1080/13625187.2018.1550576.
 31. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(1): 37-43. DOI: 10.1007/s00404-015-3641-1.
 32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):923-31. DOI: 10.1007/s40618-016-0460-6.
 33. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, *et al.* Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):203-211. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.074.
 34. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):883-90. DOI: 10.3109/09513590.2013.819085.
 35. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.
 36. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):533-536. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
 37. Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, Sangiuliano C, Scaramuzzino S, Piccioni MG, *et al.* Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(5): 471-475. DOI: 10.1080/09513590.2021.1892632.
 38. El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;267:205-212. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.029.
 39. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-1571.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
 40. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):202-15. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.02.003.
 41. Sansone A, De Rosa N, Giampaolino P, Guida M, Laganà AS, Di Carlo C. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 298(4): 731-736. DOI: 10.1007/s00404-018-4851-0.
 42. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(6): 548. DOI: 10.3390/ph14060548.
 43. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018; 110(6): 1129-1136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.
 44. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013;41(3):548-58. DOI: 10.1177/0300060513479865.
 45. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640-51. DOI: 10.1093/humupd/dmv023.
 46. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

47. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, *et al.* Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257. DOI: 10.1210/jc.2018-00241.
48. Requena C, Llombart B. Oral Contraceptives in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(5):351-356. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2019.06.006.
49. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, *et al.* Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1258-1264. DOI: 10.1210/jc.2017-02052.
50. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photorepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):45-61. DOI: 10.1111/bjd.14486.
51. Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(3):172-182. DOI: 10.1080/13625187.2017.1317339.
52. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-218. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5.
53. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
54. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2007;76(6):418-24. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.08.011.
55. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer.* 1999;82(2):191-6. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990719)82:2<191::aid-ijc7>3.0.co;2-f.
56. Johansson A, Christakou AE, Iftimi A, Eriksson M, Tapia J, Skoog L, *et al.* Characterization of Benign Breast Diseases and Association With Age, Hormonal Factors, and Family History of Breast Cancer Among Women in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2114716. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14716.
57. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL, *et al.* PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):121-7. DOI: 10.1067/mob.2001.115114.
58. Hernández C, Yanes M, Isla A, Hernández P, Turcios SE. Anticoncepción y enfermedades de transmisión sexual. *Rev Cuba Med Gen Integr [Internet].* 2007 [consultado 6 de agosto de 2023];23(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000200013&lng=es.
59. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 1991;77(2):261-4. DOI: 10.1097/00006250-199102000-00019.
60. Kopp-Kallner H, Linder M, Cesta CE, Segovia Chacón S, Kieler H, Graner S. Method of Hormonal Contraception and Protective Effects Against Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2022;139(5):764-770. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004726.
61. Raine-Bennett T, Fassett MJ, Chandra M, Armstrong MA, Shi JM, Chiu VY, *et al.* Ectopic pregnancy prevention: Further evidence of benefits of prescription contraceptives. *Contraception.* 2022;105:19-25. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.09.007.

Instrucciones para publicar

Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

La Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (ROGV) es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Fue fundada en 1941, como una publicación periódica formal, arbitrada, de aparición trimestral que recibe artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones de tema, casos clínicos y cualquier otro texto de carácter científico relacionado con la especialidad. Sus artículos, de acceso abierto a través de la página de la revista <http://www.sogvzla.org/revista/> son sometidos a consideración de expertos, o árbitros, cuya identidad se mantiene reservada por principios éticos.

Los trabajos deben ser inéditos, escritos en español (resumen en español e inglés) y acompañados de una carta de presentación que informa que el artículo o parte de él no se ha enviado simultáneamente a otra revista. La carta debe estar firmada por todos los autores, quienes se harán responsables por el contenido del artículo. El autor principal debe colocar su dirección completa, número de teléfono, correo electrónico y teléfono celular, así como lugar de trabajo. No existe un formato especial para esta carta, solo es importante que contenga la información solicitada. Para cualquier duda o pregunta pueden comunicarse a través del correo electrónico de la revista: rogvenezuela@gmail.com

Los trabajos pueden ser enviados por correo electrónico, rogvenezuela@gmail.com o en físico, en original, copia y formato electrónico modificable (disco compacto), a la secretaria de la revista en la Av. San Martín, Caracas, Venezuela.

El Comité Editorial de la Revista se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo, notificando esto al autor principal.

Al ser la ROGV una revista arbitrada, todos los trabajos recibidos se envían a uno o más árbitros expertos en el tema quienes emiten, de manera anónima (modalidad doble ciego), su opinión y la envían a la Dirección de la revista; sin embargo, la decisión final de aceptar o no un manuscrito es potestad de la Dirección. Los árbitros no deben comentar el contenido del trabajo con terceras personas, ni utilizar sus datos, en ninguna forma, para beneficio propio o de otros. Cuando haya conflicto de intereses con autores, temas o financiamiento, el árbitro debe abstenerse de actuar como experto. Ninguno de los árbitros puede formar parte del Comité de Redacción. La función de los árbitros es opinar

sobre la relevancia y pertinencia del tema, importancia, originalidad y validez del trabajo, tipo de investigación, revisión de literatura, aportes en la discusión y análisis de los resultados, validez de las conclusiones, es decir, opinar sobre si un manuscrito es apropiado para ser publicado o no.

Posteriormente, el artículo es revisado por el Comité de Redacción, quienes hacen una revisión minuciosa y detallada del mismo, y señalan todas las correcciones pertinentes, de forma (incluyendo ortografía, ortotipografía, redacción y sintaxis), fondo y haciendo especial énfasis en las citas y referencias. El Comité Editorial se ocupa de la organización interna del manuscrito, la corrección de tablas y figuras y la adecuación del resumen. Cuando se trata de correcciones menores, el Comité se encarga de incorporarlas en el texto; cuando son correcciones mayores, el artículo es devuelto a los autores para que corrijan el manuscrito y lo devuelvan corregido.

Desde el año 2020; 80 (4), la revista cuenta con el siguiente DOI (identificador de objeto digital): <https://doi.org/10.51288/>. A partir de esa fecha, cada documento está identificado con un doi que inicia con el prefijo señalado y después del /, se incluye 00, el volumen, el número y el número del artículo. Así, por ejemplo, el doi del editorial del número 4 de 2020 es: <https://doi.org/10.51288/00800403> (es decir, 00, volumen 80, número 04, artículo número 3).

Los documentos se publican bajo licencia Creative Commons, que permite el acceso abierto, siempre que se cite la fuente, sin permitir adaptaciones o modificaciones del documento, ni uso comercial.



Preparación del manuscrito

Consideraciones generales

Los trabajos deben ser escritos en español (resumen en español e inglés), a 1,5 espacios de interlineado, espaciado interpárrafos anterior 6 y posterior 6, sin sangría, con márgenes de 25 mm en los cuatro bordes, numerados en el ángulo inferior derecho, de forma correlativa comenzando con la página del título. Se solicita sean escritos en letra Times New Roman, negra, tamaño 12, márgenes justificados, utilizando un diseño de página con orientación vertical, tamaño carta, fondo blanco.

Se solicita el envío de un documento con la última versión corregida del trabajo, en formato Word, en una columna, y que incluya los cuadros, figuras e imágenes en formato modificable (para efectos de la edición). Los trabajos también pueden ser enviados en físico, en un disco compacto, con las mismas características.

El texto debe contener: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave, 3) texto, 4) agradecimientos, 5) referencias, 6) cuadros e ilustraciones.

Secciones del manuscrito

La página del título contendrá: a) el título del artículo, que debe ser corto explicativo y atractivo para el lector, no más de 20 palabras, b) nombre y apellido de cada autor, c) número de *Open Researcher and Contributor identification* (ORCID) (obligatorio), d) afiliación de los autores: el título más alto del autor, teléfono y correo electrónico, el nombre del departamento o institución donde se realizó la investigación. Indicar si el trabajo fue presentado en alguna reunión o congreso, si obtuvo alguna distinción o sirvió para ascenso de grado o título académico. Indicar ayuda financiera y si hay o no conflictos de interés.

En los trabajos originales, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, el resumen debe ser estructurado, en castellano y en inglés (*summary*), y no debe exceder de 250 palabras. Constará de objetivo, métodos, resultados y conclusiones, sin introducción. Al final de los resúmenes, tanto en castellano como en inglés, deben agregarse de 3 a 10 palabras clave o frases cortas que ayuden a indizar el artículo, escritas con mayúscula inicial, separadas por comas. Se deben utilizar los términos de la lista *Medical Subject Heading* [Encabezamientos de materia médica] del *Index Medicus*. En los informes de casos clínicos y en las revisiones, el resumen será no estructurado y no debe exceder de 150 palabras.

A continuación se presentará el texto del artículo el cual se dividirá en secciones. Para los artículos originales, se incluirán las siguientes: introducción, métodos, resultados y discusión. Los informes de casos clínicos, editoriales, comunicaciones breves y revisiones pueden apartarse de este esquema. En todo caso, se espera una correcta redacción y ortografía. Se sugiere la revisión del siguiente artículo editorial: Errores e imprecisiones ortográficas al escribir un artículo científico, disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000094&tipo=normal&fila=2>

sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000094&tipo=normal&fila=2

La introducción debe incluir generalidades del estudio, variables y objetivos de la investigación. A lo largo de todo el texto, las referencias deben numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto y se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis y a nivel del texto (no en superíndice), inmediatamente después de su mención. Se debe referir a la fuente original, siempre que sea posible. En caso de requerir mencionar el autor, cuando sea una sola persona, se colocará el apellido seguido del paréntesis con el número que corresponda. Cuando son dos autores, se mencionan ambos apellidos seguidos por el paréntesis con la referencia; en caso de ser más de dos autores, se colocará solo el apellido del primer autor seguido por la expresión y cols. y, a continuación, el paréntesis con la referencia.

En métodos se describirá el tipo de estudio, la población y la muestra, los criterios de inclusión y exclusión, cómo se midieron las variables, los procedimientos en detalle y la mención a los criterios bioéticos necesarios y a los métodos estadísticos utilizados.

Con relación a los criterios bioéticos, la dirección de la revista asume que las investigaciones que se publican cumplen con los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social. Es indispensable que los investigadores hagan mención del consentimiento informado en las investigaciones prospectivas que involucren pacientes y/o que cuenten con la aprobación del Comité de Bioética de la Institución que corresponda, según la investigación.

A continuación los resultados, se presentan en secuencia lógica en el texto. No se debe repetir en el texto todos los datos que están en las tablas y figuras (que se deben incluir como anexos), solo se deben enfatizar los datos más importantes. Cuando es pertinente, se deben incluir resultados numéricos y porcentuales.

En la discusión no deben repetirse los datos que aparecen en la introducción, ni los resultados, aunque puede ser útil señalar en forma breve un resumen de los hallazgos. Comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios, analizar los resultados según bases teóricas y según la opinión de los autores, describir las limitaciones del estudio. Al final de la discusión se presentan conclusiones y recomendaciones relacionadas con los objetivos de la

investigación. A continuación se incluye la sección de agradecimientos, en ella deben figurar de manera puntual y específica, todas aquellas personas que colaboraron con el manuscrito pero que no califican como autores. También se incluyen las ayudas económicas o materiales sin detallarlas porque las mismas se exponen en la primera página.

Seguidamente se presentan las referencias. En un artículo original el número de citas idóneo se halla entre 20 y 40; en los casos clínicos entre 10 y 20, en cartas al editor no más de 10. Las revisiones pueden incluir un número mayor. No debe usarse como referencias: a) resúmenes de trabajos de congresos, b) comunicaciones personales, c) artículos aún no aceptados, d) conferencias (disertaciones), e) manuscritos aún no publicados. Al elaborar la lista de referencias, se debe seguir estrictamente las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, las cuales se actualizan periódicamente, disponibles en los siguientes enlaces:

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Finalmente se presentan los anexos, enumerados tal como aparecen en el texto. Se incluyen aquí las tablas, gráficas y figuras para no interrumpir el flujo de la lectura, pero deben ser referidos en la descripción de los resultados. No se debe representar la misma información en dos formas diferentes. Los autores pueden incluir tablas y gráficas, para diferentes datos pero cada dato, de una sola forma. Restringir tablas, gráficas y figuras a las necesarias para representar los objetivos planteados. Se debe presentar cada tabla a 1,5 de interlineado, en hoja aparte, y numeradas consecutivamente en el orden en que se citan en el texto, cada una con su título respectivo. No use líneas internas para dividirlos. Evite las abreviaturas, pero, de ser necesarias, explique en notas al pie las abreviaturas utilizadas. Envíe las figuras originales en archivos electrónicos en forma JPEG o GIF. Cuando se le solicite, envíelas en formato Word modificable (por necesidades de edición). Las figuras deben ser numeradas de acuerdo al orden en que se citaron en el texto y contendrán una leyenda. Señale la fuente de cualquier tabla, figura o gráfica tomada de otro autor. Las tablas, figuras y gráficas que representan los resultados de la investigación no deben llevar fuente.

El número de autores debe limitarse a un máximo de 6 para los artículos originales, 4 en los casos clínicos y 2 en

editoriales. En caso de requerir la inclusión de más autores, deberá justificarse por escrito. El Comité Editorial exige que los investigadores estén registrados en el *Open Researcher and Contributor identification* (ORCID). Es un código alfanumérico, no comercial, que identifica de manera única a científicos y otros autores académicos a nivel mundial. Este código proporciona una identidad duradera para personas, similar a aquellos que son creados para entidades de contenido relacionado con las redes digitales, lo cual se hace a través de identificadores de objeto digital. El registro es un procedimiento sencillo y gratuito que evita errores de autoría por confusión de nombres o por cambio de apellidos en el tiempo.

A continuación se presentan los ejemplos de referencias más utilizados. El Comité Editorial invita a los autores a revisar todas las 44 opciones posibles (actualización 2021) en los siguientes enlaces: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7282/>

Ejemplos de referencias

Artículo en revista estándar: Utilice esta forma solo cuando tenga el documento en físico y la fuente del mismo no sea una publicación de internet

1. Agüero O. Evolución de la práctica obstétrica personal en un hospital privado. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1994; 54(2):143-149.
2. Venegas Reyes C, Hernández Rivero DJ, González Blanco M, Lorenzo CJ. Infección por virus del papiloma humano: asociación entre infección genital y bucal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011; 71(3):164-173.
3. Baldovino H, Martínez A, Torbello A, Solano A, Urdaneta O, Cárdenas E, *et al.* Anticuerpos séricos IgM e IgG anti-Toxoplasma gondii en pacientes con abortos espontáneos. Barquisimeto, Estado Lara. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011;71(3):158-163

Artículo con identificador de objeto digital (doi): Siempre que se refiera a un documento que tiene doi, debe darse preferencia a este estilo de cita

1. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults:

retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

Artículo de internet, sin identificador de objeto digital (doi):

1. Suleiman M, González Blanco M. Neoplasia intraepitelial cervical: utilidad de la inspección visual con ácido acético en el despistaje. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [consultado 15 de diciembre de 2019]; 78(3): 168 - 178. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000091&tipo=normal&fila=3>

Libros:

1. Cunningham FG, Levine KJ, Bloom SL, Hauth JG, Gilstrap III LC, Wenstrom K. *Obstetricia de Williams* 22a ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 2005.

Capítulo de libro:

1. Ríos Añez R. Parto pretérmino. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica* 2° ed. Caracas: Editorial MMV Disinlimed, C.A.; 2005. p. 455-463.

Memorias de un Congreso:

1. Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumour V. *Proceeding of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 sep 13-15; Leeds, UK New York Springer; 2002.

Disertaciones y tesis:

1. Hernández G, Marcano Y. Técnica de histerorrafia en cesárea segmentaria como factor de prevención de istmocele [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2019.

2. Milano AE, Suarez OM, Istmocele: Técnica de histerorrafia en cesárea segmentaria como factor etiológico [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2014 [consultado marzo 2019]. Disponible de: <https://docplayer.es/92433786-Istmocele-tecnica-de-histerorrafia-en-cesarea-segmentaria-como-factor-etilogico.html>

Material electrónico:

Monografías:

1. Foley KM, Gelband H, editores. *Improving palliative care for cancer* [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [consultado julio 2003]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/10149/improving-palliative-care-for-cancer>.

Página Web:

1. Organización Panamericana de la salud/Organización Mundial de la salud [Internet]. Washington DC: Situación de salud en las Américas: Indicadores básicos de salud; 2016 [consultado 8 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>

Finalmente, la Dirección de la Revista supone que el contenido de los artículos así como las ilustraciones (fotos, figuras, etc.) son originales o sus autores tienen los debidos permisos para su reproducción y asumen la responsabilidad legal, desligando y absolviendo a la Dirección de la Revista y a la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela de cualquier reclamo por concepto de autoría.