ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/318047080

CONSENSO ANTICONCEPCION HORMONAL 2013

Chapter · April 2013

CITATIONS
0

READS
154

7 authors, including:

Linder Diaz
University of the Andes (Venezuela)
18 PUBLICATIONS **21** CITATIONS

SEE PROFILE

Efigenia Zambrano
Central University of Venezuela
2 PUBLICATIONS **0** CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Project

Diaz L, Zambrano B, Adami FJ, Alcázar JL. External Validation of Gynecological Imaging and Reporting Data System for Sonographic Evaluation of Adnexal Masses. Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol 2017;11(2):135-140. View project

Project

OVARIAN CANCER View project

All content following this page was uploaded by Linder Diaz on 01 July 2017.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Editoras:
Dra. Mariella Bajares de Lilue
Dra. Rita Pizzi La Veglia

Consenso Anticoncepción Hormonal 2013

Salir

Siguiente

Nos complace presentar esta versión electrónica del libro

CONSENSO: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL 2013

Editado por las Dras.
Mariella Bajares de Lilue
y
Rita Pizzi

Haciendo click en el capítulo correspondiente y que aparece en el Contenido, podrá accesar al mismo.

Además se incluyen botones que lo ayudarán a desplazarse con facilidad a lo largo de la obra. Igualmente podrá movilizarse mediante el uso de las flechas del tablero de su computadora.

Finalmente, el botón BUSCAR, lo lleva directamente a la herramienta de búsqueda avanzada.

CONSENSO: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL 2013

EDITORAS

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

CONSENSO: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL 2013

EDITORAS

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

Versión impresa
Depósito Legal lf6342013610794
ISBN 980-6905-96-2

Versión electrónica
Depósito Legal lf6342013610795
ISBN 980-6905-97-9

Editorial ATEPROCA C.A., Caracas, Telef. (212) 793.5103, Fax: (212) 781.1737
e-mail: ateproca@gmail.com • www.ateproca.com

Impreso en Caracas, Venezuela
3000 ejemplares, abril 2013
4000 CD, abril 2013

CONSENSO: ANTICONCEPCIÓN HORMONAL 2013

EDITORAS

Dra. Mariella Bajares de Lilue

Magister Scientiarum (MsSc) en Ginecología. Profesora de Ginecología en la categoría de Titular, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Coordinadora de la Sección de Menopausia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología (SOGV). Adjunto del Departamento de Gineco-obstetricia del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT).

Dra. Rita Pizzi La Veglia

Especialista en Ginecología - Obstetricia y Reproducción Humana UCV. Fellow en Endocrinología de la Reproducción Massachussets General Hospital. Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas (HUC), UCV. Coordinadora de la Sección de Endocrinología Ginecológica de la SOGV. Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica.

COAUTORES

Dr. Humberto Acosta

Especialista en Cirugía, Ginecología y Oncología. Ex profesor de la Cátedra de Ginecología, Escuela de Medicina José María Vargas, UCV.

Dra. Falva Acosta Pirela

Especialista Obstetricia y Ginecología (UCV). Master en Reproducción Humana Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. Instituto Venezolano de Fertilidad, Puerto Ordaz, Edo Bolívar

Dr. Manuel Arias Briceño

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Ginecologo infanto juvenil. Gerente de servicios de salud.

Dr. Ricardo Blanch

Especialista en Cirugía y Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, UCV. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del HUC, UCV.

Dra. Indira Centeno

Especialista en Ginecología, Cruz Roja Venezolana (CRV). MsSc en Biología de la Reproducción Humana del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Profesor Asociado en la Cátedra de Ginecología HUC, UCV. Directora del Curso Universitario de Reproducción Humana HUC, UCV.

Dra. Paula Cortiñas de Sánchez

Especialista en Ginecología y Reproducción Humana (CRV). MsSc en Biología de la Reproducción Humana (IVIC). Ginecólogo de Salud Chacao.

Dr. Linder Mariano Diaz Colmenárez

Especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de Los Andes (ULA). Ultrasonido en gineco-oncologia (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España). Nivel 3 SEGO en ecografía obstétrica fetal (Hospital Virgen de las Nieves, Granada. España).

Dra. Tamara Engberts Hoogesteyn

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Curso de Ampliación de Endocrinología Ginecológica HUC, UCV.

Dr. Freddy Febres Balestrini

Especialista en Medicina Interna, Endocrinología y Biología de la Reproducción. Clínica Leopoldo Aguerrevere. Director del Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM)

Dra. Marisol Fernández Bravo

Especialista en Ginecología y Obstetricia (LUZ). Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Asociado del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Zulia (LUZ).

Dr. Gerardo Fernández

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Endocrinología Ginecológica Womens Hospital Londres. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular del Departamento de Ginecología y Obstetricia LUZ. Doctor Honoris Causa LUZ.

Dra. María Luisa Francis

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente del postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del HUC. Docente del Curso de Ampliación de Endocrinología Ginecológica del HUC.

Dra. Yosmar Fuenmayor

Especialista en Medicina Interna (UCV), y Reumatología (LUZ). Adjunto Reumatología Hospital Nuestra Señora de Chiquinquira, Maracaibo. Colaborador docente del Postgrado Reumatología LUZ.

Dra. Liliana Fung

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología (UCV). Docente del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del HUC. Docente del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica del HUC.

Dr. Ernesto García Mac Gregor

Especialista en Medicina Interna (LUZ), y Reumatología (Cornell NY), Máster en Rheumatology Panlar. Doctor en Ciencias Médicas y Profesor Titular (LUZ). Fundador Unidad de Reumatología del Zulia y postgrado Reumatología (LUZ).

Dr. Freddy González Arias

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV) y Alto Riesgo Obstétrico. Coordinador de la Unidad de Ultrasonido y Estudios Invasivos del Centro Nacional de Genética, UCV. Adjunto al Departamento de Obstetricia y Ginecologia del CMDLT.

Dra. Mireya González Blanco

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Jefe del Servicio de Ginecología, MCP. Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología, MCP, UCV. Coordinadora de la Sección de Oncología Ginecológica de la SOGV.

Dra. Yennifer Carolina González Nieto

Especialista en Ginecología y Reproducción Humana (RCV). Curso Clínico de Capacitación en Medicina Reproductiva. PEC- ONLINE. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Curso de ampliación de Endocrinología Ginecológica. HUC.

Dr. Gerardo Hernández

Cirujano Oncólogo Mastólogo. Unidad de Mastología del Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere, Caracas

Dr. Alfredo Levy B

Especialista en Obstetricia y Ginecología. Jefe Servicio de Ginecología del CMDLT. Adjunto Servicio de Ginecología Centro Médico de Caracas (CMC).

Dr. José Luis López Dopico

Especialista en Medicina Interna y Hematología. Jefe del Departamento de Clínicas Hematológicas del Banco Municipal de Sangre del DC

Dr. Daniel J. Marante

MsCs en Ciencias Fisiológicas (UCV). Especialista en Endocrinología, Universidad de Edimburgo, Escocia, UK. Jefe del Servicio de Endocrinología, CMDLT. Endocrinólogo del Instituto Médico La Floresta, Caracas. Profesor (Ad Honorem) de Fisiopatología, Escuela de Medicina Luis Razetti, UCV. Presidente Electo de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Dr. Alexander Mendoza R

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Fellow en Mastologia. Curso de ampliación universitaria endocrinología ginecológica. Adjunto docente endocrinología ginecológica HUC.

Dr. José Merheb

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor del postgrado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Oriente. Miembro de SVOG. Miembro afiliado de ALEG.

Dr. Rafael Molina Vílchez

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Adjunto en Gineco- Obstetricia del Hospital Manuel Noriega Trigo, San Francisco y Policlínica San Luis en Maracaibo Edo Zulia. Doctor en Ciencias Médicas (LUZ). Ex Presidente de SOGV

Dr. Ricardo Paredes

Especialista en Cirugía Oncólogica y Mastología. Unidad de Mastología del Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere, Caracas.

Dra. María Fernanda Parilli Bragion

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Curso de Ampliación de Endocrinología Ginecológica. UCV. Adjunto Asistencial de Servicio de Ginecología HUC.

Dra. María Mercedes Pérez Alonzo

Especialista en Obstetricia, Ginecología y Ginecología Infanto Juvenil (UCV). Adjunto del Hospital de Niños J.M de los Ríos y Hospital Domingo Luciani.

Dra. Omidres Perez de Carvelli

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología y Metabolismo. Delegada de ALAD por Venezuela. Directora de la Unidad Endocrino Metabólica de Oriente en Cumaná.

Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio

MsSc en Obstetricia y Ginecología (UCV). Especialista en Toxicología de la Reproducción (University of Rochester, NY). Coordinador del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la FLASOG para los países andinos.

Dr. Armando Pérez Monteverde

Internista Endocrinólogo. FACP. Adjunto del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente la Trinidad. Expresidente de SOVEMO.

Dra. Katiuska Ríos Calderón

Especialista en Ginecologia y Reproducción Humana (CRV), Ginecología Endocrina Hospital de Gineco-Obstetricia. IMSS "Luis Castelazo Ayala" México. Subespecialización en Climaterio. AAPEC (Asociación Argentina para el Climaterio) Buenos Aires - Argentina.

Dra. Libsen Rodríguez Adrián

Especialista en Medicina Interna (UCV), e Infectología del Programa Conjunto de la Universidad de Texas y MD Anderson Cancer Center, Fellowship en VIH (Universidad de Texas), Encargada del Programa Conjunto de Naciones Unidas para el VIH/SIDA en el período 2002-2007, Jefa del Servicio de Enfermedades Infecciosas del CMDLT.

Dra. Carmen Luisa Rosales Pérez

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Ex-profesor de la Cátedra de Ginecologia UCV. Médico Gineco-Obstetra de la Policlinica Metropolitana.

Dra. Pierina Rosales

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV) y Endocrinología Ginecológica (HUC- UCV).

Dr. Jorge Sánchez Lander

Especialista en Ginecología Oncológica y Mastología. Adjunto y Coordinador de Docencia e investigación del Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti. Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica de la Sociedad Venezolana de Oncología. Clínica Santa Sofía

Dr. Williams J. Sánchez Ramírez

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Profesor Agregado de la Cátedra de Clinica Obstetrica B, y Coordinador del Internado Rotatorio de Posgrado de la Facultad de Medicina Escuela Luis Razetti UCV. Vicepresidente de la SOGV

Dra. Martha Beatriz Sánchez Zambrano

Especialista en Medicina Interna y Cardiología (UCV). Felow Rehabilitación Cardiaca, Policlinica Metropolitana. Fundadora y Presidenta del Capítulo de la mujer, Sociedad Venezolana de Cardiología.

Dra. María Fernanda Tamayo Castillo

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV) y Endocrinología Ginecológica HUC-UCV.

Dra. Fanny Toro

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV). Curso de ampliación Endocrinología Ginecológica, HUC, UCV. Adjunto Asistencial del Servicio de Ginecología HUC.

Dra. Judith Toro Merlo

MsSc en Obstetricia y Ginecología (UCV). Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología y Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández, UCV. Profesora de Clínica Obstétrica de la Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de medicina UCV. Expresidenta y Coordinadora de la Sección de Salud Sexual y Reproductiva de la SOGV.

Dr. Nelson José Velásquez Hernández

Especialista en Ginecología y Obstetricia (LUZ). Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad del Zulia, Maracaibo. Venezuela. Obstetra y Ginecólogo-Endocrinólogo. Médico Especialista II, Hospital Chiquinquirá, Maracaibo. Venezuela

Dra. Elsy M Velázquez Maldonado

Especialista en Endocrinología (ULA). Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular Facultad de Medicina, ULA, Mérida,

Dr. Francisco Yaremenko

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV) y Endocrinología Ginecológica (HUC- UCV).

Dra. Efigenia Zambrano

Especialista en Obstetricia y Ginecología (UCV) y Endocrinología Ginecológica, HUC, UCV. Adjunto Asistencial del Servicio de Ginecología HUC.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.7.

CONTENIDO

5

Capítulo 1. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL
Dra. Marisol Fernández Bravo (Coordinadora), Dr. Gerardo Fernández, Dr. Rafael Molina Vílchez, Dr. Nelson Velázquez, Dr. Francisco Yaremenko 9

Capítulo 2. ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
Dra. Elsy Velásquez Maldonado (Coordinadora) , Dr. Freddy Febres Balestrini, Dra. María Luisa Francis, Dra Katiuska Rios 27

Capítulo 3. SITUACIONES ESPECIALES EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
Dra. Judith Toro Merlo (Coordinadora), Dr. Freddy González Arias, Dr. Alexander Mendoza, Dra. María Mercedes Pérez, Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio, Dra. Pierina Rosales, Dr. Williams Sánchez Ramírez 41

Capítulo 4. SITUACIONES ESPECIALES EN MEDICINA INTERNA
Dr. Armando Pérez Monteverde (Coordinador), Dra. Paula Cortiñas, Dra. Yosmar Fuenmayor, Dra. Liliana Fung, Dr. José Luis López, Dr. Ernesto García Mac Gregor, Dr. Daniel Marante, Dra. Omidres Pérez, Dra. Libsen Rodríguez, Dra. Martha Sánchez Zambrano 53

Capítulo 5. NEOPLASIAS Y ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
Dr. Gerardo Hernández Muñoz (Coordinador), Dr. Humberto Acosta, Dr. Ricardo Blanch, Dra. Tamara Engberts, Dra. Mireya González Blanco, Dr. Ricardo Paredes, Dra. María Fernanda Parilli, Dr. Jorge Sánchez Lander 77

Capítulo 6 . BENEFICIOS NO ANTICONCEPTIVOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
Dra. Indira Centeno (Coordinadora), Dr. Linder Diaz, Dra. Liliana Fung, Dra. Yennifer Gónzalez, Dr. Alfredo Levy, Dra. Carmen Rosales, Dra. Efigenia Zambrano 89

Capítulo 7. ASPECTOS PRÁCTICOS
Dra. Falva Acosta (Coordinadora), Dr. Manuel Arias, Dr. José Merheb, Dra. María Fernanda Tamayo, Dra. Fanny Toro 104

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.9-26.

Capítulo 1

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Dra. Marisol Fernández Bravo (Coordinadora)
Dr. Gerardo Fernández
Dr. Rafael Molina Vílchez
Dr. Nelson Velázquez
Dr. Francisco Yaremenko

CONTENIDO

1. Historia de la anticoncepción hormonal
2. Farmacología de los anticonceptivos hormonales
3. Características de los estrógenos
4. Características de los progestágenos
5. Clasificación de los métodos anticonceptivos hormonales
6. Mecanismo de acción anticonceptiva
7. Eficacia de los anticonceptivos hormonales
8. Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos
9. Anticonceptivos hormonales disponibles en Venezuela
10. Futuro de la anticoncepción hormonal

HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

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 establecido la primera clínica de parejas infecundas en el mundo. El Dr. Gregory Pincus era el biólogo y coordinaba la Fundación Worcester para Biología Experimental en Shrewsbury, Massachusetts y la enfermera fue la Fundadora del Movimiento de la Paternidad Planeada: Margaret Sanger. Quince años antes, Abraham y 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". Estas cualidades son las mismas requeridas actualmente, aunque hay que agregarle la reversibilidad, asequibilidad y bajos costos.

Para 1930 un informe del profesor francés Lacassagne, que reportó la aparición de cáncer de mama en ratones que habían recibido estrógenos, incrementó el escepticismo que en la profesión médica existía en cuanto al uso de los estrógenos disponibles en la época y que era uno de los elementos necesarios para obtener las píldoras anticonceptivas. Además de que eran de baja potencia, había que inyectarlos y su efecto acumulativo causaba sangrados indeseables.

En la década de los cuarenta aparecieron los estrógenos sintéticos, primero el dietilestilbestrol, 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. El dietilestilbestrol es de indiscutible valor histórico; fue el que usó Albright, antes de 1940, en sus trabajos originales sobre Osteoporosis Posmenopáusica y el que en las embarazadas causó el famoso "síndrome

del dietilestilbestrol. Se indicaron para múltiples trastornos que incluían el cáncer de mama avanzado de la posmenopáusica, la menopausia prematura, síntomas premenopáusicos, ausencia congénita de los ovarios, menstruación dolorosa, endometriosis y aborto habitual. Los andrógenos por ser anabolizantes que ayudan al metabolismo muscular, incrementan el peso, causan crecimiento y dolor mamario, y los estrógenos por estímulación endometrial pueden ocasionar sangrados irregulares o profusos y la hiperplasia endometrial, considerada aún precursora de cáncer endometrial en pacientes susceptibles o predispuestas. Además, no suprimían totalmente la ovulación, puesto que la pituitaria liberaba en oportunidades hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), lo que permite la ovulación y el embarazo.

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, mientras que solo con 0,1 mg de estrógenos se bloquea la ovulación. Simultáneamente en el Laboratorio Schering de Alemania, se había sintetizado una progestina, de potencia muy baja, llamada "pranona". Mientras tanto, en el Hospital Gratuito para Mujeres de Boston, hoy Hospital de Boston para Mujeres, Hebert W "Trader" Horne, un joven investigador del grupo del Dr. John Rock, sugirió tratar con una mezcla de estrógenos y progesterona por largo tiempo a una paciente estéril que tenía útero y trompas muy pequeños. Esta forma secuencial de tratamiento aún recibe el nombre de "pseudoembarazo".

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 el verano de 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 en la coneja y realizaron una publicación pionera en 1953; estos autores, a su vez, citaron como antecesores a Parkes quien en 1929 mostró la dificultad para hacer ovular un animal ya con cuerpo lúteo; y a Makepeace que ya había demostrado la antiovulación por progesterona en la rata en 1939.

Pincus recibió algunas muestras y otra pequeña cantidad fue enviada a Rock y en 1954, completada la investigación en animales, ya se había demostrado que inhibía la ovulación en mujeres. Se le administró por vía oral a 50 mujeres infecundas, pero de comprobada ovulación, en dosis que variaron entre 10 y 50 mg, desde el quinto al vigésimo cuarto día del ciclo y virtualmente suprimió la ovulación en el 100 % de ellas, y subsecuentemente 6 de estas mujeres quedaron embarazadas.

Rock y Pincus se dieron cuenta de que el noretinodrel poseía menos efectos colaterales que la progesterona asociada a estrógenos naturales y que al dejar de ingerirla, si lo deseaban, se lograba embarazo. Como en muchas investigaciones científicas sucedió algo imprevisto y era que el producto SC-4642 tenía como "contaminante" una pequeña cantidad de estrógenos, remanente del método de producción. Rock y Pincus deseaban una píldora solo de progestágenos que inhibiera la ovulación y sin los problemas de los estrógenos; pero las que se analizaron no eran tan efectivas Cuando se eliminó "el contaminante estrogénico" presente en el SC-4642, la mayoría de las mujeres presentaron sangrado disrruptivo, mientras que cuando se la agregaba el contaminante este síntoma se presentaba con muy poca frecuencia. Este problema pudo haberse anticipado porque el estrógeno es el material básico para el soporte endometrial y evita su degeneración. El SC-4642 se comercializó como Enovid® (Enavid® en Venezuela) y contenía 9,85 mg de noretinodrel y 0,15 mg de mestranol, un conocido estrógeno semisintético derivado del etinilestradiol (EE).

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 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.

A partir de ese momento, la píldora, única representante por muchos años de la anticoncepción hormonal combinada (AHC), va a experimentar una larga evolución en la que fundamentalmente se van a modificar sus componentes y reducir drásticamente las dosis de estos, especialmente los gestágenos, con el fin de encontrar preparados igual de eficaces pero con menos efectos secundarios (mayores y menores). De esta forma, en 1974, se reducen hasta en un 40 % las dosis de hormonas en los preparados.

Para remedar más el ciclo ovárico, en 1979 aparecieron los preparados trifásicos y, en 1987, los denominados gestágenos de tercera generación (gestodeno y desogestrel). La crisis suscitada en 1995 con los gestágenos de tercera generación, aunque generó una gran controversia, condujo a nuevas investigaciones que profundizaron en el papel de estos gestágenos. Además, se desarrollaron nuevos gestágenos con propiedades añadidas. La incorporación más novedosa ha sido la de los derivados de la espironolactona.

En 1974, el médico canadiense Albert Yuzpe propuso un método de anticoncepción para mujeres que habían tenido un coito no protegido. Este método se conoce como anticoncepción de emergencia o como método Yuzpe. El autor recomendaba 2 dosis de 100 μg de EE y 0,1 mg de levonorgestrel (LNG) dentro de las primeras 72 horas después de un coito no protegido, con 12 horas de diferencia. Posteriormente se popularizó la utilización de dos tabletas de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen 50 μg de EE y 250 μg de LNG por tableta.

Los AHC inyectables comenzaron a investigarse a partir de los años 60, para intentar mejorar el cumplimiento por parte de las mujeres. En esta misma línea se investigan otras vías y pautas de administración como la vaginal y la transdérmica. Los primeros ensayos clínicos para la aprobación y comercialización del parche transdérmico comenzaron en 1996. La FDA aprobó su comercialización en 2001 y se lanzó al mercado americano en mayo de 2002. En 2003 llegó a Europa. Respecto al anillo, los primeros ensayos se realizaron con anillos de solo progestágeno. Los ensayos comenzaron en los años 60, y en los 70 se empezó a hablar de un anillo vaginal anticonceptivo utilizable. En los 80 aparecieron anillos vaginales de composición combinada y con una matriz de silicona. En 1997 se inició el primer ensayo clínico con el anillo actualmente disponible, y la autorización para su comercialización data de 2002.

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.

Farmacología de los anticonceptivos Características de los estrógenos

La primera dificultad para utilizar los esteroides sexuales en la anticoncepción es que los estrógenos naturales humanos son compuestos inactivos cuando se administran por vía oral. En 1938 se produjo un adelanto muy importante, cuando se descubrió que al añadir un grupo etinil en la posición 17 hacía al estradiol activo por vía oral.

Etinilestradiol (EE)

El grupo 17-etinil le hace 15 a 20 veces más efectivo que el 17 β estradiol (E2) oral y de 75 a 100 más potente que los estrógenos equinos conjugados (EEC), la estrona (E1) y el estradiol micronizado, tomando en cuenta los términos de funciones como el aumento de las enzimas hepáticas para la síntesis de transcortina (CBG), la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y el sustrato de renina (angiotensinógeno). La dosis mínima para producir efectos terapéuticos sobre las proteínas hepáticas es

de 10 μg. El EE está presente en el parche de uso transdérmico, el anillo vaginal y en todos los AOC disponibles actualmente en Venezuela.

Metabolismo y farmacocinética

Luego de la administración oral del EE se obtiene un pico a la hora. Tiene una biodisponibilidad de 59 ± 13 %. Su vida media es de 13 a 27 horas después de alcanzar el equilibrio. El grupo etinilo en el carbono 17 alfa inhibe el metabolismo de primer paso hepático, al impedir la oxidación por la 17-beta-estradiol-deshidrogenasa, lo que hace que la degradación enzimática de la molécula sea lenta.

El EE se hidroxila en posición 2 a nivel hepático y luego se conjuga con sulfato, formándose su principal metabolito: el sulfato de 2-hidroxi-etinilestradiol. Se transporta unido a la albúmina plasmática en un 97 %, diferente a los estrógenos naturales, cuya mayoría circulante está unida a la SHBG. Como sustancia lipofílica, se difunde con facilidad al espacio intracelular.

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.

Adicionalmente, 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.

Valerato de estradiol (E2V):

Es un derivado del 17ß-estradiol natural humano; 1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17 ß-estradiol. Se absorbe completamente después de la administración oral, y por efectos de primer paso, se produce la escisión de su cadena lateral, originando ácido valérico y 17ß-estradiol, que posteriormente es metabolizado a estrona y sulfato de estrona. Alrededor de 3 % de la dosis oral del valerato de estradiol queda directamente biodisponible como estradiol.

Las concentraciones séricas máximas de estradiol (70,6 pg/mL) se alcanzan entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión de 3 mg de valerato de estradiol, y los efectos biológicos de una dosis diaria de 2 mg de E2V son similares a los de 20 µg de EE.

El primer régimen de anticonceptivos orales de E2V en combinación con dienogest fue aprobado por la FDA en 2010 y aún no se dispone en Venezuela.

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.

Cipionato de estradiol (CIP-E2)

El cipionato de estradiol es un derivado semisintético de acción prolongada del 17 ß-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.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGESTÁGENOS

El componente progestágeno de los AH varía tanto en su metabolismo como en sus efectos. La estructura química de algunas progestinas explica que, además de fijarse al receptor de progesterona, puedan ejercer una acción competitiva con otros receptores esteroideos y presentar efectos androgénicos, mineralocorticoides, o acción glucorticoide.

Es importante conocer las distintas propiedades de un gestágeno, ya que se observarán acciones biológicas diferentes según el tipo de producto usado.

Se han descrito múltiples medidas para definir los efectos de los gestágenos, a saber:

- Ensayos de unión *in vitro* a un receptor: de progesterona (RP), de estrógeno (RE), andrógeno (RA), glucocorticoide (RG).

- Pruebas biológicas: pruebas realizadas en animales para evaluar la farmacocinética. Ejemplo: test de Clauberg, en el que el gestágeno se administra a conejas inmaduras impregnadas de estrógenos y se mide la cantidad necesaria para transformar el endometrio.
- Pruebas clínicas:
  Test de Kauffman. Desde el punto de vista anticonceptivo, la potencia de un gestágeno es importante para determinar la cantidad requerida para producir el efecto deseado:
  - dosis mínima para inhibir eficazmente la ovulación.
  - dosis necesaria para la transformación del endometrio.

  Test de Greenblatt: dosis necesaria para retrasar la ovulación.

Clasificación

Por su difusión y amplitud de uso, incluímos aquí la clasificación contenida en la Declaración de Posición de la *North American Menopause Society* (NAMS), del año 2003. 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
   - ✦ Estructuralmente relacionados con progesterona:
     - ✓ Derivados de pregnano: acetilados o derivados de 17alfa-OH- progesterona: acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona.
     - ✓ No acetilados: didrogesterona, medrogestona.
   - ✦ Derivados del 19-norpregnano (19-norprogesteronas):
     - ✓ Acetilados: acetato de nomegestrol, nestorona.
     - ✓ No acetilados: demegestona, trimegestona, primegestona.
   - ✦ Estructuralmente relacionados con la testosterona o 19-nortestosterona.
     - ✓ Etinilados:
       - Estranos: noretindrona o norestisterona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, diacetato de etinodiol.
       - Gonanos: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.
     - ✓ No etinilados: dienogest

Tratándose, que entre la molécula de drospirenona y la de aldosterona existen relaciones particulares, que no se limitan a la similitud estructural, sino que repercuten en un comportamiento biológico distinto, con potencial aplicación clínica diferente, parece lógico apoyar la idea de otras asociaciones médicas que añaden un aparte para la drospirenona, como "progestágeno estructuralmente relacionado con la aldosterona".

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los progestágenos obviamente tienen ciertas diferencias al considerar la vía de administración. Una de las más relevantes es el salto del primer paso de metabolismo hepático al comparar la administración oral y la parenteral, y por otro lado el menor impacto sobre la síntesis hepática de proteínas fijadoras/transportadoras con los preparados de menores dosis. Por otro lado, un fármaco tiene propiedades intrínsecas que no se modifican según la vía de administración sea oral o no.

A continuación se describen algunas de estas propiedades.

Acetato de ciproterona (ACP)

Biodisponibilidad cercana al 100 %, se une a la albúmina sérica en un 93 %. Se deposita en tejido adiposo. Su excreción es lenta. Se metaboliza por hidroxilación y desacetilación y algunos metabolitos como el hidroxilo en C15 conservan la capacidad antiandrogénica pero no la progestacional.

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. La literatura sobre su empleo es amplia, junto con el EE, en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, acné y/o hirsutismo. Recientemente, su presentación con EE, se ha ensayado junto con la metformina y la rosiglitazona, para sumar la capacidad sensibilizadora de la insulina de estas a los efectos antiandrogénicos del progestágeno. Su antiandrogenismo también ha sido aprovechado, a dosis mucho mayores, contra el cáncer de próstata, para el tratamiento de psicópatas y agresores hipersexuales, y en pacientes con comportamiento agresivo asociado a demencia vascular y a enfermedad de Alzheimer con pobre respuesta a psicotrópicos. En la última indicación, quizás, también juegue algún papel la acción sedante del progestágeno.

El empleo de altas dosis de ACP se ha asociado con la aparición de tumores hepáticos en roedores. Hay datos a favor de la capacidad mitogénica y genotóxica del esteroide sobre los hepatocitos de pequeños animales aunque no parece ocurrir lo mismo en el humano, en el cual se estima que, la asociación no puede negarse totalmente, pero, que de existir, es muy pequeña y no justifica la negación de los beneficios de tratamiento.

Acetato de clormadinona (ACM).

El ACM, acetato de 6-α-cloro-Δ4.6-pregnen-17-α-ol.3.20-diona, es una molécula muy parecida a la progesterona natural y al acetato de medroxiprogesterona, de la cual difiere por el átomo de cloro en C6 y la eliminación de un hidrógeno en el anillo B. Como otro progestágeno clorado, el ACP, tiene acción antiandrogénica, aunque bastante menor que este. Estuvo disponible para investigación clínica y en 1966 se aprobó en México.

Se utilizó como anticonceptivo de solo progestágeno como “minipíldora”, a la dosis de 0,5 mg/d, con la que se buscaba el efecto inhibitorio de la migración espermática sobre moco endocervical. Pero muy pronto se suspendió su uso en humanos, debido a los hallazgos de tumores mamarios, adenocarcinoma, incluso, en perras beagles a las cuales se administró. Lo mismo sucedió con el megestrol, pero el ACM ha sido reintroducido al mercado, al reconocerse que las mencionadas perras sufren con cierta frecuencia de esos tumores, aunque no ingieran el progestágeno.

El ACM es un fármaco que se absorbe con rapidez y no es sometido a metabolismo de primer paso. No inhibe significativamente la actividad enzimática de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4; y no interfiere con la 5-α reductasa hepática. Su biodisponibilidad es cercana al 200 %. Tiene una alta capacidad de acumulación en el tejido graso. Su principal metabolito es el 3-hidroxi-ACM, con un 70 % de actividad antiandrogénica. Su eliminación es lenta; a los 7 días solo se elimina, principalmente por vía renal, el 34 % de la dosis ingerida. Los metabolitos conjugados, excretados por la bilis, pueden ser hidroxilados en el colon y reabsorbidos. Esta circulación enterohepática es de importancia clínica con respecto a las propiedades antiandrogénicas.

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.

Su biodisponibilidad se aproxima al 64 %. El 36 % se une a SHBG, el 62 % a la albúmina y el 3 % circula libre. El principal metabolito es la 5-alfa-hidroxi-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.

Linestrenol

Su estructura molecular difiere de la noretindrona por la ausencia del oxígeno, de la función cetónica, en la posición 3 del anillo A. Es un progestágeno que, combinado con EE, proporciona buen control del ciclo, con pequeñas tasas de sangrado intraterapéutico. En el humano se metaboliza y se convierte en noretindrona. Después de administrar linestrenol, las concentraciones pico de noretindrona se obtienen a las 4 horas, y el pico es más bajo y más tardío que el

que se logra si se da directamente noretindrona. En Venezuela se retiró la presentación oral combinada con EE, y queda disponible como progestágeno solo, con 0,5 mg por tableta.

Acetato de medroxiprogesterona (AMP)

El 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). El AMPD se detecta en plasma a los 30 minutos de la inyección intramuscular y su concentración se eleva constantemente hasta alcanzar valores eficaces para anticoncepción (mayores de 0,5 ng/mL) a las 24 horas de la inyección. Las concentraciones de estradiol se mantienen en rango de fase folicular temprana (<100 pg/mL) alrededor de 4 meses después de la inyección.

El retorno de la fertilidad luego de suspender su uso es variable y puede extenderse hasta por un año.

Norgestrel (LNG)

El progestágeno identificador de la segunda generación, que es una mezcla racémica de la cual solo el isómero levógiro, el L-norgestrel 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 SHBG y un 2,5 % queda libre.

El LNG es tres veces más afín al receptor que la progesterona, muestra fuerte actividad en el test de Clauberg y, en clínica, junto al EE proporciona un buen control del ciclo en anticonceptivos orales. La dosis de 60 μg es suficiente para prevenir la ovulación. Como los otros derivados de la 19 nortestosterona, puede tener efectos androgénicos potenciales, que son dependientes de la dosis y no se manifiestan en la clínica con las pequeñas cantidades utilizadas en las nuevas presentaciones orales. La combinación con EE en una proporción de 5:1, es beneficiosa contra el acné moderado. 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 SIU-LNG.

Inicialmente los implantes con LNG estaban constituidos por 6 implantes con 36 mg cada uno, sin embargo en la actualidad el método consta de 2 implantes con 75 mg de LNG cada uno, que lo liberan a razón de 80 µg diarios durante el primer mes y se encuentran concentraciones séricas de 435 pg/mL, luego 50 µg diarios al noveno mes y continúa disminuyendo gradualmente hasta unos 25-30 µg liberados por día con lo que se mantienen concentraciones de LNG de 279 pg/mL al final del quinto año de uso.

El SIU-LNG libera LNG a la cavidad endometrial a una tasa promedio de 20 µg/día, disminuye alrededor de la mitad al quinto año de uso, y se logran concentraciones séricas de LNG que oscilan entre 150–200 pg/mL, que son alrededor de la mitad de las concentraciones encontradas con el uso de implantes, y solo el 5 % de las encontradas después de la administración de 150 mg de LNG oral.

Luego de su absorción desde el útero, el LNG se metaboliza a derivados sulfatados y glucorónidos y alrededor del 45 % del progestágeno y sus metabolitos se excretan por la orina y un 32 % por las heces.

Los efectos endometriales son comparables a los encontrados con la administración diaria de 200 µg de LNG. Las concentraciones séricas de estradiol en usuarias de este método anticonceptivo permanecen en los rangos normales de pacientes en edad reproductiva aun en aquellas que presenten amenorrea.

Desogestrel (DG)/etonorgestrel

Se trata de un gonano derivado del norgestrel, del cual se diferencia estructuralmente solo por la presencia de un grupo metilo en posición 11. Los miembros de la tercera generación de progestágenos usados en anticoncepción son derivados muy cercanos del norgestrel, creados en la búsqueda de una mayor selectividad para los receptores de progesterona, menos androgenismo y dosis efectiva

más baja.

El desogestrel es una prodroga que se absorbe rápidamente y se convierte en el hígado en su metabolito activo, el 3-ceto DG o etonogestrel. El DG es transformado en 3 ceto DG por una reacción análoga a la formación de noretindrona a partir de linestrenol, que probablemente ocurre por hidroxilación a nivel del carbono 3 y posterior oxidación del grupo hidroxilo.

Después de la ingestión de una dosis única de DG, las concentraciones circulantes del derivado 3 ceto son más de 10 veces mayores que las de la droga original. La incubación de homogeneizados de hígado con DG tritiado da como resultado la formación del metabolito radiactivo. Su biodisponibilidad se acerca al 73 %, y alcanza una concentración plasmática pico a la 1,15 horas de su absorción. El 32 % de la droga se usa como anticonceptivo de solo progestágeno y en combinaciones mono y trifásicas con EE.

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

El implante subcutáneo contiene 68 mg de etonorgestrel. 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.

La concentración máxima de etonorgestrel se alcanza luego de 7 días de la inserción del anillo vaginal, posterior a lo cual declina progresivamente. El anillo vaginal produce concentraciones de etonorgestrel 40 % menores a las encontradas tras la administración de AO con 150 µg de desogestrel.

Gestodeno (GD)

Es un gonano que se diferencia del norgestrel por la presencia de un doble enlace en el anillo D, entre los carbonos 15 y 16; es el 15 L norgestrel, con lo cual se cambia la orientación espacial del grupo 18 metil, lo que le confiere características endocrinas y farmacéuticas especiales. Las diferencias entre los dos esteroides son más evidentes en las estructuras tridimensionales obtenidas por modelaje computarizado basado en el análisis estructural con rayos X.

El gestodeno tiene una elevada potencia progestagénica y antiestrogénica y, como la progesterona, posee además una débil actividad de antialdosterona. La SHBG muestra una fuerte afinidad por el gestodeno en comparación con el 3 ceto DG. Por ejemplo, a pesar de darse dosis inferiores del primero, es superior la cantidad unida a la globulina, la cantidad total en suero y la biodisponibilidad.

Dienogest

El dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona con el grupo 17α-etinilo característico de las 19-nortestosteronas sustituido por un grupo 17α-cianometilo. Luego de su administración oral, se absorbe rápidamente y a las 2 horas se alcanza un pico plasmático. Su biodisponibilidad es de alrededor del 90 %, circula 90 % unido a la albúmina y 10 % en su forma libre. Tiene una limitada afinidad de unión por el receptor de progesterona en tejido uterino humano (10 % en relación con progesterona), aunque, pese a ello, el dienogest ha mostrado un efecto progestacional potente in vivo. El dienogest tiene una insignificante afinidad de unión por los receptores de estrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, y una baja afinidad de unión por el receptor de andrógenos *in vitro*, con actividad antiandrogénica *in vitro* e *in vivo*.

El dienogest es una preparación farmacéutica aún no disponible en Venezuela.

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 de la aldosterona.

Como molécula antiandrogénica, tiene un 30 % de la potencia del ACP y la combinación de efectos antimineralocorticoides y antiandrógenos le confiere un interesante perfil terapéutico. Después de la administración oral se absorbe rápidamente y sus características farmacodinámicas se parecen a las

de la progesterona. Por vía oral, su biodisponibilidad fluctúa entre 76 % y 85 %, y en el suero llega a concentraciones pico entre 60 y 90 minutos. La vida media terminal varía de 30 a 35 horas y los niveles circulantes se estabilizan en 10 días. No se une a SHBG ni a CBG, sino a otras proteínas. Las enzimas citocrómicas P450 no participan en su metabolismo y todos los metabolitos son inactivos.

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 albúmina. 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. En mujeres, el norgestimato se detecta en concentraciones muy bajas, 5 horas después de su ingestión. Por su parte, el nivel de norelgestromín llega a ser de 3 500 pg/mL a 1,5 horas de la ingestión, y su vida media es menor de 24 horas.

La combinación NGT/EE, por vía oral, triplica la SHBG circulante, con lo que se disminuye en un 50 % la testosterona circulante. Esto hace que la combinación se apruebe como tratamiento contra el acné, aunque contenga un progestágeno débilmente androgénico.

Concentraciones séricas de norelgestromín de 0,7 ng/mL se alcanzan rápidamente tras la aplicación del parche transdérmico, lo cual se encuentra en el rango terapéutico anticonceptivo entre 0,6 a 1,2 ng/mL.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos hormonales pueden clasificarse según la vía de administración en: AO y parenterales. Los AO según su composición pueden ser combinados y de solo progestinas; por su parte, los parenterales se administran por vía intramuscular y subcutánea (inyectables), transdérmica (parche), intravaginal (anillo), subcutánea (implantes), e

Tabla 1.1
Efectos biológicos de los progestágenos

Progestágeno	Pro-gesta-génico	Anti-gonado-trópico	Anti-estrogénico	Estro-génico	Andro-génico	Antiandro-génico	Gluco-corticoideo
Acetato de clomadinona	+	+	+	-	-	+	+
Acetato de ciproterona	+	+	+	-	-	++	+
Drospirenona	+	+	-	+	-	+	-
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-
Noretinodrel	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+
Dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-

Efectivo (+), medianamente efectivo (+/-), no efectivo (-)

intrauterino (SIU-LNG). En Venezuela, se dispone de inyectables intramusculares combinados y de progestina sola, así como subcutáneo de solo progestina. Los anillos vaginales y los parches son anticonceptivos combinados, mientras que los implantes y los dispositivos intrauterinos medicados contienen solo progestinas.

El estrógeno más empleado en AO, ha sido el EE, y recientemente el valerato de estradiol (este último no disponible en la actualidad en Venezuela), mientras que los progestágenos son variados: noretindrona, norgestrel, linestrenol, acetato de etinodiol, entre otros. En los AOC varían las combinaciones y la cantidad de hormona disponible en cada preparado

Formas combinadas. Son las más frecuentes 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.

a. Monofásicos. Tienen una dosificación fija de estrógenos y progestágenos en todos los comprimidos a tomar durante un ciclo.
b. Secuenciales. Su composición en cuanto al contenido de estrógeno y progestágenos es variable:
   - 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.
   - Trifásicos. Con esta preparación se pretende una relación estrógeno/progestágeno más fisiológica. 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, se dejan al final 7 días de descanso y se inicia de nuevo la toma.
   - Cuatrifásicos o dosificación dinámica. Existe una 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 dienogest. Los dos últimos comprimidos en esta presentación son placebo (régimen 26/2). No está disponible en Venezuela.
   - 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).

AO con progestágenos solos. Contienen una dosis fija de progestágeno (desogestrel, levonorgestrel o linestrenol) que se administra en forma continua y diaria durante todo el ciclo. Son menos eficaces que las combinaciones estrogeno-progestágenas.

Anticonceptivos de emergencia. Contienen dosis elevadas de estrógenos, progestágenos o combinaciones de ambos. Se administran después de un coito sin protección. Los de estrógenos solos no están en el mercado.

DEFINICIONES USADAS EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

- AO de bajas dosis: producto que contiene menos de 50 µg de EE.
- AO de primera generación: productos que contienen 50 µg o más de EE.
- AO de segunda generación: productos que contienen levonogestrel u otros miembros de la familia noretindrona, asociados a 20, 30 o 35 µg de EE.
- AO de tercera generación: productos que contienen desogestrel, gestodeno o norgestimato, en asociación a 15, 20, o 30 µg de EE.

De más reciente aparición son los anticonceptivos combinados con la drospirenona, progestágeno químicamente derivado de la espironolactona. Estos inician una nueva categoría en la clasificación químico-estructural de estos fármacos. Es de aclararse que

las designaciones de primera, segunda y tercera generación se basan en el tiempo de introducción en el mercado, no en las diferencias estructurales, fisiológicas ni de eficacia.

Mecanismo de acción anticonceptiva

La combinación de compuestos estrogénicos y progestágenos previene la ovulación mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas a nivel hipotálamo-hipofisario. El progestágeno suprime primariamente la secreción de LH, por tanto, inhibe la ovulación; mientras que el estrógeno suprime la secreción de FSH inhibiendo el crecimiento folicular.

El efecto progestacional prevalece sobre el efecto estrogénico, de manera que el endometrio, el moco cervical y la función tubárica reflejarán los siguientes cambios:

- En el endometrio, el estroma adquiere características seudodeciduales marcadas. El alto contenido de fármacos en las primeras preparaciones combinadas, con elevadas cantidades de progestágeno, planteó conflictos en la interpretación de este cambio y llegó incluso a confundirse con sarcoma. Por el contrario, las glándulas, se desarrollan poco, sus epitelios son de baja altura, no muestran figuras mitóticas y algunas son francamente atróficas.
- El moco cervical cambia sus propiedades reológicas, se hace grueso e impenetrable, no propicio al transporte espermático.
- Las acciones sobre la peristalsis y la secreción de las trompas también contribuyen al efecto anticonceptivo. Las progestinas pueden reducir la motilidad tubárica y la acción cilial del epitelio.

Efectividad de los anticonceptivos hormonales

Índice de Pearl. La seguridad de un método anticonceptivo se mide con 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. Las minipíldoras anticonceptivas, de solo progestágeno, tienen un índice que varía entre 0,4 y 2,5. Los AOC ofrecen mayor seguridad anticonceptiva, con índices de 0,1 a 0,9.

Tasa de eficacia teórica. 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.

Tasa de efectividad de uso. Esta tasa 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.

Para la minipíldora de solo progestágeno la efectividad teórica es de 98,5 % a 99 %, esto significa que solamente de 1 a 1,5 mujeres de cada 100 se embarazan y la efectividad de uso se encuentra en un 90 % a 95 %, lo que significa que entre 5 a 10 mujeres de cada 100 se embarazan.

Para la píldora combinada, la efectividad teórica es de 99,66 % lo que significa que solo un 0,34 % (34 mujeres de cada 10 000) se embarazarían. La efectividad de uso de la píldora combinada es más baja, del 90 % al 96 %, es decir que en la población general del 4 % al 10 % de las mujeres se embarazan.

Por otro lado, la efectividad de uso de parches y anillos vaginales es de 92 %, y de AMPD e inyectables mensuales 97 %. Otros métodos anticonceptivos, como los implantes, y el SIU-LNG, tienen la misma tasa de efectividad teórica y de uso, ya que su efectividad no está amenazada por errores en el uso, y muestran porcentajes de embarazo de 0,05 % y 0,2 % por año respectivamente según data de la OMS.

Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos

- Fármacos que disminuyen 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).

Tabla 1.2

AH disponibles en Venezuela

Nombre comercial ®	Vía de administración	Estrógeno / Dosis	Progestágeno(mg)
Ovral (M)	Oral	EE / 50µg	Norgestrel 0,5
Nordiol (M)	Oral	EE / 50µg	Levonorgestrel 0,25
Neogynon (M)	Oral	EE / 50µg	Levonorgestrel 0,25
Ortrel (M)	Oral	EE / 35µg	Norgestimato 0,025
Diane 35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Bioface (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Lumalia (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Galby (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Dixi35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Nordette (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Minigynon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Belara (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Femelle 30 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Gynera (M)	Oral	EE / 30µg	Gestodeno 0,075
Mipil (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Genesa (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Marvelon (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Minulet (M)	Oral	EE / 30µg	Gestodeno 0,075
Yasmín (M)	Oral	EE / 30 µg	Drospirenona 3
Trinordiol (T)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,050-0,075-0,125
Triquilar (T)	Oral	EE / 30-40-30µg	Levonorgestrel 0,050-0,075-0,125
Novial (T)	Oral	EE / 35-30-30µg	Desogestrel 0,150-0,100-0,100
Noal (M)	Oral	EE / 20µg	Clormadinona 2
Harmonet (M)	Oral	EE / 20µg	Gestodeno 0,075
Femelle 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Lobelle (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Femiane (M)	Oral	EE / 20µg	Gestodeno 0,075
Mercilon (M)	Oral	EE / 20µg	Desogestrel 0,150
Mipil 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Desogestrel 0,150
Minigynon BD	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Femexin (M)	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Yaz (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Drosbel(M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Ciclidon(M)	Oral	EE / 20µg	Desogestrel 0,150
Minesse (M)	Oral	EE / 15µg	Gestodeno 0,075
Mirelle (M)	Oral	EE / 15µg	Gestodeno 0,075
Microval (M)	Oral	-	Levonorgestrel 0,300
Desolactol (M)	Oral	-	Desogestrel 0,0 75
Cerazette (M)	Oral	-	Desogestrel 0,075
Arlette (M)	Oral	-	Desogestrel 0,0 75
Exluton (M)	Oral	-	Linestrenol 0, 50

Continúa...

Tabla 1.2

AH disponibles en Venezuela (contnuación)

Nombre comercial ®	Vía de administración	Estrógeno / Dosis	Progestágeno(mg)
Norlevo (AE)	Oral	-	Levonorgestrel 0,75
Postinor 1 (AE)	Oral	-	Levonorgestrel 0,150
Postinor 2 (AE)	Oral	-	Levonorgestrel 0,75
Secufem (AE)	Oral	-	Levonorgestrel 0,75
Glanique (AE)	Oral	-	Levonorgestrel 0,75
Depo Provera	IM	-	AMPD/ 150mg
Sayana	SC	-	AMPD/ 104mg
Cyclofem	IM	Cipionato de E / 5mg	AMPD / 25mg
Mesigyna instayect	IM	Valerato de E / 5mg	Enantato de norentindrona / 50mg
Implanon	SD	-	Etonogestrel / 68mg
Jadelle	SD	-	Levonorgestrel / 150mg
Evra	Transdérmico	EE / 0,75mg	Norelgestromina / 6mg
Nuvaring	Vaginal	EE / 2,7mg	Etonogestrel / 11,7mg
Mirena	Intrauterino	-	Levonorgestrel / 52mg

(M): Monofásico. (T): Trifásico. (AE): Anticonceptivo de emergencia. IM: Intramuscular. SC: Sub-cutáneo. SD: Sub-dérmico. EE: Etinil estradiol. AMPD: Acetato de medroxiprogesterona de depósito. E: estradiol

- Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxacarbazepina, topiramato, felbamato.
- 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 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. Si el período durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos de la tira de anticonceptivos, se comenzará el siguiente empaque sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

El espermicida nonoxinol-9 no tiene efectos sobre la absorción de los componentes del anillo vaginal, por tanto no debe afectar su eficacia anticonceptiva.

. 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.
- Sustancias que inhiben la isoenzima del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.

- Fármacos cuyos efectos disminuyen con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales:
  - Clofibrato, lorazepan, oxazepan, salicilato, temazepan, anticoagulantes orales, anti-diabéticos orales, insulina, paracetamol y salicilatos.
- 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.

Alteración de pruebas de laboratorio

Hay posibilidad de alteración de parámetros bioquímicos de función hepática (reducción de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), tiroidea [aumento de la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4) total debido a un aumento de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y aumento de la capacidad en la captación de T3], adrenal (aumento del cortisol unido a globulina, reducción de la DHEA-S) y renal (aumento de los niveles de creatinina).

Se alteran los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, como la globulina fijadora de corticosteroides, la SHBG y fracciones lipídicas/ lipoprotéicas. En cuanto a metabolismo de los carbohidratos, la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida.

Igualmente, pueden haber alteraciones de parámetros de coagulación y fibrinolisis (aumento de protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; así como incremento de la agregabilidad plaquetaria inducida por adenosina).

Pueden descender los folatos séricos. Esto debe ser considerado en mujeres que quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con anticonceptivos hormonales, por lo que es aconsejable la toma de suplementos de ácido fólico antes de la concepción.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Sin embargo, es aconsejable informar al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos.

Es importante destacar el problema potencial de la asociación con la diarrea en general y con la que se produce con el uso de antibióticos, lo cual puede disminuir la absorción oral de los AO y minimizar su efecto terapéutico. De ocurrir, es prudente asociar otro método anticonceptivo por un lapso de 7 días hasta después de haber terminado el tratamiento antibiótico o de haber tenido el último episodio de diarrea y vómito. En caso de diarrea y vómitos, es válida la utilización de las tabletas por vía vaginal.

Criterios médicos de elegibilidad

Diversos organismos han colaborado con la OMS en el desarrollo de criterios de elegibilidad para el uso de varios métodos anticonceptivos. Ver capítulo7

FUTURO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Adición de ácido fólico

Una píldora anticonceptiva con la adición de ácido fólico (una forma de vitamina B) está en proceso de registro y se espera esté disponible pronto. A las mujeres que quieren salir embarazadas se les aconseja que comiencen a tomar ácido fólico antes de la gestación, para reducir el riesgo de defectos de nacimiento del tubo neural. Debido a que muchas mujeres conciben al poco tiempo de dejar la píldora anticonceptiva, una píldora forticada con ácido fólico asegurará que tendrán un suministro adecuado desde la primera etapa del embarazo.

Régimen flexible

La experiencia ha demostrado que se puede tomar una píldora anticonceptiva por largos períodos, sin la necesidad del sangrado mensual por deprivación. Es más, muchas mujeres hoy en día cambian los ritmos de toma de la píldora, por ejemplo, cuando van de vacaciones y quieren evitar menstruar en ese período. El concepto “flex” se construye sobre esta idea.

Las pautas prolongadas o pautas continuadas, ya sean estacionales o continuas, de administración de AHC para disminuir determinada sintomatología asociada al ciclo menstrual, o, simplemente, como opción de las mujeres para no tener la menstruación, están ya aprobadas en Estados Unidos. La eficacia

y la seguridad también están establecidas para estos esquemas.

Aunque las pautas continuadas están establecidas en administración oral, es previsible también su utilización en las restantes vías de administración.

Nuevas píldoras y estradiol

Un nuevo anticonceptivo oral, está disponible en Europa desde mayo de 2009. No aún en nuestro país. Su componente de estrógeno difiere de todos los otros anticonceptivos. La píldora contiene valerato de estradiol que es metabolizado a estradiol, el mismo estrógeno que es producido por la mujer. La nueva píldora anticonceptiva combina valerato de estradiol con el progestágeno dienogest en un esquema único de dosificación (26 píldoras con hormonas y dos píldoras placebo, con dosis variables de hormonas en el ciclo). Este esquema de dosificación ha sido diseñado para liberar hormonas en los niveles adecuados, en el momento apropiado, durante el ciclo.

Nuevas píldoras con acetato de nomegestrol y el uso de estradiol, ya comercializados en otros países, pronto estarán disponibles en nuestro país. Otro estrógeno en investigación es el estretol (E4), este esteroide sexual humano es producido por el hígado fetal, es un estrogeno debil (18 veces menos potente que el EE), pertenece a la familia de moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) y podría causar menos efectos colaterales, principalmente vasculares, y tener un efecto potencial de protección de la mama. No estimula la producción de SHBG.

Los estudios de Fase II: E4 20 mg y desogestrel 150 μg producen inhibición de la ovulación con aceptable patrón de sangrado

Otras vías, otros compuestos

Se han diseñado parches de solo progestinas (LNG), con reemplazo cada siete días, sin intervalo libre de parche; parches combinados EE/gestodeno se encuentran en estudios Fase III en Estados Unidos

Tabla 1.3

Innovaciones en anticoncepción hormonal

Componente	Compañía	Via	Fase	Presentación
E2V/ Dng	Bayer	Oral	Registrado	ACO
NOMAC/E2	MSD	Oral	Registrado	ACO
E4	Pantarhei Bioscince	Oral	II	ACO
Ulipristal	AKRA	Oral	Registrado	Anticoncepción emergencia
Carraguard-Lng	Population council	Vaginal	II	Anticoncepción emergencia
Nestorone	ACRUX	Transdérmico	II	Aerosol
EE+ Lng	Agile	Transdérmico	II	Parche
Lng	Agile	Transdérmico	II	Parche
EE+Gestodeno	Bayer	Transdermico	II	Parche
Ac Noretindrona	Watson	Transdérmico	III	Parche
EE+ Nesterone	Antares	Transdérmico	III	Gel
EE+ Nesterone	Population Council	Vaginal	III	Anillo vaginal
Ulipristal	Population Council	Vaginal	II	Anillo Vaginal
C 31G Gliminox gel	Adamis Farma	Vaginal	III	Gel
Lng- IUS 12v a 16 mcg /dia	Bayer	Intrauterino	III	Sistema intrauterino
Nesterone	Population Council	Subdermico	II/III	Implante

y Europa y parche combinado EE/LNG.

Igualmente, se encuentra en fase de experimentación un anillo vaginal con EE y nestorona.

Un SIU-LNG, de menor tamaño y menor dosis, se ha diseñado con la finalidad de ser utilizado en nulíparas.

Sistema intrauterino medicado (Mk-8342), actualmente en Fase II, es un híbrido de Multiload® e Implanón®, la fibra en el vástago del sistema libera etonogestrel, pero puede ser que otros componentes sean incorporados, con tres años de duración.

Un nuevo dispositivo que facilita la colocación del implante subdérmico de desogestrel (Implanón NTX® o Nexplanón®), que además es radiopaco, pronto será comercializado en nuestro país.

Implante de nestorona: implante único, desarrollado por Population Council, eficacia para dos años.

Implante único con acetato de nomegestrol (NOMAC), con eficacia por un año, actualmente bajo estudio.

Anticoncepción transdérmica en gel, contiene nestorona, en desarrollo, al igual que anticonceptivos en aerosol (*Spray on*)

También se ensaya la administración, como anticonceptivo,de mifepristone (antiprogesterona) con pauta semanal.

Una alternativa no esteroidea a la AH es ormeloxifene, modulador no esteroideo del receptor estrogénico que actuaría en la sincronización entre zigoto y endometrio, con un efecto antiimplantatorio. Se administra por vía oral con buena eficacia, seguridad, tolerancia y reversibilidad, no disponible en Venezuela.

En la Tabla 1.3 podemos apreciar las innovaciones en anticoncepción hormonal

"La anticoncepción hormonal, surgida en el año 1960, ha supuesto una revolución para la vida de las mujeres. Actualmente, la AHC es una opción cada vez más utilizada por su seguridad, eficacia, tolerancia y beneficios no anticonceptivos añadidos. El futuro permitirá avances en los grandes logros de la misma."

BIBLIOGRAFIA

Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and purification, and action in test animals. JAMA 1923; 81:819-821.

Bajares de Lilue M, Molina Vílchez R, Pizzi La Veglia R. Anticoncepción oral 2006. TIPS, imagen y Comunicación 1967 CA. Caracas, 2007.

Beck DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, MacIver M, Orme ML, Rowe PH et al. Kinetics of norethindrone in women. II. Single dose kinetics. Clin Pharmcol Ther 1978; 24: 448-453.

Beir S, Elger W. Perfil farmacológico endocrino del nuevo progestágeno. Gestodeno. En Elstein M editor: un Nuevo progestágeno específico para la contracepción oral a dosis bajas. Nueva Jersey: The Partenon Pub Group. 1989; 0: 11-31.

Bouchard P. Chlormadinone acetate in oral contraception. A new opportunity. Eur J Contracept Reprod Health Care 2005;10 (1):7-11.

Cabrera Roura A, Cortit Li Iglesias, Cano Sánchez A. Anticoncepción Hormonal Oral: mecanismos de acción. Interacciones Anticonceptivos Hormonales.Grupo de trabajo sobre la Anticoncepción Oral de la Sociedad Española de Contracepción . Manual de Anticoncepción Hormonal Oral. INO Reproducciones, S.A. Zaragoza España: Sociedad Española de Contracepción, C. Buil Rada. 1a Edición 1987.

Caparros L, Lefebvre D, Dewailly D. Study of cyproterone acetate for the treatment of aggressive behavior associated with severe dementia. Rev Neurol (París) 2005; 1071.978.

Clauberg CW. Zür physiologie and pathologie de sexual hormone in besonderen des hormonesdes corpus leteum.Der bioogische test für das luteumhormon (das spezielle hormondes corpus luteum) an infantilen kaninchen. Zebtralbr für Gynäk 1930; 54:2757-2770.

Corner GM, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. Am J Phys 1929;88:325-346.

Coutinho EM, Mascarenhs I, de Acosta OM, Flores JG, Gu ZP, Ladipo OA, et al. Comparative study on the efficacy, acceptability, and side effects of a contraceptive pill administered by the oral and the vaginal route: an international multicenter clinical trial. Clin Pharmcol Ther 1993 Nov, 54 (5) 540-5.

Coutinho EM, O'Dwyer E, Barboza IC, Gu ZP, Shaaban MM, Aboul- Oyoon M et al Comparative study on intermittent versus continuos use of a contraceptive pill administered by vaginal route. Contraceptión. 1995; 51 (6): 355-8.

Deanesly R, Parkes AS. Comparative activities of compounds of the androsterone-testosterone series. Biochem J. 1936; 30:291-303.

Djerassi C, Miramontes G, Rosenkranz G, Sondeheimer F. Synthesis of 19-nor-17-ethynil-testosterone and 19 nor-17-methyl-testosterone J Amer Chem Soc 1954;178: 4092.

Djerassi C.The Pill, Pygmy Chimps and Degas Horse. New York: Basic Books; 1992.

Düsterbeg B, Beir S, Schneider WHF, Spona J. Pharmacological features of gestodeno in laboratory animals and man. En Breckwoldt M, Düsterberg B editors: Gestodene, a new direction in oral contraception. Nueva Jersey: The Parthenon Pub Group. 1988; p 13-29.

Erkkola R. Landgren BM. Roles of progestins in contraception.

Acta Obst Gynecol Scand 2005; 84; 207-216.

Foidat JM, Added benefits of drospirenone for compliance. Climateric 2005; 8 (Supl 3): 29-34.

Fotherby K. Pharmacokinetics and metabolism of progestins in humans. En Goldzieher JW editor: Pharmacology of the contraceptive steroids. New York: Raven Press; 1994; p 89-126.

Greenblatt RB, Jungvk EC, Barfield WE. A new test for efficacy of Progestational compounds Y Acad Sci 1958; 71; 717

Greenblatt RB. Membranous dysmenorrhea studies in etiology and treatment. Am J. Obstet Gynecol 1954; 68: 835.

Hammond BL, Bocchinfuso WP, Orava M, Smith CL, Van de Ende A, Van Enk A. Serum distribution of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestoden. Contraception 1994; 50: 301-318.Hoppe G. Gestoden: an innovative progestogen. Contraception 1988; 37: 493.501.

Henzl MR, Norgestimate. From the laboratory to the clinical indications. J Reprod Med 2001; 46: 647-661.

Herhberger LG, Shipley EG, Meyer RK. Myotrophic activity of 19-norteststerone and other steroids determined by modified elevator ani muscle method.Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1953; 83: 175-180.

http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf, Consultado el 05-07-2012

http:www.Vademécum.Medicom.es/obj_asp/especifico/obj_Compruebausuario.

Kasper P. Cyproterone acetate: A genotoxic carcinogen? Pharmacol & Toxicol 2001;88:223-231.

Kiley J, Shulman L. Estradiol valerate and dienogest: A new approach to oral contraception. Int J Womens Health. 2011; 3: 281–286.

Korenchevsky V, Dennison M, Kohn-Sepeyer A. Changes produced by testicular hormone in normal and in castrated rats. Biochem J 1933; 27:557-579.

Korenchevsky V. 1932. The assay of testicular hormone preparations. Biochem J 1932;26:413-422.

Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception 2000; 61:24-38.

Kuhl H. Chemie und pharmakologie von Chlornadinonacetat. En loch EG, Schramm G editors: Chlormadinonacetat bei androgenisierungsercheinungen. Stuttgart: Schattauer. 1995; p 1-12-

Kuhl H. Pharmacokinetics of estrogens and progestogens. Maturitas 1990;12:171-190

Kuhl H. Pharmakologie von Chlormadinonacetat. En Jung-Goffmann G editor. Kontrazeption. Stuttgart-Nueva York: Thieme. 1999; p 28-31.

Laschet U, Laschet L. Antiandrogen treatment of hypersexuality or abnormal sexuality in men. Simposio Esteroides Sexuales. Bogotá 1968. Saladruck. Berlín: 1968; p 194-197.

Lemay A, Dodin S, Turcot F, Dechene F, Forest JC. Rosigltazone and ethynilestradio/cyproterone acetate as single and combinated treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. Hum Reprod 2006; 21: 121-128.

Levrant SG, Barnes RB. Pharmacology of Estrogens Treatment of the Menopausal Woman; Basic and Clinical Aspects. Ed Rogerio Lobo Raven Press. NY 1994;57-68

Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczykl FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethynilestradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. J Am Dermatol 2002; 47: 399-409.

London RS. The new era in oral contraception: Pills containing gestodeno, norgestimate, and desogestrel. Obstet Gynecol Survey 1992; 47: 777-782.

Maas JM. The use of sequential therapy in contraception. En Greenblatt RB editor: Ovulation. Filadelfia: JB Lippincott & Co. 1966; p 206-215.

Makepeace AW, Weinstein GL, Friedman MH. The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. Am J Physiol 1937;119:512.

Martínez Manautou J. Antiovulatory activity of several synthetic and natural estrogens. En Greenblatt RB editor: Ovuation. Filadelfia: JB Lippincott & Co. 1966; p 243-253.

McPhail MK. Endometrium Physiology. J Physiology.1934;83:145.

Metabolism of a new synthetic progestin, Org 2969, in female volunteers. The distribution and excretion of radioactivity after an oral dose of the labeled drug. Acta Endocrinol 1980; 93 (3): 375-9.

Mitkov M, Pehlivanof H, Terzieva D. Combined use of metformin and ethynilestradio/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118: 209-213.

O'connell K, Burkman R. The Transdermal Contraceptive Patch: An Updated Review of the Literature. Clinic Obstet Gynecol 50;4:918–926.

Oettel M, Breitbarth H, Elger W, Graser T, Hubler D, Kaufmann D, et al. The pharmacological profile of dienogest. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 1999; 4 (Suppl 1): 2-13

Onatra W. Endocrinología Ginecológica: Fisiología. Universidad Nacional de Colombia.Gráficas Carman. Bogotá. 1990; 105-111

Parkes AS. The internal of the ovary. Londres: Longmans-Green; 1929.

Pincus C, Chang MC. The effects of progesterone and related compounds on ovulation and early development of the rabbit. Acta Physiol Latino-americana 1953; 3:177-183.

Pincus G. Combined estrogen-progestogen therapy in contraception. En Greenblatt RB editor: Ovulation. Filadelfia: JB Lippincott Co. 1966; p 200-205.

Pincus G. Long term administration of Enovid to human subjects. Proc Symp on 19 nor-Progestational Steroids, Chicago GD Searle & Co. 1957, p 103.

Pincus G. Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. Proc 5th Intl Conf on Planned Parenthood. Tokyo: 1955, p 173.

Pincus G. The control of fertility. New York: Academic Press; 1965

Position Statement. Role of progestogen in hormonal therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10: 113-132.

Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs 2003;63(5):463-92

Redig M. The Yam of fortune: The (uncontrolled) birth of contraceptive pills. J Young Investigator. 2003 ;7.

Rice–Wray E. Field study with Enovid as a contraceptive agent. Proc Symp on 19 nor-Progestacional Steroids Chicago GD Searle & Co. 1957; p .78.

Rock J. Effects of certain 19 nor-steroids on the normal menstrual cycle. Science 1956; 124:891.

Rock J. García CR, Pincus G. Synthetic progestins in the normal women menstrual cycle. Rec Progress Hormone Research 1957;13:1323.

Rowan JP, Estrophasic dosing: a new concept on oral contraceptive therapy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 302-306.

SAEGRE, Sociedad Argentina de Endocrinología ginecológica y Reproductiva. Diagnóstico y terapéutica en endocrinología ginecológica y reproductiva. 2006

Schindler A, Campagnoli C, Druckmannc R, Huber J, Pasqualini J, Schweppef K, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 46S1 (2003) S7–S16

Schindler AE. Campagnoli C, Druckman R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW et al, Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003;46 (S1): 57-516.

Schrimanker K, Apoviroro J, Fotherby K, Watson J. Bioavailability of lynestrenol. Arzneimittelforschung 1980; 30: 520-522.

Schuppler J, Günzel P. Liver tumors and steroids hormones in rats and mice. Arch Toxicol 1979; 2:181-195.

Sheridan M, Scott H, Scott L. Valerato de estradiol con dienogest en anticoncepción oral. Drugs 2009; 69(12):1635-1646.

Shi Ye Ch, Gu J, Fotherby K. Pharmacokinetics of norethindrone in humans. Contraception 1987; 465-475.

Shulman L, Nelson A, Darney P. Recent developments in hormone delivery systems. Am J Obstet Gynecol 2004; 90: S39e48.

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2004; 47: 272-283.

Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens. The special case of drospirenona.Climateric 2005; 8 (Supl 2): 4-12.

Smith H. Total synthesis of steroids and novel 13-alkylgonane derivatives including norgestrel. J. Reprod Fert. 1968; 5 suppl 5:3-12.

Speroff L. Oral Contraception. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.Lippincot Williams and Wilkins. 2005, 7a ed; pp 861-942

Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. Steroids 2003; 68:879-890.

Sturgis SH, Albright F. Mechanism of estrin therapy in the relief of dysmeorrhea. Endocrinology 1940: 26- 60

Swyer GIM, Little V. Clinical assessment of relative potency of progestogens.J Reprod Fertil 1968; supl 5: 63-68.

Thiboutot D, Archer DF, Lernay A. Washenik K, Robert J, Harrison DD. A randomized controlled trial of a low dose contraceptive containing 20 µg of ethynilestradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. Fertil Steril 2001; 76: 461-468.

Thorneycroft I. Yu HT, Wade S, Chiou CF, Rapkin A. Effect of an oral contraceptive containing ethynilestradiol and drospirenona in premenstrual symptomatology and health-related quality of life. J Reprod Med 2003; 48: 79-85.

Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA. Nihols M, Weber MD, Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. Contraception 1999; 60: 255-262.

Torri V, Floriani I. Cyproterone acetate in the prostatic cancer. Arch Ital Urol Androl 2005;77:157-163.

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf (Accessed on August 03, 2011).

Viinika L, Ylikorkala O, Vihko R, Hasenach HG, Nieuwenhuyse H.

Viinikka L. Metabolism of a new synthetic progestágeno, Org 2969, by human liver in vitro.J Steroid Biochem. 1979; 10 (4): 353-7.

Viinikka L. Metabolism of a new synthetic progestágeno, Org 2969, by human liver in vitro.J Steroid Biochem. 1979; 15 (5): 349-55.

Wan L, Stiber A, Lam L. The Levonorgestrel Two-Rod Implant for Long-Acting Contraception: 10 Years of Clinical Experience. Obstetrics & Gynecology. 102(1):24-26, July 2003.

Wilde MI, Balfour JA, Gestodene; a review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparations. Drugs 1995; 50: 364-395.

Williams CL, Stangel GM, Estrogens and Progestins, En Hardman JG, Limbiard LE editors: Goodman & Gilman´s. The pharmaceutical basis of therapeutics. Novena edición (edición internacional). Nueva York: McGraw-Hill. 1996; p 1411-1440.

Yasuda J, Fujii M, Tsukamoto K, Yamamuto T, Honjo H, Okada H. Pharmacokinetics of norethindrone and lynestrenol studied by (original en japonés). Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1981; 57: 1159-1166.

Zaffaroni A. Synthesis of Δ4-19-nor-pregnene and related 19-noradrenal hormones. J Am Chem Soc. 1954; 26: 6210.

Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic and contraceptive Belara. Contraception 1998;57:103-109.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.27-40.

ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Dra. Elsy Velásquez Maldonado (Coordinadora)
Dr. Freddy Febres Balestrini
Dra. María Luisa Francis
Dra. Katiuska Ríos

CONTENIDO

1. Metabolismo de los lípidos y riesgo de enfermedad cardiovascular
2. Metabolismo de los carbohidratos y peso corporal
3. Síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico
4. Metabolismo óseo

METABOLISMO DE LÍPIDOS Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos asociadas al uso de anticoncepción hormonal (AH) han sido motivo de preocupación por el aumento del riesgo cardiovascular. En este segmento se revisará la evidencia actual en este tópico.

Efectos sistémicos de estrógenos y progestágenos usados en anticoncepción hormonal y su impacto sobre el metabolismo lipídico

Los receptores de estrógenos se encuentran prácticamente en todos los tejidos del organismo y juegan un papel importante en la salud y en la enfermedad. En los modelos animales, los estrógenos previenen la aterosclerosis interactuando con receptores del endotelio y miocardio, tienen acción antioxidante y reparadora del daño endotelial. Estos receptores en el sistema cardiovascular se modulan por una respuesta rápida vasodilatadora a través de la vía óxido nítrico y una respuesta de efecto más larga por vía genómica que promueve el crecimiento celular e inhibe la proliferación de células del músculo liso vascular. Los estrógenos reducen la oxidación y la unión del LDL-C al macrófago, así como la agregación plaquetaria por incremento de la actividad de la ciclooxigenasa 2.

Hasta ahora todos los anticonceptivos orales combinados (AOC) comercializados utilizaban como estrógeno el etinilestradiol (EE), y se diferenciaban solo en el progestágeno. El EE administrado por vía oral a dosis iguales o mayores de 50 μg produce un incremento significativo y mantenido de las proteínas hepáticas, entre las cuales se incluyen las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), de cortisol (CBG), de hormonas tiroideas (TBG), factores de coagulación, angiotensinógeno, así como la renina proveniente del riñón.

En la Tabla 2.1, se muestra el impacto del EE en las diferentes lipoproteínas.

Tabla 2.1
Impacto del etinilestradiol sobre el metabolismo de las lipropoteínas

Parámetro	Modificación
Proteínas	Mayor síntesis de SHBG
HDL-Colesterol	Aumento
LDL-Colesterol	Disminución
Colesterol total	Disminución
Triglicéridos	Aumento

Recientemente han aparecido en el mercado nuevos anticonceptivos orales, que contienen como estrógeno el valerato de estradiol (VE) y el 17-β estradiol. El efecto del estradiol (E2) sobre la función hepática es menor que el del EE, e induce cambios menores en lípidos, lipoproteínas y en los factores de coagulación.

Los progestágenos presentes en los AOC, o los anticonceptivos de solo progestágenos tienen menor influencia sobre el perfil lipídico, salvo aquellos que por su efecto androgénico, pueden reducir el HDL-C y la apolipoproteína A, con cambios menores en el C-LDL y la apolipoproteína B. Los progestágenos antiandrogénicos, como la drospirenona, producen aumento del C-HDL con poca acción sobre el LDL-C. La mayoría de los AOC al suprimir los andrógenos ováricos aumentan la SHBG, con reducción de las fracciones libres de andrógenos y el efecto androgénico de algunas progestinas.

En la Tabla 2.2 se resumen los efectos de las progestinas sobre el metabolismo de lipoproteínas.

Tabla 2.2
Impacto de las progestinas sobre el metabolismo de los lípidos

Parámetro	Progestina
Proteínas	Disminución de SHBG
HDL-colesterol	Disminución
LDL-colesterol	Aumento
Colesterol total	Aumento- variable
Triglicéridos	Disminución

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las hipertrigliceridemias de 500-1 000 mg/dL y de más de 1 000 mg/dL son categoría 3 y 4. En las hipertrigliceridemias moderadas es preferible usar las combinaciones con dosis bajas de EE o AOC con estrógenos como el estradiol, acompañado de progestágenos de las últimas generaciones. Los AOC con dosis < 30 µg y progestágenos de tercera y cuarta generación son considerados por la OMS como categoría 3 en hipertrigliceridemias.

En relación al C-LDL mayor de 160 mg/dL, o múltiples factores de riesgo cardiovasculares, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), recomienda tratar adecuadamente la dislipidemia y preferir un método anticonceptivo no hormonal.

Enfermedad aterosclerótica y anticoncepción hormonal

La enfermedad aterosclerótica es una condición inmunoinflamatoria generalizada y crónica de todas las arterias de mediano y gran calibre, que se caracteriza por la formación de placas ateroscleróticas debido a factores genéticos y ambientales. Este proceso evoluciona lentamente y una vez formada la placa aterosclerótica esta desarrolla una capa de colágeno que la protege y la estabiliza, lo que evita su ruptura dentro de la luz arterial y la trombosis subsecuente. Las metaloproteasas y otras enzimas proteolíticas producidas por células inflamatorias degradan el colágeno, promoviendo la ruptura y la trombosis. El estradiol reduce los depósitos de lípidos en el endotelio vascular, previene parcialmente la formación y evolución de la aterosclerosis, sin embargo, una vez formada la placa, aumenta la expresión de las metaloproteasas que promueven la inestabilidad de la placa aterosclerótica y la trombosis.

El riesgo de mortalidad por infarto del miocardio (IM) varía entre 0,2-2 /100 000 mujer/año en mujeres jóvenes y aumenta a 1-7/100 000 mujer/año, entre los 35 y 44 años; a los 65 años el riesgo de las mujeres es similar o inclusive mayor que el de los hombres.

El riesgo de IM es 2,48 para las usuarias de AOC y 1,84 veces para las no usuarias. Además este riesgo aumenta en las mujeres fumadoras y mayores de 35 años (Tabla 2-3), por tanto, las pacientes que fuman más de 15 cigarrillos/día no deberían usar AOC y en las mujeres mayores de 35 años que siguen fumando debe considerarse otro método anticonceptivo. Datos preliminares sugieren que los AOC con 20 µg de EE en mujeres que fuman ocasionalmente podrían ser más seguros, pero estos resultados requieren ser confirmados.

Por otra parte, la mortalidad por accidente cerebro vascular (ACV) aumenta de forma exponencial con la edad, en el grupo etario de 35-44 años es de 4-12/100 000 mujeres/año, en esa etapa las mujeres tienen 50 % menos riesgo que los hombres. El ACV

Tabla 2.3

Riesgo de infarto del miocardio con AOC y cigarrillo expresado como número de eventos por grupos de edad (por cada millón de mujeres/año)*

Grupo de edad (años)	20-24	30-34	40-44
No fumadoras y no usuarias de ACO	0,13	1,69	21,28
No fumadoras y usuarias de ACO	0,20	2,55	31,92
Fumadoras y no usuarias de ACO	1,08	13,58	170,2
Fumadoras y usuarias de ACO	1,62	20,36	255,3

**WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.*

isquémico es muy raro en la edad reproductiva. Estudios epidemiológicos muestran un riesgo 2,2 veces mayor en usuarias de AOC de baja dosis respecto a no usuarias y este no se relaciona con los diferentes progestágenos usados. La incidencia de ACV isquémico se incrementa en mujeres que presentan migraña con aura, sin embargo, en las migrañas sin aura no se ha constatado mayor frecuencia. Por tanto, no se deben prescribir AOC a mujeres con aura visual o déficit neurológico asociado a migraña ni a mujeres mayores de 35 años con migraña sin aura o fumadoras. El riesgo de ACV hemorrágico en mujeres menores de 35 años sin factores de riesgo como hipertensión arterial (HTA) o tabaquismo no se modifica con el uso de AOC; en mujeres con HTA no compensada el riesgo se puede multiplicar hasta 10 veces.

No hay trabajos controlados sobre el uso de anticonceptivos hormonales (AH) en mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria ya que en mujeres de 15 a 44 años, la incidencia de esta enfermedad es de 5/100 000/año. Los AOC con progestágenos de tercera y cuarta generación no constituyen un factor de riesgo diferente para IM en mujeres sin otros factores de riesgo. En pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o de alto riesgo cardiovascular, los compuestos con más de 30 µg de EE y progestágenos de primera y segunda generación se consideran en la categoría 4 por la OMS. En cambio, los AOC con EE 30 µg y progestágenos de tercera y cuarta generación se consideran de categoría 3. Los progestágenos solos podrían ser una alternativa a considerar en estos casos.

Tabla 2.4

Recomendaciones para anticoncepción hormonal en mujeres con riesgo cardiovascular: edad, dislipidemia y tabaquismo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)

Dislipidemia	LDL-C mayor de 160 mg/dL., o múltiples factores de riesgo cardiovascular, tratar adecuadamente y preferir un método no hormonal
Fumadoras	En mayores de 35 años, no utilizar anticonceptivos hormonales combinados.
Mayores de 35 años	Mujer sana, no fumadoras: los AOC de bajas dosis pueden continuarse hasta la menopausia, después de evaluar periódicamente el riesgo/beneficio individual.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES Y SU IMPACTO SOBRE EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y PESO CORPORAL

Los AH han sido utilizados por más de cuatro décadas y el balance entre los riesgos y beneficios es en general positivo, sin embargo, estos esteroides sintéticos se han asociado con cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono manifestados como disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento de la resistencia a la insulina, lo que constituye un factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares. Para minimizar estos efectos adversos, se han desarrollado combinaciones con diferentes progestágenos y dosis más bajas.

Es bien conocido que, a través de su efecto androgénico, el componente progestacional afecta negativamente la tolerancia a la glucosa, y favorece el desarrollo de resistencia a la insulina. Estos efectos son más marcados con levonorgestrel (LNG) y mínimos con desogestrel (DSG) y dosis bajas de noretisterona (NETA).

El componente estrogénico, el EE, también contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina.

Diversos estudios que han comparado el efecto de diferentes compuestos hormonales sobre la secreción de insulina y tolerancia glucosada han concluido, que las formulaciones con solo progestinas no afectan la sensibilidad a la insulina y es probablemente la combinación con el estrógeno sintético lo que ocasiona dicho efecto y altera la vida media de la insulina.

Varios estudios han comparado el efecto del DSG con diferentes dosis de estrógeno y vías de administración. Los resultados demuestran una disminución de la sensibilidad a la insulina con el uso de combinaciones orales. Se han observado resultados similares con el uso de LNG. La vía vaginal es la más favorable por su bajo impacto en el metabolismo de los carbohidratos.

Los resultados sugieren que conociendo el efecto de la anticoncepción hormonal sobre el metabolismo de los carbohidratos, en pacientes con riesgo alto para desarrollar DM2 debe considerarse el tipo de progestina y su combinación con estrógeno, por tanto, debe preferirse la vía vaginal y los compuestos con baja dosis. Una revisión Cochrane del año 2009, donde se evaluaron trabajos con diferentes AH en mujeres sin diabetes y sin riesgo metabólico, sugiere que no hay evidencia bien sustentada del efecto diabetogénico de estas sustancias, sin embargo, los autores de la revisión señalan que los estudios incluidos tenían muestras pequeñas con información deficiente acerca de los métodos utilizados y pocos ciclos de exposición (de 3 a 6 ciclos); además, la mayoría de las mujeres en estos trabajos eran sanas y tenían un peso corporal normal; la revisión concluye que los resultados de dichos estudios no proporcionan una adecuada evidencia sobre el efecto de la anticoncepción hormonal en el metabolismo de los carbohidratos.

Conclusiones

1. La mayoría de los estudios con las nuevas formulaciones han excluido a las pacientes con condiciones médicas crónicas, lo cual implica que la evidencia no es suficiente para basar el consejo de la prescripción.
2. Con el objeto de minimizar o evitar los cambios metabólicos inducidos por el EE, se han formulado nuevos productos que contienen 17 beta-estradiol y valerato de estradiol; igualmente las nuevas progestinas como la drospirenona (DRSP), el dienogest (DNG), la nestorona y el acetato de nomegestrol (NOMAC) han sido diseñadas para minimizar los efectos secundarios androgénicos y glucorticoideos.
3. El bajo impacto metabólico de las combinaciones que contienen E2 pueden resultar en un buen perfil de seguridad, pero es necesario realizar grandes y extensos estudios que permitan confirmar esta hipótesis. De momento, las contraindicaciones

y advertencias para el uso de los anticonceptivos combinados actuales se encuentran vigentes y aplican de igual manera para estas nuevas sustancias.

ANTICONCEPTIVOS Y PESO CORPORAL

Muchos de los efectos secundarios relacionados al uso de AH no revisten riesgo médico importante, sin embargo aproximadamente la mitad de las usuarias abandonan el método por temor al aumento de peso.

La ganancia de peso relacionada con el uso de anticoncepción hormonal involucra diferentes mecanismos:

1. Estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mediada por el componente estrogénico, lo que conduce a retención de líquido.
2. Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
3. Efecto anabólico de los progestágenos, aumento de la grasa en mamas y caderas.
4. Aumento del apetito.

En una revisión Cochrane de 2011, luego de examinar 49 ensayos clínicos, se concluyó que la evidencia disponible era insuficiente para determinar si los AH tenían influencia en la ganancia ponderal.

Un efecto muy importante a tomar en cuenta, es la efectividad del AH en pacientes con alto índice de masa corporal (IMC). Es bien conocido que la obesidad disminuye la farmacocinética y biodisponibilidad de los esteroides sexuales. En un estudio que incluyó a 52 mil mujeres, se encontró que las usuarias de AOC con IMC mayor a 35 kg/m^2, tenían mayor riesgo de embarazo. Con el uso de anticonceptivos por vía transdérmica se han observado resultados similares. En estudio realizado en más de mil pacientes, se demostró que las combinaciones con dosis bajas de estrógeno y diferentes progestágenos (NGM, NETA) se asociaban con baja eficacia anticonceptiva en mujeres obesas. La obesidad es considerada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de DM2 así como de enfermedad cardiovascular; su prevalencia ha aumentado a nivel mundial y en Venezuela, según el estudio Carmela (*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*), esta alcanza un 26 %; por tanto, la presencia de obesidad debe ser considerada para la selección del AH a utilizar. En un estudio reciente se demostró que el uso de acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante 3 meses se asoció con aparición de resistencia a la insulina, sin aumento compensador de la secreción de la insulina por las células beta pancreáticas. A pesar de que la OMS considera la medroxiprogesterona categoría 1 para pacientes obesas, se ha sugerido que el AMP debería usarse con precaución en estas mujeres o elegir otro método anticonceptivo.

Conclusiones

1. Las causas de ganancia ponderal están relacionadas con diversos mecanismos, con una gran variabilidad individual.
2. El riesgo cardiometabólico relacionado con la obesidad debe ser tomado en cuenta al momento de elegir el método anticonceptivo adecuado.
3. Es importante la realización de nuevos estudios prospectivos que evalúen el impacto de diferentes combinaciones hormonales y varias vías de administración sobre el peso corporal

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) es una condición clínica que agrupa varias anormalidades metabólicas que junto con la obesidad aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. La resistencia a la insulina es considerada como el factor principal relacionado con la coexistencia de las anormalidades metabólicas. Los principales factores de riesgo incluyen la obesidad central, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, HTA y C-HDL bajo. La prevalencia del SM en mujeres en edad reproductiva está relacionada con la existencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y diabetes gestacional (DG). En mujeres americanas con SOP

la prevalencia de SM es de 40 % y 3 veces más alta en mujeres danesas con antecedente de DG.

Criterios diagnósticos del SM en mujeres

- Circunferencia abdominal: 80 o 88 cm de acuerdo al grupo étnico
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
- C-HDL: < 50 mg/dL (1,3 mmol/L)
- Hipertensión
  sistólica ≥ 130 mmHg
  diastólica ≥ 85 mmHg
- Glucosa en ayunas alterada: ≥ 100 mg/dL

A pesar de lo poco que se conoce sobre el efecto de la anticoncepción hormonal en mujeres con SM, cada uno de los factores de riesgo que conforman este síndrome podrían ser afectados por la anticoncepción hormonal.

Obesidad y distribución de grasa corporal

La ganancia de peso, puede limitar el uso de los AH, sin embargo, la relación causal entre ellos no ha sido completamente establecida. El acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) favorece el aumento de peso y de la grasa corporal a favor de una distribución central de misma, lo cual puede empeorar la resistencia a la insulina en mujeres con SM. Estos cambios no se han observado con las píldoras que contienen solo progestágenos. Por otra parte, la obesidad también afecta la farmacodinamia de los anticonceptivos lo que conlleva a una menor biodisponibilidad y eficacia de los mismos. Contrariamente a los progestágenos de depósito, el uso de combinaciones orales o parches no afecta significativamente ni el peso ni la distribución de la grasa corporal.

Hipertrigliceridemia y/o C-HDL bajo

Las combinaciones de baja dosis de AH en tabletas, parche o anillo inducen un incremento de hasta 2 veces en la concentración plasmática de triglicéridos tanto en mujeres sanas como en pacientes con SOP o DG; los anticonceptivos que contienen solo progestágenos independientemente de la vía utilizada, no inducen cambios significativos en la concentración de triglicéridos. En mujeres sanas, el C-HDL se modifica poco con los AH mientras que cuando se usan implantes que contienen LNG o etonorgestrel en esta población, se observa una disminución de 10%-20 %. En cambio, el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), las píldoras que contienen solo DSG o LNG, la combinación en parche o anillo y los AOC con DSG o DRSP se asocian con concentraciones de C-HDL que varían entre valores estables hasta un aumento de 20 %. A pesar de que se conoce poco sobre el perfil lipoproteico en mujeres con diagnóstico de SM, no hay evidencia que indique que los AH tengan un efecto más deletéreo sobre C-HDL en mujeres con SOP o antecedente de DG.

Hipertensión arterial

La hipertensión y el uso de AOC pueden actuar sinérgicamente para favorecer el desarrollo de IM y enfermedad cerebro vascular, sin embargo, en usuarias de AOC, la incidencia estimada de eventos es baja (3 eventos/1000 mujeres/año, entre los 20 y 40 años de edad). En mujeres normotensas, el uso de AOC no induce aumento significativo de la presión arterial y aquellos que contienen DRSP, por su efecto antimineralocorticoide, pueden inducir descensos poco significativos de la presión arterial. Hasta el presente no hay publicaciones sobre ensayos clínicos controlados que evalúen el efecto de la anticoncepción hormonal sobre la hipertensión en mujeres con antecedente de DG o SM. Según la OMS, la existencia de hipertensión severa es una contraindicación (categoría 4) para tratamiento con AOC, parche o anillo vaginal, y en los casos de hipertensión leve (PAS: 140-159 mmHg, PAD: 90-99 mmHg) la contraindicación es relativa (categoría 3) OMS. Los implantes de etonorgestrel o píldoras con solo progestágenos o AMP no afectan la presión arterial en mujeres sanas o con antecedente de DG.

Anormalidades de la glucemia

Los progestágenos disminuyen la sensibilidad a la insulina; este efecto depende de la dosis y tipo de progestágeno. En mujeres con SM, el uso de

progestágenos puede empeorar la resistencia a la insulina y acelerar la aparición de DM2 o intolerancia a la glucosa; particularmente, en mujeres con antecedentes de DG, el AMP aumenta el peso corporal y la grasa central y disminuye la tolerancia a la glucosa. El SIU-LNG y los AOC contentivos de LNG, DSG o solo progestágenos no tienen efectos significativos sobre los parámetros del SM. Tanto los AOC de baja dosis como el anillo vaginal tienen efectos mínimos sobre la sensibilidad a la insulina en mujeres sanas, no tienen efectos relevantes sobre la glucemia en mujeres sin diabetes y no aumentan la incidencia de intolerancia a la glucosa en mujeres con SOP o historia de DG.

En mujeres sanas, los implantes con etonorgestrel reducen levemente la sensibilidad a la insulina y el C-HDL, sin afectar el peso corporal, los triglicéridos y la presión arterial. La anticoncepción hormonal con anillo tampoco afecta la sensibilidad a la insulina y podría ser una opción adecuada para la anticoncepción a largo plazo en mujeres con riesgo para desarrollar DM o SM. Respecto a las mujeres con DM2, hay poca evidencia que indique cambios relevantes de los AOC sobre control glucémico.

Conclusiones

1. Los métodos no hormonales podrían ser de primera elección para las mujeres con SM, sin embargo, la anticoncepción hormonal de baja dosis podría ser también segura para estas pacientes.
2. Se recomienda que las mujeres con SM y anticoncepción hormonal deben ser evaluadas periódicamente para detectar precozmente el desarrollo de anormalidades de la tolerancia a la glucosa, empeoramiento de la dislipidemia o hipertensión arterial.
3. No se recomienda el uso de AMP por su efecto deletéreo sobre el peso, la distribución de la grasa corporal y la tolerancia a la glucosa.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva con una alta prevalencia de 6% a 8 %; se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo. Además de las alteraciones reproductivas, las mujeres con este síndrome muestran un perfil cardiovascular desfavorable caracterizado por obesidad visceral, resistencia a la insulina asociada a intolerancia a la glucosa en un 30 % -35 % o DM en un 7 %-10 %, DG y un perfil lipoproteico aterogénico caracterizado por concentraciones elevadas de triglicéridos, colesterol total y C-LDL, y concentraciones bajas de C-HDL. También se ha demostrado mayor frecuencia de inflamación crónica de bajo grado, disfunción endotelial, hipertensión arterial, y enfermedad cardiovascular. La resistencia a la insulina ha sido implicada en el desarrollo tanto de las anormalidades reproductivas como metabólicas, las cuales se agravan cuando coexiste con obesidad.

Conociendo el perfil cardiometabólico anormal de las pacientes con SOP es importante considerar cuál sería el tratamiento óptimo de este síndrome.

Además de la indicación de cambio de estilo de vida y de alimentación para las pacientes con exceso de peso, el tratamiento farmacológico a largo plazo incluye los AOC y sensibilizadores de insulina.

Efecto de la anticoncepción hormonal sobre el hiperandrogenismo

Los AOC ofrecen beneficios a través de diversos mecanismos: supresión de la secreción de hormona lúteo estimulante (LH), supresión de la secreción androgénica ovárica y, por su componente estrogénico, aumento de la secreción de SHBG con disminución de la concentración de andrógenos libres y mejoría del acné e hirsutismo. Al suprimir

la producción endógena de estrógenos pueden prevenir la hiperplasia endometrial. El contenido progestacional puede competir con la 5-alfa reductasa por lo cual pueden tener un efecto antiandrogénico. A pesar del efecto beneficioso de los AOC sobre el hiperandrogenismo en mujeres con SOP, este efecto no persiste después de la interrupción de su uso ya que la concentración de andrógenos regresa a sus valores basales. También disminuye la producción adrenal de andrógenos. A pesar de que diversos estudios observacionales han demostrado mejoría del hirsutismo, ninguno de ellos tiene suficiente poder para confirmar este beneficio, el cual se puede fortalecer con la adición de un agente antiandrogénico. A nivel ovárico los AOC modifican el patrón ecosonográfico característico del SOP al reducir el volumen, densidad del estroma y tamaño de los quistes; después de la interrupción del tratamiento la apariencia ovárica retorna a su aspecto original.

Efecto de los AOC sobre el metabolismo de la glucosa y las lipoproteínas en mujeres con SOP

El efecto de los AOC sobre el metabolismo de los carbohidratos y las lipoproteínas en mujeres con SOP ha sido evaluado en diversos estudios con resultados controversiales que varían entre mejoría en el metabolismo de los carbohidratos hasta desarrollo de DM2 y anormalidades lipídicas.

El uso de anticonceptivos de alta dosis, se asocia con agravamiento de la resistencia a la insulina y de las anormalidades lipídicas lo que favorece el desarrollo de alteraciones en la tolerancia a la glucosa y dislipidemia con elevación de triglicéridos y colesterol aunque con pocos cambios en la concentración de C-HDL. Estos cambios se han minimizado con las combinaciones de baja dosis de estrógeno y progestágenos con menor acción androgénica. Diversos estudios con AOC de baja dosis han reportado aumento de las concentraciones de triglicéridos y mejoría en las concentraciones de C-LDL y C-HDL, por tanto, en mujeres con SOP e hipetrigliceridemia, especialmente cuando las concentraciones sean superiores a 300 mg/dL, se recomiendan los anticonceptivos no orales o de solo progestágenos. Costello en su revisión de 2010 concluye que comparado con metformina, el uso de AOC no tiene ningún riesgo metabólico adverso en mujeres sanas. Es importante señalar que el cociente AIP [log(TG/CHDL)] es considerado como un índice aterogénico, mejor indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular que el colesterol total, C-LDL o C-HDL, ya que refleja la concentración de LDL pequeña densa, la cual es potencialmente aterogénica. Recientemente se ha demostrado una elevación de este índice por efecto de anticoncepción hormonal de baja dosis en mujeres sanas. No se conoce el comportamiento de este índice en mujeres con SOP.

En mujeres con antecedente de DG (factor de riesgo para desarrollo de DM), el uso de AOC no parece acelerar la recurrencia de intolerancia a la glucosa o diabetes. En algunos estudios se reporta que en pacientes con intolerancia a la glucosa el uso de AOC (EE+ DSG) aumenta la concentración de proteína C reactiva y con ello, el riesgo metabólico y en pacientes con disfunción endotelial, la combinación de AOC-metformina ha mostrado beneficios en la paciente con SOP y sobrepeso-obesidad, ya que mejora la función endotelial en un mayor grado que el uso de AOC solo.

En general, la evidencia sugiere que los AOC de baja dosis, en el primer año de uso, no afectan negativamente la sensibilidad a la insulina en la mayoría de las pacientes con SOP, y el uso por un período menor de un año no parece aumentar la incidencia de DM2. La obesidad per se, puede aumentar el riesgo de DM2, por tanto, el uso de AOC podría agravar este riesgo especialmente en pacientes con obesidad mórbida. En mujeres con hirsutismo y exceso de peso, la combinación de AOC y metformina podría ser más efectiva para suprimir el hiperandrogenismo y reducir las concentraciones elevadas de insulina.

Conclusiones

1. Los efectos metabólicos adversos se relacionan con el perfil metabólico basal de la paciente, la dosis de EE y la androgenicidad del progestágeno utilizado.

2. No hay evidencias convincentes que demuestren que los AOC induzcan un aumento en el riesgo de diabetes y riesgo cardiovascular en mujeres con SOP.
3. Se recomienda el uso de AOC de baja dosis para las mujeres con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DM no complicada y debe evitarse su uso en casos de hipertrigliceridemia.
4. En pacientes obesas con SOP debe evitarse el uso de AOC de alta dosis pues aumentan la resistencia a la insulina y agravan otros factores de riesgo cardiometabólico.
5. La prescripción de AOC debe individualizarse de acuerdo al fenotipo metabólico e historia personal de cada paciente (historia familiar de DM2, obesidad, dislipidemia). Los cambios de estilo de vida pueden neutralizar los efectos adversos. No hay evidencia suficiente para determinar cuál es la combinación hormonal más efectiva para el tratamiento de la mujer con SOP.

IMPACTO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

La osteoporosis (OP) es reconocida como un problema importante que afecta predominantemente a mujeres posmenopáusicas.

Conceptualmente se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea con alteración de la microarquitectura que conduce a un aumento de la fragilidad y riesgo de fracturas. En Latinoamérica, para el año 2000, con una población de 524 000 000 habitantes, la proporción de mayores de 65 años era de tan solo 5,5 %, sin embargo, se estima que en las próximas décadas esta proporción aumente hasta un 12 %-18 % y con ello, el riesgo de fracturas y sus complicaciones que incrementan la morbimortalidad, con altos costos de salud para el Estado y deterioro importante de la calidad de vida del paciente. Según la Fundación Internacional de Osteoporosis, en Latinoamérica una de cada tres mujeres mayores de 50 años tiene la enfermedad. Recientemente el estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*) reportó una prevalencia de 15 % de fracturas vertebrales en un estudio que incluyó datos de Brasil, Colombia, Argentina, México y Puerto Rico.

La prevalencia de OP en la posmenopausia se relaciona con el pico de masa ósea (MO) que la mujer haya adquirido desde el nacimiento, así como también, con la disminución de la producción de estrógenos. En la etapa premenopáusica la adquisición de la MO se relaciona con diversos factores, entre ellos, la alimentación, el ejercicio, el tabaquismo y el alcoholismo, presencia de enfermedades sistémicas y endocrinas, uso de medicamentos que hayan influido negativamente en el metabolismo óseo, así como la edad de alcance del pico de MO. Otros factores como la menopausia tardía, el sobrepeso y la obesidad se asocian con una densidad mineral ósea (DMO) mayor.

La DMO resulta del balance entre la actividad osteoclástica y osteoblástica. Las hormonas sexuales son los mayores reguladores del metabolismo óseo, por tanto, es concebible que el uso de AH afecte la salud del hueso. A nivel óseo los estrógenos actúan con diversos mecanismos de acción y a diferentes niveles: a) orgánico, b) tisular y c) celular. A nivel de órgano, el estrógeno conserva la MO tal como lo hace la tensión biomecánica de los músculos sobre el hueso. Tisularmente, el estrógeno al suprimir tónicamente el recambio óseo, mantiene un balance positivo entre la formación y reabsorción ósea. A nivel celular, el estrógeno afecta la generación, tiempo de vida y la actividad funcional de los osteoclastos y osteoblastos, deprimiendo la diferenciación y apoptosis de los osteoclastos, lo que limita la duración de su acción. Con respecto a la acción del estrógeno sobre los osteoblastos, incrementa su formación, diferenciación, proliferación y función, probablemente por su acción sobre los receptores estrogénicos α; además, estimula la producción de osteoprotegerina (OPG) y disminuye el ligando del RANK (RANK-L),

el cual es el estimulador más importante de los osteoclastos.

Efectos de los anticonceptivos hormonales en el hueso

Los anticonceptivos hormonales son ampliamente utilizados por millones de mujeres alrededor del mundo. Sus efectos adversos han sido también ampliamente estudiados, sin embargo, existen pocos estudios observacionales que hayan evaluado su efecto sobre la DMO y su impacto sobre la pérdida de masa ósea y riesgo futuro de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Anticonceptivos hormonales combinados

La evidencia actual sugiere que las adolescentes usuarias de AOC tienen menor DMO que las no usuarias, sin embargo, una revisión publicada en 1993, describe el efecto beneficioso de los AOC sobre la DMO, con incrementos reversibles de 2 %-3 % en usuarias respecto a no usuarias. En un estudio multicéntrico, que comparó los implantes de LNG por 24 meses, el uso de ACO durante 6 meses, y un grupo placebo en mujeres jóvenes, se reportó un pequeño incremento de la DMO, que ocurrió tempranamente y resultó reversible. En un metanálisis de 13 estudios con AOC a dosis bajas, se concluyó que los AOC tienen efectos favorables sobre la DMO.

Respecto al efecto de los AOC en adolescentes, la evidencia sugiere que puede ocurrir una disminución en la ganancia del pico de masa ósea, sin embargo, la evidencia clínica es limitada.

En un estudio de casos-controles con mujeres postmenopáusicas, se demostró que las pacientes que habían usado AOC con estrógeno a dosis de 50 μg en la premenopausia inmediata, presentaban un 44 % menos de fracturas de cadera que las no usuarias (RR 0,56; IC= 0,42-0,75). En otros estudios que compararon combinaciones de EE con noretindrona o DSG y AMP, esta última se asoció con una pérdida lineal del 5,7 % de la DMO a los dos años.

Los AOC con baja dosis de estrógenos o progestágenos producen una disminución poco significativa y reversible de la DMO, la cual aumenta con la suplementación oral de calcio, lo que indica que el uso de AOC en mujeres premenopáusicas tiene un impacto mínimo sobre la DMO.

Con respecto a los marcadores de recambio óseo, algunos estudios observacionales sugieren un incremento mínimo de estos en las usuarias de AOC. En un estudio en el que se midieron los diferentes marcadores de resorción ósea en 52 usuarias contra 156 no usuarias de AOC, se encontró una disminución significativa en todos los marcadores, sin excepción, en las usuarias con respecto a las no usuarias.

El efecto de la anticoncepción hormonal no oral (anillo vaginal, parche) ha sido evaluado en algunos estudios a 1 y 2 años y estos reportan cambios no significativos en la DMO.

Anticonceptivos de solo progestágeno

El impacto del uso de AMPD es de particular interés en pacientes que no han alcanzado su pico de masa ósea. En un estudio en el que se siguieron 80 adolescentes usuarias de AMP, a los dos años presentraron una disminución de la DMO. Otros estudios demostraron que al descontinuar el uso de la medroxiprogesterona se revierte la pérdida de la DMO.

Su utilización en mujeres mayores de 40 años no induce reducción significativa de la DMO respecto a no usuarias ni hay evidencia publicada que indique su efecto sobre el riesgo de fractura.

Las píldoras que contienen solo progestinas han demostrado un efecto protector en la DMO con respecto a las no usuarias. Con respecto al SIU-LNG o el implante de etonorgestrel, la evidencia indica que los cambios de DMO no son significativos.

Conclusiones

1. El efecto de los AOC sobre la DMO en mujeres jóvenes es controversial, con evidencia a favor de cambios poco significativos. Aunque el uso de AMPD en adolescentes induce una disminución reversible de la DMO, debe evitarse su uso, particularmente en mujeres con bajo peso corporal y que no han alcanzado su pico de masa ósea.
2. En la etapa perimenopáusica, el uso favorece la preservación de DMO. La evidencia sugiere que el uso de los AOC puede prevenir la pérdida

acelerada de MO que acompaña a la declinación de la función ovárica.

BIBLIOGRAFÍA

ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1453–1472.

Ågren U, Anttila M, Liukko K, Rantala M, Rautiainen H, Sommer W, et al. Effect of NOMAC/E2 on endocrine function/androgens. European J Contraception Reproductive Health Care. 2011; Early Online, 1–11.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009:120:1640-1645.

Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended- Regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose Ethinyl estradiol. Contraception 2006;73:229 –34.

Astedt B, Svanberg L, Jeppsson S, Liedholm P, Rannevik G. The natural oestrogenic hormone oestradiol as a new component of combined oral contraceptives. Br Med J 1977; 1(6056): 269

Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 lg / day) or levonorgestrel (30 lg/day) on lipid metabolism. Contraception 2001;64:295-9.

Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, Torloni MR, Barbieri M, Araujo FF. Extended regimens of the combined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol: effects on lipid metabolism. Contraception 2011;84:155-159.

Beasley A, Estes C, Guerrero J, Westhoff C. The effect of obesity and low dose oral contraceptive on carbohydrate metabolism. Contraception. 2012, In press.

Beltrán D. Anticoncepción Hormonal Combinada: Aspectos metabólicos y clínicos según las diferentes vías de administración y gestágeno utilizado. Tesis doctoral. España: Universidad de Salamanca. 2009.

Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of Hormonal Contraception on Bone Mineral Density after 24 Months of Use. Obstet Gynecol 2004;103:899-906.

Biswas A, Viegas OAC, Roy AC. Effect of Implanon1 and Norplant1 subdermal contraceptive implants on serum lipids – a randomized comparative study. Contraception 2003;68:189-93.

Bonnelye E, Aubin E. Review: Estrogen receptor-related receptor: a mediator of estrogen response in bone. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:3115-3121.

Bonny A, et al. Relationship between Weight and Bone Mineral Density in Adolescents on Hormonal Contraception. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011; 24:35-38.

Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:S14-7.

Burkman R, Fisher A, Wan G Barnowski C, LaGuardia K. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives. Contraception 2009; 79: 424-42.

Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. Contraception 2009;80:34-39.

Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A, Orrù M, Pilloni M, Melis GB, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3621–5.

Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study.The World Health Organization Collaborative study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999; 318:13-8.

Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States. Circulation 1996;94:483-489.

Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen J Clin Invest 1999;103:401-406.

Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD, Heymsfield SB, Chowdhury HA, Modlesky CM, et al. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2003;14:116-122.

Corson SL. Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. J Reprod Med. 1993; 38(12 Suppl):1015-20.

Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Hum Reprod 2007;22:1200-1209.

Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold GA. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol: Effects on the lipid profile. J Reprod Med 2003;48:179-86.

Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 1989;298:165–8.

Cromer B. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. Current Opinion Obstet Gynecol 2003;15:353-357.

Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. Contraception 2006; 73:179-188.

Diamanti-Kandarakis E, Kandaraki E, Christakou C, Panidis. The effect of pharmaceutical intervention on lipid profile in polycystic ovary syndrome. D. Obes Rev 2009;10:431-4.

Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007;18:280-285.

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):344-354.

Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. Clin Chem 2004;50:1113 -5.

Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Dec;73(6):747-50.

Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. BMJ 1999; 318:1579-1583.

Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Jeannin A, Pais de Barros JP, Lagrost L,et al. Redistribution of High-Density Lipoprotein Size Induced by Estrogen plus Progestin as Oral Contraceptive J Clin Endocrinol Metab 2009;94: 4891-4897.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223–36.

Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Ogden B, Ogden LF, Hindelang P. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive Contraception 2007;76:348-356.

Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogiest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized openlabel studies. Contraception 2008; 78(3): 218-225

Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. Fertil Steril 2000; 74: 816–9.

Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. Diabet Med. 2009; 26:864-71.

Essah PA, Arrowood JA, Cheang KI, Adawadkar SS, Stovall DW, Nestler JE. Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2011;96:501-504.

Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005; 330: 63–65.

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. England, FSHR. 2009.2ed.

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 Amsterdan ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2012;97:28.

Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinge C. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5 :124-134.

Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception 2010; 81:8-15.

Gai L, Zhang J, Zhang H, Gai P, Zhou L, Liu Y. The effect of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) on bone mineral density (BMD) and evaluating changes in BMD after discontinuation of DMPA in Chinese women of reproductive age. Contraception 2011; 83:218-222.

Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.

Gourlay M, Brown S. Clinical consideration in premenopausal osteoporosis. Arch Intern Med. 2004; 164:603-614.

Guido M, Romualdi D, Campagna G, Ricciardi L, Bompiani A, Lanzone A. Ethinylestradiol-Chlormadinone Acetate Combination for the Treatment of Hirsutism and Hormonal Alterations of Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome: Evaluation of the Metabolic Impact. Reprod Sci 2010;17:767-775.

Haider S, Darney PD. Injectable contraception. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(4):898–906.

Herrmann M, Seibel M. The effects oh hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health. Clinical Endocrinology 2010;72:571-583.

Hofbauer L, Schoppet M. Clinical Implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK System for Bone and Vascular Diseases. JAMA. 2004; 292:490-495.

Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. Obstet Gynecol. 2005;105(1):46–52.

Hurwitz BE, Henry N, Goldberg RB. Long-term oral contraceptive treatment, metabolic syndrome and measures of cardiovascular risk in pre-menopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 Gynecol Endocrinol 2009;25:441-449.

Isley M, Kaunitz A. Update on hormonal contraception and bone density. Rev Endocr Metab Disord 2011;12:93-106.

Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: A 1-year follow-up study. Contraception 2006;73:528-31.

Khader YS, Rice J, Johon I, Abueita O. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. Contraception. 2003;68:11-17.

Khan A, Syed Z. Bone Densitometry in Premenopausal Women: Synthesis and Review. J Clin Densitometry. Spring 2004;7(1):85-92.

Kilic S, Yilmaz N, Zulfikaroglu E, Erdogan G, Aydin M, Batioglu S. Inflammatory-metabolic parameters in obese and nonobese normoandrogenemic polycystic ovary syndrome during metformin and oral contraceptive treatment. Gynecological Endocrinology 2011; 27:622-629.

Kitazawa T, Hamada E, Kitazawa K, Gaznabi AK. Non-genomic mechanism of 17 beta-oestradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle J Physiol 1997;499:497-511.

Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88:791-80.

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;163:1822-7.

Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 mg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. Contraception 2005;71:409-16.

Kriplania, A, Janaki Periyasamya A, Agarwala N, Kulshresthaa V. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome Contraception 2010;82:139-146.

Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-Dose Oral Contraceptives and Bone Mineral Density: An Evidence-Based Analysis. Contraception 2000; 61:77–82.

Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4004-4010.

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006133. DOI: 10.1002/14651858. CD006133.pub3.

Lubianca N, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. J Human Hypertension 2005;19:451-455.

Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2453–61.

Manolagas S. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. Endocrine Reviews. 2000; 21(2):115–137.

McCarthy L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) for contraception. Am Fam Physician. 2006;73(10):1799–1806.

Meier C, Brauchli YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of Depot Medroxyprogesterone Acetate and Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 11:4909-4916.

Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. N Engl J Med. 2007;356:2639-2641.

Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system N Engl J Med 1999;340:1801-181.

Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. Lancet 1999; 353:1481-84.

Miller K, Klibanski A: Clinical Review: 106 amenorrheic bone loss. J Clin Endoc Metab. 1999; 84(6):1775-1783.

Mohllajee AP, Curtis KM, Flanagan RG, Rinehart W, Gaffield ML, Peterson HB. Keeping up with evidence: a new system for WHO's evidence-based family planning guidance. Am J Prev Med 2005;28:483–90.

Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S, por el Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR): The burden of osteoporosis in Latin America. Osteopor Int. 2004;15:625-532.

Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16:347-63.

Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis Human Reproduction 2007;22:317-322.

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;105:53-60.

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;80:1816-1821.

Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions J Am Coll Cardiol 2006;47:1741-1753.

Patiño M, Hernandez E. Diabetes Mellitus: Perspectiva epidemiológica e implicaciones clínicas. Med Interna (Caracas) 2011;27 (1): 7-22.

Petiti DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention, experimentation trumps observation. JAMA. 1998:280:650-652.

Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid Hormone Contraception and Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study in an International Population. Obstet Gynecol 2000; 95:736–44.

Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 2003;349:1443–50.

Practice committee of the American society for reproduction medicine. Hormonal contraception, recent advance and controversies. Fertil Steril. 2008;90:5103-13.

Qifang S, Deliang L, Murong J, Haifang L, Zhongshu Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptivas. Contraception; 50:131,1994.

Riggs L, Khosla S, Melton L. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. Endoc Rev. 2002; 23(3):279–302.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RI, La Croix AZ, Kooperperg C, Stefanik ML, et al. Women´s health initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-333.

Sagesse G, Iggli G, Bertelloni S. Puberty and Bone Development. Best Practice Res Clin Endoc Metab 2002;16:53-64.

Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía práctica de anticoncepción oralbasada en la evidencia. Madrid: Gráficas Enar, 2003. 226-231.

Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone Mineral Density in Women Using Depot Medroxyprogesterone Acetate for Contraception. Obstet Gynecol 1999; 93:233-8.

Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. Stroke. 1998;29(11):2277–2284.

Segall P, Xiang A, Watanabe R, Trigo E; Stanczyk F, Liu X et al. Deterioration in cardiometabolic risk markers in obese women during depot medroxyprogesterone acetate use. Contraception 2012; 85:36-41.

Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOSphenotypes based on the Rotterdam criteria. Fertil Steril 2007;88:1389-1395.

Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(4 Suppl):S9-13.

Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. Circulation. 1998;98(11):1058–1063.

Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, et al. Depressive symptoms and Depo-Provera. Contraception. 1998;57(4):237–240.

Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. Rev Endocr Metab Disord 2011;12:63–75.

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2004;47:277– 83.

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.

Skouby SO. 1988 Oral contraceptives: effects on glucose and lipid metabolism in insulin-dependent diabetic women and women with previous gestational diabetes. A clinical and biochemcal assessment. Dan. Med. Bull. 35: 157–167

Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. Acad. Sci 2010;1205:240-244.

Soares GM, Vieira CS, de Paula Martins W, Dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. Int J Clin Pract. 2009;63(1):160-9.

Speroff L, Fritz MA. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 7º ed en inglés 2º ed en español.Madrid: Wolters Kluwer Health España SA, 2006; 371-373.

Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 μg ethinylestradiol and 150 μg levonogestrel/30 μg ethinylestradiol in Thai women. Contraception 2004;69:23-26.

Szlendak-Sauer K, Radowicki S, Skórzewska K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. Ginekol Pol. 2009 Feb;80(2):99-102.

Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: An analysis from the Whitehall II study. Lancet 2009;373:2215-2221.

Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1787-1793.

Timothy M, M Farley, Olav Meirik, C Lan Chang, Neil R Poulter. Combined oral contraceptive, smoking, and cardiovascular risk. J Epidemiol Community Heaths. 1998;52:775-785.

Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M, Dieben TOM. The combined contraceptive vaginal ring (Nuvaring) and lipid metabolism: a comparative study. Contraception 2004;69:389-394.

Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M. The combined contraceptive vaginal ring (Nuvaring1) and lipid metabolism: a comparative study. Contraception 2004;69:389-94.

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf (Accessed on August 03, 2011).

van der Voort D, van der Weijer D, Barentsen L J. Osteoporosis Int 2003;14:525-530.

Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: A narrative review. European J Contracep Reprod Health Care 2010;15:305-313.

Weir RJ. Effect on blood pressure or changing from high to low dose steroid preparations in women with oral contraceptive induced hypertension. Scott Med J. 1982 Jul;27(3):212-5.

Wells G, Herrington DM. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: what have we learned and what questions remain? Drugs Aging. 1999;6:419-422

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endoc Rev. 2002; 23(4):529–539.

Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of ardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome:Aconsensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2038-2049.

World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low estrogen containing oral contraceptive on venous thromboembolism. Lancet. 1995;346:1575-1582.

World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptive. Lancet. 1997;349:1202-1229.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva,Switzerland. WHO. 2009.4ta ed.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition. 2004. Available at: http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm

Writing Group for the Women´s Health Initiative. Risk and Benefit of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA. 2002; 288:321-333.

Wu J, Zhu Y, Jiang Y, Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology 2008;24:392-398.

Zieman 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–S18.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.41-52.

Capítulo 3

SITUACIONES ESPECIALES EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Dra. Judith Toro Merlo (Coordinadora)
Dr. Freddy González
Dr. Alexander Mendoza
Dra. María Mercedes Pérez
Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio
Dra. Pierina Rosales
Dr. Williams Sánchez

CONTENIDO

1. Después de eventos obstétricos (incluyendo embarazo molar y preeclampsia)
2. Anticoncepción de emergencia
3. Anticoncepción en adolescentes
4. Anticoncepción en la transición a la menopausia

ANTICONCEPCIÓN POSTERIOR A EVENTO OBSTÉTRICO

Anticoncepción posparto

Cada año, en todo el mundo, más de 100 millones de mujeres eligen anticoncepción para el posparto, lo que incluye tanto la selección del método anticonceptivo, como el momento para comenzar el mismo.

Para la decisión de cuál es el método anticonceptivo que se debe indicar a una mujer en el posparto hay que hacer las mismas consideraciones que en las mujeres no puérperas, con un balance entre los diferentes métodos existentes con sus ventajas y desventajas tomando en cuenta los deseos de la mujer, así como, la percepción y aceptación del método.

Dentro de ello debemos tomar en cuenta varios aspectos:

1. Infertilidad posparto

Durante el embarazo, se suspende la producción cíclica de hormonas ováricas debido a la elevación de los estrógenos y la progesterona que se producen, primero por el cuerpo lúteo y, luego, por la placenta. Estos esteroides inducen una alteración en la secreción pulsátil de las hormonas liberadoras de gonadotropinas hipofisarias (GnRH) que se traduce en una disminución de los niveles séricos de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH).

Una vez que se produce el período placentario, se pierde el efecto inhibidor de los estrógenos y la progesterona placentarios, y se inicia de nuevo la secreción pulsátil de GnRH, y como consecuencia tanto la FSH como la LH retornan a sus niveles normales.

En la mujer que no está lactando, estas hormonas retornan a su concentración normal entre la tercera y quinta semana posparto, y reaparece la menstruación en la mayoría de ellas.

Durante el embarazo, los niveles de prolactina se elevan de 10 a 25 µg/mL al comienzo, a 200 a 400 µg/mL al final. Este estado de hiperprolactinemia posparto se mantiene hasta la tercera a quinta semana en la mujer que no da lactancia y constituye uno de los factores más importantes de la inhibición de la ovulación.

2. Lactancia

La lactancia extiende el período de amenorrea e inactividad ovárica, por un aumento de los niveles séricos de prolactina en respuesta al estímulo de succión en cada amamantada. Estos picos de

hiperprolactinemia hacen que en la tercera semana del puerperio se encuentren niveles de FSH semejantes a los encontrados durante la fase folicular; mientras que los niveles de LH permanecen por debajo de lo normal. Esto ocurre al inhibirse la secreción pulsátil de GnRH, por supresión de la función de las células del núcleo arcuato, en un mecanismo que se cree es mediado por la dopamina y los opioides endógenos.

Se cree que, además de su acción central, la hiperprolactinemia actúa en el ovario inhibiendo la producción de progesterona, además se impide el desarrollo folicular normal y disminuye la producción de estrógenos.

La duración de la amenorrea y la anovulación es más larga, mientras mayor sea el período de lactancia exclusiva.

3. Método de amenorrea de la lactancia (MELA, por sus siglas en inglés)

Por la dinámica hormonal anteriormente descrita, la lactancia por sí misma constituye un método anticonceptivo temporal, que se fundamenta en el período de esterilidad natural que resulta del amamantamiento. Este método debe ser considerado dentro de los métodos anticonceptivos a ofrecer a una paciente posparto. Para que sea eficaz debe cumplir con las siguientes condiciones:

1. Que la madre amamante en forma completa de día y durante la noche o por lo menos constituya un 85 % de la alimentación del lactante.
2. Ausencia de la menstruación.
3. Que el lactante tenga menos de 6 meses. Después de los seis meses el niño requiere de alimentos complementarios, y la reducción de la frecuencia de la lactancia, puede favorecer el inicio de la ovulación debido a los cambios hormonales que esta conlleva.

Cuando se cumple en forma correcta tiene una falla de 1/200 usuarias. En la actualidad no es un método popular y la mayoría de las usuarias prefiere elegir otro método.

La selección de la anticoncepción puede estar limitada para la mujer que está lactando, debido a las preocupaciones con respecto a los potenciales efectos hormonales negativos sobre la calidad y la cantidad de leche, el paso de hormonas al lactante y el crecimiento y desarrollo de este.

Anticonceptivos hormonales

En las mujeres que están lactando, durante los primeros seis meses posparto, no deben utilizarse los anticonceptivos orales combinados (AOC) y se recomienda el uso de anticonceptivos con solo progestagénos (ASP) porque se consideran seguros para el lactante y porque no producen modificaciones en la calidad y cantidad de la lactancia.

Según los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de anticonceptivos (4ta edición, 2009):

- Las mujeres dentro de las seis semanas posparto y que están lactando no deben utilizar AOC (OMS categoría 4) y los ASP únicamente en los casos en que los beneficios superen los riesgos (OMS categoría 3).
- Entre las 6 semanas y los 6 meses los riesgos de los AOC superan a los beneficios (OMS categoría 3) y los ASP se pueden utilizar sin restricciones (OMS categoría 1).
- Después de los 6 meses las ventajas de los AOC superan los riesgos (OMS categoría 2).

El Centro para el Control de Enfermedades de EE.UU (CDC por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés) recomiendan el uso de AOC después de los 42 días posparto (categoría 2) en mujeres que están lactando.

Anticonceptivos orales de solo progestágenos (ASP)

Actualmente existe suficiente evidencia de que este tipo de anticonceptivos, no alteran la calidad ni la cantidad de la leche materna, ni provocan efectos en los lactantes.

Cada tableta contiene una dosis muy baja del progestágeno, que oscila entre 10 % a 50 % del contenido en los AOC.

Inicio del método

- Las mujeres en puerperio que estén lactando pueden comenzar en cualquier momento después de las 6 semanas posparto. Cuando el momento de inicio supere los 21 días posparto, se debe

descartar un embarazo. Si está en amenorrea y la lactancia es exclusiva no se necesita un cuidado adicional.

- En mujeres que no estén lactando debe iniciarse 3 semanas después del parto, cuando se ha superado el riesgo de tromboembolismo venoso.
- En pacientes con amenorrea y que no estén lactando, se puede iniciar en cualquier momento; cuando el momento de inicio supere los 21 días posparto, se debe descartar un embarazo y se debe recomendar protección con método de barrera o abstinencia sexual por 2 días.
- Si se han iniciado las menstruaciones, los APS se deben comenzar los primeros 5 días del ciclo, sin protección adicional. Si los inicia luego de los primeros 5 días, debe utilizar protección con método de barrera o abstinencia sexual por 2 días.

Los APS se deben tomar a diario, a la misma hora, de manera continua, sin importar el patrón de sangrado.

Anticonceptivos inyectables de progestágeno solo (IPS) e implantes subdérmicos

Las características generales de los IPS e implantes en relación con el momento de inicio, son semejantes a las descritas para los ASP.

Anticonceptivos hormonales combinados

Tradicionalmente, no se recomiendan durante la lactancia, a pesar de que el paso de los componentes de los anticonceptivos combinados a la leche materna y de allí al lactante son bajos, entre 1 % a 2 % y no se ha demostrado que alteren el desarrollo físico e intelectual de los lactantes. La Academia Americana de Pediatría no contraindica el uso de AOC de baja dosis.

Se pueden indicar:

- Después del parto si no está lactando, y comenzar 3 semanas después del parto, por los riesgos trombóticos en el puerperio.
- Después de 6 semanas en cualquier momento.
- Después de suspender la lactancia o 6 meses después del parto.

Los factores de riesgo para tromboembolismo venoso (TEV) están aumentados en el puerperio; aunque no hay estudios que evalúen el riesgo de tromboembolismo en mujeres que usen AOC después del parto, es conocido el incremento del riesgo de TEV en las mujeres no embarazadas que usan AOC (3 a 7 veces) en comparación a las que no los usan y el mismo es mayor durante el primer año de su uso.

Antes de los 21 días después del parto, el uso de AOC implica riesgos que son mayores a los beneficios y en general no deben utilizarse (OMS categoría 3).

Entre los 21 y 42 días del posparto los AOC se pueden usar (OMS categoría 2).

En las mujeres que no amamantan, después de los 42 días del parto, los AOC pueden usarse sin restricción

En todas las mujeres con factores de riesgo adicionales de TEV, los AOC están contraindicados en forma absoluta (OMS categoría 4).

Anticoncepción posaborto

El uso de AOC posaborto en forma inmediata es tal vez el momento más oportuno para su inicio. Hay estudios que muestran que la ovulación puede ocurrir dentro de las 2 a 3 semanas luego de este, aunque existe una preocupación porque su uso pudiera aumentar los riesgos de trombosis por cambios de los factores de la coagulación que se presentan durante el embarazo.

En una revisión de 61 artículos en Medline y Cochrane desde 1966 a 2008, sobre los efectos del uso de los AOC después de un aborto espontáneo, inducido o séptico, los autores concluyeron que:

1. Los patrones de sangrado en las pacientes que recibieron AOC no fueron diferentes en relación a las no usuarias.
2. Comparando el uso de los AOC y las portadoras de dispositivo intrauterino (DIU), se encontró que el sangrado desapareció primero en las usuarias de AOC que en las usuarias de DIU.
3. A pesar de que en las usuarias de AOC inmediatamente luego de un aborto inducido, se reportó una mayor tendencia a la hiper-coagulabilidad, debido a la elevación del factor VIII y del plasminógeno y una disminución de los niveles de antitrombina III, en comparación con

aquellas que eligieron el DIU, no se encontró un incremento en los eventos trombóticos en las usuarias de AOC.

En la paciente posaborto en primer o segundo trimestre se pueden iniciar los AOC o ASP inmediatamente sin ninguna restricción, incluso en casos de aborto séptico.

En los estados inmediatos de embarazo ectópico tratados en forma médica o quirúrgica, las indicaciones y uso de los AOC y ASP son las mismas que en las de pacientes posaborto.

Anticoncepción posterior a enfermedad trofoblástica gestacional

La enfermedad trofoblástica gestacional incluye la mola hidatidiforme, la mola invasora y el tumor trofoblástico placentario. En caso de enfermedad trofoblástica gestacional los criterios de elegibilidad de la OMS recomiendan el uso de AOC o ASP, independientemente de niveles altos o en descenso de gonadotropinas coriónicas e incluso en casos de enfermedad trofoblástica maligna.

El uso de AOC luego del vaciamiento de la mola no incrementa el riesgo de enfermedad trofoblástica. Existen evidencias de que el uso de AOC por mujeres en esta situación se asocia con una regresión más rápida en los niveles séricos de β-hCG que en las mujeres que no usaron un AOC.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

La anticoncepción de emergencia (AE) corresponde a un conjunto de medidas destinadas a prevenir el embarazo no deseado cuando se ha tenido una relación sexual sin protección. Se reconocen dos tipos, la anticoncepción oral de emergencia (AOE), definida como la ingesta de compuestos hormonales para prevenir un embarazo dentro de los cinco días (120 horas) siguientes a una relación sexual no protegida y la AE mediante uso del DIU. En algunas ocasiones se refieren a ella como “píldora del día siguiente” o “anticoncepción poscoital”, terminología con la que no estamos de acuerdo por dos razones:

1. No necesariamente es una píldora,
2. Puede ser usada dentro de los cinco días posteriores a la relación sexual no protegida.

En este capítulo solo nos referiremos al uso de hormonas.

Indicaciones

Para toda mujer en edad reproductiva, adultas y adolescentes, que haya tenido una relación sexual sin protección y que no desee embarazo, como en los siguientes casos:

1. No se usó método anticonceptivo.
2. Uso incorrecto, accidente o falla potencial de un método anticonceptivo, como cuando ocurra:
   a. Ruptura, deslizamiento o uso incorrecto del condón.
   b. Olvido en la toma de tres o más píldoras AOC consecutivas.
   c. Retraso de más de dos semanas en la administración de la inyección anticonceptiva de solo progestágeno —acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) o enantato de noresterona.
   d. Retraso de más de siete días en la administración de la inyección mensual combinada de estrógenos más progestágeno.
   e. Desplazamiento del parche transdérmico o del anillo vaginal, un retraso en su colocación o se ha extraído antes de lo debido.
   f. Falla del coitus interrumptus (por ejemplo, eyaculación en la vagina o en los genitales externos).
   g. No se haya disuelto una tableta espermicida antes de la relación sexual.
   h. Error en el cálculo del método de abstinencia periódica o no ha sido posible practicar la abstinencia en los días fértiles del ciclo.
   i. Expulsión del DIU.
3. Cuando la mujer haya sido víctima de violación.

Debemos recalcar que la AOE no sustituye a los métodos anticonceptivos de uso regular.

Mecanismo de acción

Los estudios de prevención del embarazo por AOE se han orientado a:

1. Evaluar los efectos sobre la interferencia con los procesos previos a la fecundación (ovulación y migración espermática).
2. Evaluar la interferencia con procesos posteriores a la fecundación (cambios en la calidad del endometrio).

A continuación se resumen los hallazgos en relación con los mecanismos de acción.

Durante la ovulación, el moco cervical presenta características que facilitan la migración espermática: es transparente, abundante, elástico, y sus moléculas se disponen en paralelo formando verdaderos canales, lo que facilita la migración de los espermatozoides.

Con el uso de la AOE estas características se alteran, al provocar que el moco cervical se torne grueso, espeso, hostil, con moléculas entrecruzadas, pero sin formar canales. Esto impide el proceso de migración. Además, el levonorgestrel (LNG) aumenta también el pH del fluido uterino lo que inmoviliza a los espermatozoides. De otra parte, el LNG aumenta la producción de glicodelina-A, sustancia que se segrega en el endometrio y que dificulta la unión del espermatozoide con la zona pelúcida del ovocito.

En el caso del método de Yuzpe (ver Capítulo 1), se produce supresión o postergación del pico de LH y por tanto se produce anovulación. Mientras más cerca de la ovulación se encuentre, menor es el efecto de esta forma de AOE.

En la mujer, los 6 días fértiles del ciclo menstrual son el día de la ovulación y los 5 días que la preceden. Los espermatozoides depositados en el tracto genital femenino pueden fecundar hasta 5 días después del coito.

Este período de varios días que puede transcurrir entre un coito y la ovulación hace posible que el anticonceptivo de emergencia actúe interfiriendo con procesos previos a la fecundación.

El hecho de que la efectividad de AOE disminuye cuando aumenta el intervalo entre la relación sexual desprotegida y el tratamiento, hace prever que la interferencia con la implantación sea poco probable.

Se han realizado investigaciones buscando posibles cambios histológicos y fisiológicos en biopsias de endometrio de mujeres tratadas con AOE. Un estudio reciente concluye que no hay efectos deletéreos sobre los marcadores de implantación, de manera que es improbable que la prevención de embarazos por AOE se produzca por fallas en la implantación.

Podemos concluir que mientras más cerca esté la ovulación, la AOE no es capaz de detenerla y como consecuencia, aquella ocurrirá, y de haber las condiciones adecuadas puede ir seguida de fecundación. Esto explica las fallas anticonceptivas del método, sin embargo, este método deberá administrarse en toda relación no protegida independientemente de la fase del ciclo en que la mujer se encuentre.

Regímenes hormonales de anticoncepción de emergencia

1. LNG solo. Se encuentra disponible en el mercado en presentaciones: una de un comprimido de 150 mg de LNG, y otra de dos comprimidos de 75 mg de LNG cada uno.

   Estos se pueden emplear de dos maneras:

   a. Dosis única de 150 mg lo más pronto posible después del coito no protegido
   b. Un comprimido de 75 mg lo antes posible y el otro 12 horas después.

   En la actualidad se prefiere la primera opción.
2. AOC (Método de Yuzpe)

   Dos dosis de 100 μg de etinilestradiol (EE) y 500 μg de LNG separadas por un intervalo de 12 horas. En la práctica se pueden utilizar AOC que contengan 30 μg de EE y 150 μg de LNG por dosis.

El uso de la AE no reemplaza a los métodos anticonceptivos de uso regular. Por un lado, porque se trata de un método menos efectivo para prevenir un embarazo en relación a los métodos regulares de anticoncepción utilizados antes o durante una relación sexual (píldoras anticonceptivas, preservativos, inyecciones hormonales o DIU). Por otro, porque si una mujer utiliza con frecuencia la AOE puede tener irregularidades menstruales.

La AOE debe utilizarse el mismo día de la relación sexual no protegida o dentro de los cinco

días posteriores (120 horas). Cuanto más cerca de la relación sexual se use mayor es su efectividad. En las primeras 12 horas previene el 95 % de los embarazos, el régimen de LNG solo, y el 77 % el combinado (método Yuzpe).

Efectos adversos

En general, con este método, no se producen efectos adversos. En caso de presentarse, los efectos secundarios más frecuentes son:

Náuseas: en el 50 % de los casos de las que usan AOC y 20 % de las que utilizan progestágenos solo. No se mantienen más allá de 24 horas.

Vómitos: en el 20 % de los casos que utilicen AOC y en el 5 % de las que utilizan progestágenos solo. Si los vómitos ocurren dentro de las 2 horas luego de la toma se recomienda repetir la dosis.

Sangrado uterino irregular: aunque la mayoría de las mujeres presenta la menstruación en la fecha esperada, algunas pueden presentar un sangrado escaso después de la toma del método. Si hay retraso menstrual mayor de 21 días, debe descartarse un embarazo.

Otros: mareos, cefalea, cansancio o aumento de la sensibilidad mamaria. Estas molestias se resuelven espontáneamente en 24-48 h.

Contraindicaciones

No tiene contraindicaciones. De acuerdo a los Criterios de Elegibilidad de la OMS, no hay ninguna condición clínica por la cual los riesgos de utilizar la AHE no superen los beneficios de su uso. Si ya se ha producido la fecundación al momento de la toma, la AHE no dañará al embrión.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL PARA LA ADOLESCENTE

La adolescencia es una etapa de la vida signada por cambios físicos y psicológicos muy importantes; es el momento donde se alcanza la capacidad de reproducirse y por ende las posibilidades de embarazo se establecen desde el mismo momento de la menarquia e inclusive pocos meses antes.

El control de la natalidad en este grupo poblacional es uno de los temas de salud más importantes de los últimos 50 años. El número de embarazos no deseados o no planificados en adolescentes ha presentado un incremento alarmante, sobre todo en Latinoamérica y el Caribe, donde Venezuela mantiene una tasa de natalidad por encima de 20 % en el último quinquenio. Las consecuencias negativas de estos embarazos incluyen pérdida de oportunidades de vida, por el abandono de la escolaridad, aumento de la morbilidad relacionada con el embarazo y riesgo de muerte para la gestante y su producto. Por todo lo expuesto anteriormente es que se hace mandatorio contar con métodos anticonceptivos altamente eficaces que puedan ofrecerse a las y los adolescentes.

Un método anticonceptivo para esta etapa de la vida reproductiva debe reunir las siguientes características: Altamente eficaz, reversible, confidencial, sin interferencia con el desarrollo físico, fácil de utilizar, adecuado a la actividad sexual.

En la actualidad en el mercado nacional se dispone de una amplia gama de anticonceptivos hormonales que cumplen con todos los requerimientos antes mencionados. Es importante recalcar que para las adolescentes, la OMS en sus criterios de elegibilidad de los métodos anticonceptivos coloca a prácticamente todos en categoría 1 y solo al AMPD y los DIU en categoría 2.

En este capítulo daremos información en relación a los diferentes métodos anticonceptivos hormonales disponibles y su uso en la adolescencia.

Comenzaremos por los anticonceptivos hormonales combinados en sus presentaciones orales, inyectables, parches y anillos vaginales. Comentaremos las ventajas y desventajas de cada uno y su aceptabilidad por la adolescente.

Los AOC constituyen, junto con el condón, uno de los métodos más conocidos por las adolescentes y mejor aceptado en las últimas generaciones a medida que los mitos y prejuicios sobre ellos han ido desapareciendo. Las concentraciones de los

componentes hormonales de los AOC, estrógeno y progestágeno es variable, pero en la actualidad las dosis bajas son las que predominan. Para la adolescente las píldoras con 30 μg de EE son las más recomendadas, sobre todo cuando inician el método, esto debido a que dosis más bajas (20 y 15 μg de EE) están más relacionadas con manchado intermenstrual y esto puede ser causa de abandono del método.

También es importante señalar que el anticonceptivo que se sugiera a las adolescentes, debe tener el menor impacto sobre el peso, la presión arterial y el perfil lipídico, efectos secundarios que también pudieran ser menores o inexistentes con el uso de los nuevos progestágenos de tercera generación y de la drospirenona.

Es importante en la consejería a la adolescente, sobre anticoncepción, explicar los efectos secundarios que podrían presentarse con el objetivo de minimizar al máximo las tasas de abandono.

En relación a los requisitos previos para la indicación de AOC a las adolescentes, los consensos revisados en la última década, dejan claro que solo con la 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, es suficiente para poder prescribir un AOC con toda tranquilidad.

La toma de la citología y la colposcopia, pueden realizarse en otra consulta. No es necesario tampoco indicar exámenes de laboratorio; esperar a una segunda consulta para indicar un método anticonceptivo a la adolescente puede representar un riesgo de embarazo muy alto, es por ello que hoy en día se preconiza el comienzo inmediato que consiste en iniciar la ingesta de píldoras sin tomar en cuenta el momento del ciclo en que se encuentre la paciente.

Si la adolescente ha mantenido relaciones sexuales en los últimos 14 días, pudiera estar embarazada, pero la prueba de embarazo puede ser negativa, sin embargo los AOC no son medicamentos teratogénicos y si realmente cursara con embarazo, este se identificaría por la falta de sangrado en la semana de descanso de la píldora. Es importante recomendar a la paciente que utilice un método de barrera en los 7 días siguientes al inicio del AOC bajo este régimen. Igualmente si la adolescente refiere relaciones sexuales no protegidas en los últimos cinco días pudiera indicarse anticoncepción de emergencia y luego iniciar el AOC.

Aunque el AOC sería el método preferido por los facultativos para iniciar a una adolescente en su planificación familiar, esta puede desear otro tipo de anticonceptivo, sobre todo uno que no implique la toma diaria de una píldora, por la posibilidad de olvido o por no tolerar la vía oral o simplemente por la comodidad que ofrecen otras alternativas, por ejemplo los métodos inyectables combinados o de solo progestágeno, los implantes subdérmicos, los parches y los anillos vaginales.

Como ya se mencionó, todas son opciones válidas para la adolescente, el único de los antes mencionados que entra en categoría 2 de los criterios de elegibilidad de la OMS es el AMPD, que se aplica a una dosis intramuscular de 150 mg cada 3 meses. En adolescentes usuarias de este método, se ha descrito un impacto negativo sobre el hueso, por interferencia en el proceso que permite a la mujer alcanzar un pico de masa ósea óptimo. El efecto negativo se revierte al suspender el tratamiento pero hasta ahora no se conoce el efecto en el futuro de ese hueso. Es de hacer notar que no existe contraindicación alguna de usar el AMPD en mayores de 18 años y en menores de 18 deben sopesarse riesgo sobre beneficios, ya que uno o más embarazos antes de los 18 años también tendrían impacto sobre la densidad mineral ósea de esa adolescente. Sigue siendo, indudablemente, uno de los métodos ideales, conjuntamente con los implantes subdérmicos, cuando existe contraindicación al uso de estrógenos.

El implante subdérmico es un anticonceptivo altamente seguro, ya que su eficacia no depende de la usuaria, es sencillo de colocar, su costo a largo plazo es bajo, es discreto y reversible. Sus desventajas son los trastornos menstruales que acarrea, que van desde la amenorrea hasta la metrorragia. La ganancia de peso y el acné, también son efectos secundarios que pueden ser causa de abandono del mismo. Es sumamente importante comentarles a las adolescentes sobre estos efectos antes de la

colocación del mismo para lograr la mejor adherencia al método.

Los anticonceptivos inyectables combinados son también una buena opción para las adolescentes. Tiene un régimen de 1 ampolla mensual y por lo general al ser combinados logran un buen control del ciclo menstrual. Los efectos secundarios son similares a los de los AOC e igualmente se deben discutir con la usuaria antes de elegirlo como método anticonceptivo.

Los anticonceptivos transdérmicos, son parches que liberan al torrente sanguíneo 150 μg de norelgestromín y 20 μg de EE diarios. Se aplican en zonas discretas del cuerpo, excluyendo las mamas. Se utilizan por tres semanas con recambio semanal y una semana libre de uso. En las adolescentes se pueden indicar sin problema alguno y su aceptabilidad y tolerancia es similar al de los AOC.

El anillo vaginal es una buena opción para las adolescentes, ya que se utiliza por tres semanas continuas y una semana de descanso. Su mecanismo de acción y eficacia es igual al de los AOC. Con este método la adolescente pudiera sentirse incomoda por la colocación vaginal del mismo, pero una vez acostumbrada a su uso, tendría la ventaja de la privacidad que ofrece esta opción anticonceptiva y bajos efectos secundarios.

El uso de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) es una elección válida para las adolescentes que ya tienen hijos, aunque no se descarta su uso en nuligestas, sin embargo, en este último grupo no sería de primera elección, por ser mayor la posibilidad de expulsión. Su alta eficacia y bajos efectos secundarios, lo hacen un método ideal para aquellos casos de adolescentes con discapacidad mental o física en los que la amenorrea que produce sería un beneficio para ellas y sus cuidadores. El temor por las infecciones de transmisión sexual y la enfermedad inflamatoria pélvica en este grupo poblacional, podría ser una barrera para que algunos prestadores de salud recomendaran este método, pero ya está demostrado en la medicina basada en evidencia que los DIU y sobre todo el SIU-LNG no aumentan el riego de estas enfermedades en las mujeres a ninguna edad.

La anticoncepción de emergencia (AE), ya comentada en este capítulo, es hoy por hoy muy utilizada por nuestras adolescentes y la información sobre la misma debe ser incluida en toda consejería sobre anticoncepción con el fin de evitar el uso incorrecto de la misma, pero con la posibilidad de ser una opción ante la falla del método que utilizan de rutina o ante el olvido de la toma de las píldora, la colocación del parche o la inyectable y por supuesto ante un evento de violencia sexual.

Recomendaciones finales

- Las adolescentes constituyen un grupo de población ideal para el uso de anticonceptivos. Por lo general y en su mayoría no tienen contraindicaciones para prescribirles cualquier método de los existentes en el mercado.
- Se debe sopesar riesgo beneficio con el uso del acetato de AMPD y los DIU en nuligestas.
- 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, se define como el período en la vida de la mujer que comienza con la aparición de variaciones en los ciclos menstruales y que termina en el año posterior a la última menstruación. Estos cambios en el patrón de sangrado son la consecuencia de los cambios hormonales, como el aumento de los niveles de FSH, debido a la disminución de la secreción de la inhibina B por los folículos ováricos y la alteración de la secreción de las hormonas esteroideas ováricas. Este período puede durar en promedio de 2 a 8 años y la edad de aparición oscila entre 45,5 y 47,5 años.

En esta etapa, además de las irregularidades menstruales, comienzan a aparecer síntomas como calorones o bochornos (trastornos vasomotores), cambios de ánimo, insomnio, todos estos inherentes a las fluctuaciones en los niveles séricos de los estrógenos. Aunque la función hormonal ovárica está disminuida, la ovulación no desaparece completamente, por lo que la fertilidad igualmente disminuida, no se encuentra abolida en su totalidad. Durante esta etapa y hasta que se instala la menopausia, la mujer continúa siendo potencialmente fértil. Para algunos autores la tasa de fertilidad después de los 40 años es de 12 x 1 000 mujeres versus 110 x 1 000 mujeres entre los 20 y 25 años. La posibilidad de embarazo que existe en este grupo de mujeres, nos obliga a establecer un método anticonceptivo eficaz y de bajo riesgo.

La decisión de indicar algún método anticonceptivo durante la transición menopáusica se debe tomar después de la evaluación individual de todos los posibles factores de riesgo cardiovascular asociados, tan frecuentes en este grupo etario tales como: obesidad, hipertensión arterial (HTA), antecedentes personales y familiares de tromboembolismo venoso, hábito tabáquico, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, y migraña. Por tanto, el método anticonceptivo a escoger debe ser altamente efectivo, que alivie los síntomas climatéricos, conserve la masa ósea y no eleve aún más el riesgo cardiovascular.

Si la mujer es sana, no fumadora, mayor de 35 años y sin factores de riesgo cardiovascular, los AOC de baja dosis, constituyen una excelente opción, ya que además de cumplir con una anticoncepción efectiva del 0,3 % de falla con el uso correcto, ofrecen un excelente control del ciclo, preservación de la masa ósea, y alivio de los síntomas climatéricos.

Actualmente se recomiendan AOC de baja dosis por su perfil de seguridad. Algunos estudios reportan que el uso de AOC de 20 μg de EE presenta mayor incidencia de sangrado irregular comparado con los AOC de 30 μg. Con relación al esquema a usar existen hoy día opciones adicionales al régimen tradicional 21/7, los regímenes con más de 21 días de EE al minimizar el intervalo libre de hormonas, disminuyen los problemas de sangrado, los síntomas premenstruales, así como también la aparición de síntomas vasomotores en algunas mujeres en este período libre de hormonas.

En relación con el progestágeno, en la actualidad existe una gran variedad que difieren unos de otros en cuanto a su acción progestagénica, efectos androgénico/antiadrogénico, acción glucocorticoide y/o antimineralocorticoide. Actualmente no hay ninguna conclusión definitiva en relación a cuál posee un mejor perfil metabólico en la mujer perimenopáusica.

El parche anticonceptivo (EE/norelgestromin), ofrece una protección anticonceptiva adecuada con un rango de falla de 0,7 x 100 mujeres/año con uso perfecto. Al parecer este rango de falla aumenta en mujeres de más de 90 kg de peso. La evidencia del riesgo de TEV con el parche es controversial; algunos estudios sugieren un perfil similar al de los AOC, otros que el riesgo de TEV puede ser mayor por la vía transdérmica.

El anillo vaginal, (EE/etonogestrel), con su régimen 21/7 constituye otra excelente opción y como la exposición sistémica al EE es 50 % menos que con los AOC de 30 μg, algunos estudios han demostrado mejor perfil metabólico, por lo que podría convertirse en un método anticonceptivo promisorio en la perimenopausia, sin embargo, aún faltan más estudios en este grupo etario.

Todas estas opciones han demostrado un perfil de seguridad adecuado por lo que las mujeres sanas, que no sean fumadoras y sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden seguir usándolos hasta la menopausia ya que los beneficios superan a los riesgos.

Los ASP constituyen una opción segura para mujeres mayores de 35 años, fumadoras y con factores de riesgo cardiovascular; su eficacia anticonceptiva es excelente. Las desventajas del uso de ASP en este grupo etario son el control inadecuado del ciclo y que no mejora los síntomas climatéricos.

Los implantes subdérmicos que contienen progestágenos (etonogestrel, LNG) pueden ser considerados como una opción apropiada ya que ofrecen anticoncepción a largo plazo, altamente

efectiva, mejoran los síntomas como el sangrado uterino abundante y la dismenorrea. Estudios clínicos han demostrado que no hay un efecto adverso sobre la densidad mineral ósea (DMO). No hay datos suficientes sobre su uso en la perimenopausia.

Las inyecciones de solo progestágeno (AMP, enantato de noretisterona) en mujeres mayores de 40 años podrían considerarse como otra alternativa anticonceptiva. Sus beneficios superan a los riesgos (categoría 2 OMS), y además proporcionan beneficios adicionales como mejoría de la dismenorrea y del sangrado uterino abundante, sin embargo, hay que advertir de su efecto deletéreo sobre la masa ósea reportado en algunos estudios con su uso a largo plazo, además del impacto perjudicial que pueden tener en el peso corporal y metabolismo de los carbohidratos.

El SIU-LNG constituye una excelente opción ya que proporciona alta efectividad anticonceptiva hasta por 5 años, con un adecuado control del sangrado menstrual abundante y la dismenorrea, problemas muy comunes en esta etapa; además de ofrecer bajo impacto sobre parámetros metabólicos. Durante la menopausia SIU-LNG ha demostrado una protección endometrial adecuada cuando se administra terapia hormonal con estrógenos por cualquier vía.

Cambio de AOC a Terapia Hormonal (TH)

La aparición de síntomas vasomotores y la no existencia de sangrado de deprivación al interrumpir los AOC en el período de descanso, podría ser un parámetro clínico aunque no confiable ya que no predice en todos los casos la aparición de ovulaciones futuras, sin embargo, la medición de FSH de forma seriada teniendo como parámetro dos valores mayores de 40 mUI/mL resulta un método más confiable para sustituir el AOC por TH.

BIBLIOGRAFÍA

ACOG, Commitee on Adolescent Health Care. Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Commitee Opinion Number 539. October 2012, http://www.acog.org/~/media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Adolescent%20Health%20Care/co539.pdf?dmc=1ts=20120924T1218351775

Allen RH, Goldberg AB, Grimes DA. Expanding Access to intrauterine contraception. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:456.e1-456.e5.

Baird T. Emergency contraception: how does it work? Reprod Biomed Online. 2009; 18 Suppl 1: 32-36.

Bhathena R.K, Guillebaud J. Contraception For de Older Woman: an Update. Climateric. 2006;9:264-276.

Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:153–68. (Level III).

Carmichael SM, Taylor MM, Ayers CR. Oral contraceptives, hypertension, and toxemia. Obstet Gynecol. 1970;35:371-376.

Cerato L, Cos J. Anticoncepción hormonal en adolescentes: puesta al día. Rev Hosp Ital B Aires. 2009;29(1):17-23.

Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillan-United States, 1991--1999. Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ 2003;52:1–8. (Level II-III).

Consorcio Latinoamericano de Anticoncepción de Emergencia Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Posicionamiento Sobre los Mecanismos de Acción de la Anticoncepción de Emergencia Octubre de 2010, El Salvador. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010;70(4):286-292.

Croft P, Hannaford P. Risk factors for acute myocardialinfarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ.1989;298:165-168.

Croxatto HB, Díaz S, Peralta O, Juez G, Herreros C, Casado ME, et al. Fertility Regulation inNursing Women. Long-Term Influence of A Low-Dose Combined Oral-Contraceptive Initiated at Day 30 Postpartum Upon Lactation and Infant Growth. Contraception. 1983, 27:13-25.

Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, et al. "Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function", Contraception. 2002;65:121.128.

Díaz S, Peralta O, Juez G, Herreros C, Casado ME, Salvatierra AM, et al. Fertility Regulation in Nursing Women .3. Short-Term Influence of A Low-Dose Combined Oral-Contraceptive Upon Lactation and Infant Growth. Contraception. 1983;27:1-11.

Espey E, Ogburn T, Leeman L, Singh R, Ostrom K, Schrader R. Effect of Progestin Compared With Combined Oral Contraceptive Pills on Lactation: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2012;119(1):5-13.

Fernández M, Molina R, Muñoz L, Lilue M. Atención de la mujer. En: Angelino MC, Bajares M, Pizzi. R. editores. Consenso Venezolano de Menopausia Actualización 2008. Caracas Editorial Ateproca; 2008.p.11-22.

Gaffield ME, Kapp N, Ravi A. Use of combined oral contraceptives post abortion. Contraception. 2009;80:355-362.

Gebbie A, Hardman S. Contraception in the perimenopause old and new. Menopause International. 2010;16(1):33-37.

Gold M, Johnson L. Intrauterine devices and adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008;20:464-69.

Grioryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Shestakova MV, Melnichenko GA, Dedov II. Contracepcion in perimenopausal women with diabetes mellitus. Ginecological Endocrinology. 2006;22(4):198-206.

Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of periovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle.

Contraception. 2001;63:123-129.

Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. Obstet Gynecol. 2005;106:483-491.

Health Care Clinical Efectiveness Unit Guidance. Emergency contraception. J Fam Plan Reprod Health Care. 2006;32(2):121-128.

Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost 2003;29:125–30. (Level III).

Jayasinghe K, Moore P, Jayasinghe y, Grover S. The use of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2006;19:150-6.

Kailas NA, Sifakis S. Contraception During Menopause. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2005;10(1):19-25.

Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. Contraception. 2010;82:10-16.

Kaunitz A. Oral Contraceptive Use in perimenopause. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2):32-37.

Kesseru E, Larrañaga A, Parada J. Postcoital contraception with dl-norgestrel. Contraception. 1973;7:367.

Lahteenmaki P. Influence of oral contraceptives on immediate postabortal pituitary-ovarian function. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1978;76:1-43.

Lara-Torre E, "Quick Start" an innovative approach to the combination oral contraceptive pill in adolescents. Is it time to make the switch? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004;17(1):65-67.

Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004; 17:17-21.

Lara-Torre E, Kives L. What´s New in Adolescent Contraception: What Residents and Teachers Need to Know? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2005;18(2):133-135.

Man Z, Moggia S, Larroude MS. Anticoncepción hormonal: su relación con la masa ósea. Rev Soc Argent Endocrinol Ginecol Reprod.2007; 14:3-12.

Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstet Gynecol. 2002;100:65-71.

Méndez J. Anticoncepción en la adolescencia: reflexiones sobre el tema y situación Argentina. Rev SOGIA. 2002;9(3):27-30.

Munuce MJ, Nascimento JAA, Rosano G; Faundes A, Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zone binding sites of human spermatozoa. Contraception. 2006;73:97-101.

Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception. 2007;75:372-377.

Ortiz ME, Gajardo G, Leon CG, Herrera E, Valdez E, Croxato HB. Sperm migration through the female genital tract of the new-world monkey Cebus apella. Biol Reprod. 1995;52:1121-1128.

Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. J Thromb Haemost. 2005;3:497–501.

Pérez D'Gregorio R. Foro: Actualización sobre la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010;70(4):284-285.

Piaggio G, Von Hertzen H, Grimes D. On behalf of the Task Force on postovulatory methods of fertility regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuspe regimen. Lancet. 1999;353(9154):721.

Pillai M, O´Brien, Hill E. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for the treatment of menstrual problems in adolescents with medical disorders of physical or learning disabilities. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2010;117(2):216-20.

Pritchard JA, Pritchard SA. Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptive afterpregnancy induced hypertension. American Journal of Obstet Gynecol.1977;129:733-739.

Queenan, John T. Exploring Contraceptive Options for Breastfeeding Mothers. Obstet Gynecol. 2012;119(1):1-2.

Sara M.R, Gebbie A. Hormonal Contraceptive Regimens in perimenopause. Maturitas. 2009;64:204-212.

Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? Am J Obstet Gynecol. 2008;199:344.e1–344.e7.

Sitruk R. The Levonogestrel intrauterine system for use in pero and postmenopausal women. Contraception. 2007;75:155-160.

Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of postcoital contraception method on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996;75(8):738-744..

Tang OS, Xu J, Cheng L, Lee SW, Ho PC. The effect of contraceptive pills on the measured blood loss in medical termination of pregnancy by mifepristone and misoprostol: A randomized placebo controlled trial. Human Reproduction. 2002,17:99-102.

Task Force on Task Posovulatory Methods of fertility reguilation. Efficacy and side effects on inmediate poscoital levonorgestrel used reatedly for contraception. Contraception. 2000;61:303-308.

Terrell L, Tanner A, Hensel D, Blythe M, J. Fortenberry D. Acceptability of the Vaginal Contraceptive Ring Among Adolescent Women. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24:204-10.

Toro Merlo J. Editorial. Anticoncepción de emergencia. Rev Obstet Ginecol Venez 2011;71(3):149-150.

Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Hormonal contraception during lactation: systematic review of randomized controlled trials. Contraception. 2003;68:233.8.

Trussell J, Rodriguez C, Ellerston C. Update estimates of the effectiveness of the Yuspe regimen of emergency contraception. Contraception. 1999;59:147-151.

Vallejo Soledad, Blümel M. Anticoncepción en la Perimenopáusia. Rev Obst Ginecol Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brouse. 2010;5(2):145-154.

Von Hertzen H, Godfrey EM. Emergency contraception: the state of the art. Reprod Biomed Online. 2009;18 Suppl 1:28-33.

Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J. Low dosis mefepristone and two regimes of levonorgestrel for emergency contraception: WHO

multicentred, rhandomized trial. Lancet. 2002;360:1803-10.

Whitaker A, Gilliam M. Contraceptive care for adolescents. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2008;51(2):268-279.

WHO Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction. Effects ofHormonal Contraceptives on Milk Volume and Infant Growth. Contraception. 1984;30:505-522.

WHO. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1996;348:505-510.

WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. Lancet, 1995, 346:1575-1582.

World Health Organization Task Force on Oral Contraceptives Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction. Effects of Hormonal Contraceptives on Breast Milk Composition and Infant Growth. Studies in Family Planning 1988;19:361-369.

World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. Contraception, 1998, 57:315-324.

Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu 375 SL IUD: a multicenter clinicaltrial. Contraception.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.53-76.

Capítulo 4

SITUACIONES ESPECIALES EN MEDICINA INTERNA

Dr. Armando Pérez Monteverde (Coordinador)
Dra. Paula Cortiñas
Dra. Yosmar Fuenmayor
Dra. Liliana Fung
Dr. José Luis López
Dr. Ernesto García Mac Gregor
Dr. Daniel Marante
Dra. Omidres Pérez
Dra. Libsen Rodríguez
Dra. Martha Sánchez Zambrano

CONTENIDO

1. Enfermedad cardiovascular
2. Enfermedades hematológicas
3. Tromboembolismo venoso
4. Enfermedades endocrinas: patología tiroidea, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, y otras endocrinopatías
5. Enfermedades neurológicas
6. Enfermedades hepáticas y gastro-intestinales
7. Enfermedades reumatológicas y autoinmunes
8. Virus de inmunodeficiencia humana

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en mujeres como en hombres. Estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que son responsables de un 31,5 % de muertes en mujeres y un 26,8 % en hombres. Datos del año 2007 en Estados Unidos indican que muere 1 mujer cada minuto por ECV. En Venezuela, para el mismo año, de acuerdo con el reporte del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), mueren diariamente por infarto del miocardio (IM) aproximadamente 17 mujeres.

El estudio de Framingham permitió identificar y definir los factores de riesgo como precursores de distintas manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, tal y como se conciben actualmente. El riesgo cardiovascular se define como una característica biológica o un hábito de vida que aumenta la probabilidad (riesgo) de padecer una enfermedad cardiovascular (mortal o no) en aquellos individuos que lo presentan.

Los factores de riesgo implicados en la ECV son:

- **Modificables:** tabaquismo, inactividad física, hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, obesidad, diabetes mellitus (DM), estrés.
- **No modificables:** edad, género, historia familiar.

La relación entre anticonceptivos hormonales (AH) y ECV ha sido investigada exhaustivamente. En mujeres sanas menores de 35 años, no fumadoras, el riesgo de IM y accidentes cerebrovasculares (ACV) no parece aumentar con el uso de AH. El tabaquismo, la hipertensión arterial y la obesidad son factores de riesgo independientes para ECV, y aumentan la incidencia de eventos cardiovasculares en usuarias de AH.

Anticoncepción en la mujer con enfermedad cardíaca

La paciente en la consulta ginecológica debe ser orientada en relación a la presencia de los factores de riesgo, estratificación del riesgo cardiovascular y

su implicación clínica; en este sentido se debe:

- Determinar los factores de riesgo de ECV. En mujeres > 35 años de edad es de particular importancia, tener en cuenta la presencia de HAS, tabaquismo, DM, nefropatía y otras enfermedades vasculares incluyendo migraña. Igualmente antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional (DG).
- Determinar la presencia de cardiopatías preexistentes: por ejemplo: malformaciones congénitas y valvulopatías.
- Seleccionar el método anticonceptivo de acuerdo con la condición clínica. La seguridad cardiovascular y la eficacia de anticonceptiva de cada método, deberá ser considerada para cada condición cardiaca específica.
- Controlar los factores de riesgo para ECV previo al inicio de AH.

Tabla 4.1

Selección de AH de acuerdo a la condición clínica
Criterios médicos de elegibilidad de AH (2009 OMS)

	AOC	Parche	Anillo	IC	AOP	IP (AMPD/NET)	Implantes (LNG/ETN)	SIU-LNG
HIPERTENSIÓN ARTERIAL								
Historia de hipertensión y TA no puede ser evaluada (incluyendo hipertensión del embarazo)	3	3	3	3	2	2	2	2
Hipertensión arterial adecuadamente controlada y puede ser evaluada	3	3	3	3	1	2	1	1
Hipertensión arterial								
-Sist: 140-159 Diast: 90-99	3	3	3	3	1	2	1	1
-Sist: ≥160 Diast: ≥100	4	4	4	4	2	3	2	2
Enfermedad vascular	4	4	4	4	2	3	2	2
Historia de hipertensión durante el embarazo (la TA actual es medible y normal)	2	2	2	2	1	1	1	1
Múltiples factores de riesgo	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2
Accidente cerebro vascular	4	4	4	4	2/3	2/3	2/3	2/3
Enfermedad valvular								
Complicada	4	4	4	4	1	1	1	2
No complicada	2	2	2	2	1	1	1	1

Recomendaciones

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) elaboró una guía de recomendaciones para la prescripción de AH en mujeres con condiciones médicas especiales, entre las cuales están las siguientes (Tabla 4.2):

Tabla 4.2

Guía de recomendaciones para la prescripción de anticonceptivos hormonales en mujeres con condiciones médicas especiales del ACOG.

RIESGO CARDIOVASCULAR	INDICACIÓN DE AH
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Si la paciente está bien controlada y es sana, menor de 35 años puede usar AH Monitorizar presión arterial (PA) y si está controlada luego de iniciar el AH, el AH puede ser continuado Si la presión arterial no está controlada usar AH de solo progestágenos o dispositivo intrauterino.
DISLIPIDEMIA	Si el LDL-C > 160 mg/dL o con múltiples factores de riesgo cardiovascular se deben usar métodos anticonceptivos no hormonales como el dispositivo intrauterio (DIU).
TABAQUISMO	Si la mujer es fumadora y mayor de 35 años no usar anticonceptivos hormonales combinados (AHC).
OBESIDAD	IMC > 30 kg/m^2, usar métodos como AO de solo progestágeno o DIU
MUJER > 35 AÑOS	Sana, no fumadora puede usar AH con dosis < 50 µg EE, y los puede continuar hasta la menopausia, evaluando el perfil riesgo beneficio periódicamente.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Las enfermedades hematológicas que afectan a la mujer durante el período fértil de su vida las podemos dividir en:

- Desórdenes plaquetarios (aumento, disminución o disfunción).
- Trastornos hemorrágicos.
- Trombóticos.
- Otras alteraciones hematológicas (hemoglobinopatías, malignidades hematológicas).

Desórdenes plaquetarios

Entre estos, tenemos los síndromes mieloproliferativos crónicos que cursan con trombocitosis y poliglobulia; estos tienen mayor incidencia de trombosis por lo que no deben recibir anticonceptivos hormonales combinados (AHC) por no existir estudios que hayan demostrado su inocuidad.

En trombocitopenias muy sintomáticas por sangrados uterinos los AH, tienen su indicación para disminuir el sangrado menstrual e incluso el uso de aquellos que producen amenorrea temporal son de utilidad en trombocitopenia inducida por quimioterapia.

Las disfunciones plaquetarias congénitas son causantes de sangrado menstrual hemorrágico desde la menarquia, pero no se asocian a fenómenos trombóticos por lo que se permite el uso de AH.

Trastornos hemorrágicos

Dentro de los trastornos hemorrágicos la enfermedad de von Willebrand es la más frecuente 1 %-2 % de la población americana (EE.UU) y el sangrado menstrual abundante o hemorrágico es un síntoma frecuente de la enfermedad. El uso de AHC

y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel SIU-LNG son recomendados en esta afección, y pueden ser asociados con antifibrinolíticos (ácido tranexámico).

Otras alteraciones hematológicas

La hemoglobinopatía SS (drepanocitosis) es frecuente en nuestro país; la evidencia clínica no demuestra un efecto deletéreo de los anticonceptivos orales combinados (AOC), pero sí con los dispositivos intrauterinos (DIU) ya que aumentan el riesgo de infección y sangrado menstrual; no hay estudios con el SIU-LNG.

En hemoglobinopatía C, no hay estudios clínicos que avalen la AH, ya que esta hemoglobinopatía se asocia a trombosis en pequeños vasos (especialmente en la retina).

En talasemia no hay contraindicación para el uso de AH.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El tromboembolismo venoso (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 IM y el ACV.

La asociación entre AOC y TEV ha sido reconocida y confirmada en varios estudios observacionales.

Un metanálisis publicado en marzo de 2012 basado en los resultados de 55 estudios (16 cohortes y 39 estudios de casos y controles), confirmó que el uso de AOC aumenta significativamente el riesgo de TEV.

Sin embargo, la magnitud de esta asociación, varía ampliamente entre los estudios y en el mismo estudio de acuerdo con numerosas variables, que incluyen el tipo de AOC, la dosis de estrógenos, edad de la mujer, presencia de alteraciones hemostáticas hereditarias y adquiridas (Tabla 4.3), otros factores de riesgo para TEV (tabaquismo, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, inmovilización, obesidad, embarazo, puerperio), duración del uso de AO, diseño del estudio, lugar del estudio y más recientemente, definición del resultado (es decir solo TEV idiopático vs. todos los casos de TEV).

En comparación con las no usuarias, el uso de AOC se asocia con aumento de tres a cuatro veces del riesgo de TEV; este efecto es consecuencia de la acción estrogénica más que del tipo de progestina y es dosis dependiente, siendo mayor el riesgo durante el primer año de uso (después de un año, el tiempo de uso del AOC no altera el riesgo para TEV). Las investigaciones demuestran que los AOC con ≤ 35 μg de etinilestardiol (EE) tienen menor riesgo de TEV que los que tienen 50 μg, sin embargo este beneficio no ha sido claramente establecido.

Tabla 4.3.

Alteraciones en la hemostasia hereditarias y adquiridas asociadas con aumento del riesgo de TEV (trombofilias)

Déficit de inhibidores fisiológicos de la coagulación: antitrombina, proteína C y S.
Resistencia a la proteína C activada, usualmente debido a la mutación G1691A del gen del Factor V (Factor V Leiden)
Mutación G20210A del gen de la protrombina
Aumento de los niveles de factores de la coagulación: VIII, IX y XI.
Hiperhomocistinemia, usualmente debida a mutación C677T del gen de la metilenetetrahidrofolato reductasa
Polimorfismos en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), particularmente el 4G/4G
Anticuerpos antifosfolípidos

Los AOC modifican los parámetros hemostáticos:
1. Ejercen una acción pro-coagulante: aumentan los factores de coagulación y disminuyen sus inhibidores.
2. Alteran el sistema fibrinolítico: producen elevación del plasminógeno, disminución del PAI-1, aumento del inhibidor fibrinolítico activado por trombina, aumentan los complejos plasmina-antiplasmina de los productos de degradación de la fibrina, como el dímero D (D-D) y de los fragmentos 1+2 de la protrombina, que es reflejo de una hiperfibrinolisis, probablemente compensatoria a la hiperactividad trombínica. Afortunadamente todos estos efectos sobre el mecanismo de coagulación son reversibles y retornan a la normalidad tres meses después de suspender la medicación. El efecto más importante del estrógeno en los factores de coagulación es la inducción de la resistencia adquirida a la proteína C activada (PCA), mejor definida como disminución de la respuesta anticoagulante a la PCA.

Estos cambios en la hemostasia pueden tener mayor impacto en pacientes con trombofilias. El Factor V Leiden es la trombofilia más fuertemente asociada con mayor riesgo de TEV relacionado con el uso de anticonceptivos. Acorde a los criterios de la OMS los AOC están contraindicados en mujeres con trombofilia y en aquellas con TEV previo o que lo desarrollen durante su uso (Tabla 4.4). Los estudios para diagnóstico de trombofilias antes del uso de AOC no están recomendados.

Las trombofilias hereditarias tienen manifesta-

Tabla 4.4

Selección de AH de acuerdo a presencia de tromboembolismo venoso
Criterios médicos de elegibilidad de AH (2009 OMS)

	AOC	Parche	Anillo	IC	AOP	IP (AMPD/NET)	Implantes (LNG/ETN)	SIU-LNG
Trombosis venosa profunda: antecedente, o en tratamiento anticoagulante	4	4	4	4	2	2	2	2
Episodio agudo	4	4	4	4	3	3	3	3
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4	4	4	4	2	2	2	2
Mutaciones trombogénicas conocidas	4	4	4	4	2	2	2	2
Trombofelbitis superficial	2	2	2	2	1	1	1	1

Tabla 4.5

Prevalencia y riesgo asociado de tromboembolismo venoso (TEV) en trombofilias hereditarias

TIPO	PREVALENCIA EN POBLACIÓN GENERAL (%)	PREVALENCIA EN PACIENTES CON TEV (%)	RIESGO RELATIVO DE TEV
Deficiencia de antitrombina	0,02-0,2	1	5-50
Deficiencia de proteína C	0,1-0,5	3	7-15
Deficiencia de proteína S	0,1-0,2	1-2	6-10
Factor V Leiden	2-18	15-20	5-8
Protrombina G20210A	2-12	6-15	2-4

ciones clínicas similares, sin embargo ellas difieren significativamente en su frecuencia y severidad (Tabla 4.5).

Aunque en las mujeres con mutación del Factor V Leiden o mutación de la protrombina G20210A, el riesgo absoluto de TEV aumenta durante el uso de AOC, este riesgo es menor que el riesgo absoluto observado durante el embarazo y el puerperio (el riesgo de TEV en el embarazo es de 29/10 000 mujeres-año y en el puerperio el riesgo reportado es tan alto como 300-400/10 000), por lo cual se ha planteado que la política para contraindicar el uso de AOC en estas mujeres necesita reconsideración.

Datos epidemiológicos sugieren que los cambios posteriores en la composición de los AOC mediante la alteración del contenido de progestina puede exacerbar el riesgo trombótico. Por consiguiente, las progestinas más recientes tales como el desogestrel, el gestodeno, y el norgestimato se han asociado con un mayor riesgo de TEV que las progestinas más antiguas, como el levonorgestrel (LNG), el norgestrel y la noretisterona.

Las progestinas pueden modular la resistencia a la PCA inducida por el estrógeno; también se ha demostrado que influyen en la expresión celular del factor tisular que desencadena la cascada de la coagulación por la vía extrínseca. Cuando se combinan con el estrógeno, las nuevas progestinas aumentan la resistencia a la PCA. Esta alteración se hace evidente tres días después de iniciado el tratamiento y revierte rápidamente una vez descontinuado. Diversos estudios han demostrado que este efecto es más pronunciado en mujeres que usan AOC de tercera generación en comparación con las usuarias de los de segunda generación y, a su vez, la alteración es mayor que en pacientes portadoras de la mutación Factor V Leiden. Por tanto, la presencia de este defecto en ausencia de la mutación del Factor V Leiden debe ser considerado como un factor de riesgo independiente de TEV.

Un metanálisis publicado en 2012, reportó que el uso de AOC de segunda generación se asocia con menor incremento en el riesgo de TEV (OR: odds ratio 2,92, 95 % IC 2,29 - 3,72), OR de los AOC de tercera generación fue 4,73 (95 % IC 3,48 - 6,43). En cuanto al tipo de progestina el LNG tuvo menos riesgo de TEV en comparación con las no usuarias (OR 2,88) y el desogestrel el más alto (OR 4,88). En cuanto al riesgo de TEV en usuarias de AOC que contienen drospirenona, estudios previos han encontrado resultados contradictorios. Algunos han demostrado que no hay mayor riesgo en comparación con otros AOC y otros han mostrado un pequeño incremento del riesgo con drospirenona. En este metanálisis, las preparaciones con drospirenona fueron asociadas con un significativo mayor riesgo de TEV comparado con LNG (OR 1,65; P<0,001). Sin embargo cuando la drospirenona fue comparada con todos los otros AOC, el riesgo de TEV no aumentó significativamente (OR 1,13; 95 % IC 0,94 - 1,35) por lo cual el riesgo de TEV total asociado con el uso de drospirenona (vs no uso) fue similar al de los otros anticonceptivos (OR 3,44 vs el OR 3,41). Desafortunadamente, estos hallazgos se basan en un número limitado de estudios y requieren confirmación. Sin embargo, las mujeres deben ser informadas de que el riesgo absoluto de todos los AOC es todavía bajo. Queda por esclarecer si los nuevos AOC con valerato de estradiol tienen un menor riesgo de TEV.

Recientemente, en enero de 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha iniciado una revisión de Diane® 35 y otros medicamentos que contienen acetato de ciproterona 2 mg y EE 35 μg, tras la decisión de la Agencia Francesa Reguladora de Medicamentos (ANSM) de suspender el Diane® 35 y sus genéricos en Francia en los próximos tres meses. El Diane® 35 y otros medicamentos que contienen acetato de ciproterona 2 mg y etinilestradiol 35 microgramos, se utilizan ampliamente en toda Europa y han sido autorizados por muchos años. Los usos autorizados difieren entre los Estados miembros de la Unión Europea. En algunos países, entre ellos Francia, solo están autorizados para el tratamiento del acné en las mujeres. En otros Estados, estos medicamentos también están autorizados como anticonceptivo para uso en mujeres con acné y otras condiciones hormonales que deseen recibir anticoncepción oral. La EMA revisará todos los datos disponibles sobre el riesgo de TEV y TEA (tromboembolismo arterial) con medicamentos que

contienen acetato de ciproterona 2 mg y etinilestradiol 35 microgramos, y emitirá un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos deben mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse a través de la Unión Europea (UE).

En cuanto a la relación entre la vía de administración del anticonceptivo y riesgo de TEV, a pesar de que la vía transdérmica en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante la menopausia, parezca no aumentar el riesgo de TEV, estos datos no pueden ser extrapolados para la anticoncepción, especialmente porque en la anticoncepción se usa el EE, que posee una potencia superior a los estrógenos utilizados en TRH.

La combinación de estrógenos y progestinas en el parche anticonceptivo y en el anillo vaginal parece estar asociado con incremento del riesgo de TEV, en comparación con las no usuarias. Los resultados de un gran estudio de cohorte sugieren que las mujeres que usan parche anticonceptivo o el anillo vaginal tienen, respectivamente, un riesgo de 7,9 veces y 6,5 veces mayor de TEV que las no usuarias. El riesgo de trombosis asociado con el parche anticonceptivo en comparación con los AOC se ha investigado previamente con resultados contradictorios. Los datos publicados en relación con el riesgo de TEV asociado con el anillo vaginal también son limitados. Estudios adicionales sobre el efecto de los parches anticonceptivos y el anillo vaginal son indispensables para aclarar sus riesgos relativos de TEV.

Aunque está claro que las progestinas pueden influir en el riesgo de TEV, se ha demostrado que, en general, las progestinas no provocan cambios adversos en la hemostasia. En un metanálisis reciente de ocho estudios observacionales, el uso de anticonceptivos con solo progestina, no se asoció con un aumento del riesgo de TEV en comparación con las no usuarias. Los anticonceptivos con solo progestina se recomiendan para las mujeres con alto riesgo de tromboembolismo (puerperio, trombofilia hereditaria o antecedentes de TEV). La posible asociación entre progestinas inyectables y trombosis requiere de estudios adicionales.

Conclusiones

- Los AOC aumentan el riesgo de TEV. Modifican los parámetros hemostáticos ejerciendo una acción procoagulante e hiperfibrinolítica.
- Recordar el sinergismo entre los factores de riesgo al momento de prescribir AH.
- El incremento de riesgo es atribuido al EE de una manera dependiente de la dosis. Las progestinas no tienen un impacto significativo sobre los factores de coagulación.
- Los AOC están contraindicados en mujeres con trombofilia y en aquellas con TEV previo o que lo desarrollen durante su uso.
- Varios estudios han reportado que los AOC de segunda generación (principalmente los que tienen LNG) se asocian con menor riesgo de TEV, comparado con los de tercera generación, sin embargo hay que tener presente las limitaciones de los estudios y que el riesgo en general de todos los AOC es bajo (el riesgo de TEV en usuarias de AOC es menor que la incidencia de TEV durante el embarazo y posparto).
- Los anticonceptivos de solo progestágeno no están asociados a un aumento del riesgo para TEV, siendo, por lo tanto, indicados en pacientes con alto riesgo para TEV o con historial personal de TEV.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS: DIABETES, PATOLOGÍA TIROIDEA, HIPERPROLACTINEMIA Y OTRAS ENDOCRINOPATÍAS

Diabetes

La mujer en edad reproductiva puede relacionarse con la diabetes bien sea que la paciente presente diabetes tipo 1 (DT1) o tipo 2 (DT2), o que tenga antecedente personal de DG. En cada caso la planificación familiar efectiva y oportuna es vital, ya que en las pacientes diabéticas que se embarazan sin una prepraración preconcepcional, la morbimortalidad

materna y fetal aumentan significativamente; de igual forma un embarazo sin preparación previa en las mujeres con antecedentes de DG aumenta significativamente el riesgo de recurrencia y desarrollo de DT2.

Si bien la AH es muy eficiente, es menos usada en pacientes con diabetes que sin diabetes. En las pacientes con diabetes la elección de AH es pautada por la presencia o no de complicaciones macrovasculares, la edad de la paciente, existencia o no de hábito tabáquico. En DT1 los AOC de bajas dosis, así como los implantes de LNG pueden utilizarse sin impacto clínico significativo sobre el control metabólico e incluso con buen perfil sobre los parámetros lipídicos, en especial si la paciente practica ejercicio de forma regular; no así el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) el cual no se recomienda en estos casos por su efecto desfavorable sobre el perfil lipídico y la masa ósea. Este último factor es de especial importancia si se trata de pacientes adolescentes. Si existen complicaciones macro y/o microvasculares la OMS desaconseja el uso de EE a bajas dosis y progestágenos orales solos, pese a que no hay estudios que hayan demostrado efectos deletéreos en estas comorbilidades.

En las pacientes con DT2 menores de 35 años de edad, no complicadas, no fumadoras, sin obesidad ni hipertensión arterial, puede usarse AOC con gestágenos de bajo efecto androgénico, con efecto antiandrogénico o antimineralocorticoide. Estos no tienen influencia significativa sobre el control metabólico y lipídico, la presión arterial y el peso corporal. En mujeres mayores de 35 años sin evidencia de complicaciones, una opción segura son los anticonceptivos de progestágeno solo; mientras que en las que presentan complicaciones macrovasculares severas es preferible usar métodos no hormonales.

En las mujeres durante el período de lactancia se prefiere el uso de anticonceptivos de progestágeno solo. En aquellas con antecedentes de DG esa elección no implica riesgo mientras no supere los 4 meses de uso, ya que, en estas pacientes, entre los 4 a 8 meses de uso triplica y por más de 8 meses quintuplica el riesgo de desarrollo de DT2; esto excluye el uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), el cual no tiene efecto sobre el metabolismo de la glucosa. Luego de suspender la lactancia, estas pacientes pueden usar AOC sin que implique mayor riesgo metabólico a futuro.

Obesidad

Las mujeres adultas obesas es muy probable que estén sexualmente activas, como sus iguales no obesas, pero es menos probable que usen métodos de anticoncepción efectivos. A su vez, estas pacientes presentan 3 veces más riesgos de abortos espontáneos, así como de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia. Por su parte la relación entre obesidad y anticoncepción, no ha sido estudiada extensamente planteándose que la variación en la distribución y metabolismo de los esteroides sexuales puedan afectar su actividad anticonceptiva en pacientes con más de 130 % del peso corporal ideal. En general la AH no tiene efectos adversos directos sobre el peso y provee efectos beneficiosos en estas pacientes más allá incluso de la anticoncepción, y se acepta que en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2 pueden usarse AH haciendo un seguimiento más cuidadoso en los factores de riesgo propios de cada caso. La efectividad de los AOC puede estar alterada en mujeres poscirugía bariátrica debido a malabsorción gastrointestinal, en cuyo caso la anticoncepción hormonal no oral constituye una buena alternativa.

Osteoporosis

Es conocido el efecto que tienen los esteroides sexuales sobre el remodelado óseo. Los estrógenos inhiben la resorción ósea mientras que los progestágenos a altas dosis inhiben el eje gonadal resultando en hipogonadismo y aumento de la resorción. A bajas dosis estimulan directamente los osteoblastos y favorecen la formación de masa ósea.

Los AOC varían en su efecto sobre la masa ósea según la edad de la usuaria. En adolescentes, por lo general, se evidencia una baja densidad mineral ósea relacionada con el tiempo de uso, y dosis de

EE, mientras que no hay impacto sobre la densidad mineral si se trata de usuarias que inician su uso en la posadolescencia.

Las píldoras de solo progestágeno y los implantes de LNG han mostrado diminución de los marcadores de resorción ósea; por su parte el AMPD se une al receptor de glucocorticoides, además de inhibir el eje gonadal y producir hipogonadismo secundario, dos vías que han demostrado favorecer la resorción ósea de forma similar que en el estado posmenopáusico, con la consecuente disminución de masa ósea. Este efecto es reversible luego de suspender su uso,entre 6 meses a 2 años. Esto no ha demostrado influir de forma significativa sobre el riesgo de fractura en la adulta mayor.

Tiroidopatias

Los AH favorecen al aumento de la producción de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), trayendo como consecuencia el aumento de los niveles de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) total. Gracias al uso generalizado de mediciones de T3 libre, T4 libre y TSH (hormona estimulante de la tiroides) ultrasensible en la rutina de las tiroidopatías, el uso de anticoncepción es segura y efectiva en estas pacientes y no es un inconveniente para el control adecuado de la función tiroidea.

Prolactinomas

En pacientes con microprolactinomas el uso de AOC no afecta el tamaño de la lesión, y por tanto pueden ser usados. En aquellas con macroprolactinoma debe evaluarse de forma individual el uso de AOC y de así decidirse, debe monitorearse estrechamente los niveles de prolactina antes del inicio y cada 3 meses, así como realizar una resonancia magnética nuclear sellar para evaluar el tamaño del adenoma durante el uso.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Cefalea

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; se caracteriza por un dolor de tipo opresivo, ubicado a nivel de las regiones temporales y occipitales por contractura de los paquetes musculares pericraneales. No se acompaña de trastornos visuales ni náuseas o vómitos y, generalmente, se observa en pacientes con situaciones de ansiedad o depresión.

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.

La migraña, por el contrario, es un tipo de cefalea en la cual su sustrato fisiopatológico radica en un proceso inflamatorio (sin daño estructural) de los vasos sanguíneos intracerebrales, inervados a su vez por ramas del trigémino. Al haber vasodilatación acompañando al proceso inflamatorio, se activan las ramas del trigémino produciendo dolor (teoría trigémino vascular). Si previo a la vasodilatación hay vasoconstricción, se producirá el aura antes de la cefalea, que no es más que un signo de focalización neurológica por isquemia del área irrigada por el territorio vascular afectado.

Las auras pueden ser de varios tipos: visuales (escotomas y hemianopsias), motoras, sensitivas, alteraciones del lenguaje, entre otras; generalmente, duran menos de 30 minutos y desencadenan, al haber la vasodilatación subsiguiente, las crisis de dolor que,

como en cualquier tipo de migraña, sea con o sin aura, se caracteriza por ser hemicraneanas alternantes, pulsátiles, acompañadas de náuseas, vómitos o fotofobia. Los desencadenantes pueden ser, entre otros, alimentos o bebidas, ayunos prolongados o exposición al sol. Puede haber aura sin migraña lo que se ha denominado migraña oftálmica, porque se caracteriza por la presencia de síntomas visuales como escotomas o hemianopsias no acompañados ni seguidos de dolor de cabeza.

La migraña es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, especialmente durante la edad reproductiva. La influencia estrogénica en el desarrollo de las mismas es primordial, ya que los estrógenos aumentan la excitabilidad neuronal y la vasodilatación a nivel del sistema nervioso central lo cual aumenta la propensión a la migraña.

El efecto directo de los AH en la evolución de la migraña es impredecible: pueden aumentar, disminuir o iniciar una crisis de migraña o hacer aparecer fenómenos de aura. La migraña, especialmente con aura, por el hecho de producir isquemia cerebral transitoria, es un factor de riesgo para trombosis cerebral, sobre todo, en mujeres que tengan otros factores de riesgo tales como: hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, trombofilias, tratamiento con triptanos, más de 12 ataques al año o en las que exista historia familiar de migraña. El riesgo relativo de ACV en pacientes con migraña sin aura es de 1,8; en migraña con aura es 2,27 y en pacientes con migraña (con y sin aura) que toman ACO es mayor de 7. La AH, dependiendo de la dosis de estrógeno (mayor dosis, más riesgo) y del tipo de progestágenos de la combinación, son un factor de riesgo para trombosis cerebral, sin embargo, el uso de progestágeno solo no se ha asociado con este riesgo.

En vista de que tanto la migraña como los esteroides sexuales son factores de riesgo independientes para ACV, se recomienda definitivamente no utilizar AH combinados en pacientes con migraña con aura. En mujeres con migraña sin aura pueden utilizarse AOC de baja dosis, en menores de 35 años de edad si no presentan otros factores de riesgo. El uso de anticonceptivos con progestágenos solos (orales, inyectables o en la forma SIU-LNG) pudiera ser una alternativa en estas pacientes con migraña, con o sin aura. Cualquier tipo de AH en pacientes con migraña debe ser monitorizado, por lo que el aumento del número de crisis de migraña o el desarrollo de migraña con aura después de iniciar el anticonceptivo, hace necesaria la interrupción del mismo y la consideración de un método no hormonal. En mujeres mayores de 35 años de edad, se debe individualizar el tratamiento de AH, dependiendo nuevamente de sus factores de riesgo.

La cefalea por supresión estrogénica puede mejorar con el uso de AH, pues evita la fluctuación estrogénica que desencadena la cefalea; también ha resultado útil el uso de estrógenos.

La cefalea inducida por hormonas exógenas es poco frecuente y, en general, está relacionada con la supresión hormonal, por lo que mejora con la extensión de los días de tratamiento hormonal.

La cefalea en racimos es rara en mujeres, por lo que hasta ahora no hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de AH en estas pacientes.

En conclusión, en pacientes con cefalea solo está contraindicado el uso de AH combinados en pacientes con migraña con aura y en pacientes con migraña sin aura con otros factores de riesgo cardiovascular o mayores de 35 años. El uso de anticonceptivos con progestágenos solos es seguro en pacientes con migraña.

Epilepsia

Se define como la presencia de más de una crisis de origen cerebral de carácter paroxístico, producto de un fenómeno de hipersincronía a nivel neuronal, que produce manifestaciones ictales, que pueden ser focales, generalizadas o presentarse como ausencias y con corroboración de alteraciones a nivel del electroencefalograma (EEG).

No hay ninguna evidencia de que el uso de AH incremente las crisis en pacientes epilépticas, por tanto, esta enfermedad no representa una contraindicación para su uso, e inclusive pudiera ser útil en la epilepsia catamenial (menstrual). Sin

embargo, debe tomarse en cuenta que algunos de los antiepilépticos son inductores del metabolismo hepático (sistema CYP 3A4), por lo que producen un descenso de la efectividad de los AH, así que se recomienda usar aquellos de mayor potencia estrogénica (dosis de EE de 50 μg) y progestagénica (equivalente a 0,150 mg de LNG). No se recomienda el uso de anticonceptivos orales de solo progestágenos, ya que la dosis de progestágenos es muy baja y el uso concomitante de anticonvulsivantes inductores de metabolismo hepático disminuye su efectividad.

Entre los antiepilépticos que incrementan la actividad enzimática y, por ende, disminuyen el efecto anticonceptivo están: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, felbamato y topiramato. Entre los que no tienen inducción enzimática y por tanto no disminuyen la efectividad de los AH, están: ácido valproico, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, vigabatrina, zonisamida, benzodiacepinas, etosuximida, pregabalina y gabapentina. Los niveles séricos de lamotrigina pueden disminuir de forma significativa en pacientes que usan AH porque aumenta su metabolismo hepático, por lo que es necesario ajustar los niveles séricos o administrar conjuntamente ácido valproico, para evitar empeoramiento de la epilepsia en estas pacientes. Con respecto al uso de AH no orales en pacientes con tratamiento inductor de las enzimas hepáticas, no se recomienda el uso de implantes subdérmicos de LNG o etonorgestrel, porque se han reportado fallas; sucedería lo mismo con los parches combinados por la baja dosis de progestágeno y con los anillos vaginales. El uso de AMPD pareciera ser una buena opción en estas pacientes, ya que no se ve afectada por la inducción del metabolismo hepático de los antiepilépticos y tiene efecto anticonvulsivante. Otra opción es el SIU-LNG, debido a que su efecto anticonceptivo es a nivel local. Con respecto a la anticoncepción de emergencia, se recomienda duplicar la dosis para garantizar la efectividad del método. El uso de carbamazepina, fenitoína, primidona y ácido valproico se asocia con disminución de la densidad mineral ósea, por lo que es necesario dar suplementos de vitamina D y tener precaución con el uso concomitante de AMPD.

En conclusión: no hay contraindicación para el uso de AH en pacientes epilépticas y se debe utilizar AH oral de dosis alta, AMPD o el SIU-LNG, solo en aquellas pacientes con tratamiento anticonvulsivante inductor de las enzimas hepáticas.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es la más frecuente de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) y aparece con mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva. Existen datos clínicos y experimentales que sugieren un efecto protector de los estrógenos en el desarrollo y progresión de esta enfermedad. Sin embargo, esto no ha sido demostrado. No hay ninguna contraindicación en el uso de AH en estas pacientes, e inclusive pudiera retardar el inicio de la enfermedad.

Otras enfermedades neurológicas

Enfermedades tales como polineuropatías agudas y crónicas, miastenia gravis, alteraciones neuropsiquiátricas y otras no contraindican el uso de AH. Las consideraciones sobre interacciones medicamentosas son las mismas que en las pacientes epilépticas si la medicación es un inductor de las enzimas hepáticas.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y GASTROINTESTINALES

Tumores hepáticos

Los adenomas hepatocelulares son lesiones benignas, poco frecuentes, que se ven más en mujeres jóvenes con historia de uso de anticonceptivos orales (AO). Usualmente son solitarios, pero se han reportado lesiones múltiples, particularmente en pacientes con enfermedades de depósito de glucógeno y en adenomatosis hepática. Debido al riesgo de hemorragia y de transformación maligna,

deben ser identificados y tratados con prontitud. Son frecuentemente asintomáticos, pueden presentarse con dolor en hipocondrio derecho o súbitamente con hemoperitoneo. Estos tumores son usualmente bien circunscritos y no lobulados, una vez resecados muestran con frecuencia áreas de hemorragia e infartos. La incidencia es de 1 a 3 casos por 1 millón de mujeres por año. La mayoría de los adenomas no son diagnosticados con ecosonografía sino con tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). La ultrasonografía Doppler a color puede ayudar en diferenciar el adenoma de hiperplasia nodular focal. El pronóstico del adenoma hepático no se ha establecido.

El criterio terapéutico dependerá del número y tamaño de las lesiones, la sintomatología y el riesgo quirúrgico del paciente.

Aunque existe una posible asociación entre el uso de estrógenos y la incidencia de hemangiomas hepáticos, carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos como los muy raros hemangioendoteliomas epiteloides, esta asociación es aún debatible. La presencia de estos tumores en mujeres durante los años reproductivos aporta una posible relación etiológica con el uso de hormonas reproductivas. Hay controversia en relación con la presencia de receptores de estrógenos en estos tumores y no son exclusivos de las mujeres, también ocurren en hombres y niños.

En un metanálisis de estudios epidemiológicos observacionales para analizar la asociación entre AO y carcinoma hepatocelular de 12 estudios caso-controles con 739 casos y 5 223 controles, la evidencia fue inconclusa para establecer una relación entre anticonceptivos orales y el carcinoma hepatocelular.

Litiasis vesicular

La colelitiasis es la forma más común de enfermedad benigna vesicular. Las hormonas sexuales femeninas están relacionadas causalmente con los cálculos de colesterol los cuales son más frecuentes en mujeres que en hombres. El riesgo de desarrollar colelitiasis aumenta con el uso de hormonas femeninas exógenas y durante el embarazo. Los AO no producen un mayor riesgo de enfermedad calculosa vesicular, aunque recientemente ha habido preocupación de si el uso de drospirenona, progestágeno de cuarta generación, aumenta el riesgo de litiasis vesicular. Por esto se realizó un estudio comparativo de cohorte retrospectivo que incluyó mujeres que usaron AO con EE combinados con progestágenos durante 1997 y 2009. De una cohorte de 2 721 014 mujeres, 27 087 se sometieron a colecistectomía laparoscópica. Los resultados demostraron un pequeño pero significativo aumento de riesgo de enfermedad vesicular asociados a desogestrel, drospirenona y noretindrona comparado con LNG. Debido al bajo efecto estadístico y a sesgos residuales, el estudio observacional concluye que probablemente las diferencias no son clínicamente significativas.

Colestasis

La colestasis intrahepática del embarazo y la colestasis inducida por anticonceptivos son dos formas adquiridas que se observan en mujeres jóvenes por lo demás sanas con una historia médica normal. Ambos síndromes son reversibles rápidamente al descontinuar la carga hormonal, lo cual sugiere que las hormonas sexuales femeninas juegan un papel patogénico en estas formas de colestasis. Las mujeres con colestasis del embarazo y sus familiares tienen una suceptibilidad mayor de desarrollar colestasis intrahepática por AH. Una predisposición genética para ambas colestasis hormonales ha sido investigada por aparición en grupos familiares.

Debido al importante rol de ciertas proteínas en la formación y secreción de la bilirrubina, una disfunción hereditaria y adquirida de estas proteínas puede conducir a síndromes colestásicos severos y a hiperbilirrubinemia conjugada. En estudios de correlación genética en mujeres con colestasis de posible origen hormonal se ha observado la presencia de polimorfismo ABCB11 1331T>C como un factor de suceptibilidad para el desarrollo de colestasis inducida por estrógenos.

Aunque las consecuencias clínicas de estos

hallazgos son aún inciertos, en la actualidad, estos datos proporcionan nuevas ideas acerca del rol genético que pueden determinar diferencias en la función y expresión del transporte canalicular y del desarrollo de colestasis inducida por estrógenos.

Hepatitis y anticonceptivos hormonales

En un análisis de seis estudios extraídos de la base de datos de Pubmed y Cochrane en junio 2008 se revisó la relación de AO en mujeres con hepatitis viral o cirrosis hepática. En 6 estudios de mujeres con hepatitis viral aguda, no hubo diferencias en el tiempo de hospitalización en relación con el uso de AH, y la elevación de transaminasas se normalizó por igual en 4 semanas. El remanente de estudios evaluados fueron pacientes con hepatitis crónica; en las portadoras de hepatitis B los niveles de transaminasas bajaron en 6 meses al igual que mujeres sin recibir AO. En aquellas con hepatitis C ninguna demostró influencia de los anticonceptivos en la progresión o severidad de la fibrosis hepática o de desarrollo de carcinoma hepatocelular. La conclusión del estudio es que los AH no afectan el curso de la hepatitis aguda viral ni de la hepatitis crónica o riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular.

Trasplante hepático, embarazo y anticoncepción

En el año 2008 la expectativa de vida a 1 año pos trasplante hepático por la mayoría de las indicaciones, fue mayor de 85 %, en ese contexto la expectativa para la mayoría de los recipientes de tejido trasplantado es la de obtener una sobrevida a largo plazo y una mejoría significativa de la calidad de vida. Las mujeres jóvenes desean una vida completa y normal incluyendo el deseo de tener hijos y el disfrute de una relación sexual satisfactoria.

La enfermedad hepática relacionada con el embarazo es rara, pero cuando ocurre el cuadro puede ser catastrófico tanto para la madre como al niño. La incidencia de la insuficiencia hepática durante el embarazo es baja y las causas más frecuentes son la esteatosis hepática aguda del embarazo (EHAE), la enfermedad hepática relacionada a eclampsia y el síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo nivel de plaquetas (síndrome HELLP). Estos síndromes ocurren en 1/7 000 a 15 000 embarazos. En el pasado las enfermedades mencionadas eran usualmente fatales, hoy día la mortalidad es de 0 % a 20 %. El desarrollo de insuficiencia hepática es posible y un trasplante de hígado está indicado en caso de una coagulación intravascular diseminada severa, en caso de ruptura hepática o encefalopatía severa. En estos casos de enfermedad aguda hepática durante el embarazo, lo primero es inducir el parto. Una vez que el infante haya sido extraído, no tienen toque hepático y se anticipa un resultado exitoso dependiendo de la edad gestacional. Usualmente la madre no tiene secuelas a largo plazo.

A pesar de los conocimientos médicos importantes acumulados postrasplantes, la salud sexual no ha sido explorada después de trasplantes hepáticos.

Una mujer joven con insuficiencia hepática tiene frecuentemente amenorrea y reducción de la fertilidad, después de trasplantadas más del 90 % recuperan su ciclo menstrual durante el primer año del trasplante y pueden concebir tempranamente.

En estas pacientes trasplantadas existe una clara necesidad de anticoncepción y existen pocos estudios de investigación con las posibles opciones anticonceptivas. Pacientes con trasplantes de hígado tienen más riesgo de infecciones, cáncer, mayor prevalencia de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y mayor potencial para hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas por el requerimiento a largo plazo de terapia inmunosupresiva. Últimamente se ha considerado que los DIU serían la "opción perfecta" para recipientes de trasplantes. Los AO deben ser considerados con cuidado; pueden ser utilizados si la función hepática se mantiene estable después de 6 a 8 meses y sin otras contraindicaciones. El control cuidadoso de pruebas hepáticas es mandatorio. Hay menos experiencia con el uso de parches transdérmicos y con anillo vaginal. Otro método anticonceptivo es el uso de métodos con solo progestágenos los cuales

tienen menos efectos hepáticos adversos y menos interacción con drogas.

El AMPD es altamente efectivo como anticonceptivo pero su perfil de efectos secundarios se asocia con irregularidad menstrual, aumento de peso y pérdida de masa ósea, estas últimas condiciones ya presentes en trasplantadas.

En estudios de adultos trasplantados de hígado y riñón, 24 % y 60 % respectivamente de las mujeres escogieron esterilización quirúrgica como método anticonceptivo.

Enfermedad intestinal inflamatoria

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos enfermedades crónicas con frecuentes recaídas que afectan al tracto gastrointestinal, como son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), cada una con características propias de presentación clínica y particularidades anatomopatológicas diferentes. Ambas enfermedades son más comunes en mujeres y de sintomatología semejante aunque con mayor extensión en el sistema digestivo con EC. En Estados Unidos de América 160 por 100 000 mujeres sufren de CU y 103 por 100 000 mujeres padecen de EC. La etiología es desconocida pero se ha correlacionado con tabaquismo y uso de AO. El efecto trombogénico del tabaco y de los AH sobre la microvasculatura intestinal ha sido implicado como posible etiología de estas enfermedades.

En 2008 se publicó un metanálisis sobre el riesgo etiológico de los anticonceptivos orales y la EII. Se revisaron 36 797 pacientes con la enfermedad que usaron AOC y 39 018 que no los usaron. El RR de EC tomando AOC fue de 1,51 (IC 1,17-1,96), P: 0,002 y 1,46 (IC 1,26-1,70) P: <0,001 ajustado a tabaquismo. El riesgo aumentó con mayor tiempo de exposición a AOC y el riesgo no fue significativo al omitirlos.

Existen múltiples estudios que muestran un aumento importante de riesgo de trombosis en pacientes con EII incluso en mujeres menores de 40 años. La incidencia de trombosis aumenta con la edad, el riesgo de trombosis es de 47,7 casos por 10 000 mujeres-año en edades comprendidas entre 40 y 59 años, y en mujeres mayores de 60 el número de casos es de 201,7 por 10 000 mujeres-año. El riesgo de trombosis es mayor en momentos de episodios agudos.

Aunque la causa de trombosis en estas pacientes es desconocida, existen factores de riesgo evidentes como el proceso inflamatorio por sí mismo, inmovilización prolongada, deshidratación, deficiencias vitamínicas y tratamientos quirúrgicos. El tromboembolismo venoso es también una manifestación extraintestinal de la EII, un desbalance entre factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos predisponen a la trombosis la cual ha sido reportada en varios estudios. Se ha demostrado que pacientes hospitalizados con EII tuvieron una mayor prevalencia de tromboembolismo venoso y un exceso dos veces mayor de mortalidad que en pacientes con EII no hospitalizados.

Los AO se absorben en el intestino delgado y en mujeres con EC que presentan un toque inflamatorio y lesiones intestinales la absorción de los mismos puede estar alterada, no así en pacientes con CU en las que las lesiones están limitadas al colon. Estas enfermedades afectan a personas jóvenes y mujeres en edad reproductiva, por lo cual estas mujeres ameritan anticoncepción efectiva para evitar embarazos no planeados. Por otra parte el tratamiento frecuentemente incluye inmunosupresores como el metotrexate el cual es teratogénico, necesitando anticonceptivos altamente eficaces. Adicionalmente las recaídas inflamatorias en mujeres ocurren durante el embarazo a pesar de haber estado en remisión. Las recaídas durante el embarazo también inducen aborto espontáneo, prematuridad y bajo peso al nacer. Una revisión sistemática del uso de anticonceptivos en mujeres con EII aguda en 2010 concluyó que la evidencia es limitada en relación al uso de anticonceptivos en mujeres con EII; no parecen inducir las recaídas inflamatorias pero se necesitan más estudios controlados en relación a recaídas inflamatorias y del riesgo de trombosis el cual está claramente aumentado durante las recaídas. La información de este reporte fue incorporado al US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, con fines de establecer pautas terapéuticas.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y AUTOINMUNES

Los métodos anticonceptivos, los preparados y las rutas de administración utilizados en pacientes que padecen enfermedades reumáticas no difieren sustancialmente de los usados en mujeres sanas o con otro tipo de patologías. Las indicaciones específicas para su uso son: contraindicación del embarazo por posibilidad de activar o agravar la enfermedad reumática y el riesgo fetal por consumo de fármacos teratógenicos. Las contraindicaciones absolutas para su uso (salvo situaciones especiales que serán tratadas más adelante) son las mismas que aplican para la población general: historia de trombosis, ACV, enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, DM con complicaciones vasculares y fumadoras mayores de 35 años.

Artritis reumatoide

El embarazo se asocia con una remisión de la artritis reumatoide (AR) en aproximadamente el 75 % de los casos. Se han postulado varias teorías al respecto pero está demostrado que los niveles elevados de estrógeno en el embarazo producen un aumento en las citocinas de origen Th2 que se contraponen a las Th1 (que son las involucradas en el daño articular en la AR y en otras manifestaciones sistémicas de esta enfermedad) lo cual se traduce en la mejoría clínica de la enfermedad durante la gestación y la posterior recaída en el puerperio. Sin embargo, a pesar de que varios estudios se pronuncian a favor de una disminución de la actividad de la AR en algunas pacientes, no se ha logrado demostrar fehacientemente el efecto protector atribuido al uso de AOC (ni tampoco de la terapia de reemplazo hormonal) sobre el riesgo de aparición de la AR o sobre la modificación del curso natural de la misma.

La importancia del uso de AH y otros métodos de anticoncepción en las pacientes con AR radica en el hecho de que gran parte de los medicamentos utilizados para su tratamiento están contraindicados durante el embarazo. Es por esa razón que la mujer que se encuentra en edad fértil y padece de AR debe obligatoriamente utilizar algún método de anticoncepción si recibe fármacos del tipo del metotrexate, leflunomida (ambos de clasificación X por el FDA) o la terapia biológica (anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión contra el TNF-alfa, inhibidores de la coestimulación de los linfocitos T, anti-IL6 y anti-CD20, todos disponibles actualmente en el país).

Tanto los estrógenos (bajas dosis) como la progesterona (incluida la llamada anticoncepción de emergencia) se pueden usar libremente en AR. En esta patología el riesgo cardiovascular está aumentado, debido a la ateroesclerosis acelerada que ocurre en la AR, secundaria al daño endotelial mediado por las citocinas inflamatorias. Por esto la utilización de estrógenos para la anticoncepción plantea dudas en relación con la ocurrencia de eventos trombóticos, pero considerando que estamos discutiendo sobre mujeres jóvenes en edad fértil, el riesgo absoluto es relativamente bajo. Según la clasificación de la OMS la AR es categoría 1 de elegibilidad para la anticoncepción hormonal.

Lupus eritematoso sistémico

Contrario a lo que ocurre en la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) en general empeora durante el gestación, con aumento de la actividad lúpica y la severidad en las crisis, con complicaciones importantes que involucran tanto a la madre como al feto, que inclusive pueden tener un desenlace fatal. Lo ideal es que se planifique la concepción cuando la enfermedad está en remisión o por lo menos bien controlada, pero aun así, se trata de un embarazo de alto riesgo.

Las contraindicaciones absolutas para la gestación en LES son: enfermedad muy activa o en crisis aguda, hipertensión arterial severa, cardiopatía, hipertensión pulmonar, afectación neurológica central severa, nefritis lúpica activa, insuficiencia renal,

trombocitopenia severa, antecedentes de trombosis severa y tratamiento citotóxico (especialmente con ciclofosfamida). En estas pacientes es conveniente recurrir a la anticoncepción.

En líneas generales, en pacientes lúpicas con actividad severa de la enfermedad no deben usarse anticonceptivos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos), de igual manera, la paciente con LES que presente títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia o con antecedentes de trombosis arterial (recordemos que alrededor del 30 % de las pacientes con LES pueden tener síndrome antifosfolípidos asociado) debe evitar exposición a estrógenos. Lo ideal es utilizar únicamente anticoncepción hormonal con progestágenos, pero estos tienen el inconveniente de que son menos tolerados por provocar trastornos de sangrado, aunque estos tienden a desaparecer a los meses de iniciada la terapia. Los parches tienen una cantidad mayor de hormona por lo que no se recomienda su uso. Las inyecciones de depósito, los implantes subcutáneos o los SIU-LNG son más convenientes, sin embargo en el caso del AMPD su uso se debe limitar a dos o tres años por el riesgo de provocar osteoporosis, situación que ya está presente en estas pacientes debido al uso de esteroides y a su enfermedad reumática de base. También deben considerarse métodos de barrera e incluso es recomendable integrar a la paciente a una consulta de planificación familiar, donde dependiendo de factores como multiparidad, severidad del LES, entre otros, se puedan abordar otras opciones, incluso la anticoncepción definitiva mediante esterilización.

En cuanto a las pacientes con LES que permanecen en actividad baja de la enfermedad (cambio del SLEDAI < de 3 puntos) o en remisión, aun cuando algunos estudios establecieron poca recurrencia de crisis severas en este tipo de pacientes con la anticoncepción hormonal (incluyendo combinaciones con estrógenos y progestágenos), se recomienda evitar los estrógenos y preferir la anticoncepción hormonal con progestágenos. Se necesitan más estudios respecto a este particular ya que la literatura científica mundial es escasa.

Con respecto a las técnicas de fertilización asistida (hiperestrogénicas), los datos indican que el riesgo real de agudización de la enfermedad es relativamente bajo, pero se debe actuar con mucha precaución.

Tabla 4.6

Selección de AH de acuerdo a presencia de lupus eritematoso sistémico (LES)
Criterios médicos de elegibilidad de AH (2009 OMS)

LES(cambio en índice de actividad SLEDAI < 3)	AOC*	Parche	Anillo	IC	AOP	(AMPD/NET) I	(AMPD/NET) C	Implantes (LNG/ETN)	SIU-LNG
Anticuerpos antifosfolípidos desconocidos o positivos	4	4	4	4	3	3	3	3	3
Trombocitopenia severa	2	2	2	2	2	3	2	2	2
Tratamiento inmunosupresor	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mutaciones trombogénicas conocidas	2	2	2	2	2	2	2	2	2

*Se recomiendan bajas dosis de estrógenos

Otras enfermedades reumáticas

El uso de anticonceptivos orales (específicamente combinación hormonal con estrógenos) está contraindicado en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF).

En otras enfermedades reumáticas existen pocos estudios sobre la materia. Pero puede inferirse que en dermatomiositis o en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) pueden aplicarse los mismos criterios que se usan para LES. En caso de vasculitis lo prudente es no utilizar estrógenos.

En esclerodermia, artritis psoriásica y espondiloartritis no hay contraindicación para el uso de AH.

ANTICONCEPCIÓN Y VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La pandemia global de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha convertido en una carga creciente para la población femenina. Según el último reporte de ONU/SIDA (diciembre 2010) se estima que casi el 50 % (16 millones) de las personas que viven con VIH (33 millones) son mujeres, la gran mayoría están en edad fértil. Alimentando esta epidemia, cada año se infectan 370 000 personas, lo que corresponde a unas 7000 infecciones diarias. De estas, 3 000 infecciones suceden en mujeres menores de 15 años. Por otro lado, cada año unos 500 000 recién nacidos (RN) adquieren la infección durante la gestación a pesar de que estas infecciones se pueden y deberían prevenirse con esquemas de medicación simple disponibles desde hace más de 15 años. Por otro lado, en la medida en que la epidemia de VIH ha evolucionado las relaciones heterosexuales involucran cada vez mayor riesgo de adquisición de este virus.

Anticoncepción hormonal en mujeres con riesgo de adquirir VIH

Considerando que más de 100 millones de mujeres en el mundo utilizan ACO, el efecto potencial que estos tengan en la susceptibilidad para la adquisición del VIH, es de tremenda importancia y ha sido objeto de debate. Por un lado, hay una serie de razones teóricas para pensar que los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) incrementan el riesgo de la adquisición del VIH: en primer lugar se sabe que ellos aumentan las ectopias cervicales, condición bien conocida por su asociación como factor que intensifica la susceptibilidad para la adquisición de diferentes infecciones de transmisión sexual (ITS). Además, se conoce que los AHC aumentan la expresión en la mucosa cervical de los co-receptores del VIH en la superficie de los linfocitos (CCR5) y estimulan la expresión de los genes del VIH-1. En el modelo animal de infección por VIH, con el virus simio de inmunodeficiencia (VIS), la transmisión vaginal de este virus se incrementa durante el uso de implantes liberadores de progestágenos, posiblemente por el adelgazamiento que estos producen en la mucosa vaginal. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios que han tratado de evaluar en la práctica este efecto solo ha podido asociar el uso de AHC como factor de riesgo para adquirir el VIH en trabajadoras sexuales, es decir, en mujeres que de por sí ya tienen otros factores de riesgo (múltiples parejas, úlceras genitales, ectopias cervicales).

Algo muy similar se puede concluir de los estudios que han evaluado el uso de AMPD, los cuales no incrementan el riesgo de infección por VIH, excepto en mujeres con múltiples factores de riesgo. En conclusión, no pareciera que los AHC per se tienen un efecto en el riesgo de la adquisición del VIH, sino la presencia de otros factores de riesgo.

Para concluir, las guías más actualizadas de la OMS para el uso de anticonceptivos en personas en riesgo de adquirir VIH categorizan todos los anticonceptivos combinados (orales, anillos, inyectables) como seguros (categoría 1). En la misma categoría se incluyen los que contiene solo progestágenos (pastillas, implantes de levonorgestrel e inyecciones de acetato de medroxiprogesterona y enantato de nortisterona). Un resumen de esto se presenta en la Tabla 4.7

Por último, es muy importante tener en cuenta

el riesgo que asumen mujeres que solo utilizan métodos hormonales de exponerse a infecciones de transmisión sexual, entre ellas el VIH. Por esto es fundamental que los proveedores de salud recomienden enfáticamente el uso de métodos dobles (hormonales más métodos de barrera) en todas las personas con un riesgo significativo de exposición a ITS. Está demostrado que los condones masculinos son altamente efectivos para evitar la adquisición de ITS/VIH cuando se utilizan de manera correcta y consistente.

Es importante resaltar que para la fecha en que se escribe esta revisión se ha publicado el primer estudio grande comparativo entre parejas serodiscordantes (mujeres VIH negativas con parejas estables VIH positivas) el cual encontró que las mujeres usuarias de AHC inyectables tenían un riesgo aumentado (2 veces mayor) de adquirir la infección por VIH. Razón por la cual, como se comenta más adelante y en armonía con lo mencionado en el párrafo anterior, la OMS insiste en promocionar el uso de doble método en mujeres con mayor riesgo.

Anticoncepción en mujeres viviendo con VIH/SIDA

Gracias al advenimiento de la terapia antirretroviral eficaz las mujeres que viven con VIH han pasado a tener muy buena calidad de vida y a sobrevivir muchos años después del diagnóstico de la infección. Por otro lado, un gran número de niñas nacidas con VIH llegan a la adolescencia, siendo cada vez mayor el número de ellas que pasan a ser sexualmente activas y la tasa de embarazo entre estas jóvenes es la misma que la de sus congéneres no infectadas. De aquí que la anticoncepción en jóvenes y mujeres viviendo con el virus sea de fundamental importancia. Deben revisarse dos aspectos, la eficacia y la seguridad de los métodos. La primera consideración para este grupo es el efecto que puedan tener los AHC en la progresión de la infección, medidas en función de los contajes de linfocitos CD4, la carga viral y la sobrevida. Afortunadamente, aunque hubo algunos resultados preocupantes en los primeros estudios, la mayoría de los datos ha descartado que exista un efecto deletéreo causado por la AH ya sea los combinados o los que contienen solo progestágenos.

En relación con la seguridad de los métodos la principal preocupación es si los AHC podrían aumentar la excreción del VIH en mujeres ya infectadas y favorecer que ellas transmitan el virus a sus parejas negativas. Recientemente, octubre 2011, se publicó el primer estudio prospectivo de gran tamaño en parejas serodiscordantes (solo uno de los miembros de la pareja estaba infectado con VIH) el cual concluyó que la anticoncepción hormonal, tanto oral como inyectable, aumentan dos veces el riesgo de transmisión de la infección por VIH (presuntamente y como demostraron en un subgrupo porque las concentraciones del virus estaban aumentadas en las secreciones endocervicales de las mujeres usuarias de los AHC). De allí que el 16 de febrero de 2012 la OMS realizó una consulta de expertos que recomendó a las mujeres que viven con VIH o que tienen alto riesgo de adquirir la infección que continúen usando los AH siempre y cuando utilicen simultáneamente condones para prevenir la adquisición o transmisión del VIH.

Tabla 4.7

Selección de AH de acuerdo con la transmisibilidad de VIH
Criterios médicos de elegibilidad de AH (2009 OMS)

	AOC	Parche	Anillo	IC	AOP	(AMPD/NET) I	(AMPD/NET) C	Implantes (LNG/ETN)	SIU-LNG
Efecto en la transmisibilidad del VIH	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Interacciones farmacológicas entre antirretrovirales y ACO

La terapia antirretroviral altamente efectiva está indicada en personas que viven con VIH y que tienen contajes de linfocitos CD4 iguales o menores a 350 cel/mm^3 y/o en aquellas que tienen o han padecido alguna enfermedad/infección marcadora de SIDA. Esta terapia involucra el uso simultáneo de un mínimo de tres medicamentos antirretrovirales los cuales se indican en combinaciones de grupo y deben ser tomados diariamente y de por vida (una

Tabla 4.8

Interacciones farmacológicas entre antirretrovirales y ACO

DROGA	TIPO DE INTERACCIÓN	SIGNIFICANCIA CLÍNICA
	INHIBIDORES DE PROTEASA	
Ritonavir	El ritonavir tiene efectos mixtos como inhibidor e inductor de diferentes enzimas del sistema citocromo P-450 y es inductor de la glucoronización.	El efecto neto es una reducción marcada en los niveles de EE (de un 40 %). Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales (1)
Atazanavir	Inhibidor enzimático de la CYP3A4	Incrementos leves a moderados del EE y del NET. No se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales
Atazanavir combinado con Ritonavir	El atazanavir es un inhibidor de la CYP3A4, pero cuando se administra con ritonavir el efecto inductor de la glucuronización del ritonavir puede predominar	El efecto neto es una reducción leve en los niveles de EE y NET. Se recomienda el uso de ACO que contengan al menos 30 μg de EE.
Todos los otros IP (Saquinavir, Darunavir, Nelfinavir, Fosamprenavir y Lopinavir) combinados con Ritonavir	El efecto del ritonavir puede predominar	Los niveles de EE pueden reducirse significativamente. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales (1)
	INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA	
Efavirenz	Inductor enzimático	No reduce los niveles de EE, pero sí los metabolitos de norgestimato (norelgestromin y LNG) por lo que se han presentado algunos embarazos. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos y/o adicionales (1). No reduce los niveles de AMPD.
Nevirapina	Inductor enzimático	Reduce de forma moderada los niveles de EE y en menor medida los de NeT

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EE: etinilestradiol; NeT: enantato de noretisterona; LNG: levonorgestrel,

(1) Los métodos anticonceptivos que no se ven afectados por los inductores enzimáticos incluyen los inyectables de progesterona y los dispositivos intrauterinos (tanto los de cobre como los que contienen levonorgestrel)

vez iniciados). Los 3 grupos básicos de la terapia antirretroviral son los nucléosidos inhibidores de la transcriptasa reversa, los no-nucléosidos inhibidores de la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa. En general, se considera que los antirretrovirales están incluidos en el grupo de las drogas que alteran significativamente los niveles de las hormonas anticonceptivas. Sin embargo esta generalización tiene algunas excepciones. El efecto específico de estas interacciones se presenta en la Tabla 4.8.

Anticonceptivos intrauterinos en mujeres viviendo con VIH

La OMS considera el uso de dispositivos intrauterinos, ya sea los de cobre o los de LNG, en mujeres infectadas con VIH es categoría 3, es decir, no recomienda utilizarlos. Esta recomendación se basa en una serie de supuestos teóricos, válidos especialmente en mujeres en fase SIDA, es decir, en estado de inmunosupresión. Por un lado se cree que la eficacia anticonceptiva de estos métodos podría estar disminuida considerando que la respuesta anti-inflamatoria intrauterina debe estar afectada (esto es una extrapolación de lo que sucede en mujeres con terapia inmunosupresora por trasplante de órganos sólidos). Además, se presume que haya un riesgo mayor de transmisión del VIH y otras ITS, relacionada con el aumento del volumen y la duración de las menstruaciones, la inflamación genital que provoca el DIU y sus hilos y el microtrauma del pene con estos. Este riesgo ha sido demostrado en algunos estudios pequeños.

Otro temor es el relacionado con el riesgo aumentado que tienen las portadoras de DIU de padecer una enfermedad inflamatoria pélvica. Este riesgo es mayor en los siguientes 20 días de la colocación del dispositivo y aunque en mujeres seronegativas no está indicada la terapia antimicrobiana profiláctica, los ingleses la utilizan de rutina si no tienen un método diagnóstico rápido que permita descartar infección por *Chlamydia trachomatis*. A pesar de todas estas consideraciones es importante recordar que la categoría 3 deja un margen para evaluar clínica e individualmente el caso y considerar que eventualmente puede utilizarse un DIU, especialmente los que contienen LNG, en mujeres seropositivas monógamas, en las que no haya historia de otras ITS, especialmente HSV-2, ni historia de EIP y el contaje de linfocitos CD4 sea superior a 200 cel/mm^3.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso S, Clark CJ. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: A review of the epidemiologic evidence. J Neurol Sci. 2009;286:73-75.

Aznar J, Vayá A, Estellés A, Mira Y, Seguí R, Villa P,et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. Haematologica. 2000;85:1271–6.

Baeten JM, Lavreys L, Overbaugh J. The influence of hormonal contraceptive use on HIV-1 transmission and disease progression. Clin Infect Dis. 2007a;45:360-369.

Bastos Brito M, Nobre F, Sales Vieira C. Contracepción hormonal y sistema cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2011;96(4):e81-e89.

Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. Curr Opin Hematol. 2007;14:488–93.

Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thrombosis Research. 2012;129:e257–e262.

Bonny A, Secic M, Cromer B. Relationship between Weight and Bone Mineral Density in Adolescents on Hormonal Contraception. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011:24:35-38.

Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena® concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. J Fam Plan Reprod Health Care. 2002;28(2):78-80.

Brown JM, Wald A, Hubbard A, Rungruengthnakit K, Chipato T, Rugpao S, et al. Incident and prevalent herpes simplex virus type 2 infection increases risk of HIV acquisition among women in Uganda and Zimbabwe. AIDS. 2007;21:1515-1523.

Calvo-Alen J, Mata C, Aurrecoechea M. Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin. 2010;6:264-267.

Camacho E, Lunt M, Farragher T, Verstappen M, Bunn D, Symmons D. The relationship between oral contraceptive use and functional outcome in women with recent-onset inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. Arthritis Rheum. 2011;63:2183-91.

Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Maricobich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiviness of highly active antiretroviral therapay in reducing heterosexual transmission of HIV. J Acquir Immune Def Syndr. 2005;40:96-101.

Cates W. Review of non-hormonal contraception (condoms, intrauterine devices, nonoxynol-9 and combos) on HIV acquisition. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38:S8-S10.

Christin-Maite S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal remplacement therapy. Ann Endocrinol (Paris). 2007;68(2-

3):106-12.

Cirillo OJ, Wallace RR, Rodabough RJ, Greenlard P, La Cruz AZ, Limacher MC, et al. Effects of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA. 2005;293(3):330-339.

Clowse M. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. Best Practice & Research Clinic Rheumat. 2010;24:373–385.

Cochrane RA, Gebbie AE, Loudon JC. Contraception in obese older women. Maturitas. 2012;71(3):240-247.

Codner E, Soto N, Merino PM. Review of puberty, contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2012;13(1):108-123.

Cornish J, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A metanalysis. Am J Gastroenterol. 2008;103:2394-2400.

Cravioto M, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc A, Sánchez-Guerrero J. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Care & Research. 2011;63:1654-1663.

Culwell K, Curtis K, Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus. A systematic review. Obstet Gynecol. 2009;114:341-353.

Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex hormones related events in migraine females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. Cephalalgia 1995;15:140-144.

Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigranous headaches: a systematic review. Contraception. 2006;73:189-194.

De Vincenzi I. For the European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. A longitudinal study of human immunodeficiency virus by heterosexual partners. N Engl J Med. 1994;331(6):341-6.

Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R, et al. Viral extraction in cervicovaginal secretions of HIV-1 infected women receiving antiretroviral therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:91-96.

Dhiman RK, Chawla YK. Is there a link between estrogen therapy and gallbladder disease? Expert Opin Drug Saf. 2006;5(1):117-129.

Dinger JC, Heinemann LAJ, Khul-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): 344-354.

Dorea DD, Normana H, Loughlina J, Seegera JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. Contraception. 2010;81:408-413.

Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetics interactions, contraceptive options, and management. Int Rev Neurobiol. 2008;83:113-134.

Edlow AG, Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: a review of the evidence. Rev Obstet Gynecol. 2010;3(2):55-65.

Elkim R, Abulafia O, Sherer DM. Estrogen, progesterone and the gastrointestinal tract. J Reprod Med. 2000;45(10):781-788.

Etminan M, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Oral contraceptives and the risk of gall bladder disease: a comparative safety study.CHAJ. 2011;183(8):899-904.

Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330:63-66.

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Combined Hormonal contraception. Clinical Effectiveness Unit. October 2011. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf.

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Progestogen-only Injectable Contraception. Clinical Effectiveness Unit. November 2008 (updated June2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf.

Farr S, Folger S, Paulen M, Curtis K. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. Contraception 2010;82:64–71.

Fernández M, Pizzi R, Bajares M. Anticonceptivos orales y factores de riesgo cardiovascular en enfermedad CV en la mujer 2011

Gaffield ME, Culwell KR, Lee R. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception. 2011;83:16-29.

Gai L, Zhang J, Zhang H, Gai P, Zhou L, Liu Y. The effect of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) on bone mineral density (BMD) and evaluating changes in BMD after discontinuation of DMPA in Chinese women of reproductive age. Contraception. 2011;83:218-222.

Galvin S, Cohen M. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. Nat Rev Microbiol. 2004;2:33-42.

Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):235-242.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow Up (HERS II). JAMA. 2002;288:49-57.

Gronichn 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- E1325.

Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. Neurology. 1999;53(Suppl 1):S38-S40.

Gupta K, Klasse P. How do viral and host factors modulate the sexual transmission of HIV? Can transmission be blocked? Plos Medi. 2006;2:181-185.

Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquía M, Saxena PR, VanDenBrink AM. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. Pharmacol Ther. 2007;113:321-340.

Harris M, Kaneshiro B. An evidenced-based approach to hormonal contraception and headaches. Contraception. 2009;80:417-421.

Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2012;12: 19-26. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2012;12(2):98.

Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection

in women. Human Reprod Update. 2009;15:165-176.

Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-realising intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-women–effects on bleeding patterns, ovarian function and genital sheeding of HIV. Hum Reprod. 2006;21:2857-2861.

Heneghan MA, Selzner H, Yoshida EH, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. J Hepatology. 2008;49:507-509.

Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2000;55:848-853.

Hernandez-Avila M, Liang M, Willett W, Stampfer M, Colditz G, Rosner B, et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1990;33:947-953.

Herrmann M, Seibel M. The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health. Clinical Endocrinology. 2010;72:571-583.

Holmqvist P, Hammar M, Landtblom A, Brynhildsen J. Age of onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. Fertil Steril. 2010;94:2835-2837.

International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd Edition, 2004. http://ihs-classification.org/_downloads/mixed/WatermarkedShortForm%20ICHD-II.pdf

Isley M, Kaunitz A. Update on hormonal contraception and bone density. Rev Endocr Metab Disord. 2011;12:93-106.

Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ. 2011;340:d2151.

Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception. 2006;73:566-70.

Juanola X, Rodríguez V, de la Fuente de Dios D. Drugs employed during pregnancy and contraceptive methods in rheumatic disease. New evidence. Reumatol Clin. 2010;6:43-48.

Kapiga SH, Lyamuya EF, Lwihula GK, Hunter DJ. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar es Salaam, Tanzania. AIDS. 1998;12:75-88.

Kapp N, Tilley B, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis and cirrhosis of the liver: a systematic review. Contraception. 2009;80(4):381-386.

Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, Jagirdar J, Paspulati RM, Prasad SR. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. Radiographics. 2011;31(6):1529-1543.

Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study. Stroke. 2002;33:1202-1208.

Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. Diabetes & Metabolism. 2010;36:566-574.

King J. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraception. J Midwifery Womens Health. 2011;56:628-635.

Kluft C, Lansin KM. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. Thromb Haemost. 1997;78:315-326.

Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. BMJ. 1996;312(7023):83-88.

Lidegaard O, Hougaard L, Wessel C, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011;343:d6423.

Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. Contraception. 2002;65:197-205.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraceptionand risk of venous thromboembolism: National follow-up study. BMJ. 2009;339:b2890.

Lidegaard O, Nielson L, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 2012;344:e2990.

Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41:638-645.

Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Sarag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2007;47(4):506-13.

Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4944.

Manzoli L, De Vito C, Arzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. 2012;35(3):191-205.

Martin HL Jr, Niange PM, Richardson BA, Lavreys L, Mandaliya K, Jackson DJ, et al. Hormonal contraception, sexually transmitted diseases, and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. JID. 1998;178:1053-1059.

Martine E, Ghoumari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. Maturitas. 2011;68:47-51.

Martinelli I. Thromboembolism in women. Semin Thromb Hemost. 2006;32:709-715.

Marx PA, Spira AI, Gettie A, Dailey PJ, Veazey RS, Lackner AA, et al. Progesterone implants enhance SIV vaginal transmission and early virus load. Nat Med. 1996;10:1084-1089.

Meier C, Brauchli YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of Depot Medroxyprogesterone Acetate and Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4909-4916.

Meier Y, Zodam T, Lang C, Zimmermann R, Kullak-Ubick GA, Meier PJ, et al. Increased susceptibility fot intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptives induced cholestasis carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile export pump. World J Gastroenterol. 2000;14(1):38-45.

Mitcheell HS, Stephens E. Contraception choices for HIV positive women. Sex Trans Infect. 2004;80:167-173.

Mosca L, Benjamin E, Berra K, Bezanson J, Dolor R, Lloyd-Jones D, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A

Guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123;1243-1262

Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011;83:223-228.

Nguyen G, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008; 103:2272-80.

Padda HS, Sanchez M, Aktitar AJ. Drug induced Cholestasis. Hepatology. 2011;55(4):1377-1387.

Padia NS, Shiboski SC, Vittinghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. Am J Epidemiol. 1997;146:350-357.

Pannwitz H, Bemdt H, Numberg D. Prevalence of colelithiasis in relation to use of hormonal contraception. Gastroenterol J. 1990;50(2):78-81

Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ. 2011; 342: d2139.

Perron-Burdick M, Schreiber C, Gupta P. Ophthalmic migraines and combined hormonal contraceptives. Contraception. 2011;84:442-444.

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptive s in women with systemic lupus erythematosus (SELENA). N Engl J Med. 2005;353:2550-55.

Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. Biol Reprod. 2005;73:1253-1263.

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Chuanjun L, Wabwire-Mangen F, et al., for the Rakai Project Study Group. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med. 2000;342:921-929.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. J Clin Epidemiol.1991;44:1147-1157.

Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. Epilepsy Res. 2009;85:1-30.

Reid R. SOGC Clinical Practice Guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: An update. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(12):1192-1204.

Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Adams R, Berry J, Brown T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2011;123;e18-e209

Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. Seizure. 2008;17:141-144.

Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus (CO-SELENA). N Eng J Med. 2005;353:2539-2549.

Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

Shashideep S, Shilpa J, Montish S, Ram Babu P, Ramjana G, Anit A, et al. Multifocal Epiteloid Hemangioblastoma of liver after long-term contraceptive use—A case report and discussion and management of difficulties encountered. J Gastroeintest Care. 2009; 40:59-63.

Shattock R, Moore J. Inhibiting sexual transmission of HIV infection. Nat Rev Microbiol. 2003;1:25-34.

Shawe J, Lawrenson R. Hormonal Contraception in Women with Diabetes Mellitus. Treat Endocrinol. 2003;2(5):321-330.

Shawea J, Mulnierb H, Nicholls P, Lawrensond R. Use of hormonal contraceptive methods by women with diabetes. Prim Care Diabetes. 2008;2:195–199.

Shufelt CL, Bairey Merz CN.Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(3):221-231

Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11:131-138.

Simon V, Ho D, Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. Lancet. 2006;358:489-504.

Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2010;1205:240-4.

Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an up-dated meta-analysis. Am J Med. 2010;123:612-624.

Stewart WF, Schechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: A review of population based dating study. Neurology. 1994;44(Suppl. 4):S17-23.

Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:144.e1-144e8.

Thorneycroft I, Klein P, Simon J. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. Epilepsy & Behavior. 2006;9:31-39.

Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, Kadir RA. Hormonal Influences on Hemostasis in Women. Semin Thromb Hemost. 2011;37:77-86.

Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, Alpérovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case control study of migraine and risk of ischemic stroke in young woman. BMJ. 1995;310:830-833.

Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. Lancet Neurol. 2009;8: 998-1005.

Vaillant-Roussel H, Oucchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruivard M. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012;24(4):235-240.

van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives,effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009;339:b2921.

Van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive

use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. Blood. 2011;118(8):2055-2061.

Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1527-35.

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. 1995;346(8990):1575-1582.

Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJ, Pabinger I et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2004; 2(9):1526-1532.

Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act by stage of HIV-1 infection in Rakai, Uganda. JID. 2005;191:1403-1408.

Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Sys Rev. 2002; Art No.:CD003255.

Wiegratz I, Thaler C. Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? Dtsch Arztebl Int 2011;108(28-29):495-506.

World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and progesterone-only contraceptives and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. Contraception. 1998;57(5):315-324.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2008 update Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2008.

Writing Group for the Women's health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:principal results from the women's health initiative randomized control trial. JAMA. 2002;288:321-333.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:701-712.

Zapata L, Paulen M, Cansino C, Marchhanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. Contraception. 2010;82:72-85.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.77-88.

Capítulo 5

NEOPLASIAS Y ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Dr. Gerardo Hernández Muñoz (Coordinador)
Dr. Humberto Acosta
Dr. Ricardo Blanch
Dra. Tamara Engberts
Dra. Mireya González Blanco
Dr. Ricardo Paredes
Dra. María Fernanda Parilli
Dr. Jorge Sánchez Lander

CONTENIDO

1. Cáncer de mama
2. Cáncer de cuello uterino
3. Cáncer de endometrio
4. Cáncer de ovario
5. Cáncer de colon
6. Otras neoplasias: miomas uterinos, melanoma, tumores cerebrales

CÁNCER DE MAMA

Las investigaciones concernientes a la relación entre anticonceptivos hormonales (AH) y riesgo a cáncer son complicadas debido a la presencia de múltiples factores intercurrentes, como son que la mayoría de los cánceres se desarrollan a mayor edad, con un intervalo prolongado entre la primera o última vez del uso del anticonceptivo y el desarrollo del cáncer, el uso de múltiples formulaciones hormonales durante la vida, otros factores como edad del primer embarazo, número de los mismos, lactancia, etc.

Igualmente la falta de estudios prospectivos, aleatorizados y de largo seguimiento hacen más difícil llegar a conclusiones determinantes.

El objetivo de esta revisión es el de evaluar la literatura actualizada al respecto.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia en los países desarrollados y es la segunda causa de enfermedad y muerte por cáncer en la mujer venezolana.

La edad del primer embarazo a término ha cambiado dramáticamente desde la década de los 70 y en la actualidad los AH son usados por mucho más tiempo antes del primer embarazo de lo que era previamente, y conlleva a un uso más prolongado de los mismos y a una primiparidad tardía. Esto se suma a la reciente clasificación de los anticonceptivos (AC) como agentes carcinogénicos por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

En varios metanálisis, revisiones y en extensos estudios de evidencia acumulada se demuestra que el uso actual o reciente de AH, más que el tiempo de su administración, se relaciona con el desarrollo de cáncer mamario y que este riesgo desaparece luego de 10 años de su suspensión. Esto sugiere el efecto promotor de las hormonas en el desarrollo de lesiones preexistentes. Pero el número es muy bajo. En un trabajo reciente, los carcinomas en usuarias fueron de mejor pronóstico, con mejor diferenciación. En otros estudios realizados en usuarias actuales de AH, no se encontró asociación con riesgo de cáncer de mama. Aunque estos hallazgos son tranquilizadores, pueden constituir una visión sesgada, ya que en el grupo de usuarias no se discriminó tiempo de uso, dosis, esquemas y modalidad, por lo que la

verdadera relación con un aspecto particular del uso de anticonceptivos puede no conocerse. En un estudio de 46 000 pacientes publicado en 2007 no se encontró aumento del riesgo de cáncer en usuarias de AH. En este estudio 75 % de las usuarias ingirió anticonceptivos orales combinados (AOC) conteniendo 50 μg de etinilestradiol (EE) y 63,6 % era menor de 30 años cuando comenzó el uso de AOC. Igualmente los estudios FPA (17 032 pacientes), el *The Nurse´s Health Study (3 383 pacientes) y el Women´s CARE* (4 575 pacientes), no demostraron aumento del riesgo. En este último trabajo, más de 2 500 pacientes comenzaron el uso de AH antes de los 20 años de edad y con nuevas formulaciones, diferentes a las usadas en el metanálisis de Oxford.

El estudio *Women´s Lifestyle and Health*, con 103 027 reclutadas entre 1991 y 1999, demostró un pequeño aumento del riesgo en usuarias de AH actuales y previas —Riesgo relativo (RR) 1,6 y 1,2 respectivamente.

Tipos histológicos

No se han observado diferencias importantes entre el desarrollo de los subtipos ductal y lobulillar con el uso de AH. Tampoco con la positividad de los receptores hormonales o con carcinomas triplenegativos. Aunque en varios trabajos se ha asociado la AH con la aparición de carcinomas ductales *in situ*, estudios caso-control no confirman dicho hallazgo.

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres depende de varios factores: los hormonales, que incrementan el riesgo de cáncer de mama, incluyen situaciones que pueden condicionar altos niveles de hormona que persisten por largo tiempo, tales como, la menarquia precoz, menopausia tardía, primiparidad después de los 30 años de edad, nuliparidad o infertilidad. Además los antecedentes familiares en primer grado con cáncer de mama y con mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2.

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, que usaron AOC antes de 1975, tuvieron un incremento significativo de riesgo para cáncer de mama, probablemente, por las altas dosis. Se encontró poca evidencia para riesgo de cáncer de mama después de 1975. Actualmente existe una gran interrogante si se debe recomendar la AH en pacientes con familiares con cáncer de mama en primer o segundo grado. El análisis de los datos del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC 2001), que agrupó 52 publicaciones y 58 209 pacientes con cáncer de mama y 101 986 sin él, evidenció un aumento del riesgo a desarrollar cáncer de mama en la pacientes con historia familiar de cáncer mamario, pero la AH no afectó este riesgo. En el *Nurse's Health Study*, (1986) tampoco se vio asociación con el antecedente familiar, ni en su reanálisis realizado en 1996.

Las pacientes portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2, deben ser ampliamente tomadas en cuenta para determinar estos u otros genes que puedan modificar los efectos en la historia familiar en las asociaciones de AOC y cáncer de mama. En la mayoría de los estudios publicados con respecto a los portadores de la mutación BRCA y el desarrollo de cáncer de mama, existe un aumento del riesgo de leve a moderado, pero carecen de suficiente poder estadístico. En un estudio de 2002, se observó aumento del riesgo solo en portadoras del gen BRCA1 y menores de 40 años. Se ha demostrado un aumento del riesgo cuando la AH fue usada antes del primer embarazo a término por al menos 4 años. Sin embargo, este riesgo no fue muy diferente al riesgo en pacientes sin historia familiar. Hay que tomar en cuenta que este leve riesgo aumentado al desarrollo del cáncer de mama es compensado por el efecto protector que la AOC tiene en el desarrollo de cáncer de ovario en estas portadoras del gen BRCA.

Ningún estudio ha señalado algún factor predictivo que pueda producir un incremento en el riesgo a desarrollar cáncer de mama en usuarias de AH, excepto el uso prolongado antes del primer embarazo a término, o el uso a temprana edad. En 1996, en un estudio epidemiológico mundial dirigido por el Grupo Colaborativo de Factores Hormonales en Cáncer de Mama, se encontró que mujeres que fueron usuarias actuales de AOC tuvieron un discreto aumento de riesgo en comparación con las no usuarias. Sin

embargo, después de haber suspendido los AOC por 10 años o más, el nivel de riesgo fue similar a la no usuaria.

En un estudio publicado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, examinando el factor de riesgo con respecto a la edad, los resultados indicaron que el riesgo de cáncer de mama fue más significativo para mujeres entre los 20 a los 34 años de edad, con un tiempo de uso de, por lo menos, 6 meses.

En mujeres, mayores de 35 años de edad, y en aquellas que lo suspendieron por largo período de tiempo, el riesgo para cáncer de mama fue menor. El estudio CARE indica que las usuarias de AOC, entre 35 a 64 años de edad, no tuvieron aumento de riesgo para cáncer de mama.

La enfermedad mamaria benigna como los fibroadenomas o la condición fibroquística no se asocian a un aumento del riesgo con la administración de AH, incluso existen trabajos que informan la disminución de su incidencia con el uso y con las nuevas formulaciones de AH. Contrariamente a esto, la AH en pacientes con enfermedad benigna proliferativa como la hiperplasia ductal o lobulillar con atipia se asocia a un incremento en el desarrollo de carcinomas mamarios.

Tipo y dosis de los AH

La fórmula específica de los AH es importante para determinar el riesgo de cáncer de mama, pero los estudios sobre este tema son difíciles de evaluar, porque en las publicaciones no se habla sobre las formulaciones exactas.

El exceso de riesgo de cáncer de mama en usuarias de AH fue debido, en forma primaria, a las preparaciones trifásicas que contenían levonorgestrel (LNG). Sin embargo, desde la introducción en Estados Unidos del implante subdérmico con LNG, no ha sido publicado ningún estudio epidemiológico sobre el riesgo en cáncer de mama. No hay evidencia de un riesgo diferente en usuarias de las nuevas formulaciones, pero esta información es débil.

Conclusión

En la mayoría de los estudios, no existe aumento del riesgo a desarrollar cáncer de mama en usuarias de AH. Cuando ha existido un aumento del riesgo, este ha desaparecido luego de la suspensión de la AH. La administración prolongada de AH a temprana edad, antes del primer embarazo a término, parece ser el factor más importante, ya que las hormonas actúan en un tejido mamario menos diferenciado.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y CÁNCER CERVICAL

Hay varios estudios que reportan que la anticoncepción hormonal, tanto orales como inyectables, producen un incremento del riesgo de cáncer cervical para todos los estadios, particularmente en mujeres positivas para infección por virus de papiloma humano (VPH).

En 2002, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluye, con base en la evaluación de estudios de cáncer invasivo y de lesiones intraepiteliales positivas para VPH, que las mujeres con menos de cinco años de uso de anticoncepción hormonal no tienen un incremento del riesgo, pero que este se hace evidente a partir de los 10 años. Según este análisis, 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. Este riesgo relacionado con la duración de la exposición ha sido reportado por otros estudios.

En junio de 2005, en la reunión de la IARC en Lyon, Francia, con el fin de actualizar la evaluación del potencial carcinogenético de los AH y de la terapia hormonal, que incluyó pruebas clínicas, estudios de cohorte, casos-controles, estudios *in vitro* y en animales, publicados en 2007, se concluyó: que entre usuarias actuales de AH, el riesgo de cáncer se incrementa con la duración del uso, es de 1,1 (95 % CI 1,9-2,4), 1,6 (95 % CI 1,4-1,7) y 2,2 (95 %

CI 1,9-2,4) para usuarias de AOC por menos de 5, 5 a 9 y 10 años, respectivamente. La tendencia es similar en mujeres positivas para VPH y también para carcinoma invasivo, neoplasia intraepitelial (NIC) de alto grado y adenocarcinoma. El riesgo es algo mayor para las lesiones intraepiteliales que para el cáncer invasivo, 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. Esta asociación no se ha observado entre usuarias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD).

La prevalencia de infección por VPH no se incrementa entre las usuarias de AH combinados. Aunque las mujeres que usan AMPD pueden tener un incremento del riesgo de adquirir VPH, ni la infección persistente ni los NIC se incrementan con su uso. Debido a la tendencia del AMPD de producir una apariencia atrófica en el epitelio, es posible que la colposcopia y la histología de lesiones cervicales sean menos pronunciadas en mujeres que la usan. Este es un elemento muy importante para los clínicos al evaluar mujeres que usan métodos anticonceptivos.

La IARC finalmente concluye que hay suficiente evidencia en humanos sobre el potencial carcinogénico de los AOC. Esta conclusión deriva, entre otros aspectos, de la observación de un incremento del riesgo para cáncer cervical.

A pesar de estas evidencias, recientemente se publicó un estudio de cohorte, que incluyó más de 12 000 mujeres, en el 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.

Los reportes inconsistentes de una asociación entre AH y cáncer cervical se deben, al menos en parte, a la relación de ambos factores con la conducta sexual y los hábitos del estilo de vida. La exposición del cuello uterino al VPH está relacionada con los métodos anticonceptivos, pudiendo reducirse el riesgo de infección con el uso del condón. La exposición al VPH está relacionada con el uso de AOC porque las mujeres que los usan son más propensas a no utilizar métodos de barrera, pueden iniciar la actividad sexual más temprano y tener más parejas sexuales. Es así que las usuarias de AH tienen diferentes perfiles de estilo de vida, que pueden incrementar la exposición al VPH y contribuir con el incremento del cáncer cervical. 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 anticoncepción elegida.

Se han señalado múltiples hipótesis para explicar la relación entre anticoncepción hormonal 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 neoplásico. Por otro lado, estrógenos y progestágenos pueden estimular la proliferación celular en el cérvix humano a través de mecanismos mediados por receptores. También se ha señalado que los estrógenos incrementan la susceptibilidad a la infección viral a través del mantenimiento de la ectopia cervical. La iniciación del uso de AOC está asociada a una mayor área de ectopia. Esta asociación, sin embargo, no se ve con el AMPD. Los estrógenos estimulan la maduración del epitelio escamoso, así, el componente estrogénico de los anticonceptivos orales podría producir una zona de transformación más amplia.

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 anticonceptivos orales de larga data.

Conclusiones

1. 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.
2. El riesgo se reduce al suspender el uso y a los 10 años retorna al nivel de las que nunca lo han usado.
3. Estos resultados persisten después del ajuste por número de parejas sexuales, tipo de pesquisa, hábito tabáquico y uso de métodos de barrera.
4. La asociación no se ha observado entre usuarias de AMPD.
5. 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.
6. 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. Es importante destacar la importancia de la pesquisa en usuarias de anticonceptivos orales de larga data.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma de endometrio se considera un tumor hormono-dependiente, con un aumento evidente de la incidencia alrededor del inicio de la menopausia. El factor etiológico más aceptado es la acción estimulante de los estrógenos sobre la división celular, especialmente, en ausencia del efecto progestagénico. El uso de terapia estrogénica sin oposición se ha considerado un factor de riesgo independiente para desarrollar carcinoma de endometrio.

El uso de AOC se relaciona con una disminución del riesgo de presentar esta patología. Con el uso continuo de AOC con dosis menores o iguales a 50 μg de EE, por al menos un año, se logra disminuir el riesgo en un 50 %, con un efecto protector óptimo alrededor de los 3 años. La protección puede durar 15 años o más después de descontinuar el uso. En metanálisis basados en estudios de epidemiología poblacional, se ha demostrado una reducción del riesgo en un 11,7 % por año de uso de AOC, alcanzando una disminución del riesgo en un 46 % por cada 5 años de uso.

Esta protección es igual para cualquiera de los tres principales subtipos histológicos de cáncer endometrial (adenocarcinoma, adenoacantoma y adenoescamoso) y es vista con todas las formulaciones monofásicas de AOC, incluyendo aquellas con menos de 50 μg de EE. Sin embargo los cánceres endometriales no hormonodependientes (serosos-papilar y los de células claras) no son susceptibles de esta protección. En la actualidad, no hay datos con las preparaciones multifásicas y con las que contienen progestágenos nuevos. Sin embargo, debido a que en estas fórmulas predomina la acción progestacional, hay razones para creer que sean protectoras.

En relación a otros anticonceptivos hormonales como las píldoras, implantes e inyectables de solo progestágenos, no hay datos sobre la protección endometrial.

Hiperplasia endometrial y sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

El SIU-LNG representa una excelente opción anticonceptiva en las diferentes etapas de la vida de una mujer, y proporciona además algunos beneficios adicionales como disminución del sangrado uterino, cuando este es abundante, así como también la intensidad de la dismenorrea. En la mujer menopáusica proporciona además una protección endometrial adecuada cuando se le combina con terapia hormonal (TH) estrogénica administrada por cualquier vía.

En relación al tratamiento de la hiperplasia endometrial con o sin atipias, con una selección adecuada de la paciente, existe una evidencia real

de que el SIU-LNG se está convirtiendo en una opción alternativa tanto a los tratamientos médicos ya conocidos, como a la histerectomía. Se revisaron 9 estudios publicados, en los cuales se evidenció una regresión del 100 % en 7 de ellos y del 90 % y 67 % en otros 2 estudios, sin embargo aún no podemos establecer al SIU-LNG como tratamiento de elección para esta patología, porque las investigaciones tenían un tamaño de muestra limitado y no eran estudios aleatorizados, doble ciego y con placebo.

Cáncer endometrial y SIU-LNG.

Aún existe poca evidencia de que el SIU-LNG pueda ser usado de forma segura para tratar el cáncer de endometrio en estadios tempranos (ST IA, Grado 1). Un estudio realizado en 12 pacientes con riesgos anestésicos elevados para intervención quirúrgica (ASA III-IV), sin evidencias por imágenes de invasión miometrial (RMN), fueron tratadas con SIU-LNG y seguimiento con biopsia de endometrio cada 3 meses por 3 años; dichas biopsias fueron negativas en 7 de 11 pacientes a los 6 meses y en 6 de 8 a los 12 meses. Otro estudio realizado en 4 pacientes de características similares, evidenció solo regresión completa a los 6 meses en 1 paciente (25 %). Debido a estos datos tan controversiales no se recomienda en la actualidad el SIU-LNG como terapia alternativa definitiva para el cáncer endometrial en ningún estadio.

Conclusiones

1. El uso de AH combinados se ha relacionado con una disminución del riesgo de presentar cáncer de endometrio.
2. Con el uso continuo de AOC con dosis menores o iguales a 50 μg de EE, por al menos un año, se logra disminuir el riesgo en un 50 %, con un efecto protector óptimo alrededor de los 3 años.
3. Los cánceres endometriales hormono-independientes, serosopapilar y los de células claras, no son susceptibles de esta protección.
4. En relación a otros anticonceptivos hormonales como las píldoras, implantes e inyectables de solo progestágenos, no hay datos sobre la protección endometrial.
5. Existe evidencia de que el SIU-LNG produce una regresión del 100 % en la hiperplasia endometrial.
6. En cuanto al cáncer de endometrio los resultados son controversiales, por tanto no se recomienda en la actualidad el SIU-LNG como terapia alternativa definitiva para este tipo de patología, en ningún estadio.

CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal a nivel global. La carencia de un sistema de pesquisa validado y la inexistencia de síntomas claros que permitan el diagnóstico precoz, hacen que este tumor se diagnostique en todo el mundo, en estadios II y III en el 75 % de los casos. En EE.UU se estima que el riesgo de la población general de presentar y de fallecer por cáncer de ovario a lo largo de la vida, es de 1,4 % y 0,7 %, respectivamente. En Venezuela, para el año 2008, se reportaron 637 casos nuevos de cáncer de ovario, de los cuales cerca del 70 % eran mujeres mayores de 40 años.

Entre los factores de riesgo más importantes destacan la nuliparidad y un período ovulatorio largo (menarquia temprana y menopausia tardía), los cuales están relacionados con las hipótesis que se han formulado para intentar explicar la carcinogénesis como son: la ovulación incesante, la estimulación gonadotrópica prolongada, la estimulación hormonal y los procesos inflamatorios crónicos. En un 90 % este tumor se presenta de manera esporádica, es decir sin relación con un riesgo genético conocido. En el 10 % restante se describe una alteración genética que ocasiona una predisposición para presentar varias neoplasias malignas, entre ellas ovario. Así en pacientes con síndrome de cáncer de ovario-mama hereditario, que constituyen el 5 % de los casos de cáncer de ovario diagnosticados (mutación BRCA1 o BRCA2), el riesgo puede aumentar hasta 50 %. Por otra parte, en las mujeres con síndrome

de Lynch este riesgo alcanza un 15 %. Es una neoplasia particularmente prevalente en mujeres blancas residentes del norte de Europa y de América y en mujeres con ascendencia judía Ashkenazi. Independientemente de este hecho, se considera que es una patología que puede ser prevenida eficazmente, entre otras medidas, mediante la suspensión de la ovulación. Se ha descrito que la prolongación de la amenorrea durante la lactancia, se relaciona con una disminución del riesgo entre el 42 % y 72 %.

La disminución del riesgo de cáncer epitelial de ovario se considera, después del efecto anticonceptivo en sí, el efecto más beneficioso del uso los AOC. Se estima que el uso de AOC a nivel global previene 200 000 casos de cáncer de ovario y 100 000 decesos por la misma causa, con un promedio de 30 000 casos prevenidos por año en el mundo. La reducción del riesgo podría mantenerse por más de 30 años después de la interrupción del uso.

El efecto protector de los AOC es bien conocido desde la década de 1980 y se ha confirmado en series posteriores, como el estudio CASH (*The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development*), uno de los estudios más convincentes que se han publicado en este sentido, y que demostró que el uso de AOC, aun por pocos meses se relacionó con una disminución del riesgo de 40 % en mujeres entre los 20 y 54 años de edad. (RR=0,6). Si bien, este mismo estudio confirma que el efecto protector se consolida tras 5 a 10 años de uso continuo, este se mantiene después del cese del uso, independientemente del tipo de formulación utilizada.

Otras series publicadas coinciden con el estudio CASH. El efecto protector también fue observado en pacientes con antecedentes de endometriosis.

Asimismo, la disminución del riesgo de presentar cáncer de ovario al tomar AOC, se ha registrado con todas las preparaciones monofásicas, incluyendo las de baja dosis, así como aquellas con progestinas androgénicas y antiandrogénicas en sus preparaciones. Sin embargo, con respecto a las nuevas formulaciones multifásicas y con las nuevas progestinas disponibles, es necesario esperar las evaluaciones a largo plazo, aun cuando podría esperarse una protección similar.

En las pacientes con factores de riesgo genético para cáncer de ovario, como las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, los AOC han demostrado disminuir el riesgo de cáncer de ovario en igual magnitud que en las mujeres sin estas mutaciones. En mujeres con una historia familiar positiva para cáncer de ovario, el uso continuo de AOC por 10 años puede reducir el riesgo de cáncer de ovario epitelial a un nivel igual o menor que el experimentado por mujeres con historia familiar negativa.

En conclusión, el uso de AOC:

- Disminuye el riesgo de cáncer epitelial de ovario en un 40 % en la población general.
- El mecanismo de protección se explica por el cese de la ovulación, la disminución de los efectos que esta genera en la superficie epitelial del ovario y por la disminución del efecto gonadotrópico persistente sobre el ovario.
- La protección se inicia, a los pocos meses de uso, es óptima tras 3 a 5 años de uso y persiste entre 20 a 30 años después de suspender los AOC.
- Esta protección es independiente del tipo de formulación, de la dosis y/o tipo de estrógeno o progestina utilizada (monofásicos, alta o baja dosis y diferentes progestinas).
- Proporciona protección también en mujeres de riesgo para cáncer de ovario, como las portadoras de la mutación en BRCA1 y BRCA2.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y CÁNCER DE COLON

Las mujeres presentan una incidencia ligeramente baja de cáncer colorrectal en relación a los hombres de su mismo grupo etario (*American Cancer Society*, 2007). Los estrógenos han sido implicados en esta reducción del riesgo debido a diferentes mecanismos:

disminución de la producción y secreción de los ácidos biliares, reducción en la circulación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), un agente mutagénico que juega un papel importante 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 del crecimiento tumoral, aparentemente, a través del receptor tipo beta. Por estas razones pudiera considerarse la influencia favorable de los estrógenos exógenos, tanto los AOC como la TH en la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en las mujeres.

Igualmente, el cambio en el estilo de vida de las usuarias de AOC y TH a una vida más saludable, con mayor ingesta de vegetales y más ejercicio, así como un mayor control médico, pudiera jugar un papel importante en la disminución del riesgo y mortalidad del cáncer colorrectal. La evidencia epidemiológica en la relación causal entre los AOC y el cáncer colorrectal es ambigua. Algunos estudios sugieren una asociación inversa y otros no encontraron ninguna asociación. En un metanálisis reciente publicado en 2009, que incluyó los resultados de 7 estudios de cohorte y 11 estudios caso-control, se reportó una reducción de riesgo estadísticamente significativa de un 19 % entre las usuarias de AOC en comparación con las no usuarias.

El estudio de la Salud de la Mujer (*Women´s Health Study*), en el cual se incluyeron 267 casos de cáncer colorrectal, el RR para usuarias de los AOC, a los 11 años de seguimiento, fue 0,67 (95 % CI: 0,50 -0,89). Un estudio de cohortes en mujeres canadienses, publicado en 2008, con un seguimiento promedio de 16,4 años, y una incidencia de 1 142 casos de cáncer colorrectal, reportó un RR para las usuarias frecuentes de AOC de 0,83 (IC 95 %: 0,73 -0,94). No hubo relación con la duración del uso.

Conclusiones

1. Las mujeres presentan una incidencia discretamente más baja de cáncer colorrectal, en relación al hombre, probablemente relacionado con la acción estrogénica.
2. Los mecanismos implicados en esta reducción son :
   a. Disminución de la producción de ácidos biliares que actúan sobre la luz intestinal.
   b. Reducción en la circulación del IGF-I, que actúa como un agente mutagénico.
   c. Los RE de la mucosa colorrectal pudieran actuar como inhibidores del crecimiento tumoral, considerándose una influencia favorable de los estrógenos exógenos presentes en la formulación de AH.
3. Se recomiendan modificaciones en el estilo de vida de las usuarias de AH, entre ellas, mayor ingesta de fibra vegetal, ejercicio regular y un mayor control médico preventivo, lo cual pudiera ayudar a disminuir el riesgo y la mortalidad por cáncer colorrectal.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y OTRAS NEOPLASIAS

Tumores cerebrales

La etiología de los tumores cerebrales primarios, gliomas y meningiomas, aún permanece desconocida. A excepción de condiciones genéticas muy poco frecuentes, el único factor de riesgo identificado claramente comprende la exposición a radiaciones ionizantes. Debido a diferencias en la incidencia de gliomas y meningiomas de acuerdo a la edad y al sexo, diversas líneas de evidencia señalan un probable papel de las hormonas reproductivas en la etiología de los tumores cerebrales. 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. Los meningiomas expresan receptores de progesterona en dos tercios de los casos, y una décima parte muestra expresión de RE.

El crecimiento de los meningiomas durante el embarazo hace pensar que los receptores de progesterona tienen un papel en la etiología de los mismos, así como el posible papel de las hormonas femeninas. Más aún la mifepristona, un antagonista de progesterona, es usada terapéuticamente para frenar el crecimiento de meningiomas no resecables.

Al evaluar los estudios publicados respecto a la relación existente entre tumores cerebrales primarios y anticoncepción hormonal, vemos que existen resultados contradictorios, posiblemente debido a la baja incidencia poblacional de esta patología, que hace difícil subclasificar a las pacientes en usuarias de diferentes anticonceptivos combinados, y usuarias de solo progestágenos, así como tampoco las usuarias actuales y las pasadas.

Un estudio de cohorte europeo publicado en 2010, realizado en 9 países luego de 8,4 años de seguimiento, logró abarcar 193 gliomas y 194 meningiomas entre 276 212 mujeres, reportó aumento de riesgo de meningioma entre usuarias de AOC frente a nunca usuarias del 3,61, 95 % CI = 1,75-7,46), regresando este riesgo a la normalidad entre las usuarias previas. No se encontró asociación al evaluar la duración de la exposición, ni tampoco se encontró relación entre el uso de AOC y gliomas.

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 AOC 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, sin diferencia estadísticamente significativa para gliomas.

Se ha reportado una reducción del riesgo de gliomas en mujeres que, en algún momento de su vida, usaron AOC, pero no hubo patrones consistentes con respecto a la duración de su uso o la edad en las que usaron AOC por primera vez. El riesgo de glioma mostró una tendencia a disminuir con el incremento del número de años desde que se usó el AOC por primera vez. Sin embargo, cuando se estratificó por edad del momento del diagnóstico, el efecto protector de uso pasado de anticonceptivos se observó solo en mujeres mayores de 50 años de edad. Es probable que los preparados con mayores concentraciones hormonales, utilizados en los años 70, tuvieron efecto protector, mientras que los preparados actuales de baja dosis tengan poco o ningún efecto sobre el riesgo de gliomas.

Hasta los momentos no se ha encontrado evidencia significativa de una asociación entre el uso de AOC o terapia hormonal de reemplazo (THR) y 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 AOC en 125 casos de meningioma reportados en la cohorte de las enfermeras.

La evolución de los meningiomas, asi como los hemangioblastomas, pueden empeorar en pacientes usuarias de AOC, por lo que en estos episodios están formalmente contraindicados, excepto en el caso de que estos resulten negativos para receptores hormonales.

Melanoma

El melanoma maligno (MM) es una enfermedad frecuentemente diagnosticada en mujeres en edad fértil. La incidencia anual de melanoma maligno cutáneo va de 2 por 100 000 en España y en América del Sur a más de 20 por 100 000 en Australia. La incidencia y la tasa de mortalidad por melanoma están aumentando en la mayoría de los países.

La predisposición genética y la exposición aumentada a la radiación ultravioleta juegan un papel importante en el desarrollo del melanoma. No se han detectado RE en el melanoma, y no existe un efecto estimulante de los estrógenos en la proliferación o

invasividad de líneas celulares de melanoma *in vitro*.

Algunos estudios han relacionado el uso de AOC con un aumento del riesgo de desarrollar MM, sin embargo, se conoce que la exposición a la luz solar es el factor de riesgo más aceptado. Los estudios prospectivos del *Royal College General Practitioners*, el *Oxford Family Planning Association* y el *Western Canada Melanoma Study* no señalan una diferencia significativa en el riesgo de MM entre usuarias o no usuarias de anticonceptivos.

La información sobre el uso de AOC y el melanoma maligno cutáneo de al menos cuatro cohortes y de 18 estudios caso-control (IARC, 2007), no reportó ninguna asociación consistente y el análisis conjunto de casos-control reportó un RR global de 1,0 (IC 95 %: 0,9-1,0).

Otras neoplasias

En varios estudios se ha evidenciado un RR de cáncer de pulmón de 1 entre las usuarias de AOC. Con relación a otras neoplasias, no hay evidencia que sugiera un incremento del riesgo de cáncer renal, cáncer de la vesícula biliar, gástrico, pancréatico o linfomas con el uso de AH.

Algunos estudios recientes han sugerido que la exposición a estrógenos puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Se formula la hipótesis de que los subproductos de los AOC puede causar contaminación ambiental, dando lugar a un aumento de la exposición de un bajo nivel de estrógenos y por tanto mayor incidencia de cáncer de próstata en poblaciones expuestas a este tipo de disruptores hormonales.

Conclusiones

1. La predisposición genética y la exposición solar sin protección son los dos factores de riesgo más importantes en el melanoma.
2. No se han detectado receptores de estrógeno en el melanoma.
3. No se ha relacionado consistentemente el uso de AH con el riesgo de MM aunque algunos estudios han señalado un aumento del riesgo entre las usuarias.
4. No existe evidencia estadísticamente concluyente que sugiera un incremento del riesgo de presentar cáncer renal, vesicular, gástrico, pancreático, pulmonar y linfoma entre usuarias de AH.
5. No se ha encontrado evidencia significativa de una asociación entre el uso de AH y riesgo de meningiomas.
6. La evolución de los meningiomas, asi como los hemangioblastomas pueden empeorar en pacientes usuarias de AOC, por lo que en casos diagnosticados están formalmente contraindicados, excepto en el caso de que estos resulten negativos para receptores hormonales.

Leiomiomas uterinos

Los leiomiomas uterinos constituyen la neoplasia pelviana benigna más frecuente y se encuentran hasta en un 40 % de las mujeres y son la principal causa de histerectomía.

Se desconocen los factores involucrados en la iniciación de los leiomiomas. La subsecuente promoción de crecimiento puede influenciarse por la producción de factores de crecimiento a nivel endometrial que pueden promover el crecimiento del leiomioma directamente o afectando a su suministro de sangre. Las hormonas sexuales pueden ejercer efectos por su acción en el endometrio o por una acción directa sobre el miometrio.

Aún se especula sobre el mecanismo de actuación de los gestágenos y los estrógenos en los leiomiomas. Se ha confirmado el efecto estimulador de los estrógenos, mientras la progesterona y los gestágenos presentan tanto efectos estimuladores como inhibidores. El efecto depende de si se logran concentraciones suficientemente altas del gestágeno en el endometrio para suprimir el crecimiento del leiomioma. No existe contraindicación para el uso de AH y del SIU-LNG.

El uso del SIU-LNG es considerado categoría cuatro por los criterios médicos de elegibilidad de la OMS en pacientes con leiomiomatosis uterina que deforma la cavidad endometrial, debido a las dificultades técnicas en cuanto a su inserción, lo

que podría aumentar la tasa de perforaciones. Está ligado además a una mayor tasa de expulsión en pacientes con este diagnóstico y sangrado menstrual abundante. Con úteros no muy grandes, que no superen el límite del tamaño del endoceptor usado para su colocación, y en cavidades uterinas no deformadas por la presencia de miomas, podría ser considerado el uso del SIU-LNG para tratar de disminuir el sangrado uterino abundante como una opción a la histerectomía, sobre todo en pacientes jóvenes, con paridad incompleta. En un estudio observacional prospectivo realizado con 19 pacientes, se observó que el SIU-LNG disminuye significativamente el sangrado uterino abundante, mejorando indirectamente los niveles de hemoglobina y ferritina, sin embargo faltan datos más contundentes que apoyen esta indicación.

Conclusiones

1. Se ha confirmado el efecto estimulador de los estrógenos sobre el desarrollo de los leiomiomas uterinos. Las progestinas pueden tener efecto tanto estimulador como inhibidor, el cual es dosis dependiente.
2. No existe contraindicación para el uso de AH en este grupo de pacientes.
3. El SIU-LNG puede usarse en pacientes con leiomiomatosis uterina sintomática, con cavidades pequeñas y no deformadas. En ellas se produce una reducción significativa del sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

Antoniou A, 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):601-610.

Arakawa T, Yphantis DA, Lary JW, Narhi LO, Lu HS, Prestrelski SJ, et al. Effect of anovulation factors in pre and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. Am J Epidemiol 2005; 161 (4):321-329.

Brighta P, Norris A, Morrisonc Ch, Wongd E, Kwokc C, Yacobsonc I, et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. Contraception 84 (2011) 512–519

Brighta P, Norris A, Morrisonc Ch, Wongd E, Kwokc C, Yacobsonc I, et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. Contraception 84 (2011) 512–519

Burkman RT. Management of the fibroid uterus. Adv Obstet Gynecol 1996;3:103-128.

Cibula D, Gompel A, Mueck A, La Vecchia C, Hannaford P, Skouby S et al., Hormonal contraception and risk of cancer. Human Reproduction Update 2010;16(6):631-650.

Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secreton B, El Ghiassi F: IARC Monograph Working Group. 2005, 6:552-553 [http://oncology.thelancet.com].

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;371:303–314.

Feuer EJ, Wun LM: DEVCAN: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 4.2. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002. Disponible en: www. http://surveillance.cancer.gov/devcan/.).

Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literatura Gynecological endocrinology. 2011; 27(8): 597–604

Greer J, Modugno F, Allen G Ness R. Androgenic progestin in oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2005;105(4):731-740

Greer J, Modugno F, Allen G, Ness R. Short term oral contraceptives use and risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 2005; 162(1):66- 72.

Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of Levonogestrel-releasing intrauterine system to treet bleading related to uterine leimomyomas. Fertil Steril 2003;79:1194-8.

Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992;80:708-714.

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.

Hernández G, Acosta H, Blanch R, Fernández M, Paredes R, Sánchez J. Aspectos oncológicos y anticonceptivos orales, en Anticoncepción Oral 2006. En Bajares M, Molina R, Pizzi R editores. Editorial Tips, Caracas,2006 p:121-134.

Hernández G, Acosta H, Blanch R, Fernández M, Paredes R, Sánchez J. Aspectos oncológicos y anticonceptivos orales, en Anticoncepción Oral 2006. En Bajares M, Molina R, Pizzi R editores. Editorial Tips, Caracas,2006 p:121-134

Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Friedman E, Peretz T, Gershoni R, et al: Population attributes affecting the prevalence of BRCA mutation carriers in epithelial ovarian cancer cases in Israel. Gynecol Oncol 2003; 89:494-498.

IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007; 91: 1–528. Disponible en http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol91/mono91-6.pdf

Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami HO, Lund E. Risk of invasive and borderline epithelial ovarian neoplasia following use of hormonal contraceptives: The Norwegian Swedish

Women´s Lifestyle and Health Cohort Study. Br J Cancer. 2004;90(7):1386-1391

Landen Jr CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2008;26:995–1005.

Longatto-Filho A, Hammes L, Sarian L, Roteli-Martins C, Derchain SF, Erzen 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.

Margel D, Fleshner E. Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. BMJ Open. 2011 Nov 14;1(2):e000311.

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)

Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, et al. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. J Infect Dis. 2011; 204(10):1505-1513.

McFarlane-Andersonn N, Bazuaye P, Jackson M, Smikle M, Fletcher H. Cervical dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaican women. BMC Women's Health 2008; 8:9. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1472-6874/8/9

McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM. Relations of contraceptives and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. Am J Epidemiol 2004;160(7):613-618

McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations:a case-control study. Lancet Oncol 2007;8:26-34.

Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(3):733-740

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentre case-control study. Lancet 2002, 359:1085-1092

MSDS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2003.

MSDS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2008

Mueck, A, Seeger G, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. Endocrine-Related Cancer 2010;17:263-271.

Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998;339:424-428.

Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. JAMA 1983;249:1596-1599

Pike MC, Spicer DV. Oral contraceptives and cancer. In Contracepcion, Eds D Shoupe & F Haseltine.New York 1993: p67-84.

Purdie D, Bain C, Siskindu V, Webb P, Green A. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 2003;104(2):228- 232.

Smith SA, Richards WE, Caito K, Hanjani P, Markman M, DeGeest K, et al. BRCA1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001;83:586–592.

Speroff L. Oral Contraception. En Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.2005. Lippincott Williams& Wilkins. 7ª edición, p: 903.

Teneriello MG, Park RC: Early detection of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 1995;45:71-87.

The Cancer and Steroids Hormone Study of the CDC and NICHD. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 1987; 257:796-800.

The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. N Engl J Med 1987;316:650-655.

Tsilidis K, Allen NE, Key TJ, Bakken K, Lunt E, Berrino F. Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer 2010;103:1755-59.

Vessey MP, Painte R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives- findings in a large cohort study. Br J Cancer 1995; 71: 1340-2.

Walker GR, Schlesselman J, Ness RB. Family History of Cancer oral contraceptive use and ovarian cancer risk. Am J Obstet Gynecol 2002;186:8-14.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use for oral contraceptive and endometrial cancer risk. Cancer causes control 1999;10:277.

Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 and BRCA2 mutation, Br J Cancer 2004;91(11):1991-1995.

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol 1992;136:1184-1203.

Yen ML, Yen BL, Bai CH, Lin RS. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case–control study in a low-incidence population. Gynecol Oncol 2003;89:318–324.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.89-103.

Capítulo 6

BENEFICIOS NO ANTICONCEPTIVOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Dra. Indira Centeno (Coordinadora)
Dr. Linder Díaz
Dra. Liliana Fung
Dra. Yennifer Gónzalez
Dr. Alfredo Levy
Dra. Carmen Rosales
Dra. Efigenia Zambrano

CONTENIDO

1. Beneficios relacionados con la fecundidad.
2. Beneficios ginecológicos relacionados con el control del ciclo.
3. Beneficios relacionados con otros aspectos de la salud en la mujer.
   3.1. Hiperandrogenismo.
   3.2. Síndrome de tensión premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.
   3.3. Endometriosis.
   3.4. Condición fibroquística de la mama.
   3.5. Quistes funcionales de ovario.

BENEFICIOS RELACIONADOS CON LA FECUNDIDAD

En el siglo XX, se observó un aumento vertiginoso de la población; para 1960, la población global alcanzó los 3 mil millones, y se duplicó hasta la actualidad en tan solo 4 décadas. Esta situación, plantea a los diferentes gobiernos la necesidad de apoyar los programas de planificación familiar. Asimismo, los adelantos en la tecnología anticonceptiva han permitido que la frecuencia del uso de los mismos aumente rápidamente.

Alrededor de 300 millones de parejas a nivel mundial, no tienen acceso a métodos anticonceptivos. Cada año, ocurren 40 a 60 millones de abortos inducidos; medio millón de muertes maternas; 13 millones de muertes infantiles; 250 millones de casos nuevos de infecciones de transmisión sexual (ITS) y 60-80 millones de parejas tienen problemas de infertilidad.

La utilización de anticonceptivos reduce la mortalidad materna y permite a las mujeres prevenir los embarazos no deseados, los embarazos de alto riesgo y reducir la práctica de abortos inseguros. Algunos anticonceptivos mejoran, además, las condiciones de la mujer al reducir la probabilidad de ITS y prevenir algunas formas de cáncer y otras patologías.

La salud reproductiva implica que las personas sean capaces de tener una vida sexual satisfactoria y segura con capacidad de reproducirse. Lleva implícito el derecho al acceso a métodos anticonceptivos seguros, efectivos y aceptables; así como, disponibilidad de servicios de salud, que le brinden la posibilidad de tener un hijo saludable, con mínimos riesgos de salud para la madre.

Reducción de morbi-mortalidad materna

La situación global de la salud materna, a pesar de los progresos tecnológicos, sigue siendo preocupante, ya que de 150 millones de embarazos a nivel mundial, se interrumpen 40-60 millones. En América Latina se estima que anualmente ocurren 4 millones de abortos. El 31 % de los embarazos puede terminar en aborto y se practican cerca de 444 abortos anuales por cada 1000 nacidos vivos (NV), lo cual repercute negativamente en la utilización de los servicios de salud. Aproximadamente, ocurren 300 mil hospitalizaciones por complicaciones posteriores al procedimiento y alrededor del 12 % de las muertes maternas registradas, se deben a estas complicaciones.

Otros 45 millones de embarazos están asociados a complicaciones como hemorragia, sepsis, hipertensión y partos distócicos. Además, más de 50 millones de mujeres no reciben atención obstétrica; alrededor de 12 millones, presentan complicaciones posparto, como fístulas del piso pélvico, anemia grave, enfermedad inflamatoria pélvica, entre otras. Asimismo, 12 millones de embarazos se complican con varias enfermedades, tales como, malaria, hepatitis, diabetes, entre otras.

El empleo de anticonceptivos permite a las mujeres evitar embarazos no deseados y, en consecuencia prevenir, los riesgos inherentes.

El embarazo es particularmente arriesgado para ciertos grupos de mujeres:

- Las adolescentes físicamente no tienen la madurez necesaria para soportar la exigencia del embarazo y el parto. Es más frecuente, en particular, que sufran preeclampsia, eclampsia, cesáreas, hemorragias, anemia ferropénica, partos prematuros y recién nacidos de bajo peso. La tasa de defunción materna entre mujeres de 15 a 19 años de edad, es 3 veces mayor que la correspondiente a las de 20 a 24 años.
- Las mayores de 35 años de edad poseen riesgos porque su organismo presenta más complicaciones frente al estrés físico del embarazo y el parto. Es común que sufran preeclampsia, eclampsia y patología médica asociada. Además, pueden tener recién nacidos con insuficiencia ponderal, malformaciones congénitas o alteraciones cromosómicas. Las probabilidades de morir en el embarazo o el parto son cinco veces mayores entre mujeres de más de 35 años de edad.
- En las mujeres con más de cuatro hijos, el embarazo y el parto son de alto riesgo, porque es más frecuente la anemia, que aumenta la tasa de transfusiones de sangre durante el parto y se eleva el riesgo de muerte por hemorragia. Son más frecuentes los prolapsos con diversos grados de incontinencia de esfínteres. El riesgo de muerte materna es de 1,5 a 3 veces mayor para mujeres con 5 o más hijos, que para las que solo tienen 2 o 3.
- Las mujeres con problemas de salud corren un mayor riesgo de muerte si quedan embarazadas.

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.

Si se previnieran los embarazos de alto riesgo, la mortalidad materna podría reducirse hasta en un 25 %.

Las causas más comunes de mortalidad materna son las complicaciones del embarazo y del parto. Hay evidencia de que en América Latina y el Caribe la muerte materna responde sobre todo a causas obstétricas directas, como la hemorragia (20 %), la toxemia (22 %), las complicaciones del puerperio (15 %) y otras causas (17 %).

En los países desarrollados, el riesgo de morir por causas relacionadas con el embarazo es de 35 por 2 800 mujeres, la tasa global de mortalidad materna en América Latina y el Caribe es de 190 por 100 000 NV, con enormes diferencias entre países. En Venezuela (2005), la tasa de mortalidad materna fue 59,9 por 100 000 NV, y las causas principales publicadas: hemorragia 28 %, toxemia 26 %, y sepsis 13 %.

En conclusión, una proporción considerable de estas defunciones, así como la carga económica y social que conlleva, se podría evitar mediante la utilización eficaz de los anticonceptivos. Se estima que, cada año, se podrían evitar 100 000 muertes

maternas si todas las mujeres que no desean tener hijos pudieran tener acceso a métodos de planificación familiar.

Reducción de riesgo de embarazo ectópico

Los anticonceptivos hormonales (AH) previenen todo tipo de embarazo incluyendo el embarazo ectópico. Se ha demostrado un 90 % de reducción en el riesgo de esta entidad comparado con las no usuarias. Los anticonceptivos combinados, en su distintas vías de administración (oral o parenteral) son muy eficaces para prevenir el embarazo, principalmente, por inhibición de la ovulación a diferencia de los de solo progestágenos, los cuales muestran un ligero incremento en la incidencia de embarazo ectópico, debido a la disminución de la motilidad tubárica ejercida por estos fármacos. Los dispositivos intrauterinos (DIU) sí muestran un incremento en la incidencia de embarazo ectópico. Sin embargo, el intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) reporta una tasa de embarazo ectópico de solo 0,045 por 100 mujeres año.

Reducción de riesgo de coriocarcinoma

Al disminuir la tasa de embarazos, los AH reducen el riesgo de aparición de coriocarcinoma. Asimismo, los AH se pueden utilizar para evitar el embarazo durante el tratamiento y seguimiento de la enfermedad trofoblástica gestacional, permitiendo evitar, por ende, su recurrencia y el riesgo real de desarrollo del coriocarcinoma al respetar el lapso de espera de 24 meses para la próxima gestación.

Reducción de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es una entidad frecuente en mujeres de diversas edades y suele tener como secuela la infertilidad, aumento de riesgo de embarazo ectópico y mayor incidencia de dolor pélvico crónico. Los AH no protegen de las ITS por agentes víricos como: herpes, virus del papiloma humano (VPH) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH), aunque algunos autores señalan cierta protección en caso de infecciones (bacterianas, vaginosis y tricomonas). Se ha demostrado un descenso de un 50 % al 60 % en la incidencia de salpingitis aguda, comparado con mujeres sin método anticonceptivo. Su acción protectora es a partir del primer año de uso, desaparece al suspenderla y se debe a un aumento en la viscosidad del moco cervical, una disminución del flujo menstrual con reducción “del caldo de cultivo”, menor espesor del endometrio, disminución de la menstruación retrógrada y menos contracciones uterinas.

Algunos estudios han constatado un riesgo doble o triple de infecciones en el tracto genital inferior (cervicitis) por *Chlamydia trachomatis*, hecho relacionado a la mayor actividad sexual probable en la usuaria de AH.

En cuanto al SIU-LNG no se ha reportado un incremento de ITS y las infecciones adquiridas durante el uso del mismo, no aumentan la probabilidad de EIP.

También se sugiere que debido a los efectos de los esteroides, la extensión del epitelio columnar se modifica, y presenta más frecuentemente ectopia del endocérvix. Aun cuando aumenta el riesgo de cervicitis, el espesamiento del moco cervical podría explicar la menor tendencia a desarrollo de EIP, así como la menor severidad en los casos de salpingitis y lesión tubárica en infecciones por *Chlamydia trachomatis*, caso que no ocurre cuando se trata de infecciones por *Neisseria gonorroeae*.

BENEFICIOS GINECOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL CONTROL DEL CICLO

De todos es conocida la importancia que tiene para la mujer la presencia de un ciclo menstrual regular. Desde la menarquia hasta la menopausia, la mujer siempre siente preocupación por la regularidad de sus ciclos; para una adolescente, las irregularidades menstruales representan angustia por no saber si es

una mujer normal o no, y si en el futuro podrá estar en condiciones de ser madre. Para la mujer en edad reproductiva, de la misma manera, si esta no ha tenido hijos, el no saber si esta función podría llevarse a cabo en algún momento, es una incertidumbre atada a los ciclos menstruales irregulares. En mujeres que no tienen un método anticonceptivo, la angustia de un embarazo no deseado, no les permite prever, si existe o no un embarazo. Los procesos de oligomenorrea, son por excelencia los más preocupantes en cuanto a esta incertidumbre se refiere. En las mujeres perimenopáusicas, la preocupación, también por un embarazo no deseado, o la posibilidad de que haya llegado la menopausia, representan angustia y desasosiego.

Además, las alteraciones del ciclo en mujeres de cualquier edad, pueden estar asociadas a la presencia de procesos tumorales, o trastornos endocrinos de múltiple índole, por lo que siempre representan una alerta, que enciende las alarmas.

De manera tal, que es la regularidad del ciclo menstrual, ese ciclo previsible, el que proporciona tranquilidad a la mujer, por cuanto permite inferir que su integridad anatómica y funcional, está perfecta.

Los AH, representan, en cualquier instancia de la vida de una mujer, la certeza de que no ocurrirá un embarazo y además, la tranquilidad de saberse sana.

Entre los beneficios ginecológicos de los anticonceptivos hormonales relacionados con el control del ciclo, se encuentran:

1. Regularización del ciclo menstrual.
2. Prevención y tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional.
3. Mejoría de la dismenorrea primaria.
4. Mejoría del síndrome premenstrual.
5. Reducción de la anemia ferropénica asociada a la menstruación.

Regularización del ciclo menstrual

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) regulan el ciclo menstrual y disminuyen el volumen total de pérdida sanguínea entre un 60 %-80 %. Los de baja dosis son tan efectivos como los de alta dosis para reducir el flujo menstrual.

Los AOC monofásicos utilizados de manera cíclica se pueden utilizar como un tratamiento a largo plazo para algunas mujeres ovulatorias con sangrado menstrual profuso. De igual manera, los AOC trifásicos que contienen levonorgestrel (LNG) suministran un buen control del ciclo.

Hemorragia uterina disfuncional o sangrado menstrual abundante

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) o la nueva terminología recomendada de sangrado menstrual abundante (SMA) incluye un conjunto de alteraciones menstruales, originadas por la existencia de ciclos anovulatorios o de alteraciones de la función del cuerpo lúteo. Este término excluye por definición cualquier etiología orgánica, y se define como una pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere con la calidad de vida física, emocional, social y material de la mujer y que ocurre sola o en combinación con otros síntomas.

El objetivo del tratamiento de la HUD va dirigido a controlar el episodio del sangrado agudo, evitar los futuros episodios de sangrado irregular y prevenir la consecuencia de una anovulación de larga data como es el carcinoma endometrial.

El sangrado agudo y los episodios prolongados de HUD anovulatoria, usualmente y de preferencia, son tratados con AOC. Cualquiera de las formulaciones monofásicas de baja dosis puede ser utilizada (1 tableta BID-QID). El tratamiento debe continuar por 5 a 7 días hasta el cese del sangrado. Posteriormente, se debe mantener la terapia con AOC cíclicos a una dosis regular.

Los progestágenos son beneficiosos porque son antiestrogénicos. En dosis farmacológicas, disminuyen el efecto del estrógeno sobre la célula diana, inhibien la unión al receptor estrogénico e inducen la activación de la 17-OH-deshidrogenasa en las células endometriales, la cual convierte estradiol a estrona. Los agentes progestágenos sintéticos han sido el soporte del tratamiento de la HUD: derivados de 17OH progesterona como el acetato de medroxiprogesterona (AMP) en dosis de 20-40 mg/día o acetato de noretindrona (NET) 5 mg/día por 5 a 10 días. El enfoque del tratamiento de mujeres

anovulatorias oligomenorreicas con episodios de menorragias difiere según el grupo etario.

En el caso de pacientes perimenopáusicas anovulatorias, se recomienda el uso de progestágenos por vía oral, AMP en forma cíclica 5 - 10 mg/ día por dos semanas, para dar lugar a una descamación endometrial, sin embargo debemos tomar en consideración que este régimen no posee acción anticonceptiva, por no suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO). En aquellas que eventualmente no desean embarazo, los AOC de baja dosis —20-30 μg de etinilestradiol (EE)— son la mejor elección, si no están contraindicados. O bien el uso SIU-LNG, el cual es considerado por el *Collaborating Centre for Women´s and Children's Health* (NICE) como el tratamiento de primera línea para HUD aguda. En pacientes adolescentes, puede ser útil el tratamiento con progestágenos por 10 días al mes o AOC, según el caso. El uso de AH en HUD se esquematiza en la Tabla 6.1.

Dismenorrea primaria

La dismenorrea primaria se relaciona con la aparición de dolor menstrual tipo cólico y es uno de los motivos de consulta ginecológica más frecuente. Trabajos realizados desde 1937 han indicado que la dismenorrea responde favorablemente a la inhibición de la ovulación, y que las hormonas sintéticas contenidas en el AOC pueden usarse para tratar la dismenorrea. El mecanismo se explica por la disminución de la prostaglandina F2α como consecuencia de la reducción del grosor endometrial. A pesar de que las revisiones en general señalan que no existen resultados concluyentes sobre el tema, una revisión presentada por Cochrane revela que los AOC, con dosis de estrógeno de 50 μg o más y progestágenos de primera y segunda generación, son más efectivos que el tratamiento con placebo para la dismenorrea. Asimismo, los AOC monofásicos de muy baja dosis y los trifásicos, tienen eficacia similar en el alivio de la dismenorrea cuando se comparan entre sí. Un estudio clásico elaborado por el *Royal College of General Practitioners* reporta disminución de la dismenorrea hasta en un 63 % de las usuarias de AOC.

SÍNDROME PREMENSTRUAL Y DESORDEN DISFÓRICO PREMENSTRUAL

Recientemente se ha descrito una variabilidad sintomática premenstrual que alcanza hasta 200 síntomas. En realidad son 25 síntomas que pertenecen a las esferas física, psico-emocional y cognitivo-conductual y que se presentan más frecuentemente en estas mujeres.

Tabla 6.1

Uso de anticonceptivos hormonales en hemorragia uterina disfuncional

DROGA	OBJETIVO DEL TRATAMIENTO	DOSIS
AOC	Regularización del ciclo	20-35 μg EE + Pg (monofásico o trifásico). Forma cíclica.
	Manejo de sangrado activo	20-35 μg EE + Pg BID-QID por 5 a 7 días, hasta el cese del sangrado. Luego mantenerlo de forma cíclica por 3 a 6 meses.
AMP	Manejo de HUD crónica	5-10 mg/ día por 12 días (VO) 150 mg/ cada 3 meses (IM)
SIU-LNG	Manejo de HUD crónica	20 μg/día

Del 80 %-90 % de las pacientes en edad reproductiva presentan síntomas premenstruales; entre 8 % y 32 % son diagnosticadas con síndrome premenstrual (SPM) en sus formas leve, moderada o severa y de un 3 % a 8 % pueden ser catalogadas como desorden disfórico premenstrual (DDPM).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) establece que para el diagnóstico de SPM deben estar presente, al menos, un síntoma psico-emocional y uno físico, que pueden ser moderados o severos, y aparecer durante por lo menos 5 días previos a la menstruación y en tres ciclos menstruales consecutivos. Deben cumplir con criterios como desaparición a los 4 días del inicio de la menstruación, sin recidiva hasta el día 13 del siguiente ciclo, en ausencia de tratamiento farmacológico, ingestión de hormonas, o uso de drogas y/o alcohol. Igualmente deben ser la causa de disfunción en el desempeño social y/o económico de la persona y que puedan ser registrados en 2 ciclos prospectivamente.

En el DSM-IV, en el aparte de trastornos del humor, sección 311, catalogada como desórdenes depresivos no especificados, se encuentra clasificado el DDPM, que se define como síntomas marcados de depresión, ansiedad, labilidad afectiva y poco interés por las actividades que regularmente realizaba. Se manifiesta durante la última semana del ciclo y remite durante los primeros días de la menstruación. Los síntomas deben ser lo suficientemente severos como para interferir las actividades usuales y estar completamente ausente una semana después de la menstruación.

En un estudio realizado en toda España (2108 mujeres) y publicado en 2011 se destacó que el 90,6 % de las pacientes que refirieron síntomas premenstruales, no consultaron al médico por considerar que estos eran normales y un 20 % de ellas no fueron tratadas por sus médicos por considerar que no eran importantes y que desaparecían espontáneamente. Incluso ante pacientes que cumplían con criterios diagnósticos de DDPM el 17 % de los médicos no recomendaron absolutamente nada por asumir que no era necesario el tratamiento . Otros autores en 2009 y 2010, con base en la calidad de vida de estas pacientes, concluyeron que es un problema que influye negativamente en el aprovechamiento escolar y el bienestar emocional, ausentismo laboral, en la eficiencia y productividad en sus trabajos y en las relaciones interpersonales.

Para el tratamiento, tanto del SPM y del DDPM se han propuesto los siguientes:

a. Medidas dietéticas como ingesta rica en calcio y vitamina D, por los niveles séricos bajos encontrados en estas pacientes.
b. Terapia sintomática con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos, e inhibidores de la prolactina.
c. Terapia hormonal con progestágenos, danazol, agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas y mifepristona. Los estudios hasta ahora con estas sustancias han presentado resultados muy irregulares, que no permiten obtener conclusiones definitivas.
d. Fitoterapia con *Vitex agnus castus* (sauzgatillo o pimienta de los monjes), soportado en estudios doble ciego controlados y con placebo, los cuales demostraron una reducción significativa de mastodinia y de los niveles séricos de prolactina.
e. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina y la paroxetina. Estos compuestos se apoyan por lo menos en 10 estudios controlados, que permitieron su aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para tratamiento de primera línea en DDPM e indicados en mujeres con SPM severo que no quieren o tienen contraindicado el tratamiento hormonal. Han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de los síntomas tanto físicos como conductuales. El beneficio de los ISRS se puede observar en el primer mes de comenzar la terapia, del mismo modo, hay un retorno rápido de los síntomas cuando se suspenden los ISRS y pueden ser tomados de forma continua o intermitente durante la fase lútea con beneficios similares.
f. Anticonceptivos: se han publicado múltiples estudios pero con resultados inconsistentes y contradictorios; algunos plantean que el propósito del uso de AOC en el SPM es la inhibición

ovulatoria, sin embargo hay pacientes sin síntomas premenstruales que comienzan a referirlos luego del uso de AOC que contienen derivados de la 19 noretisterona. En 2003 en un estudio en 181 mujeres a la mitad de su edad reproductiva como promedio, las cuales completaron una versión modificada del cuestionario Moos de Distress Menstrual diariamente durante 10 semanas, se encontró que los AOC no cambiaron la incidencia y/o gravedad de los síntomas premenstruales, sin embargo se detectó una mayor retención hídrica y de síntomas somáticos en el grupo con AOC monofásicos que en el grupo con AOC trifásicos. Esto sugiere que los cambios premenstruales no dependen exclusivamente de la ovulación. Igualmente en 2003 en un estudio con 658 mujeres en las que se evaluó el estado de ánimo en fase premenstrual, se demostró que los AOC no influían ni positiva ni negativamente sobre el SPM. En 2010 una revisión Cochrane de 17 estudios sobre progesterona y SPM, de los cuales solo 2 estudios cumplieron con los requisitos de ser aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo prospectivamente en por lo menos 2 ciclos, y sin trastorno psiquiátrico actual, no lograron demostrar ni efecto positivo ni negativo de la progesterona sobre el SPM.

Otro autor en 2008, refiere que las mujeres que usan AOC para SPM a menudo experimentan los síntomas durante el intervalo libre de hormonas, por lo que la estrategia del tratamiento debe minimizar o eliminar el intervalo libre de hormonas. A lo anterior se adiciona que la drospirenona (DRSP), un progestágeno análogo de la espironolactona con acción antimineralocorticoide, y un efecto antialdosterónico más marcado que la progesterona, disminuye la retención hídrica que explica mucho de esta sintomatología.

La combinación de 20 μg de EE + 3 mg de DRSP en régimen 24/4 fue aprobada por la FDA como tratamiento de SPM y DDPM en marzo de 2006.

Existen diversas alternativas para el tratamiento del SPM y DDPM pero la FDA solo ha aprobado los ISRS y un ACO con DRSP 3 mg / EE 20 μg en régimen 24/4 como tratamiento de primera elección. No se ha logrado comprobar hasta los momentos que otras formas de anticoncepción que incluyan diferentes composiciones hormonales y diferentes vías de administración como son la transdérmica, vaginal, intramuscular, intradérmica y/o intrauterina, sean eficaces ante el SPM y DDPM, solo quedando como otra alternativa los nuevos anticonceptivos orales combinados de uso continuo por 3 y 6 meses, aunque estos beneficios aún están por demostrarse en otros estudios que apoyen o adversen esta propuesta, para así poder ser adoptada o desechada como opción terapéutica.

BENEFICIOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO

El hiperandrogenismo es un síndrome caracterizado por producción excesiva de andrógenos. Las manifestaciones clínicas incluyen hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, alteraciones metabólicas, anovulación e infertilidad.

Una gran variedad de condiciones que afectan el ovario y/o glándulas suprarrenales pueden causar hiperandrogenismo. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente en la mujer en etapa reproductiva. La anovulación crónica y el hiperandrogenismo son características típicas del SOP. La resistencia a la insulina tiene un papel importante en la estimulación de la producción de andrógenos por el ovario.

Para establecer el tratamiento apropiado es indispensable una evaluación de la etiología del exceso de andrógenos. Los ACO representan una importante opción terapéutica para el hiperandrogenismo. Los beneficios antiandrogénicos de los AOC han sido atribuidos a los siguientes efectos:

1. Supresión de la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), lo cual disminuye la producción ovárica de

andrógenos.

2. Aumento de los niveles de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG): El componente estrogénico del AH aumenta la producción de SHBG, y disminuye la concentración de testosterona libre.
3. Efectos antiandrogénicos del progestágeno.
4. Supresión de la secreción de andrógenos por parte del ovario y suprarrenal. Los AOC causan alteraciones de la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o de la respuesta a esta hormona en la glándula suprarrenal, con disminución de la esteroidogénesis adrenal, aunque el mecanismo exacto se desconoce.

La elección del AOC es importante, debido a que muchas progestinas tienen efectos androgénicos variables. Dentro de las progestinas con actividad antiandrogénica (en orden de potencia), están: acetato de ciproterona (ACP), el dienogest (DNG), la DRSP el y acetato de clormadinona (ACM), las cuales ejercen sus efectos a través de varios mecanismos:

1. Inhibición del receptor de andrógenos.
2. Inhibición de la acción de la enzima 5α-reductasa, con lo cual disminuyen la producción de dihidro-testosterona, que es el andrógeno de mayor potencia.
3. Disminución de la esteroidogénesis al suprimir la producción de gonadotropinas.

Los AOC con progestinas antiandrogénicas han demostrado efectividad en el tratamiento del acné moderado y severo, así como del hirsutismo.

El ACP es un derivado de la 17OH progesterona. Tanto solo como combinado con EE ha sido considerado desde hace más de tres décadas como tratamiento de primera línea del hiperandrogenismo, sin embargo los ACO que contienen progestágenos de segunda y tercera generación, sobre todo a dosis baja, son tan útiles como el ACP en el control del hirsutismo, el acné y la seborrea, incluso los que contienen LNG que tiene propiedades androgénicas. El dienogest tiene solo 40 % de la potencia del ACP, actualmente no está disponible en Venezuela.

La DRSP es un derivado de la espironolactona, por lo cual tiene actividad antimineralocorticoide. En combinación con EE, ha demostrado ser efectiva en el acné leve y moderado y en hirsutismo, sin evidencia de efectos negativos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

El ACM (2 mg) combinado con EE (30 µg) también es eficaz para reducir manifestaciones del hiperandrogenismo como el acné y la seborrea.

Las formulaciones que contienen progestinas de tercera generación (desogestrel, gestodeno y norgestimato) están asociadas con mayor aumento de los niveles de SHBG y reducción significativa de las concentraciones de testosterona libre. Los estudios comparativos con AOC que contienen estas progestinas no han detectado diferencias en los efectos sobre varias mediciones androgénicas entre los distintos productos o en comparación con productos más antiguos.

Una revisión de Cochrane en el 2009 proporciona una evaluación integral de la eficacia de los AOC para el tratamiento del acné. Se encontró que todos los tipos de AOC son eficaces para el tratamiento del acné y que solo existen diferencias sutiles entre los AOC con diferentes progestinas.

Todos los AOC, en dosis bajas, a través de su mecanismo de acción, conllevan a una respuesta clínica similar en el tiempo. Incluso en las mujeres tratadas con antiandrógenos, los AOC son importantes y útiles para proporcionar control de los ciclos y anticoncepción.

Los AH no orales han sido poco estudiados específicamente para el hiperandrogenismo, pueden tener efectos desfavorables según el tipo de progestágeno y no se recomiendan como terapia del exceso de andrógenos. Sin embargo, en cuanto al anticonceptivo transdérmico (EE/norelgestromin), en un estudio versus ACO (EE/norgestimato), se observó mayor aumento de la SHBG con el parche, con reducción de los andrógenos similar al ACO. En otro estudio que comparó el anillo vaginal (EE/etonogestrel) versus ACO (EE/DRSP), se evidenció que ambas terapias son eficaces en disminuir el exceso de andrógenos en pacientes con SOP. No obstante, se requieren más estudios para determinar si el parche y/o el anillo vaginal son adecuados para tratar pacientes con hiperandrogenismo.

Conclusiones

- Los AOC han demostrado ser eficaces para tratar el hirsutismo, el acné y la seborrea.
- La selección del AOC es importante, sin embargo todos los de baja dosis, a través de su mecanismo de acción conllevan a una respuesta clínica similar, especialmente en el tiempo.

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una de las entidades patológicas más frecuentes que afectan entre el 5 % y el 10 % de las mujeres en edad reproductiva y está presente en casi el 80 % de las pacientes con dolor pelviano crónico y 30 % a 45 % de las que consultan por infertilidad. Evoca un proceso inflamatorio crónico estrógeno dependiente. Se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de su sitio habitual como lo es la cavidad uterina.

El inicio de la enfermedad se caracteriza por la presencia de dolor que puede ser intermitente, cíclico o acíclico y se hace crónico en relación al ciclo menstrual desde tan temprano como la menarquía.

Su etiología es desconocida por lo que el objetivo del tratamiento consiste en aliviar el dolor y evitar el progreso de la enfermedad. Por tanto el diagnóstico de endometriosis debe ser considerado tempranamente en pacientes jóvenes. Se ha demostrado un retraso en el diagnóstico de la enfermedad que va entre 7 y 12 años, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo. En promedio, la endometriosis se diagnostica alrededor de los 27 años.

La severidad de la enfermedad, no guarda relación con la cantidad o la frecuencia de los síntomas. Muchas mujeres con endometriosis no presentan ningún síntoma.

El diagnóstico y el tratamiento son eminentemente quirúrgicos y de preferencia laparoscópico. Sin embargo con base en pruebas terapéuticas podría sospecharse la enfermedad y diferir el diagnóstico definitivo.

El endometrio de pacientes afectadas de endometriosis cuando es transportado a la cavidad pélvica durante la menstruación retrógrada produce grandes cantidades de estrógeno y difiere del de pacientes sanas por su expresión aberrante de aromatasa, inducida por prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios del peritoneo.

En la mayoría de los esquemas de tratamiento se ha ignorado que el reinicio del ciclo menstrual y que el endometrio eutópico de las pacientes que sufren la enfermedad, son los responsables predisponentes de la recurrencia, incluso sin el aparente deseo de embarazo.

El efecto protector de los AOC radica en la interferencia que ejercen en el mecanismo fisiológico de la menstruación y la ovulación.

Observaciones constantes demuestran que la progesterona actúa a través de sus receptores, suprimiendo los factores de transcripción nuclear NF-Kappa ß inducidos, que controlan la activación de genes en la respuesta inflamatoria a nivel endometrial. El retiro de la progesterona está asociado con la regulación en alza de citokinas y producción de prostaglandinas antes del inicio de la menstruación. Estos hallazgos han demostrado la importancia del rol que juega esta respuesta inflamatoria en el proceso menstrual e incluso en la patología ginecológica. La exposición del endometrio eutópico a los mediadores inflamatorios durante la menstruación, debe estimular la producción estrogénica local inducida por la expresión aberrante de aromatasa. En pacientes con patología endometrial estrógeno dependiente, esta actividad aberrante de aromatasa es regulada en alza por mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y este mecanismo juega un papel preponderante en la patogénesis de la endometriosis, los miomas y la adenomiosis. El incremento, en la producción local de estrógeno induce a inflamación a través de la estimulación de la expresión de la cyclooxigenasa 2 (Cox2) resultando en más prostaglandina, que al final estimula la expresión de la aromatasa en el endometrio y a su vez crea un círculo vicioso de incremento estrogénico y producción de progesterona que resulta en inflamación persistente, dolor, sangrado e incremento del crecimiento uterino.

Los progestágenos en general tienen la capacidad de bloquear la respuesta inflamatoria, y es uno de los mecanismos responsables de los beneficios no anticonceptivos de los AOC. Debido a su fuerte efecto progestacional sobre el endometrio y su efecto supresor sobre la esteroidogénesis ovárica los AOC interrumpen el círculo vicioso al reducir la Cox2 y la expresión de aromatasa a nivel endometrial, lo que potencia su efecto cuando se utilizan en forma de régimen extendido. Por esto son útiles para abolir los síntomas relacionados con la menstruación e incluso en aquellas pacientes asintomáticas por el solo hecho de disminuir el volumen, el tiempo y las menstruaciones a lo largo del año.

Los AOC monofásicos han demostrado ser superiores a los trifásicos, y se prefieren los esquemas de 63/7 u 84/7. Los anticonceptivos orales de solo progestágenos decidualizan y atrofian el tejido endometriósico al igual que al endometrio sano.

Los AOC a pesar de su amplio uso para los síntomas, no son aprobados en todos los países por falta de material de estudios de evidencia clínica nivel 1. En la actualidad se cuenta con otras alternativas, entre ellas el SIU-LNG, con buenas perspectivas en la mejoría de la sintomatología por la alta concentración del progestágeno a nivel local y una progestina oral selectiva, el dienogest, que ofrece efectos progestagénicos pronunciados sobre el endometrio con supresión moderada de la actividad ovárica, con dosis optima de 2 mg/día (aún no disponible en el país).

CONDICIÓN FIBROQUÍSTICA DE LA MAMA

Las patologías benignas de la mama constituyen las afecciones más frecuentes de esta glándula durante la etapa de madurez sexual, y la mayoría de las veces es consecuencia de trastornos hormonales que producen cambios persistentes en la unidad ducto-lobulillar, tanto en el componente epitelial como en el conjuntivo propio. Para que se desarrolle la patología se necesita que la mama genéticamente se encuentre predispuesta a acciones externas, endocrinas o no endocrinas.

Existen tres teorías para explicar el desarrollo de la displasia mamaria:

a. Teoría endocrina. Se basa en la alteración de la relación estrógeno-progesterona, sea por un aumento real de los estrógenos o por una disminución de los valores circulantes de progesterona.
b. Teoría neuroendocrina. De acuerdo con esta teoría las situaciones crónicas de estrés producen un aumento de los péptidos opioides que provocan una disminución del tono dopaminérgico, con la consiguiente elevación de los niveles de prolactina.
c. Teoría bioquímica. El consumo exagerado de metilxantinas (té, café, chocolate, bebidas colas), de nicotina y de tiraminas (carnes procesadas, hongos, quesos fermentados, vino), produce un aumento de las catecolaminas circulantes, las que actúan directamente sobre los receptores beta de las células mamarias.

Las displasias mamarias se dividen en 3 etapas. No se trata de enfermedades distintas, sino de una secuencia que puede cumplirse o no, que constituyen estadios evolutivos de un mismo proceso.

- Predominio fibroso: mastodinia o displasia fibrosa
- Predominio epitelial: adenosis o displasia fibroepitelial:
  - ✓ Hiperplasia ductal/lobulillar con y sin atipias.
  - ✓ Metaplasia apocrina
  - ✓ Papiloma
- Predominio quístico: enfermedad fibroquística o displasia fibroquistica.

Un aspecto que había generado preocupación y controversias durante mucho tiempo fue la presencia de estos cambios en la mama y su relación con patología maligna. En un estudio de cohorte retrospectivo (10 366 biopsias) con un seguimiento promedio de 17 años, se estudió en 1985 la relación que existe entre la patología benigna de mama y la posibilidad de cáncer. En dicho estudio la mayoría de las biopsias por patología benigna no mostraron

proliferación y consecuentemente no constituyen factor de riesgo para desarrollar cáncer. Un segundo grupo, compuesto por mujeres cuya biopsia mostró proliferación pero sin atipia, su riesgo estaba moderadamente elevado: 1,5 % a 2,0 %, comparado con la población general. El tercer grupo (3,6 %) tenía hiperplasia atípica, es el que poseía un riesgo relativo de 5 de desarrollar cáncer. Cuando al riesgo dado por el tipo de proliferación, se le suma el riesgo dado por la historia familiar de cáncer, el riesgo se incrementa considerablemente, y llega a 11 en los que tienen proliferación atípica.

La incidencia de patología benigna de la mama se estima en más del 60 % de las mujeres entre los 30 y 50 años de edad. Sin embargo, en relación con el uso de hormonas esteroideas tipo AOC, se ha evidenciado un efecto protector después de 2 años de uso en altas dosis (>50 µg de EE), con una disminución de alrededor del 40 % en la incidencia de la condición fibroquísitica de la mama, sin embargo los de baja dosis también han demostrado un efecto benéfico en dicha patología.

Está descrito que las usuarias de AOC presentan la cuarta parte o la mitad de posibilidades de desarrollar enfermedad benigna de mama, en comparación con las no usuarias. En el estudio de cohorte de Oxford/FPA, se compararon mujeres que tomaban AOC con igual dosis de estrógenos, pero con diferentes dosis de progestágeno (acetato de noretindrona). En las mujeres que tomaban AOC con 2,5 o 3 mg de progestágeno, la incidencia de condición fibroquística mamaria fue igual a la mitad de la incidencia de esta enfermedad entre las que tomaban AOC con 1 mg de progestágeno. Por esta razón, el efecto protector parece estar directamente relacionado con el tipo y dosis del progestágeno. De igual manera, se observó un incremento en la protección, directamente proporcional al tiempo de uso del AOC.

Sin embargo, es importante señalar que la gran mayoría de los AOC actuales contienen dosis más bajas de progestágenos que los utilizados en los estudios previamente mencionados, por lo que no se puede extrapolar este beneficio a los AOC de baja dosis.

Se ha planteado que el uso de AOC de baja dosis conlleva a una reducción de la enfermedad benigna de la mama no proliferativa, cuando son utilizados antes del primer embarazo, mas no después de un embarazo.

En cuanto a otras vías de administración (parches, anillo y SIU-LNG) no existe data en relación al beneficio de los mismos, en la patología mamaria benigna.

QUISTES FUNCIONALES DE OVARIO

La mayor parte de los quistes ováricos, tanto foliculares como del cuerpo lúteo, en las mujeres en edad reproductiva son funcionales.

La reducción de la frecuencia de los quistes de ovario es considerable. Se ha calculado que el uso de AH ha evitado 28 intervenciones quirúrgicas por quiste de ovario funcional por cada 100 000 usuarias de la píldora por año.

La disminución de la incidencia de quistes funcionales de ovarios en las usuarias de AH se explica por su mecanismo de acción: el progestágeno inhibe la secreción de LH y en consecuencia la ovulación, mientras que los estrógenos inhiben la secreción de FSH, e impiden la aparición de un folículo dominante.

Por esta asociación de los AOC con una menor incidencia de quistes ováricos funcionales, muchos médicos infirieron que las píldoras anticonceptivas también podrían utilizarse para el tratamiento de los quistes. Este tratamiento se convirtió en una práctica clínica frecuente a comienzos de los años setenta. En una revisión Cochrane de 2008, los autores concluyen que las masas en los anexos que se consideran quistes ováricos funcionales pueden seguirse atentamente durante varios ciclos menstruales. El tratamiento con AOC no parece acelerar la resolución. Los quistes persistentes y los de gran tamaño o dolorosos generalmente requieren tratamiento quirúrgico.

Los quistes ováricos funcionales se observaron con menos frecuencia cuando se usaron formulaciones de dosis elevadas; esta protección se reduce con los productos que contienen dosis bajas.

El anillo vaginal inhibe la ovulación de manera semejante a los tratamientos hormonales orales. Por esto, al igual que con el parche, se obtienen los mismos efectos beneficiosos al margen de la anticoncepción, y se mantiene así la protección contra la aparición de quistes funcionales.

A diferencia de la anticoncepción oral, las cifras séricas bajas de progestágenos que mantienen los implantes no suprimen la FSH, que sigue estimulando los folículos a crecer y por otro lado el pico de LH se inhibe sobre todo los dos primeros años de uso, de manera que estos folículos no ovulan y pueden seguir creciendo, por lo cual se pueden encontrar durante la exploración física masas anexiales que son 8 veces más frecuentes en las usuarias de implantes que en las no usuarias. Esto es más frecuente en los implantes de LNG que los de etonorgestrel.

Con las mini píldoras diferentes a la de desogestrel, no se inhibe necesariamente la ovulación, y existe la expectativa de presentarse crecimiento folicular. Por esta razón, al igual que los implantes los AO de solo progestina tienden a causar quistes ováricos simples, que en realidad son folículos inmaduros persistentes, los cuales no representan riesgos, no ameritan tratamiento médico y con mucha menos razón, técnicas quirúrgicas para su extirpación; si se hacen sintomáticos deberá considerarse la suspensión de la minipíldora y el cambio a otro método de planificación familiar.

En conclusión el efecto beneficioso de prevenir la formación de quistes funcionales de ovario se observa solo con las formulaciones combinadas y en la formulación de mini píldora con desogestrel.

BIBLIOGRAFIA

ACOG, El ABC de los anticonceptivos orales, de 2006, <http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/NR10-03-06.

Adamson DG, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating Solutions in Endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. J Endometriosis 2010;2:3-6.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual Syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 15. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

Andersch B, Milsom I. Un estudio epidemiológico de las jóvenes mujeres con dismenorrea. Am J Obstet Ginecol1982;144(6):655-660.

Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD004425.

Banco Mundial. The World Bank. World development report 2005. Oxford: The World Bank; 2005. Disponible en www.worldbank.org/HDNet/hddocs.nsf, February 4, 2005.

Bart CJ, Fauser M, Basil C. Tarlatzis R, Rebar W, Legro RS, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod 2012;27(1):14-24.

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 drospirenona ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. Fertil Steril 2010;94:1417-25.

Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. J Reprod Med. 2003;48:515-24.

Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. Contraception 2003; 67:349-53.

Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. J Reprod Med 2002;47:14-22.

Burkman R, Schlesselman J. Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190:S5-22

Cabrera M, Centeno I. Tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico. Anticonceptivos orales. En: Bajares M, Pizzi R, Velázquez E, editoras. Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico 2007. Caracas: Editorial Ateproca 2007. p.67-71.

Casadevall Galán IM, Castillo Naranjo IM, Guerra Fernández RI, Rojas Gisbert MI. Aplicación de la medicina tradicional a un grupo de mujeres con displasia mamaria. Rev Cubana Obstet Ginecol 2002;28:3.

Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Comprehensive clinical management of hirsutism. Gynecol Endocrinol 2010; 26(7):484-93.

Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG). Los anticonceptivos hormonales ofrecen beneficios más allá de prevención del embarazo, de 2009.

Dawud MI. Dismenorrea primaria: los avances en la patogénesis y la gestión, Obstet Ginecol 2006;108(2):428-441.

De Wilde R, Bordt J, Hesseling M. Ovarian cystotomy. Act Obstet Gynecol Scand 1989;68:363-4.

Department of Obstetrics and Gynaecology, St James' University

Hospital, Leeds, UK. Benefits and risks of oral contraceptives. Adv Contracept. 1990 Dec;6 Suppl:15-25

Dhont M. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. Open Access Journal of Contraception 2011;2:119-26.

Dicfalusy E. Planificación familiar: La llave de un futuro mejor. Advances in contraception 1994;10 supl 1: 3.

Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. Am Fam Physician. 2003;67(8):1743–52.

Durand J. Historical estimates of World populations: An evaluation. Population Dev Rev 1977; 3:253-6

Essah PA, Wickham EP, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. Clin Dermatol 2006;24(4):289-98.

Farnot U. La mortalidad materna y perinatal y la salud reproductiva. En Rodríguez O, Santiso R, Calventi V, editores. Libro texto de la FLASOG volumen I. Caracas: Editorial Ateproca C.A., 1977. p. 705-718.

Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF). Declaración del grupo internacional para el asesoramiento médico (IMAP) sobre los métodos anticonceptivos hormonales. Boletín médico del IPPF. 2002;36(5):1-8.

Ferraina P, Oría A. Cirugía de Michans. Quinta edición. Buenos Aires: El Ateneo, 2000: 286-289.

Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Estado de la población mundial 2005. La promesa de igualdad de género, salud reproductiva y objetivos de desarrollo del milenio. New York: Fondo de publicaciones de las Naciones Unidas; 2005:1-128.

Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome (Review). The Cochrane Library. 2010;11:1-28.

Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. Hum Reprod 2008; 23(2): 231-2.

Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 2002;7 Suppl 3:27-34.

Giudice LC. Clinical Practice Endometriosis. N Engl J Med 2010 24;362:2389-98.

Goncalves HH, Marinho DL, Bagatin E, Tavares C, Manela-Azulay M. Polycystic ovary syndrome: a dermatologic approach. An Bras Dermatol 2011;86(1):111-9.

Gori JR, Lorusso A y col. Ginecología. Segunda edición. Buenos Aires: El Ateneo, 1998: 676-681.

Gregoriou O, Papadias K, Konidaris S, Bakalianou K, Salakos N, Vrachnis N, et al. Treatment of hirsutism with combined pill containing drospirenona. Gynecol Endocrinol 2008;24:220-3.

Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2

Guerra-Tapia A, Sancho B. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate Dermatological Benefits. Am J Clin Dermatol 2011;12(Suppl 1):3-11.

Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, Cohen LS, Grubb GS, Bergeron R, et al. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. Contraception. 2012;85(1):19-27.

Halbreich U, Monacelli E. Some Clues to the Etiology of Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. Primary Psychiatry.2004;11:33-4.

Harrison S, Somani N, Bergfeld W. Update on the management of hirsutism. Cleve Clin J Med 2010;77(6):386-97.

Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Bening Breast Disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005;353:229-37

Heinemann LAJ, Mihn TD, Filonenko A, Uhl-Hochgraber K. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity. Women´s Health Issues. 2010;20(1):58-65.

Henry K. Más uso de anticoncepción menos abortos. Network en español. (FHI). 2002; 21(4):28-33.

Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA, Keogh JM. Dismenorrea primaria en jóvenes occidentales. Las mujeres de Australia: prevalencia, el impacto y el conocimiento de tratamiento. J Adolesc Health. 1999; 25(1):40-45.

Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(6):1523-30.

Kiley J, Hammond C. Combined Oral Contraceptives: A Comprehensive Review. Clini Obstet Gynecol 2007; 50(4): 868-877, Lippincott Williams & wilkins.

Kiley JW, Shulman LP. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception. Int J Womens Health 2011;3:281-6.

Lazzeri L, Luisi S, Petraglia F. Progestines for the Treatment of Endometriosis: An Update. J Endometriosis 2010;2(4):169-81.

Leonardi M. Hormonal contraception and benign breast disease. Evaluation of a treatment protocol for chronic mastopathy with mastalgia. Minerva Ginecol 1997; 49(6):271-6.

Lete I, Dueñas JL, Serrano I, Doval JL, Martínez-Salmeán J, Coll C, et al. Attitudes of Spanish women toward premenstrual symptoms, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: results of a nationwide survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159(1):115-8.

Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung. 1985;35:459-71.

Machado RB, De Melo L, Galvão A, Galvão C. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. Women's Health 2011;7(1):19-30.

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women an Endocrine Society Clinical practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1105-20.

Melis GB, Orrú M, Marotto MF, Pilloni M, Perseu M, Lello S, et al. Use of oral contraceptives in the management of acne. Open Access Journal of contraception 2011;2:151-9.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) y el Instituto Nacional de Estadística (INE). Información Social y Estadística para mortalidad materna según la población general y nacidos vivos registrados. Caracas: MSDS-INE; 2003.

Moghetti P, Tocasno V. Treatment of Hirsutism and Acne in Hyperandrogenism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20(2):221-34.

Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: A meta-analysis.

Contraception 1995;52:337-341

Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long Term Use of Dienogest for the Treatment of Endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(6):1069-76.

Monterrosa A. Anticonceptivos orales de solo progestina Rev Colombiana Obstet Ginecol 2006;57:45-53.

Mosher WD, Jones J. Uso de métodos anticonceptivos en Estados Unidos: 1982-2008, Estadísticas Vitales y de Salud, 2010, Serie 23, N º 2.

Muñoz L, Alvarado B, Arteaga MD, Centeno I, González F, Balbás J. Beneficios de los anticonceptivos orales. En: Bajares M, Molina R, Pizzi R, editores. Consenso ACO 2006, Caracas 2006.p.103-4.

Mur E, Cocco J, Tost K, Alderete J, Benitez A. Displasia mamaria-Revisión. Revista de postgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2003; 133: 12-15.

Nápolez Méndez D, García Goderich AG, Varela Benítez M. Programa de cáncer de mama. Resultados de la consulta de mastologia en un año de trabajo. Rev Cubana Obstet Ginecol 1995; 21:1.

Oral Contraceptives: Other Possible Health Benefits Use of: Loss of bone density, Ovarian cysts, Benign Breast Disease, Population Reports is published by the Population Information Program, Center for Communication Programs, Baltimore, Maryland, USA. Volume XXVIII, Number 1, Spring 2000, Series A, Number 9.

Organización Mundial de la Salud (OMS) Maternal mortality in 2000. Estimaciones calculadas por la OMS, UNICEF, y el UNFPA. Ginebra: Ediciones de la OMS; 2004:1-36.

Organización Panamericana de la Salud (OPS) Mortalidad materna en América Latina y el Caribe. Washington DC. Ediciones de la OPS ; 2002 :1-25.

Organización Panamericana de la Salud. La salud en las Américas. Washington D.C.: Editorial de Organización Panamericana de la Salud; 2002:1-260.

Ory H, Cole P, Mac Mahon B, Houver R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast disease. N Engl J Med 1976,294:419-423.

Panay N. Management of premenstrual syndrome: evidence-based guidelines. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2011; 21(8):221-8.

Parker M, A Sneddon, Arbon P. El trastorno menstrual de los adolescentes (MDOT) de estudio: la determinación menstrual típico patrones y trastornos menstruales en una gran población estudio basado en los adolescentes australianos, BJOG, 2010, 117 (2): 185-192.

Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with new drospirenone-containig oral contraceptive formulation. Contraception. 2005;72:414-21.

Pinotti J. La anticoncepción como instrumento en la preservación de la salud reproductiva. En Rodríguez O, Santiso R, Calventi V, editores. Libro texto de la FLASOG. Volumen I. Caracas: Editorial Ateproca C.A.,1977:745.

Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl 3):39-53.

Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual Syndrome and premenstrual disphoric disorder: Quality of life and burden of illness. Expert Reviews. Pharmacoeconomics Outcome Res. 2009;9(2):159-70.

Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs 2003;63:463-92.

Ross C, Coleman G, Stojanovska C. Prospectively reported symptom change across the menstrual cycle in users and non-users of oral contraceptives. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2003;24(1):15-29.

Royal College of General Practitioners. Effects on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. Lancet 1997; (8012):624.

Royston E, Armstrong S. Prevención de la mortalidad maternal. 1ª Edición. Ginebra Ediciones de la Organización Mundial de la Salud; 1991:1-245.

Rubiano J, Trujillo D. Condición Fibroquística de la mama. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Proyecto ISSS. ASCOFAME. Cali, 2002: 15-18

Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. Contraception 2007;76: 342-7.

Salud reproductiva de acceso a proyectos, no de anticonceptivos. Las indicaciones para los productos de anticonceptivos hormonales, no hay fecha.

Sanhueza H. La Planificación Familiar en América Latina: desarrollo, costos y futuro. Advances in Contracepción. 1994; 10 supl: 1-19.

Speroff L, Fritz M. Endocrinologia ginecológica clínica y esterilidad. Lippincot Williams & Wilkins 7ma edición 2007.

Speroff L, Fritz MA. Hirsutism. En: Speroff L, Fritz MA, editores. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7a ed. Philadelphia-USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.499-530.

Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest Is As Effective As Leuprolide Acetate In Treating The Painfull Symptoms Of Endometriosis: A 24 – Week, Randomized, Multicentre, Open-Label Trial. Hum Reprod 2010;25:633-641.

Sulak PJ. Continuos oral contraception: changing times. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(2):355-74.

United Nations Population Fund (UNFPA). World contraceptive use. New York: UNFPA; 1990.

Varas Cortés J. Anticonceptivos orales combinados: Recomendaciones para la prescripción. Rev. Obstet. Ginecol - Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse 2010; 5 (2):165-16.

Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G. Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for Endometriosis: Forward to the Past. Hum Reprod Update 2003;9:387-96.

Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative Oral Contraceptive Exposure And Risk of Endometrioma Recurrence. Am J Obstet Gynecol 2008;198:504e1-5.

Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception. 2007 Dec;76(6)418-24

Villanueva Egan LA, Pichardo Cuevas M. Adelantos en anticoncepción hormonal Ginecol Obstet Mex 2007;75:35-42.

White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. Am J Obstet

Gynecol 2005; 192:2055-9.

Word Health Organizations. Bulletin of the World Health Organizations 2005:84 (6):401-480.

World Health Organization (WHO). Division of Family Health. Maternal Mortality fact sheet, Geneva: WHO-Editions,;1996:1-45.

World Health Organization. Implementation of the global strategy for health for all by the year 2000; second evaluation. Eight report on the world health situation, vol 1. Global review Geneva: WHO; 1993:1-224.

Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a New Low-Dose Oral. Obstet Gynecol. 2005;106:492-501.

Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.104-120.

Capítulo 7

ASPECTOS PRÁCTICOS

Dra. Falva Acosta (Coordinadora)
Dr. Manuel Arias
Dr. Jose Merheb
Dra. Maria Fernanda Tamayo
Dra. Fanny Toro

CONTENIDO

1. Consejería en anticoncepción.
2. Selección del método anticonceptivo.
3. Indicaciones de los anticonceptivos hormonales.
4. Criterios médicos de elegibilidad.
5. Evaluación clínica.
6. Control y seguimiento.
7. Aspectos prácticos:
   a. Inicio del método.
   b. Conducta ante el olvido o retardo en el inicio del método.
   c. Cambio de método.
   d. Conducta ante el sangrado anormal.
   e. Conducta ante la amenorrea.
   f. Manejo de los efectos secundarios.

Consejería en anticoncepción

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

La consejería es un proceso de comunicación interpersonal y directa, mediante el cual una persona ayuda a otra persona, pareja, familia o grupo a identificar sus necesidades, a tomar decisiones y hacer elecciones apropiadas. Los proveedores que hacen la consejería alientan a las personas a reconocer y a desarrollar su propia capacidad, de tal forma que puedan resolver de manera más efectiva las cuestiones que les preocupan.

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.
- Sobreponerse mejor a cualquier problema.
- Desarrollar habilidades para la vida como ser capaz de hablar sobre el sexo con la pareja.
- Proporcionar apoyo a otras personas, a la vez que se preserva su propia fortaleza.

No es necesario que la buena consejería tome mucho tiempo, especialmente si la información se adapta a las necesidades de la usuaria. Una buena consejería sí requiere capacitación y tener una actitud respetuosa y considerada hacia los pacientes.

Los principios de un buen consejero:

1. Trate bien a todos los pacientes: sea cortés y respetuoso creando asì un ambiente de confianza.
2. Interactúe: sepa escuchar y responder al paciente.
3. Adapte la información al usuario.
4. Evite el exceso de información: el exceso de información, hace más difícil recordar aquello realmente importante.
5. Ayude a que la usuaria comprenda y recuerde.

Lo más importante es que el asesor o consejero pueda brindar información veraz, sin que influyan sus prejuicios o vivencias personales, de manera que se garanticen decisiones autónomas e informadas.

Selección del método anticonceptivo

Las personas deben tomar sus propias decisiones, de forma informada y voluntaria, respecto a cuál método anticonceptivo es el más apropiado para ellos.

El proveedor debe ayudar a cada persona a armonizar sus necesidades de planificación familiar y preferencias, con un método seguro y apropiado.

Si la mujer está visitando la clínica para comenzar a utilizar un método anticonceptivo, pregúntele si tiene en mente uno en particular y si la respuesta es afirmativa:

- Mediante la discusión y revisión de su historia médica y social, evalúe si el método es apropiado para sus características, necesidades y circunstancias.
- Si el método es apropiado, determine si la persona conoce acerca de otras opciones anticonceptivas y asegúrese de verificar si la elección del método es consistente.
- Si el método no es apropiado, explíquele las desventajas de utilizar el mismo e infórmele acerca de otras opciones anticonceptivas más apropiadas.
- Si después de discutir todas las opciones anticonceptivas, elige el método preferido originalmente, este podrá ser proporcionado si los beneficios compensan los riesgos y si no existen contraindicaciones absolutas.
- Si la usuaria tiene una contraindicación relativa y se le proporciona el método, aconséjele acerca de los signos de peligro relevantes para su condición. En estos casos, puede ser necesaria la participación de un miembro del personal con mayor jerarquía en el proceso de tamizado y consejería.

Si la persona no está considerando algún método en particular:

- Pregúntele cuáles métodos anticonceptivos conoce. Esto le da a usted la oportunidad de determinar qué tanto sabe y de corregir cualquier información equivocada que pudiera tener.
- Brevemente, descríbale los diversos métodos anticonceptivos. Proporciónele información adicional sobre aquellos métodos que le interesen. Muéstrele los métodos y permítale que los examine. Asegúrese de incluir información sobre los siguientes aspectos:
  - ✓ Cómo funciona el método.
  - ✓ Efectividad.
  - ✓ Contraindicaciones médicas.
  - ✓ Posibles efectos colaterales.
  - ✓ Ventajas.
  - ✓ Desventajas.
- Aliente la formulación de preguntas.
- Discuta las ventajas y desventajas de los diferentes métodos en relación con las características y necesidades de cada persona (ej.: situación familiar actual, capacidad para recordar que debe tomar una píldora todos los días, cooperación del compañero sexual, frecuencia de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales). Advierta que, con la excepción de los métodos de barrera, ningún otro método proporciona protección en contra del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Determine si la persona está lista para decidirse, preguntándole específicamente: "¿Cuál método ha decidido utilizar?"
- Aún después de haber escuchado acerca de todas las opciones anticonceptivas disponibles, pudiera todavía no ser capaz de decidirse por una y pedirle a usted que le recomiende alguna alternativa. Mediante educación y consejería continuas, las opciones se le irán aclarando y, eventualmente, podrá tomar su propia decisión. Mientras tanto, sugiérale un método que se adecue lo mejor posible a sus características y necesidades particulares. Si procede de esta forma, explíquele las razones por las cuales le recomienda ese método en particular y asegúrese de que ha comprendido y que está de acuerdo con la recomendación. Si no está de acuerdo, recomiéndele otro método, hasta encontrar uno

con el cual quede satisfecho. Si todavía hay dudas, dele más tiempo para que valore toda la información antes de tomar una decisión.

Una vez tomada la decisión se debe describir como se usa el método elegido, qué hacer en caso de olvido o retardo en el inicio, manejo de los efectos secundarios comunes, y se debe acordar la visita de seguimiento.

Indicaciones de los anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales (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 —categoría 4 en los criterios de elegibilidad médica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los AH combinados contienen un estrógeno y un progestágeno, los podemos conseguir actualmente en cuatro presentaciones:

- Anticonceptivos orales combinados (AOC)
- Parche anticonceptivo
- Anillo vaginal
- Inyectable combinado

Los AH de solo progestágeno, no contienen estrógenos y podemos conseguirlos actualmente como:

- Anticonceptivos orales de solo progestágeno.
- Inyectado de acetato de medroxiprogesterona (AMP) mensual y trimestral.
- Implantes subdérmicos (5 y 3 años).
- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

Criterios médicos de elegibilidad

Diversos organismos han colaborado con la OMS en el desarrollo de criterios de elegibilidad para el uso de varios métodos anticonceptivos. Se ha llegado a un acuerdo sobre la siguiente clasificación (criterios médicos de elegibilidad de la OMS):

- 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 (i.e. el anticonceptivo está contraindicado.)

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

El embarazo ha dejado de estar en la lista de las contraindicaciones para iniciar o continuar el uso de un método de anticoncepción hormonal, debido a que las mujeres que ya están embarazadas no requieren de anticoncepción (i.e., no hay indicación para el uso de anticonceptivos). Exceptuando al SIU-LNG, si se usan, los AH en presencia de embarazo debido al desconocimiento de esta condición, no hay daño para la mujer, el desarrollo de su embarazo o de su feto. Sin embargo, los anticonceptivos deben dejar de usarse si se confirma el embarazo, puesto que no hay indicación para su uso.

Las categorías 1 y 4 se explican por sí solas. La categoría 2 indica que el método puede usarse, pero se requiere de un seguimiento médico cuidadoso. La categoría 3 indica que no se recomiende el uso de ese método a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptables. Se requiere en este caso aplicar criterio médico estricto y prudente, acceso a los servicios clínicos por parte de la usuaria y un seguimiento cuidadoso.

Cuando exista cualquier condición de categoría 3, explíquele los riesgos potenciales y aconséjele sobre métodos alternativos.

Si escoge un AH combinado porque otros anticonceptivos no están disponibles o no son aceptables, el método debe ser provisto por un médico apropiadamente capacitado y la mujer debe permanecer bajo supervisión médica.

Las condiciones combinadas que aumenten el riesgo de enfermedad cardiovascular en la categoría 2 y 3, deben considerarse como pertenecientes a la categoría 3 y 4 respectivamente.

Si el método es provisto, registre la condición especial de la mujer en la historia clínica y aconséjele sobre los signos de advertencia relevantes para su condición.

Anticonceptivos hormonales de solo progestágeno

Los AH de solo progestágeno deben ser provistos a toda mujer que los solicite, después de haber recibido consejería apropiada y de haber tomado una decisión informada, siempre y cuando no tenga una condición de categoría 4. Se incluyen: las pildoras de solo progestágeno, los implantes subdérmicos y el inyectado de AMP. Estos no tienen efecto sobre la presión arterial ni sobre los factores de la coagulación, tienen un mínimo impacto sobre el metabolismo de lípidos y función hepática. Por tanto, tienen menos restricciones de elegibilidad médica.

Evaluación clínica

El propósito de la evaluación del estado de salud es determinar qué tan apropiado es para la usuaria el uso del 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.

Historia médico-social

Se debe realizar una historia médico-social, con especial cuidado en las condiciones relevantes para la elegibilidad médica (criterios médicos de elegibilidad de la OMS). La historia debe incluir la edad, aspectos relevantes de la historia familiar y de los antecedentes médicos, historia ginecológica incluyendo la fecha de la última menstruación y el patrón menstrual, antecedentes de tabaquismo, uso de medicamentos y cualquier condición médica actual.

Examen físico

El examen físico inicial debe incluir peso, presión arterial, examen de las extremidades para determinar presencia de várices o signos de trombosis venosa periférica (TVP), de la piel y ojos para descartar ictericia, así como examen de las mamas y otras pruebas indicadas por la historia médico-social.

Se le debe ofrecer a la mujer un examen pélvico y un examen vaginal con espéculo para la toma de la citología de cuello uterino siempre que sea posible y apropiado.

Pruebas de laboratorio

No se requieren en forma rutinaria para el uso de AH, excepto en los casos en que la historia médica y el examen físico lo indiquen.

Siempre que sea posible y apropiado, deben ofrecerse a la mujer algunas pruebas específicas como parte de los servicios de salud, entre las cuales están:

- Hematología completa.
- Glicemia, urea, creatinina.
- Perfil hepático.
- Perfil lipídico.
- Examen de orina.
- VDRL.
- VIH (previo consentimiento).

Asimismo, se debe ofrecer la posibilidad de realizar un ecosonograma pélvico (preferiblemente transvaginal).

Si la historia médica no reporta razón alguna para sospechar de la existencia de una condicion de categoría 4, no debe negarse el anticonceptivo a la usuaria debido a que el examen físico o las pruebas paraclínicas no se hayan realizado, ya sea en forma parcial o total. Debe iniciarse el uso del anticonceptivo, pero todos los exámenes y pruebas requeridos deben ser programados dentro de los siguientes tres meses.

La historia médico-social y los resultados de los exámenes deben ser documentados en la historia médica de cada usuaria, especialmente, en lo que se refiere a la presencia de cualquier condición que está dentro de las categorías 2, 3 y 4 del criterio de

elegibilidad médica.

Para aquellos anticonceptivos en los que se requiere de personal capacitado para su inicio (i.e. implantes y SIU-LNG) y de no ser posible iniciarlos inmediatamente, se debe sugerir el uso de un método temporal alternativo y planificar una nueva cita para la colocación. La importancia de los procedimientos para iniciar anticoncepción hormonal se presentan en la Tabla 7.1

Control y seguimiento

Aconseje a la usuaria la necesidad de acudir a un chequeo de rutina alrededor de 3 meses posterior al inicio de uso del método. De ahí en adelante es necesario un chequeo anual de rutina. Invítela a regresar a la consulta cuando lo desee, ante cualquier efecto secundario, preguntas, preocupaciones o deseo de cambio de método.

Protocolo para el seguimiento a los 3 meses:

- Actualice la dirección de la usuaria y la forma en establecer contacto con ella.
- Evalúe el grado de satisfacción del método.
- Determine si la usuaria ha tenido algún problema o posible efecto colateral.
- Actualice la historia médica, mida la presión arterial y el peso, realice cualquier otro examen indicado por la historia.
- Proporcione consejería y/o tratamiento apropiados según sea requerido.
- Repase con la usuaria las instrucciones para usar los anticonceptivos (oral, inyectado, parche y anillo) y los signos de los que debe estar pendiente.
- Aliente a la usuaria a estar en contacto si tiene preguntas, quejas o problemas.

Tabla 7.1
Importancia de los procedimientos para iniciar anticoncepción hormonal

	AHC	APS	Implantes	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 pciente asintomática (laboratorio)	C	C	C	B
Laboratorio 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

Protocolo para la visita anual de seguimiento

- Siga el protocolo de la visita de los 3 meses, con actualización de la historia médica y una valoración del grado de satisfacción con el método.
- Ofrezca a la usuaria otros servicios de salud sexual y reproductiva, como el de pesquisa de cáncer cervical, examen de laboratorio y ecosonograma pélvico.

Aspectos prácticos

¿Cuándo comenzar los AHC? (píldoras, parches, anillo, inyectado)

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 —hasta donde sea razonablemente posible— 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 amenorréicas:
   - En cualquier momento, si hay una certeza razonable 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.

c. Después del parto:
   - Con lactancia: se debe posponer el inicio de los anticonceptivos después de los 6 meses posparto o hasta que la madre interrumpa la lactancia.
     Se sugiere el uso de la píldora de progestágeno solo.
   - Sin lactancia: puede comenzar entre la 3ª y la 6ª semana posparto sin esperar el retorno de los períodos menstruales. Después de la 6ª semana, se debe asegurar, hasta donde sea razonablemente posible, que la paciente no esté embarazada y se le debe recomendar el uso de protección anticonceptiva adicional durante los siguientes 7 días. Si no hay certeza de que la mujer no está embarazada, se debe evitar el coito o usar protección anticonceptiva hasta que se realice una prueba de embarazo o comience su primer período menstrual.

d. Después de aborto:
   En los primeros 7 días, después de haber tenido un aborto durante el primer o segundo trimestre.

e. Cambiando a partir de otro método hormonal:
   - El cambio se puede realizar inmediatamente si la paciente ha estado utilizando otro método hormonal de manera consistente y correcta.
   - Si se desea pasar de un anticonceptivo oral combinado (AOC) de mayor dosis a uno de menores dosis, el cambio se debe iniciar el primer día del ciclo o en los 5 primeros días. Después de este período, se debe asegurar que la paciente no está embarazada. Recomendar protección adicional por 7 días.
   - Desde un método inyectable, se debe iniciar el anticonceptivo (oral, parche, anillo) a partir del momento en que le corresponda administrarse la inyección subsiguiente. No se necesita protección adicional.

f. Cambiando a partir de un dispositivo intrauterino (DIU), incluyendo el SIU-LNG:
   - Dentro de los primeros 5 días de un ciclo menstrual, período en que puede ser retirado el DIU. En este procedimiento, la usuaria no necesita protección adicional.
   - En cualquier otro momento después del 5º día si hay una certeza razonable de que la usuaria no está embarazada. El DIU debe ser removido en el siguiente período menstrual.
   - Si la paciente tiene sangrado irregular o amenorrea, se deben seguir las indicaciones que se les ofrecen a las mujeres amenorréicas.

Anticonceptivos de solo progestágeno

¿Cuándo iniciar los anticonceptivos solo de progestágeno? (pildoras, inyectables, 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 razonable de que no está embarazada. Recomendar abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar protección adicional por los siguientes 3 días.
b. Mujeres amenorréicas:
   - En cualquier momento, si hay la certeza razonable 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.
   - En cualquier momento después de la 6ª semanas posparto y con lactancia mixta, siempre y cuando se tenga la certeza razonable de que no está embarazada. Recomiende protección adicional por los siguientes 3 días.
   - Si tiene más de 6 semanas posparto y ha menstruado, seguir las recomendaciones para mujeres con ciclos menstruales.
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 una certeza razonable de que no está embarazada. Es necesario indicar abstención sexual o protección adicional durante 3 días.
   - En mujeres con ciclos menstruales se debe seguir las recomendaciones para mujeres con ciclos menstruales.
e. Después del aborto:
   - En los siguientes 7 días posterior al aborto. No necesita protección adicional.
   - Pasados los 7 días, seguir las recomendaciones para mujeres con ciclos menstruales.
f. Cambiando a partir de otro método hormonal:
   - Puede iniciar inmediatamente si ha estado usando el método de forma consistente y correcta. No se necesita protección adicional.
   - Si el método previo era un inyectable, debe iniciar el día en que le corresponda la inyección subsiguiente. No se requiere protección adicional.
g. Cambiando a partir de un DIU:
   - Seguir las mismas recomendaciones que para los AO combinados.

¿Cuándo comenzar el SIU 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 está con 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
e. Cambiando desde otro método hormonal
   - Mujeres con mestruaciones: durante una menstruación
   - Mujeres con amenorrea u oligomenorrea: en cualquier momento siempre que se use el método de forma consistente

Conducta en el olvido o retardo en el inicio del método

El olvido en el uso de los métodos de AH es la principal causa de falla de eficacia y es por ello que la tendencia actual es la recomendación de métodos

de larga duración que sobre todo no dependan de la usuaria del mismo.

La evidencia científica sobre los consejos a impartir a las usuarias de anticoncepción hormonal es de baja calidad en estas situaciones.

Se requieren 7 días de uso continuo de las pastillas combinadas para prevenir la ovulación. La omisión de píldoras es la causa más frecuente de que ocurra un embarazo no deseado. Los vómitos y/o diarrea pueden disminuir la absorción de la píldora y si duran más de 24 horas, se deben tomar las mismas precauciones que con las píldoras omitidas. Las mujeres que se saltan píldoras con frecuencia deben considerar el uso de otro método anticonceptivo.

Píldoras combinadas

Para píldoras de etinilestradiol (EE) de 30-35 μg:

Si olvidó 1 o 2 pastillas activas o si comienza 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: La mujer 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 la mujer 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 la mujer olvidó 3 o más pastillas en la tercera semana, debe terminar las pastillas hormonales activas del paquete actual y comenzar un nuevo paquete al día siguiente. No debe realizar el descanso de 7 días (no debe tomar las siete pastillas inactivas si aplica).

Para pildoras con EE de 20 μg o menos:

Si la mujer olvidó 1 pastilla activa: debe seguir las indicaciones anteriores para "Si olvidó 1 o 2 pastillas activas"

Si una mujer 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".

Tanto para pastillas de EE de 30-35 μg y 20 μg o menos:

Si olvidó cualquiera de las pastillas inactivas: La mujer debe descartar la(s) pastilla(s) inactiva(s) olvidada(s) y luego seguir tomando diariamente las pastillas activas del envase siguiente.

Inyectables mensuales combinados

El uso típico es comenzar en los tres primeros días del ciclo menstrual y luego continuar cada 4 semanas. Dar la orientación respectiva de no colocar el método al venir el sangrado que generalmente ocurre a los 15 días en el primer ciclo.

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 las relaciones de los próximos 7 días o anticoncepción de emergencia de haber ocurrido la relación no protegida.

Anticoncepción con parches transdérmicos

Existe poca evidencia para recomendaciones en el retraso o falla de aplicación de los parches sin embargo el uso e inicio es similar al de las píldoras anticonceptivas combinadas. En la Tabla 7.2 se presentan ejemplos de algunas situaciones con parches transdérmicos y la acción a tomar

Anticoncepción con anillos vaginales

Está diseñado para un solo ciclo de tres semanas de uso continuo, seguidas de un lapso de una semana sin anillo. Puede ser insertado y retirado fácilmente por la usuaria. Existe poca evidencia en el uso no recomendado del método. Señalamos a continuación algunas situaciones. En la Tabla 7.3 se presentan algunas situaciones con el anillo vaginal y la acción a tomar

Tabla 7.2

Algunos ejemplos de situaciones con la anticoncepción con parches transdérmicos

SITUACIÓN	ACCIÓN
Se despega ≤ 24 horas	Se pega el mismo parche o se cambia por uno nuevo.
Se despega > 24 horas	Pegarse uno nuevo y usar preservativos por 7 dias. Si hubo coito desprotegido usar anticoncepción 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 ultimo parche	Quitarse el parche y respetar el día de inicio del ciclo siguiente.

Tabla 7.3

Algunos ejemplos de situaciones con la anticoncepción con anillos vaginales

SITUACIÓN	ACCIÓN
Retraso en el inicio del ciclo	Colocarse el anillo y usar preservativo por 7 dias, Si hubo coito desprotegido usar PAE
Más de 3 horas sin anillo	Colocarse uno nuevo, usar preservativo por 7 dias. Si hubo coito desprotegido usar PAE
Retraso del retiro de > 2 dias 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.

Anticoncepción con progestágenos solos

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.

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.

La vía de administración es la intramuscular o subcutánea (según la presentación comercial) con las precauciones de asepsia habituales.

Posteriormente, debe administrarse AMP de depósito (AMPD) cada 90 días, o cada 2 meses si se aplica enantato de noretisterona (EN-NET). Si no es posible hacerlo en la fecha exacta, se puede administrar hasta 4 semanas después sin que sea

necesario brindar protección anticonceptiva adicional para AMPD; en cuanto a EN-NET, la segunda inyección se puede aplicar hasta dos semanas más tarde sin que sea necesario brindar protección anticonceptiva adicional.

Implantes subdérmicos de acción prolongada

Al igual que todos los métodos hormonales, se recomienda su inicio en los primeros 7 días de un ciclo menstrual. De no ser posible esto, se recomienda descartar embarazo antes de su inserción y usar preservativos durante los 7 días siguientes a la misma.

En cuanto a su uso posterior a la fecha recomendada de retiro, usar protección anticonceptiva adicional hasta el retiro del método y comenzar otro nuevo seguidamente (nuevo implante u otro método hormonal).

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Las mismas recomendaciones para los implantes anticonceptivos de acción prolongada en cuanto a retraso de su inserción. Están diseñados para 5 años de uso

¿Cuándo se puede insertar el SIU-LNG?

Período postparto y sin lactancia (incluso después de un parto por cesárea)

- Se le puede insertar un SIU-LNG hasta 48 horas después del parto, inclusive inmediatamente después de la expulsión de la placenta, si no da lactancia.
- Si el parto es por cesárea, el SIU-LNG se puede insertar después de la expulsión de la placenta, antes de cerrar el útero.

Si hay lactancia se debe esperar 6 semanas posparto.

Manejo del sangrado irregular

Los métodos anticonceptivos hormonales ya sean combinados o de solo progestágeno, ejercen su acción de manera directa o indirecta a nivel endometrial, produciéndose una serie de cambios morfológicos a dicho nivel que pueden conllevar a sangrados uterinos irregulares. Dichos sangrados constituyen la principal causa de abandono de estos métodos, debido a que pueden producir alteraciones importantes en el estilo y calidad de vida de las usuarias.

La conducta de las pacientes ante estos sangrados y su tolerancia va a depender de ciertos factores como son el tipo de sangrado y su gravedad, la interferencia o no con las actividades diarias o relaciones personales, y las creencias tradicionales o religiosas. Por ello se necesita una asesoría adecuada sobre las posibles alteraciones en el patrón habitual de sangrado antes de iniciar un método, evitando así abandono del mismo y riesgo de embarazo no deseado.

Metodos anticonceptivos combinados

Aproximadamente un 20 % de las usuarias de ACO presentan sangrados uterinos anormales los 3 primeros meses de uso, en comparación con un 14 % de las usuarias de parches o con el 5 % en las usuarias del anillo vaginal. Esto debido a que en la actualidad la mayoría de los ACO contienen bajas dosis de estrógeno (30 μg, 20 μg o menos), que en algunas pacientes son insuficientes para mantener la integridad endometrial. El 20 % de las usuarias de inyectables combinados refieren sangrado anormal que suele mejorar con el tiempo. El sangrado irregular puede presentarse de dos maneras:

Sangrado irregular en los 3 primeros meses de uso del método: debido a fenómenos de proliferación y maduración irregular del endometrio (endometrio asincrónico).

Sangrado irregular después de 3 meses de uso del método: debido a la acción del componente progestágeno produciendo un patrón de atrofia extrema y de pseudo decidualización.

Si el sangrado irregular ocurre dentro de los 3 primeros meses y una vez descartado el mal uso del método (olvido de la píldora, retraso en la colocación de la inyección o en el cambio del parche o del anillo en la fecha correspondiente), se debe:

1. **Ofrecer consejería:** Explicar a la usuaria que estos cambios en su patrón de sangrado rara vez son dañinos, no indican enfermedad subyacente ni pérdida de la eficacia del método, por lo que no suponen ningún riesgo para su salud. Dichos cambios suelen reducirse con el tiempo,

ocurriendo solo en un 10 % de las usuarias al final del 3er mes de uso, pudiéndose mantener la prescripción del método de así desear la paciente. Debe explicársele también que a menudo un mismo método anticonceptivo puede tener diferentes efectos entre pacientes o diferentes efectos a lo largo del tiempo en la misma usuaria.

2. **No debe suspenderse** el uso del método a mitad del ciclo, ya que esto puede producir un aumento en el volumen y en los días del sangrado,
3. **No se debe indicar el uso de progestágenos,** ya que el impacto de estos a nivel endometrial y por ende en la atrofia del mismo serán aún mayores. Tampoco se debe indicar la toma de ACO adicionales por el mismo efecto del componente progestágeno.

Si se mantiene el sangrado anormal después de 3 meses o aparece luego de este tiempo de uso, deben descartarse otras causas de sangrado como: embarazo, infecciones genitales por chlamydia o gonorrea, tabaquismo (debido al efecto antiestrogénico del tabaco), interacciones medicamentosas, mal uso del método o causa orgánica (miomas, patología endometrial, quistes de ovario, etc.) por medio de: ecosonograma TV, histeroscopia o biopsia. Si se descartan estas alternativas y la usuaria desea mantener el método se puede colocar tratamiento con:

Estrógenos (de existir atrofia del endometrio): estrógenos equinos conjugados (EEC) en dosis de 0,625 a 1,25 mg al día, estradiol 1 mg hasta 3 mg al día, valerato de estradiol 1 mg hasta 3 mg día, por 7 días o durante los días del sangrado, sin interrumpir el método inicial. AINES: ácido mefenámico 500 mg o Ibuprofeno 400 o 600 mg, cada 8 horas por los días del sangrado. Hemostáticos: ácido tranexámico 500 mg cada 8 horas, etamsilato 500 mg cada 8 horas, por los días del sangrado irregular. Se sugiere también cambiar el método, cualquiera que fuera, a otro que contenga mayor dosis de estrógeno.

Progestágenos solos

En este grupo se incluyen los implantes subdérmicos, la minipíldora, inyectables de solo progestágenos y SIU-LNG, presentándose una incidencia de sangrado irregular con todos de aproximadamente 60 % en las usuarias durante el primer año de uso, lo que constituye el principal motivo de abandono.

En las usuarias de solo progestágenos a nivel endometrial se produce una serie de cambios caracterizados por: atrofia de las glándulas endometriales, edema y decidualización del estroma, engrosamiento de las paredes arteriales, supresión de las arterias espiraladas y trombosis capilar. Estos cambios conllevan a la formación de un endometrio atrófico e inestable causante de sangrados irregulares, con manifestación clínica de manchado, metrorragia y hasta amenorrea.

Una vez descartada la causa orgánica del sangrado y previa consejería, se puede colocar tratamiento como el descrito anteriormente con estrógenos para producir proliferación endometrial (si no existe contraindicación), AINES o hemostáticos (solo estos últimos en el caso de pacientes con SIU- LNG, debido al efecto de regulación en menos, del LNG en los receptores de estrógeno a nivel endometrial. De persistir el sangrado irregular con cualquier método anticonceptivo (combinado o solo progestágeno) a pesar del tratamiento se debe realizar cambio del mismo e indicar otro método, de acuerdo con las necesidades y características de la paciente.

Conducta ante la amenorrea-hipomenorrea

La amenorrea - hipomenorrea puede ser un evento constante en las usuarias de AHC, en especial si estos son de bajas dosis. El bajo contenido de estrógeno no es suficiente en algunas mujeres para hacer crecer el endometrio y, al presentar un efecto progestacional dominante, se produce un aplanamiento y atrofia endometrial. El desprendimiento del escaso tejido endometrial se manifiesta clínicamente como hipomenorrea. Es conveniente aclarar que este efecto es reversible y que al suspender el anticonceptivo se restablecerá el crecimiento y desarrollo endometrial al reanudarse la función ovárica normal.

Por el contrario, la amenorrea es un problema difícil de tratar, debido a la ansiedad que le produce a la mujer pensar que pueda estar embarazada, la cual la lleva a realizarse pruebas de embarazo de forma

repetida y terminar por descartar el anticonceptivo.

La incidencia de amenorrea en el primer año de uso de AHC de bajas dosis es muy baja. Si este problema se presenta, se deberá orientar y aconsejar a la usuaria, algunas entenderán y aceptarán continuar con los anticonceptivos de dosis bajas, otras no lo aceptarán y deberán ser cambiadas a formulaciones con mayor contenido de EE y/o progestágeno con menor actividad progestacional. Los resultados de esta práctica no están avalados por ningún trabajo científico, por tanto son empíricos. Algunos prefieren administrar dosis extras de estrógeno (17βestradiol 1-2 mg/dia o EEC 0,625 mg/dia) por 28 días continuos o durante 7 días al inicio de cada ciclo. Si el problema persiste, suspenda el anticonceptivo y recomiende otro método no hormonal. El 80 % de las mujeres recuperarán su función menstrual en 3 meses y, al año, el 95 %-98 % tendrá ciclos ovulatorios normales.

Recuerde que, si antes de comenzar a tomar anticonceptivos, la usuaria tenía ciclos espontáneos irregulares, puede ser que, al suspenderlos, estos sean nuevamente irregulares.

Debemos también recordar por otro lado que la amenorrea también será un problema común en las usuarias de métodos anticonceptivos de solo progestágeno (píldoras, inyectable, implantes subdérmicos y SIU-LNG), en estos casos la consejería sigue siendo lo fundamental, se debe tranquilizar a la usuaria informándole que la amenorrea es usual y que esto no es nocivo, por el contrario, puede mejorar su salud pues ayuda a prevenir la anemia. En las usuarias de píldoras, es importante verificar el uso consistente y regular del método, la presencia o no de lactancia concomitante y el antecedente de haber estado menstruando con regularidad a pesar de tomar las píldoras, a fin de descartar un embarazo. Si a pesar de la consejería la usuaria decide no continuar con el método, aconséjele otro no hormonal o uno hormonal combinado (aplique los criterios médicos de elegibilidad). Recuerde que con el inyectable y los implantes subdérmicos, los ciclos menstruales regulares suelen tardar en retornar, debido al efecto de depósito del progestágeno

En algunas mujeres se puede presentar amenorrea posterior a la suspensión del AHC, la llamada “amenorrea pospíldora”, este problema se observa en menos del 1 % de las usuarias y no hay estudio que haya podido demostrar una relación causa-efecto. Por tanto cualquier paciente que se presente con amenorrea después del uso de cualquier método anticonceptivo (en especial si es un combinado) requiere el estudio completo para detectar otros problemas; estos estudios se deben iniciar cuando han transcurrido seis meses de haber suspendido los anticonceptivos orales o un año de la aplicación del progestágeno de depósito.

Efectos secundarios más comunes

La data de estos efectos proviene predominantemente de estudios observacionales en vez de estudios controlados y con placebo, de allí que es difícil establecer la relación causal, una de estas dificultades se asocia a la poca posibilidad de controlar los otros factores que pudieran estar influyendo en su aparición. Sin embargo, las mujeres deben ser informadas sobre los efectos secundarios potenciales, cuando se inicia la anticoncepción y tratar de abordar los mitos más comunes

- Cefaleas leves.
- Náuseas y/o mareos leves.
- Sensibilidad mamaria.
- Cambio en el peso corporal.
- Depresión.
- Disminución de la libido.
- Cloasma.
- Flujo vaginal-resequedad vaginal.

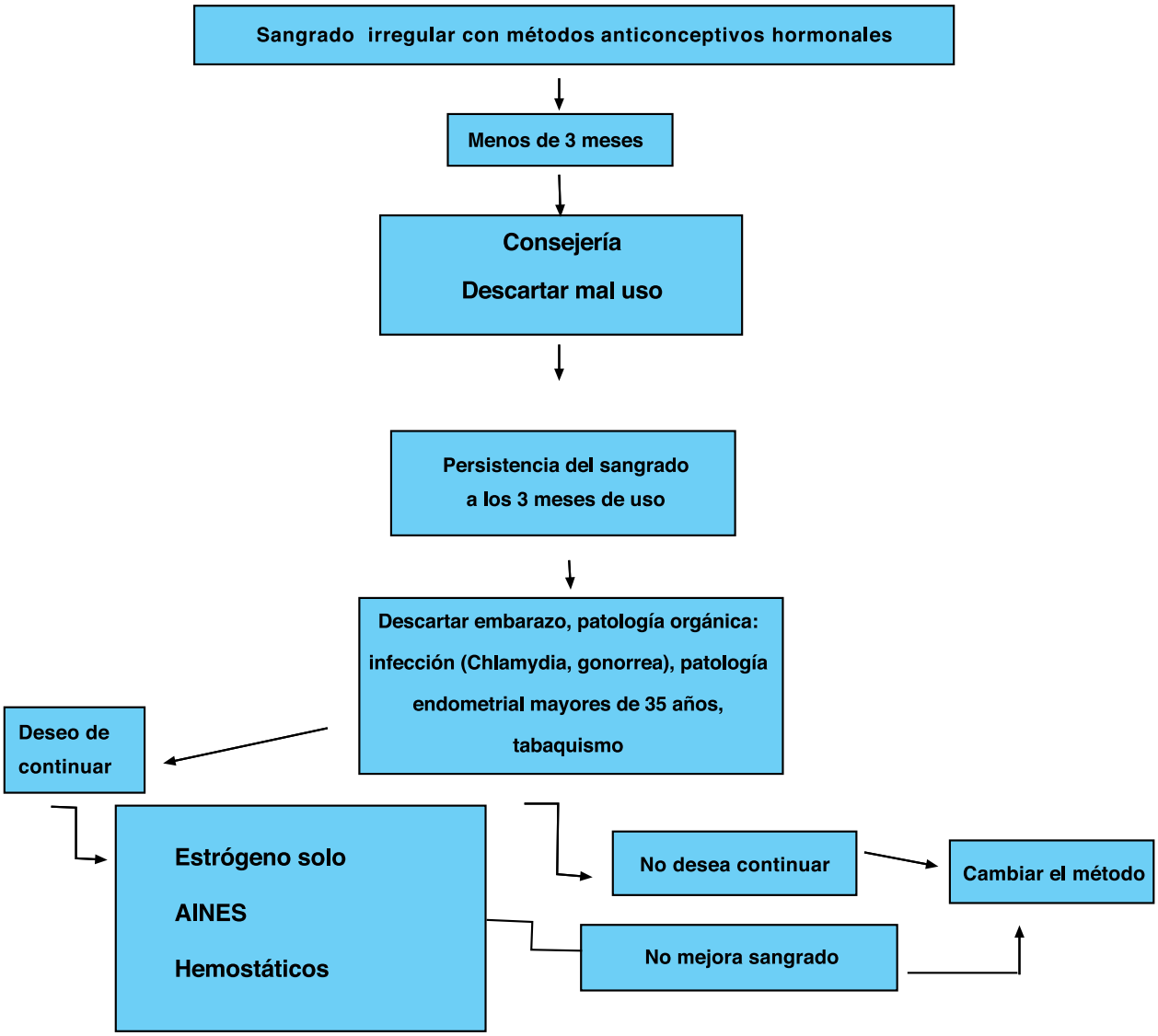
Cefalea

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 (ver criterios de elegibilidad de la OMS)

Las cefaleas leves no son motivo suficiente para suspender la píldora, se recomienda utilizar AINES o paracetamol. Si el problema persiste o se agrava

Figura 7.1

Flujograma de acción ante la presencia de sangrado irregular con el uso de anticonceptivos hormonales



intente 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.

No se ha demostrado la relación con progestágenos solos inyectables y cefalea, estudios de cohorte reportan tasas de cefalea en usuarias de depoprovera con rangos entre 5 % y 25 %. En mujeres jóvenes, no se reportó diferencias significativas durante los primeros 6 meses de uso entre las que usaron depoprovera (26 %) y las que usaron ACO (21 %).

Náuseas/mareo

Se puede presentar en los 3 primeros ciclos. Sugiera tomar la píldora luego del almuerzo o cena, o con algun alimento liviano antes de dormir.

Las usuarias del anillo vaginal, refieren en menor proporción estos efectos colaterales.

Sensbilidad mamaria

Las usuarias con sensibilidad severa o persistente deben recibir 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.

Cambios en el peso corporal

Ver capítulo 2

Cambios de humor

Los estudios que examinan, el efecto de la anticoncepción hormonal en el estado de ánimo, son observacionales, en gran medida dependen de las propias percepciones de las mujeres, es difícil demostrar una relación causal entre AH y cambios de humor. Sin embargo en varios tratados de psiquiatría y en el DSM-IV se mencionan a los esteroides sexuales dentro de los medicamentos capaces de producir “trastornos del estado anímico de causa farmacológica”.

Los cambios de humor, en especial la depresión y la disminución de la libido son temas de interés y causa de abandono de los métodos hormonales, en especial de las píldoras.

Las usuarias de la vía vaginal de la anticoncepción hormonal combinada refieren menos efectos asociados a cambios de humor.

Depresión

La depresión es un padecimiento que se caracteriza por sentimientos de infelicidad y desesperanza. Es un evento común y difícil de relacionar con el uso de AH.

No obstante para catalogar una alteración del estado de ánimo como trastorno depresivo y sobre todo a la vista de la variedad y complejidad de estas alteraciones mentales, se recomienda usar los criterios de DSM-IV.

Tanto el estrógeno como la progesterona y los progestágenos se comportan como neuroesteroides afectando el estado de ánimo (síndrome premenstrual, síndrome disfórico premenstrual, depresión posparto, entre otros).

Algunos han sugerido que los AO pueden causar depresión al inducir la triptofano oxigenasa, lo cual conduce a la deficiencia de piridoxina (vitamina B6). Los progestágenos pueden tener diferentes acciones biológicas dependiendo del tejido diana, la dosis usada, la administración conjunta con un estrógeno y el origen o tipo de progestágeno.

Con los progestágenos, algunas mujeres sufren cambios anímicos, en especial aquellas que sufren del síndrome premenstrual.

Los AO trifásicos producen síntomas con mayor frecuencia que los monofásicos y el desogestrel puede generar más efectos que el LNG. Publicaciones recientes le atribuyen efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo al acetato de clormadinona, y la drosperinona ha sido aprobada en pacientes con síndrome disfórico premenstrual.

Si la usuaria presenta síntomas de depresión se sugiere administrar suplemento de vitamina B6 y cambiar el AH a uno con diferente progestágeno. De continuar, suspéndalo y refiera a un especialista.

Los inyectables de solo progestágeno no se han asociado a cambios de humor, y el uso del anillo vaginal en menor frecuencia se ha asociado a depresión.

Disminución de la libido

Los trastornos del deseo sexual se dividen en dos grupos: el deseo hipoactivo y los trastornos de aversión. El primero es el más frecuente, ya que se estima que un 20 % de la población presenta deseo hipoactivo, además este trastorno es mucho más frecuente en la mujer que en el hombre.

Estudios comparativos de la frecuencia sexual y el orgasmo, antes y después del uso de AO, no han revelado diferencias. Es posible que algunas pacientes experimenten disminución del deseo

sexual debido a la disminución de la testosterona, producida por el incremento de SHGB inducida por el estrógeno. Otras, en cambio, quizás experimenten un deseo sexual aumentado.

Si el problema es importante, intente cambiar la formulación por otro anticonceptivo que posea otra clase de progestágeno.

Los inyectables de solo progestágenos no se han asociado a disminución de la libido. Este efecto se describe menos en usuarias del anillo vaginal.

Cloasma

El cloasma es un aumento de la pigmentación de la piel de la cara, similar a una mancha gravídica, y se relaciona con los niveles de hormonas. En el pasado, se observaba de forma frecuente con los AO de altas dosis. Se puede prevenir su aparición usando AH de dosis bajas o muy bajas, evitando la exposición repetida al sol y utilizando cremas con bloqueador solar. Una vez que aparece el cloasma, es posible que tarde en desaparecer o incluso puede que no llegue a borrarse completamente. Se presenta en un 5 % de las usuarias.

Cambios en el flujo vaginal

Los cambios en el flujo vaginal pueden ir desde una discreta resequedad hasta el aumento en cantidad de flujo vaginal. También se ha observado un aumento en la incidencia de infección por Candida. Se ha considerado que el efecto antiestrogénico del progestágeno, es el detonante, que propicia un ambiente para el desarrollo de micosis, de las cervicitis agudas inespecíficas y de la susceptibilidad aumentada a la infección por Chlamydia. Con el anillo vaginal las usuarias refieren aumento del flujo vaginal, no asociado a infección.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son:

- Resequedad ocular.
- Infecciones urinarias bajas: elevan su incidencia en las usuarias con más de 6 meses de AHC. Se estima que este incremento es debido al aumento de la frecuencia sexual.

  Es importante que durante la consulta inicial se le explique a la usuaria cuáles son los síntomas de alarma por los cuales debe consultar inmediatamente. Las complicaciones serias por el uso de AH son raras. Sin embargo, se aconseja que deben visitar al especialista cada vez que tengan preguntas, problemas o cualquiera de los posibles síntomas de mayor gravedad:
- Dolor abdominal intenso y persistente.
- Dolor precordial.
- Dolor y edema en los miembros inferiores.
- Cefalea severa que se inicia o empeora con el uso de AO, sobre todo si esta se acompaña de pérdida breve de la visión y/o escotomas centelleantes.
- Tinte ictérico de piel y ojos, así como también coluria.

BIBLIOGRAFÍA

Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). Cancer Causes Control. 2003;14:151-160.

Bajares M, Molina R, Pizzi R y col. Anticoncepcion Oral 2006, Editorial TIPS, Imagen y Comunicación 196(VE) Marzo 2007

Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ. 1999;318:96-100.

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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1996;347(9017):1713-27.

Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2 Suppl):S4-12.

Cancer facts. Oral contraceptives and cancer risk. National Cancer Institute. 11-3-2003.

Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Black PM. Steroid hormone receptors in astrocytic neoplasms. Neurosurgery. 1995;37:496-503; discussion 503-4.

CBTRUS. Statistical report: primary brain tumors in the United States1995-1999. Central brain tumor registry of the United States.

Clemons M, Gross P. Estrogen and Risk of breast cancer. New Engl J Med. 2001;344: 276-285.

Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. Lancet Oncol. 2005;6:552-553.

Combes C, Redondo A, Rey A. Contraception and neurology. Ann Med Interne (Paris) 2002;153:363-367.

Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial

cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. JAMA. 1987;257:796-800.

Faculty of Sexual and Reproductive Haelthcare (UK). UK Medical Elegibility Criteria for Contraceptive Use 2009. http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit (UK). FSRH Guidance (October 2011) Combined Hormonal Contraception. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf

Fahy UM, Foster PA, Torode HW, Hartog M, Hull MGR. The effect of combined estrogen/progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Gynecol Endocrinol. 1992;6:183-188.

Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer. 2001;84(5):722-727.

Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E, et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. Epidemiology. 1998;9:295-300.

Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors. A review of epidemiologic studies. Contraception. 1998;58:335-343.

Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. Recent Results Cancer Res. 2005;166:277-97.

Giardiello FM, Hylind LM, Trimbath JD, Hamilton SR, Romans KE, Cruz-Correa M, et al. Oral contraceptives and polyp regression in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2005;128:1077-1080.

Gorski J, Wendell D, Chun TY. Estrogens and the genetic control of tumor growth. Prog Clin Biol Res. 1997;396:233-243.

Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. JAMA. 2000;284:1791-1798.

Green A. Oral contraceptives and skin neoplasia. Contraception. 1991;43:653-666.

Greer JB, Modugno F, Allen GO, Ness RB. Androgenic progestins in oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2005;105:731-740.

Greer JB, Modugno F, Allen GO, Ness RB. Short-term oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol. 2005;162:66-72.

Grunberg SM. Role of antiprogestational therapy for meningiomas. Hum Reprod. 1994;9 Suppl 1:202-207.

Guilbert E, Black A, Dunn S, Senikas V, Berube J, Charbonneau L, et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(11):1050-62, 1063-77.

Guilbert E. y col. Guía de Practica Clínica: Olvidos en la utilizacion de anticoncepción hormonal. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(11):1050-62

Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Kay CR. Oral contraceptives and malignant melanoma. Br J Cancer. 1991;63(3):430-433.

Hatch E, Linet M, Zhang J, Fine H, Shapiro W, Selker R, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. Int J Cancer. 2005;114:797-805.

Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. J Clin Invest. 2002;109:277-283.

Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, Thiel C, Schlaud M, DoMinh T. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1998;3:194-200.

Hunter D. For the nurses health study research group, oral contraceptive use and breast cancer in the nurses. Health study II Am J Epidemiol Suppl 2003; 17 (11): S 105.

International Agency for Research of Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol 72. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol72/mono72.pdf

International Planned Parenthood Federation (IPPF)(UK). Boletin Medico de IPPF, tomo 3, numero 3, Septiembre 2009. http://www.ippfawr.org/NR/rdonlyres/19E3F704-F23C-4442-9E7B-86FD9EF55A79/0/MedBullSep09Spanish.pdf

Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stapfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. J Neurosurg. 2003;99:848-853

Kovacs K, Stefeaneau L, Ezzay S, Smyth HS. Prolactine-producing pituitary adenoma in a male to female transsexual patient with protracted estrogen administration. Arch Pathol Lab Med. 1994;118:562-565.

Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami HO, Lund E. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Br J Cancer. 2004;90:1386-1391.

Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer. Dig Liver Dis. 2003;35:85-87.

Lieberman ME, Maurer RA, Gorski J. Estrogen control of prolactine synthesis in vitro. Proc Natl Acad Sci. 1978;756:5946-5949.

Malone K E, Daling J R, Weis NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15:80-97.

Mant JW, Vessey MP. Ovarian and endometrial cancers. Cancer Surv. 1994;19-20:287-307.

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;346:2025-2032.

Maurer RA. Estrogen regulates the transcription of the prolactin gen. J Biol Chem. 1982;257:2133-2136.

Mc Kinley BP, Michelek AM, Fenstermaker RA, Plunkett RJ. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York State from 1976 to 1995. J Neurosurg. 2000;93:932-939

McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. Am J Epidemiol. 2004;160:613-618.

Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. J Clin Invest 2003;112:1603-1618.

Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. Contraception. 2004;69:347-351.

Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:350-356.

Mishell D, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson A, Kaunitz A, Trussell J, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone. Contraception. 2007;75:11-15.

Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:733-740.

Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. J Reprod Med. 1999;44(Suppl):1121-1126.

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002;359:1085-1092.

MSDS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2003

Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1773-1779.

Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol. 2000;152:233-241.

Pike MC, Spicer DV. Oral contraceptives and cancer. In Contracepcion, Eds D Shoupe & F Haseltine. New York 1993: p67-84.

Pituitary Adenoma Study Group. Pituitary adenomas and oral contraceptives: a multicenter case-control study. Fertil Steril. 1983;39:753-760.

Platz EA, Martinez ME, Grodstein F, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Parity and other reproductive factors and risk of adenomatous polyps of the distal colorectum (United States). Cancer Causes Control. 1997;8:894-903.

Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer. 2003;104:228-232.

Romieu I, Berlin JA, Colditz GA. Oral contraceptives and breast cancer: Review and meta- analysis. Cancer. 1990;66:2253-2263.

Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. J Natl Cancer Inst. 1989;81:1313–1321.

Rookus MA, Brohet RM, Audrien N et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA 1-2 carrier cohort study (IBCCS). Breast cancer research 2005; 7 (suppl): P1.10.

Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. Int J Cancer. 2001;95:370-374.

Sanchez R, Martinez O. Guia Practica en Anticoncepcion Oral Basada en la evidencia. Edit Emirsa. Madrid

Schlecthe JA. Prolactinoma. Curr Ther Endocrinol Metab. 1997;6: 45-47.

Shields TS, Falk RT, Herrero R, Schiffman M, Weiss NS, Bratti C, et al. A case-control study of endogenous hormones and cervical cancer. Br J Cancer. 2004;90:146-152.

Shrager S. Abnormal Uterine Bleeding Associated with Hormonal Contraception. Am Fam Phys. 2002;15;65(10):2073-80

Shy KK, McTiernan AM, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma. JAMA. 1983;249:2204-2207.

Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003;361:1159-1167.

Speroff L. Oral contraception. En: Fritz MA, Speroff L, editores. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2005. Lippincott Williams& Wilkins. 7ª edición, p: 903.

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;58:69-73.

Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiological literature. Contraception. 1991;43: 597-642.

Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Nomura AM, Kolonel LN, et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. Am J Epidemiol. 2005;161:321-39.

Vessey MP, Painte R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives- findings in a large cohort study. Br J Cancer. 1995;71:1340-1342.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-19.

Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:8-14.

Walnut Creek Contraceptive Drug Study. Update on oral contraceptives: major studies find OC safe for most women. Female Patient. 1981;6:22-23.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control. 1999;10:277-284.

Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer. 2004;91:1911-1915.

Whittle IR, Hawkins RA, Miller JD. Sex hormone receptors in intracranial tumours and normal brain. Eur J Surg Oncol. 1987;13:303-307.

Willet WC, Rockhill B, Hankinsom S. et al. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In diseases of the breast (third edition) Eds: Harris J, Lippman, Morrow M, Kent Osborne C. Editorial Lippincott – Williams and Wilkins 2004. pp 223 – 276.

Wingrave SJ, Kay CR, Vessey MP. Oral contraceptives and pituitary adenomas. Br Med J. 1980;280:685-686.

World Health Organization. Medical Elegibility Criteria for Contraceptive Use, 4º edit. Geneva, WHO, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

World Health Organization. Recomendaciones sobre practicas seleccionadas para uso de anticonceptivos Actualizacion 2008. Geneva,WHO, 2008

Yin P, Arita J. Differential regulation of prolactin releaser and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. Neuroendocrinology. 2000;72:72-79.

978-980-6905-96-2

ISBN 978-980-6905-96-2
Depósito Legal
lf[illegible]794

Patrocinado por:

View publication stats