

Artículo Original

Anticonceptivos combinados orales (ACOs). Recomendaciones de la asociación latinoamericana de anticoncepcion

Combined oral contraceptives (COCs). Recommendations of the Latin American Association of Contraception

Palacios S (1), Ayala G (2), Gonzales G (3), Badilla C (4), Marchena J (5), Martinez K (6) Mostajo D (7), Vernaza MS (8)

1 Director del Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer Madrid, España

2 Ginecología y Obstetricia Hospital metropolitano . Quito. Ecuador

3 Ginecología -Obstetricia Consultorio America. Panamá

4 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Cima San José, Costa Rica

5 Peru. Coordinadora de la Unidad de la Mujer, Ginecología y Obstetricia de las Clínicas AUNA y Clínica Delgado

6 Centro de Obstetricia y Ginecología .Health Service Medical Center .Santo Domingo. República Dominicana

7 Jefe médico del Centro Médico PERINAT .Santa Cruz de la Sierra , Bolivia

8 Ginecología y Obstetricia, Laparoscopia Ginecologica . Clinica Ibanaco , Cali , Colombia

RESUMEN

En los últimos años, se han puesto a disposición nuevos anticonceptivos orales combinados representando una evolución en términos de individualización y cumplimiento por parte de las usuarias. Las nuevas formulaciones hacen que sea cada vez más posible prescribir un anticonceptivo hormonal específico para cada mujer.

MÉTODOS

Para estas recomendaciones se ha utilizado la metodología Delphi modificada. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, limitándolo al análisis

de estudios y revisiones en humanos, publicados en inglés y español. Se seleccionaron artículos de Pubmed, Medline y medicina avanzada y redes informáticas hasta el año 2021, utilizando la siguiente combinación de términos: “anticonceptivos orales”, “estroprogestinas” y “anticonceptivos orales combinados”.

RESULTADOS

En cuanto al componente de estrógeno, inicialmente el cambio de Mestranol (prodroga de etinilestradiol) a etinilestradiol y luego la reducción de la dosis de etinilestradiol (EE) ayudó a reducir los efectos secundarios y los eventos adversos asociados. El estradiol natural ya está disponible y representa una alternativa válida aL EE. La utilización de gestágenos más potentes derivados de 19 Nor Testosterona para disminuir dosis y luego la aparición de gestágenos no androgénicos con diferentes características endocrinas y metabólicas, ha permitido individualizar la prescripción ACOs según el perfil de cada mujer.

CONCLUSIÓN

Los avances en la provisión de nuevos anticonceptivos orales han mejorado la relación riesgo/beneficio al aumen-

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Director del Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer
Madrid, España

tar los beneficios y reducir los riesgos. El desafío actual es adaptar los anticonceptivos a las necesidades individuales en términos de eficacia y protección de la salud reproductiva.

Palabras clave: Anticoncepción Hormonal oral, beneficios, riesgos, individualización.

INTRODUCCIÓN

Desde 1960 el uso de la píldora se ha extendido exponencialmente, brindando una protección simple, segura y efectiva contra el embarazo (1). La píldora es el método anticonceptivo más común en los países industrializados y el tercero más común en los países en desarrollo (1).

Los anticonceptivos orales combinados impiden la ovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas merced a un efecto sobre los centros hipofisario e hipotalámico. El gestágeno inhibe, principalmente, la función de la hormona luteinizante (LH), con la subsiguiente inhibición de la ovulación, mientras que el estrógeno inhibe la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) impidiendo la formación del folículo dominante. Aunque el folículo no estuviera suficientemente inhibido, el efecto del gestágeno impide el pico de LH y por lo tanto la ovulación. Existen estudios que demuestran que los anticonceptivos orales combinados (ACOS) tendrían un mecanismo de acción, al menos parcial, a nivel central en el eje de kisspeptina-neurokinina B y en la respuesta de las gonadotropinas a esos neuropéptidos (2)

El gestágeno también hace que el endometrio no este receptivo a la implantación del ovulo fecundado y que el moco cervical este espeso e impermeable al transporte de espermatozoides. La misión del estrógeno será dar estabilidad al endometrio y potenciar la acción de los gestágenos, al aumentar la concentración de receptores progestacionales (3). Están claramente establecidos los beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos (Tabla 1) (4,5).

El primer Anticonceptivo Combinado Oral (ACO) contenía concentraciones mucho más altas de estrógenos y gestágenos que los que utilizamos en la actualidad hecho que se asoció en ocasiones con efectos secundarios, como sangrado irregular, náuseas, dolor de cabeza, aumento de peso, manifestaciones de androgenización y episodios de tromboembolismo venoso (TEV) (6). Para reducir estos efectos, los anticonceptivos orales han experimentado cambios importantes tanto en la cantidad como en el tipo de hormonas utilizadas, la posología y las vías de administración.

Hoy, también están establecidos los riesgos de los ACOs (Tabla 2) (7,8). Para reducir los riesgos para la

TABLA 1. VENTAJAS DE LOS ACOs

- Alta eficacia anticonceptiva
- Reversibilidad rápida
- Regulación del ciclo menstrual
- Disminuye la pérdida de sangre menstrual
- Disminuye la dismenorrea
- Reducción del riesgo de CA ovario y de endometrio
- Suprime la ovulación
- Trastornos de dolor pélvico crónico o relacionado con endometriosis.
- Quistes ováricos
- Hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, alopecia androgénica, síndrome ovario poliquístico o hiperplasia suprarrenal congénita debida a la deficiencia de 21-hidroxilasa)
- Otros trastornos como terapia hormonal en mujeres con Hipogonadismo primario o insuficiencia ovárica prematura.
- Según perfil de la paciente mejora la Salud ósea.

TABLA 2. EFECTOS NO BENEFICIOSOS.

- Sensibilidad en las mamas, náuseas e hinchazón que se puede producir cuando comienzan a tomar ACO. Estos se resuelven rápidamente y sin medicación.
- Sangrado no programado, que se resuelve generalmente dentro de los tres primeros meses.
- Estado de ánimo
- Aumento de peso, (no hay evidencia de que los ACO provoquen aumento de peso.)
- Tromboembolismo venoso. TEV
- Riesgo cardiovascular
- Riesgo de Cáncer (Es un tema de debate debido al conflicto de datos)
- Impacto en la adquisición de ITS.

salud y los efectos negativos asociados con los ACO, se han desarrollado nuevos regimenes de administración a lo largo de los años. Los primeros regimenes fueron generalmente monofásicos. En la década de 1980, se introdujeron formulaciones bifásicas y trifásicas para reducir la dosis total de esteroides en cada ciclo y también para imitar las fluctuaciones fisiológicas. Los anticonceptivos multifásicos son muy eficaces cuando se utilizan correctamente y proporcionan un excelente control del ciclo en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, dos estudios que compararon regimenes bifásicos y trifásicos con monofásicos no encontraron pruebas suficientes de ventajas clínicas significativas en términos de seguridad y eficacia de las píldoras multifásicas. Además, el sangrado parecía depender más del tipo de gestágeno que del régimen (9).

En los últimos años, se han realizado muchas otras modificaciones sustanciales en los regimenes de ACO, con el objetivo de reducir la frecuencia y / o duración

de las menstruaciones y minimizar el riesgo de efectos secundarios como migraña menstrual o intermenstrual y dismenorrea. Posteriormente se introdujeron regímenes con 24 días de estrógenos y gestágenos seguidos de 4 días de placebo (régimen 24/4) con el objetivo de reducir los síntomas que produce un mayor descanso y permitir un sangrado más corto y de menos cantidad que con los regímenes tradicionales (régimen 21/7). Otro régimen es el ACO de ciclo extendido con 84 días de estrógenos y gestágenos, seguido de 7 días con placebo o solo estrógenos en dosis bajas (régimen 84/7) y, por lo tanto, solo se tienen cuatro hemorragias por abstinencia por año. Los estudios clínicos demostraron que estos ciclos prolongados son tan efectivos para prevenir embarazos como los regímenes tradicionales y dan mejores resultados sobre los síntomas menstruales (10).

Otro intento de mejorar la seguridad y la tolerabilidad de los ACO implicó el uso de estradiol natural en lugar de etinilestradiol (EE). Este estrógeno permite un buen control del ciclo con efectos metabólicos limitados (11).

El desarrollo de nuevos gestágenos con diferentes perfiles metabólicos y de interacción con los diferentes receptores esteroideos (activación o inhibición), ha sido uno de los avances más importantes en la anticoncepción hormonal, permitiendo seleccionar el anticonceptivo en relación a las características y necesidades de la mujer y cambiarlo ante la aparición de algún efecto secundario selectivo (12).

Un nuevo estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019, en 36 países reveló que dos tercios de las mujeres sexualmente activas que deseaban retrasar o limitar la maternidad dejaron de usar métodos anticonceptivos por temor a sus efectos secundarios, por problemas de salud o por subestimar la probabilidad de concepción, lo que hizo que uno de cada cuatro embarazos fuera no planificado (13).

Los embarazos no planificados siguen siendo un importante problema de salud pública. Cada año hay 74 millones de mujeres de países de ingresos bajos y medianos con embarazos no planificados que son causa de 25 millones de abortos peligrosos y 47.000 muertes maternas al año.

Por lo tanto, el reto de la anticoncepción sigue siendo una realidad. Por una parte, mejorar los anticonceptivos orales hormonales y así hacer prescripciones individualizadas que encajen con el perfil de nuestra paciente, será importante para mejorar el cumplimiento y disminuir el temor a los mismos.

MENSAJES CLAVE

- La píldora es el método anticonceptivo más común en los países industrializados
- El gestágeno inhibe, principalmente, la función de

la hormona luteinizante (LH), con subsiguiente inhibición de la ovulación, mientras que el estrógeno inhibe la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) impidiendo la formación del folículo dominante.

- Los anticonceptivos orales han experimentado cambios importantes tanto en la cantidad como en el tipo de hormonas utilizadas
- Están claramente establecidos los beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos, así como los riesgos de los ACOs
- Con el objetivo de reducir la frecuencia y / o duración de las menstruaciones y minimizar el riesgo de efectos secundarios durante el descanso, se han modificado la composición y duración de los ACOs
- Hoy podemos seleccionar el ACO en relación con las características y necesidades de la mujer y podemos cambiarlo ante la aparición de algún efecto secundario selectivo

MÉTODOS

Para estas recomendaciones se ha utilizado la metodología Delphi modificada (14). El método es una metodología estructurada que se utiliza para recopilar sistemáticamente juicios de un panel de expertos con el fin de resolver una serie de preguntas.

El propósito de esta técnica es construir un acuerdo del procesamiento estadístico de las diferencias y coincidencias entre las valoraciones individuales y sus modificaciones, a través de las distintas rondas de análisis y reseñas. Buscamos establecer una recomendación de expertos con respecto a una serie de cuestiones prácticas en ACO.

Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, limitándolo al análisis de estudios y revisiones en humanos, publicados en inglés y español. Se seleccionaron artículos de Pubmed, Medline y medicina avanzada y redes informáticas hasta el año 2021 en base a criterios de relevancia para estas recomendaciones, utilizando la siguiente combinación de términos: “anticonceptivos orales”, “estroprogestinas” y “anticonceptivos orales combinados”

ESTROGENOS EN LOS ACOs

1. DIFERENTES ESTROGENOS UTILIZADOS EN LOS ACOs. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Los Estrogenos son estructuras conformadas por 18 átomos de carbonos y su precursor son los andrógenos. El ovario es la principal fuente de origen de los estrogenos en la mujer en la edad reproductiva.

Los estrógenos juegan un papel importante en los ACOs

(Tabla 3) (12,15). El estrógeno más empleado en los ACOs es el etinilestradiol debido a su buena biodisponi-

TABLA 3. PAPEL DEL COMPONENTE ESTROGENICO EN LOS ACOs	
•	Aumenta la eficacia
•	Regula el ciclo menstrual
•	Retroalimentación negativa de FSH
•	Previene la foliculogénesis
•	Estabiliza el endometrio

bilidad oral (38-48%) (16) en comparación con E2 (5%) (17). El metabolismo del EE es similar al del estradiol endógeno, es decir, sufre oxidación en varios átomos de carbono (15): la 2- α -hidroxilación es la más frecuente, mientras que la 16- α -hidroxilación, tan importante en la desestabilización del estradiol endógeno, parece alterada por el grupo etinilo unido al carbono en la posición 17. El etinilestradiol se absorbe en el intestino delgado y alcanza un pico en el plasma sanguíneo unas 2 horas después. Luego pasa por un extenso metabolismo en el hígado asociado a la enzima citocromo P450 CYP3A4. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan por la bilis, en las heces y por la orina como conjugados de glucurónido y sulfatos. Debido al efecto de la circulación enterohepática, se observa un segundo pico de concentración sanguínea varias horas después. En la circulación sanguínea, el etinilestradiol se une casi por completo a la albúmina (15-17).

El uso de AOCs con etinilestradiol sigue siendo la más habitual. Es 15 a 20 veces más activo que el estradiol después de su administración oral. Sin embargo, dada sus características metabólicas y el riesgo que puede implicar, se ha intentado la reducción de dosis, para minimizar los riesgos tromboembólicos y cardiovasculares, pero la reducción ha producido un incremento del sangrado irregular (amenorrea o sangrado infrecuente, privación prolongada, manchado o "spotting"). Estas alteraciones ocurrían con diferentes tipos y dosis de gestágenos encontrándonos ante otro riesgo como es la discontinuación temprana del anticonceptivo. Esto invitó a la investigación con estrógenos naturales en combinación con las progestinas.

Hay 4 tipos de estrógenos naturales que existen en humanos: Estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) y estetrol (E4) (18). El Estradiol es el estrógeno natural más potente y es secretado por los ovarios durante los años reproductivos, pero al darse por vía oral, se degrada a nivel gástrico. Siempre debe tener un vehículo para su

absorción. Estrona es el estrógeno primario de la menopausia, pero pueden convertirse a estradiol por la 17-beta deshidrogenasa ampliamente distribuida en el tejido adiposo. El estriol es producido por la placenta durante el embarazo con pobre producción fuera del embarazo (16). El estetrol es un estrógeno endógeno producido únicamente por el hígado fetal (18).

Las opciones de estrógenos actualmente disponibles en anticonceptivos orales incluyen, además del etinil estradiol, que es el estrógeno sintético más utilizado, los estrógenos naturales: valerato de estradiol, 17-beta estradiol y estetrol (19).

El estradiol administrado de forma exógena es químicamente idéntico al 17 β -estradiol (E2) endógeno (3,20). En el pasado, un obstáculo importante para el uso de E2 en anticonceptivos hormonales era su relativa inactividad cuando se administraba por vía oral (3,20). El primer estrógeno natural introducido en la anticoncepción hormonal fue el valerato de estradiol (E2V) asociado con dienogest (DNG) en un régimen cuatrfásico en el que la dosis de estrógeno y gestágeno siguió el patrón fisiológico del ciclo ovárico y endometrial durante 26 días más 2 días de placebo. (AOC que contiene E2V / DNG) (21).

Recientemente, el estradiol natural (1,5 mg) se asoció con el acetato de nomegestrol (2,5 mg) en una formulación monofásica con un régimen de 24/4 días. Esta combinación fue mejor tolerada a nivel metabólico y con menos impacto en los parámetros de coagulación. También proporciona una buena eficacia anticonceptiva y un buen control del ciclo, aunque ha habido poca experiencia práctica con su uso (22).

Finalmente, señalar la aparición en el mercado de una combinación de dosis baja de estetrol (15mg) (E4) y drospiperona (3mg). Esta combinación mostró una alta aceptabilidad, tolerabilidad y satisfacción del usuario, inhibe eficazmente la ovulación, con un efecto similar sobre el grosor del endometrio que el de los AOC que contienen EE. Esta combinación también podría conducir, teóricamente, a un menor riesgo de tromboembolismo venoso que los AOC que contienen EE (23).

MENSAJES CLAVE

- El papel del componente estrogénico en los ACOs además de aumentar la eficacia, regula el ciclo menstrual
- El estrógeno más empleado en los ACOs es el etinilestradiol debido a su buena biodisponibilidad oral
- Hay 4 tipos de estrógenos naturales que existen en humanos: Estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3)

y estetrol (E4).

- Las opciones de estrógenos actualmente disponibles en anticonceptivos orales incluyen además del etinil estradiol, los estrógenos naturales: valerato de estradiol, 17-beta estradiol y estetrol

2. DOSIS DE ETINIL ESTRADIOL EN LOS ACOs: ¿CUÁNDO ELIGIRIA DAR 20 MICROGRAMOS DE EE Y CUANDO 30 MICROGRAMOS DE EE?

La dosis de EE se a reducido gradualmente a lo largo de los años y se ha dispuesto de píldoras que contienen 35, 30, 20, y 15 µg. Estas reducciones fueron posibles gracias a la disponibilidad de gestágenos con alta actividad antigonadotrófica y a los nuevos regímenes de administración (12,24). Siendo la intención la disminución de los riesgos relacionados (Tabla 4).

TABLA 4. CUALES SON LOS OBJETIVOS DE LAS DOSIS BAJAS DE EE
<ul style="list-style-type: none"> Disminuir el riesgo cardiaco Disminuir eventos trombóticos Disminuir efectos secundarios.

Efectos secundarios de los anticonceptivos orales combinados	
Ciertamente Atribuibles	Posiblemente Atribuibles
Sangrado intermenstrual	Cefalea
Hipomenorrea - Amenorrea	Depresión
Infección del tracto urinario	Mastalgia
Cloasma	Cambio de Peso corporal
Flujo vaginal	Cambio en la libido

Tabla 5

Los ACOs disponibles contienen de 20 a 35 mcg de EE. Los ACOs con 20 mcg de EE se introdujeron como opción para personas que no toleraban los de 30-35 mcg y con la idea de disminuir los riesgos, fundamentalmente tromboembólicos (4, 5, 25-27).

Dosis bajas de EE, tales como 20 µg, pueden asegurar una excelente supresión de la actividad ovárica (28). Quince microgramos de EE es la dosis más baja de estrógeno que se usa actualmente en la anticoncepción oral (29). La eficacia anticonceptiva de formulaciones de baja dosis está asegurada si se unen a progestinas con alta actividad antigonadotrófica, así como por el hecho de que se administren durante 24 en lugar de 21 días, y por lo tanto con un tiempo de descanso más corto. La eficacia anticonceptiva de los AOC con 15 y 20 µg de EE, medida por el índice de Pearl, está en el rango de 0,07 a 0,88 y, por lo tanto, es similar a la de los AOC que contienen 30 µg de EE (0,06 a 0,88) (30).

Sin embargo, los ACOs de 20 mcg de EE tienen tasas más altas de interrupción temprana debido a un mayor riesgo de alteraciones del sangrado (tanto amenorrea como sangrado infrecuente o irregular hemorragia prolongada, frecuente o hemorragia Inter recurrente o manchado) (31). Pero, por otra parte, sabemos que el efecto del estrógeno es el causante de muchos síntomas indeseables: TEV, cloasma, aumento de las venulitas en las piernas, dolor en piernas, cefaleas, sangrados uterinos mayores (26,29). La elección de la dosis dependerá del equilibrio entre beneficios/riesgos. Pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular, con edades por encima de 35 años, por con algún efecto secundario relacionado con el etinil estradiol, serían susceptibles de dar dosis de 20 µg, o pasar a ACOs con estradiol o a anticoncepción con solo gestagenos

MENSAJES CLAVE

- Las dosis de EE se han reducido gradualmente con los años, y las píldoras ahora están disponibles de 30, 20, 15 y 10 ug.
- Estas reducciones fueron posibles gracias a la disponibilidad de gestágenos con alta actividad antigonadotrófica y en parte gracias a los nuevos regímenes de administración
 - Los objetivos de reducir la dosis de EE esta relacionado con la disminución de los riesgos y efectos secundarios
 - Dosis bajas de EE, tales como 20 µg, pueden asegurar una excelente supresión de la actividad ovárica si se asocian con un gestágeno que tenga alta actividad antigonadotrófica
 - Sin embargo, los ACOs de 20 mcg de EE tienen tasas más altas de interrupción temprana debido a un mayor riesgo de alteraciones del sangrado
- La elección de la dosis, dependerá del equilibrio entre beneficios/riesgos.

GESTAGENOS EN LOS ACOs

3.ACTIVIDAD DE LOS DIFERENTES GESTAGENOS

Los progestágenos pueden ser naturales (progesterona natural) o sintéticos (gestagenos)

Los gestágenos se pueden clasificar en 2 grandes grupos Según su molécula de origen (32). Figura 1

2) Según la secuencia en que fueron desarrolladas (32)

- Primera generación (estrano): noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona,
- Segunda generación (gonano): levonorgestrel, noretisterona, norgestrel
- Tercera generación (gonano): desogestrel, gestodeno, norgestimato



Figura 1

- Cuarta generación: dienogest, drospirenona, nesterona, acetato de nomegestrol, trimegestona

Puesto que la progesterona es una hormona esteroidea, los gestágenos pueden tener, además del efecto progestágeno, otros efectos esteroideos colaterales (32). Figura 2.

Origen	Progestágenos	Acciones						
		Progestágenas	Androgénicas	Antiandrogénicas	Estrogénicas	Glucocorticoides	Anti-mineralcorticoides	Androgénicas
Progesterona Natural	Progesterona	++	+	-	-	-	-	-
	Dihydroprogesterona	++	+	-	-	-	-	-
	Medrogestona	++	+	-	-	-	-	-
17 Hidrox Progesterona	Clomadinona	++	+	-	-	-	-	-
	Ciprotterona	++	+	-	-	-	-	-
	Megestrol	++	+	-	-	-	-	-
19 Nor Progesterona	Medroxiprogesterona	++	+	-	-	-	-	-
	Norelgestrol	++	+	-	-	-	-	-
19 Nor Testosterona	Promegestona	++	+	-	-	-	-	-
	Trimegestona	++	+	-	-	-	-	-
	Norelisterona	++	+	-	-	-	-	-
Espironolactona	Linestrolol	++	+	-	-	-	-	-
	Noretinodrel	++	+	-	-	-	-	-
	Levonorgestrel	++	+	-	-	-	-	-
	Norgestimato	++	+	-	-	-	-	-
	Gestodeno	++	+	-	-	-	-	-
	Desogestrel	++	+	-	-	-	-	-
	Dienogest	++	+	-	-	-	-	-
	Drospirenona	++	+	-	-	-	-	-

Figura 2

A continuación, se describen algunas de los gestágenos mas utilizados:

Levonorgestrel

Es un gestágeno de segunda generación derivado de la testosterona ampliamente usado en ACO. Es el gestágeno contra el cual se comparan los diferentes ACO cuando se habla de TEV ya que, aparentemente, se ha visto menos involucrada en este evento adverso. Por ser derivado de la testosterona no tiene efecto anti androgénico por lo que carece de beneficios en piel y cabello, aunque, por su origen, es el recomendado cuando hay pérdida de la libido. No tiene efectos glucocorticoides, mineralcorticoides o anti-mineralcorticoides (33).

Al ser administrado por vía oral se absorbe rápidamente y no se ve afectado por el efecto de primer paso hepático, por lo que ofrece un 100% de biodisponibilidad de la dosis administrada. Se elimina principalmente a través del riñón (60-80%) y del hígado (40-50%) (34,35)

Desogestrel

El desogestrel se transforma en Etonogestrel (3-ceto-desogestrel) y, a través de este metabolito activo, tiene actividad progestágena, efectos antigonadotrópicos, actividad androgénica muy débil y actividad glucocorticoide muy débil (36). El etonogestrel tiene aproximadamente el 300% de la afinidad de la progesterona por los receptores de progesterona. Esta considerado un gestágeno muy potente e inhibe la ovulación a dosis muy bajas (37).

Gestodeno (GSD)

Getageno androgénicamente neutral, tiene un impacto mínimo en los niveles de glucosa en la sangre y el perfil lipídico, con ligera actividad mineralcorticoide y una excelente actividad anti estrogénica. Como prácticamente no tiene efecto hepático de primer paso, GSD tiene una biodisponibilidad del 100% (38).

Acetato de ciproterona (CPA)

Aunque tiene una acción progestacional importante se prescribe como un fármaco anti androgénico, ya que desplaza los andrógenos endógenos (T y DHT) de su inte-

racción con el receptor y por lo tanto su efecto neto es por lo general la reducción de la actividad androgénica fisiológica por lo que se considera el patrón de referencia versus otros gestágenos en el tratamiento del hirsutismo y ovario androgénico. No obstante, también representa el fármaco con mayor relación de eventos trombóticos. Tiene elevada afinidad tisular y se acumula en el tejido adiposo (39).

Acetato de clormadinona (ACM)

Es una molécula similar a la progesterona, con efecto antiandrogénico moderado relacionado con el aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y con la inhibición de la 5 α -reductasa, una enzima que convierte la testosterona (T) en la más potente 5 α -dihidrotestosterona (40). También muestra efectos benéficos en pacientes con dismenorrea (41).

Drospirenona (DRSP)

Se deriva de la 17 α -espirolactona, y es un gestágeno con fuerte actividad anti-mineralocorticoide. Su afinidad por los receptores de mineralocorticoides es cinco veces mayor que la afinidad por la propia aldosterona (42). Este gestágeno mantiene las propiedades antiandrogénicas de la progesterona sin actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. Es por eso por lo que la DRSP puede ayudar a prevenir la retención de agua, el aumento de peso y el aumento de la presión arterial que a veces se asocian con el uso de anticonceptivos orales (42). No tiene efectos androgénicos, estrogénicos, glucocorticoides ni anti-glucocorticoides (40).

DIENOGEST

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

Dienogest se absorbe rápidamente y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 95%, con una semivida de eliminación corta de aproximadamente 9 horas. Su potencia antiandrogénica es de aproximadamente el 30% de la del acetato de ciproterona. Tiene baja afinidad de unión de dienogest a SHBG y CBG. (10%) se une a estas proteínas. Dienogest no tiene actividad parcial en receptores de glucocorticoides, antimineralocorticoides o estrogénicos.

Se lo utiliza en el tratamiento de la endometriosis como solo progestina y en anticoncepción en combinación con

etinilestradiol o con valerato de estradiol. Con este último estrógeno ha demostrado riesgo de tromboembolismo venoso, trombosis arterial y eventos cardiovasculares mayores semejantes al riesgo de la combinación de etinilestradiol con levonorgestrel y menor al de otros anticonceptivos hormonales combinados (43).

ACETATO DE NOMEGESTROL (NOMAC)

Es un progestágeno 19 nor derivado, altamente selectivo, con ligadura específica a los receptores de progesterona, actividad antiandrogénica, sin actividad androgénica, mineralo o glucocorticoide. Se lo utiliza en anticoncepción y en terapia hormonal de la menopausia asociado a estradiol. Su eficacia anticonceptiva es similar a la de la combinación de etinilestradiol con drospirenona y exhibe un perfil de seguridad con menor riesgo cardiovascular de la combinación de etinilestradiol con levonorgestrel. NOMAC se liga a la albumina en 61% y 37% a la SHBG (44). No tiene interacción con el componente de membrana 1 de los receptores de progesterona (PGRMC1) que se encuentra involucrado en la tumorigénesis, por lo que no favorece la proliferación celular en células mamarias y contrarresta el efecto proliferativo generado por el estrógeno (45).

MENSAJES CLAVE

- Puesto que la progesterona es una hormona esteroidea, los gestágenos pueden tener, además del efecto progestagénico, otros efectos esteroideos colaterales
- El levonorgestrel es el gestágeno contra el cual se comparan los diferentes ACOs cuando se habla de TEV ya que, aparentemente, se ha visto menos involucrada en este evento adverso
- El levonorgestrel no tiene efecto anti androgénico por lo que carece de beneficios en piel y cabello, aunque, por su origen, es el recomendado cuando hay pérdida de la libido
- El desogestrel esta considerado un gestágeno muy potente e inhibe la ovulación a dosis muy bajas
- El acetato de ciproterona es el gestágeno más anti androgénico, por lo que se considera el patrón de referencia versus otros gestágenos en el tratamiento del hirsutismo y ovario androgénico. No obstante, también representa el fármaco con mayor relación de eventos trombóticos.
- La drospirenona tiene una fuerte actividad anti-mineralocorticoide por lo que puede ayudar a prevenir la retención de agua, el aumento de peso y el aumento de la presión arterial que a veces se asocian con el uso de anticonceptivos orales
- El dienogest tiene una fuerte actividad antiestrogénica

nica, considerándose el gestágeno más antiproliferativo .

- Dienogest y NOMAC se encuentran en combinación con estrógenos naturales y presentan un buen perfil de seguridad .

4. RIESGO DE LOS ACOs Y COMO MINIMIZARLOS

Los ACOs pueden afectar negativamente a diferentes biomarcadores de riesgo cardiovascular y factores de riesgo de trastornos metabólicos, y el efecto sobre los niveles séricos de adiponectina y leptina, y sobre la sensibilidad a la insulina y los perfiles de lípidos (46).

Se sabe desde hace más de 30 años que el uso de ACOs en dosis altas aumenta el riesgo de intolerancia a los carbohidratos. Las alteraciones metabólicas inducidas por ACOs en dosis altas pueden determinarse por cualquiera de los componentes y están estrechamente relacionados con la naturaleza química y la dosis de los compuestos utilizados. Las dosis reducidas de ambos componentes en las formulaciones actuales de ACOs están asociadas con una menor incidencia de intolerancia a la glucosa. Los efectos de diferentes píldoras sobre el metabolismo de la glucosa parecen estar determinados por la combinación de la resistencia a la insulina inducida por los estrógenos, que es dependiente de la dosis, y por los cambios en la vida media de la insulina inducida por los gestágenos (47). Un gestágeno con propiedades androgénicas provoca una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina que un gestágeno con actividad antiandrogénica (48). El efecto antimineralocorticoide de drospirenona (8 veces más potente que espironolactona) involucra efectos directos que afectan la producción de aldosterona por los adipocitos y de manera indirecta la activación del receptor de glucocorticoides en el tejido adiposo, que inducida por el receptor de mineralocorticoides en condiciones generales determina la activación génica de proteínas proinflamatorias. Drospirenona inhibe la expresión clonal de preadipocitos y de PPAR, un mediador clave de la adipogénesis, sin efectos en la lipólisis, captación de glucosa y ligadura de PPAR γ a sus ligandos. Tiene un potente efecto antiadipogénico mediante el control transcripcional de la adipogénesis por su acción antagonista en el receptor de mineralocorticoide; disminuye la diferenciación de preadipocitos y la acumulación de triglicéridos, por lo que es un gestágeno de elección en caso de alteraciones metabólicas (49).

La Tromboembolia Venosa (TEV) es la complicación grave más común asociada con el uso de ACOs. El riesgo relativo de trombosis en usuarias de ACOs es 3 a 5 veces mayor que el de las no usuarias (50). Su riesgo es un efecto del componente estrogénico. Existe una clara

relación entre la magnitud del riesgo y la dosis de estrógeno, así como por el tipo de estrógeno utilizado; en las formulaciones más recientes se ha sustituido al etinilestradiol tradicionalmente usado por estrógenos naturales como estradiol o estetrol con resultados alentadores (51,52). Varios estudios han abordado las diferencias en el riesgo de TEV entre diferentes formulaciones según el tipo de progestina de la píldora. El riesgo parece ser mayor para los usuarios de preparados con gestágenos de las últimas generaciones, es decir, DSG, GSD y DRSP. Lo más probable es que esto se deba a diferencias entre la capacidad de diferentes progestinas para equilibrar el riesgo de TEV dependiente de los estrógenos y no a un efecto de la progestina por sí mismo (53,54).

El riesgo de TEV asociado a ACOs es mayor durante los primeros 3 meses de uso (55). Por lo tanto, existen factores de riesgo hereditarios y adquiridos de TEV y pueden aumentar el riesgo solos o en combinación, llegando en las pacientes con mutación del factor V de Leyden a ser 35 veces mayor que el de las no usuarias (50). Estos factores deben tenerse en cuenta durante el asesoramiento anticonceptivo y la prescripción de ACOs. El riesgo de TEV aumenta con la edad (56).

La vía de administración bien por vía vaginal (anillos), o transdérmica (parches) no han demostrado tener un perfil más favorable sobre el TEV, por el contrario la combinación de etinilestradiol con norelgestromin por vía transdérmica y la vía vaginal, con la combinación de etinilestradiol más etonorgestrel han demostrado tener un riesgo relativo mayor que los anticonceptivos orales combinados a dosis estándar (57).

Sin embargo, se debe recordar que el riesgo de eventos tromboembólicos es mayor en el embarazo y en el postparto que el que se presenta con cualquier método anticonceptivo (58).

Respecto al cáncer de mama, una revisión sistemática y un metaanálisis de 44 estudios publicados (59) mostraron un aumento significativo en el límite del riesgo de cáncer de mama durante el uso continuo de AOC [razón de posibilidades (OR) = 1,08; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,00–1,17]. No se encontró relación entre el riesgo y la duración del uso (OR = 0,95; IC del 95%: 0,83–1,09). El riesgo desapareció 10 años después del cese. Esto ha sido confirmado en un nuevo análisis en el que se identificaron cuarenta y dos estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyó a un total de 110.580 mujeres (30.778 en el grupo de BrCa y 79.802 en el grupo de control, de las cuales 15.722 y 38.334 estaban usando ACOs, respectivamente). El metaanálisis realizado mostró que el uso de ACOs se asoció con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama en general, OR = 1,15, IC del 95%: 1,01 a 1,31, $p = 0,0358$

(60). En relación con el tiempo de exposición un estudio prospectivo con seguimiento de 10,6 años y 19,6 millones de personas-años en mujeres danesas encontró un riesgo relativo en las actuales usuarias vs las nunca usuarias de ACOs de 1,2 (IC: 1,14-1,26), el riesgo se incrementó de 1,06 (CI: 0,96.1,23) con menos de 1 año de uso a 1,38 (CI: 1,26.1,51) con más de 10 años de uso ($P = 0,002$). El riesgo disminuyó luego de discontinuar el anticonceptivo, siendo solo ligeramente mayor en las usuarias por más de 5 años. El riesgo también fue mayor en usuarias actuales o recientes del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel a 1,21 (IC: 1,11.1,23). En términos absolutos el riesgo de cáncer de mama se incrementó en 1 por 7690 mujeres por 1 año de uso (61).

Se ha informado de un riesgo significativamente mayor de cáncer de cuello uterino en asociación con el uso de ACOs durante más de 5 años. Como en el caso del cáncer de mama, el riesgo de cáncer de cuello uterino disminuye dentro de los 10 años posteriores al cese. Los análisis recientes han revelado una relación independiente entre el tiempo de uso de ACOs y el cáncer de cuello uterino, encontrando que los factores hormonales pueden influir en la carcinogénesis cervical, con un RR de 1,6 para CIN3 y 1,8 para carcinoma in situ (62). El riesgo parece estar relacionado con la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (63). El riesgo relativo de cáncer de cérvix se incrementó en las “alguna vez” usuarias de anticonceptivos vs. las “nunca” usuarias a 1,19 (IC: 1,10.1,29), en las usuarias actuales de ACOs combinados a 1,40 (IC: 1,28-1,53), pero no en las usuarias de solo gestágenos RR: 0,91 (IC: 0,78.1,07) y los riesgos fueron mayores con el mayor tiempo de uso, pero disminuyeron al discontinuar, con un incremento absoluto de 1 por 14700 mujeres usuarias de anticonceptivos por año (64).

MENSAJES CLAVE

- El uso de ACOs en dosis altas aumenta el riesgo de intolerancia a los carbohidratos.
- Los efectos negativos están determinados por la combinación de la resistencia a la insulina inducida por los estrógenos, que es dependiente de la dosis, y por los cambios en la vida media de la insulina inducida por los gestágenos
- Un gestágeno con propiedades androgénicas provoca una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina que un gestágeno con actividad antiandrogénica
- La Tromboembolia Venosa (TEV) es la complicación grave más común asociada con el uso de ACOs. Su riesgo es un efecto del componente estrogénico. Existe una clara relación entre la magni-

tud del riesgo y la dosis de estrógeno, así como por el tipo de estrógeno utilizado

- El riesgo de TEV parece ser mayor para las usuarias de preparados con gestágenos de las últimas generaciones, es decir, DSG, GSD y DRSP que con levonorgestrel
- En términos absolutos el riesgo de cáncer de mama con ACOs se incrementa en 1 por 7690 mujeres por 1 año de uso
- También existe un pequeño riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino por ACOs y parece estar relacionado con la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo.
- Siempre hay que pensar que el riesgo de tromboembolismo es mayor en el embarazo que con la toma de ACOs

5.CUMPLIMIENTO DE LOS ACOs y COMO MEJORAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Los ACOs puede causar efectos secundarios en algunas personas, pero estos normalmente desaparecen después de varios meses- (Tabla 5) (65-68).

El más común de los efectos adversos causado por los anticonceptivos orales combinados monofásicos o trifásicos es la cefalea (0.6 – 13%). La tensión mamaria se presenta en el 0.5 – 12%. Nerviosismo 0 – 8.4%, náuseas 0 – 6%. Depresión 0 – 4% y vértigos 0 – 3% (69,70).

Adicional a esto, la ganancia de peso y el incremento de la tensión arterial son generalmente ocasionales y ocurre acné en el 0.3 – 5. 8% de las usuarias. La incidencia de estos efectos adversos después de tres o cuatro ciclos de ingesta de la píldora es similar a la de antes de utilizarlos (70,71).

La reducción del Etinil Estradiol (EE) se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios. La tensión mamaria, el dolor de cabeza y las náuseas en particular son mucho menos frecuentes en mujeres que toman formulaciones de dosis muy bajas (72).

AUMENTO DE PESO

El aumento de peso puede ser una gran molestia asociada con los ACOs. Este puede ser secundario a retención de líquidos o al aumento de grasa y/o masa muscular. Existe en muchas mujeres la percepción de ganancia de peso con los ACOs (72), sin embargo, la mayoría de los estudios no han logrado encontrar ningún aumento significativo de peso (73). Además, la interrupción del uso de la píldora debido al aumento de peso no fue significativamente diferente en los distintos grupos (73,74). Por lo tanto, la evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con el aumento de peso, aunque parece poco probable que ten-

gan un efecto específico sobre este síntoma (72-74). El estrógeno natural en formulaciones más recientes ofrece una ventaja potencial en aspectos metabólicos, además de tener menos efectos secundarios generales. Diferentes estudios de la formulación E2V / DNG muestran en general que es bien tolerada, de 1377 mujeres que la toman, solo el 0,9% interrumpió el estudio por aumento de peso (21,75).

Otra formulación bien tolerada contiene EE y DRSP. De hecho, la aceptación fue mejor que utilizando NO-MAC-estradiol (22,76). Es cierto que el uso de ACOs con DRSP y debido a su efecto anti-mineralcorticoide y antiandrogénico, le confieren unas propiedades claras de mejoría en el cumplimiento (77).

SANGRADO INTERMENSTRUAL Y SPOTTING

El sangrado vaginal irregular o intermenstrual y el spotting o goteo hacen parte de los efectos secundarios más comunes y suelen ser motivos de abandono del uso de los anticonceptivos orales, si la usuaria no ha sido debidamente informada (78,79).

Es frecuente y no debe ser motivo de alarma, el sangrado intermenstrual y el spotting durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos de micro dosis (69,80). El cual es debido a que al administrar las dosis bajas estrogénicas no se alcanza un completo control del crecimiento endometrial (78,81). El sangrado intermenstrual suele ser más frecuente en mujeres con historia de sangrados irregulares (69). Además, el uso irregular de las tabletas anticonceptivas suele ser causa de un pobre control del ciclo, aumentando la incidencia de sangrado intermenstrual y spotting (82).

Hay que tener en cuenta, que las usuarias fumadoras experimentan entre 20 y 90% más goteo y sangrado intermenstrual que las no fumadoras. El peso o la edad no tienen influencia en las irregularidades del sangrado.

Los sangrados intermenstruales, suelen ser mucho más frecuentes con los anticonceptivos orales combinados trifásicos que con los monofásicos y esto es debido a la desintegración tisular que va experimentando el endometrio a medida que se adapta. Desde un grosor mayor en el ciclo sin contracepción hormonal hasta un estado más delgado. Inducido por la baja concentración de los esteroides sintéticos presentes en la píldora (70,79).

INFECCIÓN VAGINAL

Los anticonceptivos orales están asociados con un aumento en la frecuencia de colonización vaginal por *Cándida*. Pero estos hallazgos no han sido confirmados en usuarias de anticonceptivos orales combinados de baja dosis (83).

En comparación con las pacientes con vaginitis por *Cándida* no recurrente, las pacientes con infección recu-

rrente tenían más probabilidades de usar anticonceptivos orales y tener una mayor frecuencia de relaciones sexuales mensuales. La proporción de enfermedad recurrente atribuible a la píldora promedia 11-12%. Por lo que se piensa que los anticonceptivos orales pueden influir en la recurrencia de la candidiasis vulvovaginal sintomática (83).

Los mecanismos responsables de la asociación entre anticonceptivos orales y la infección recurrente por *Cándida*, no son evidentemente conocidos. Se ha sugerido que podría verse afectada la inmunidad local (83).

Las causas de vaginitis candidiásica recurrente es multifactorial, pero en caso de mujeres afectadas de candidiasis vaginal recurrente y toma de ACOs, la suspensión de los mismos podría claramente beneficiar.

DEPRESIÓN

Se ha sugerido que la píldora puede inducir deficiencia de piridoxina (vitamina B6) implicando cierta interferencia en la síntesis del triptófano. Esta alteración metabólica puede perturbar la función neurológica normal y producir síntomas depresivos (80).

Las investigaciones son contradictorias sobre el uso de anticonceptivos orales y depresión. Sin embargo, parece prudente suspender la píldora si aparece depresión. Por el contrario, la combinación de etinilestradiol con drospirenona en un régimen de 24/4 ha sido aprobada para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual y puede ser una alternativa si se descarta depresión de otro origen.

MASTALGIAS

Las usuarias con hipersensibilidad mamaria persistentes. Pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales que contienen menor dosis de estrógeno u otro tipo de gestágeno, como el levonorgestrel o la drospirenona por su efecto antiminerocorticoide (72,84).

CAMBIOS EN LA FUNCIÓN SEXUAL

No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los ACOs y función sexual. Tampoco hay evidencias claras de cuales son los anticonceptivos hormonales orales combinados que afectan más y cuales son los que afectan menos a la sexualidad. Es cierto que se ha documentado que las mujeres que experimentan problemas con el deseo o la excitación pueden mejorar cuando cambian a una formulación hormonal diferente; sin embargo, es inquietante no saber por qué (85). No todas las combinaciones de anticonceptivos hormonales orales combinados se han estudiado, aunque las últimas aparecidas en el mercado han analizado más su relación con la función sexual (85). Teóricamente anticonceptivos hormonales con progestinas androgénicas, tipo levonorgestrel, serían de preferencia.

Hace poco, Zimmerman y su grupo (86) estudiaron lo que sucede al añadir dehidroepiandrosterona (DHEA) a los anticonceptivos hormonales orales combinados que contienen drospirenona en un intento de contrarrestar la posibilidad de alteraciones sexuales que puede resultar en reducción de la testosterona libre y total. Otros grupos están estudiando, incluso desarrollando ya en fase II, combinaciones de anticonceptivos con andrógenos.

Desde otro punto de vista, existen otros aspectos del uso de los anticonceptivos hormonales orales combinados que deben tenerse en cuenta en relación con la función sexual: hemorragia intercurrente, sensibilidad mamaria y sequedad vaginal, que pueden inclinar la balanza al uso de un tipo u otro de anticonceptivos hormonales orales combinados (87).

EFFECTO SECUNDARIOS A LARGO PLAZO

Las píldoras anticonceptivas combinadas pueden constituir un factor de riesgo para determinadas enfermedades que pueden ser graves. Entre los que destaca los problemas tromboembólicos y cardio vasculares (88). Aconsejamos seguir de forma escrupulosa los criterios de elegibilidad de la OMS (89). De esta manera se podrá individualizar y elegir el método indicado. Podríamos resumir en la tabla 1 pacientes en las que no se aconseja la toma ACOs.

Contraindicaciones de ACOs

- Lactancia en los primeros seis meses posparto.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Tener o haber tenido enfermedad tromboembólica, incluyendo trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, y cardiopatía reumática.
- Alteraciones de la coagulación
- Migraña con aura
- Tener o haber tenido cáncer mamario o del cérvix.
- Tener o haber tenido tumores hepáticos benignos o malignos.
- Enfermedad hepática aguda o crónica activa.
- Durante la administración crónica de rifampicina o anticonvulsivantes.

Precauciones en la decisión de toma de ACOs

- Hemorragia uterina anormal de etiología no determinada.
- Fumadoras mayores de 35 años.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Leiomiomatosis uterina.
- Insuficiencia renal.

MENSAJES CLAVE

- Los ACOs pueden causar efectos secundarios en algunas personas, pero estos normalmente desaparecen después de varios meses-
- El más común de los efectos secundarios causado por los ACOs es la cefalea, seguido de tensión mamaria y náuseas
- La reducción del Etinil Estradiol (EE) se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios.
- La evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con el aumento de peso.
- Es frecuente y no debe ser motivo de alarma, el sangrado intermenstrual y el spotting durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos de baja dosis
- El uso irregular de las tabletas anticonceptivas y el tabaco suele ser causa de un aumento en la incidencia de sangrado intermenstrual y spotting
- Las causas de vaginitis candidiásica recurrente es multifactorial, pero en casos de mujeres afectadas de candidiasis vaginal recurrente y toma de ACOs, la suspensión de los mismos podría claramente beneficiar.
- Las usuarias con hipersensibilidad mamaria persistentes. Pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales que contienen menor dosis de estrógeno u otro tipo de gestágeno, como el levonorgestrel
- No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los ACOs y función sexual, se aconseja cambiar a otra formulación y si es posible que contenga levonorgestrel
- Existen contraindicaciones y precauciones en el uso de ACOs para evitar en lo posible efectos adversos severos

6. USO DE ACOs EN LA ADOLESCENCIA

El embarazo en la Adolescencia es considerado por la OMS como un problema de Salud Pública y ocupa un sitio importante dentro de las causas de la Mortalidad Materno Infantil. Las complicaciones durante el embarazo y el parto son una de las causas principales de muerte en adolescentes de países en desarrollo (90). Eliminar las limitaciones para el acceso a información adecuada y las barreras para acceder a los servicios, son indispensables para lograr una adecuada Salud Sexual y Reproductiva de las adolescentes. En general las adolescentes son elegibles para usar cualquier método anticonceptivo y deben tener acceso a la variedad de opciones anticonceptivas disponibles. La edad no debe de ser obstáculo para el acceso a cualquier método anticonceptivo, aunque exista preocupación con el uso de algunos anticonceptivos (por ejemplo,

inyectables con progestinas) y se debe sopesar al riesgo de un embarazo no deseado en la adolescente (91). Por tanto, el uso de un método anticonceptivo efectivo es un pilar importante en la prevención de embarazo no deseado en adolescentes (92).

Los ACOs son una opción eficaz para prevenir esos embarazos no deseados, aunque se debe alentar a las adolescentes que consideren opciones anticonceptivas reversibles de acción prolongada (LARCs), como dispositivos intrauterinos o implantes anticonceptivos. Estos son los mejores métodos reversibles para prevenir embarazos no deseados, embarazos de repetición rápida y abortos en mujeres jóvenes (93). Aunque la efectividad y ventajas de estos métodos LARCs son indiscutibles, la disponibilidad y mayor facilidad de acceso de los ACOs y las inyecciones mensuales, hacen que estos sean más frecuentemente utilizados. En determinadas situaciones, se puede aprovechar el papel terapéutico de la píldora, como en el caso de mujeres jóvenes con hiperandrogenismo, dismenorrea o tensión premenstrual que deseen anticoncepción. Si también consideramos la facilidad de uso, la reversibilidad, los bajos riesgos y el bajo costo, es evidente por qué son tan populares. En la tabla 1 ya se señalaban muchos de los beneficios no anticonceptivos, de los que cabe señalar en especial para la paciente adolescente, los relacionados con la menstruación en especial la dismenorrea y el síndrome disfórico premenstrual, la reducción de la anemia por deficiencia de hierro y los dermatológicos, mejoría del acné e hirsutismo (94).

Al prescribir anticonceptivos hormonales para adolescentes, también es importante considerar ciertos aspectos típicos de este grupo de edad, como la inmadurez del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, el desarrollo de características sexuales secundarias y el desarrollo óseo. En lo que respecta al hueso, sabemos que un entorno estrogénico adecuado en los primeros 5-7 años después de la menarquia es fundamental para un buen pico de masa ósea y que el uso de ACOs se asocia con concentraciones circulantes estables de estrógenos que están por debajo de las típicas de los ciclos fisiológicos (95). Especialmente las formulaciones con dosis de estrógenos bajas parecen suprimir una adecuada mineralización ósea en mujeres jóvenes (96). Por lo tanto, es preferible utilizar anticonceptivos con un contenido de estrógeno de 30 µg, especialmente si se evalúa que se utilizarán anticonceptivos durante un período prolongado (97), incluso si el uso de ACO se asocia con un mayor riesgo de TEV en mujeres jóvenes. En casos especiales, se pueden utilizar las dosis de EE a 20 µg, en adolescentes con estilo de vida que favorezcan adecuada adquisición de masa ósea ejemplo: dieta con alto contenido de calcio, suplementación con vitamina D, adecuada exposición al sol, ejer-

cicio, no fumado ni alcohol. Existen estudios recientes que sugieren un incremento del riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres que inician ACOS antes de los 17 años vs las que inician luego de los 22 años (RR: 1,6 vs 1,2 p < 0,001), y que la edad de inicio más que el tiempo de uso podría ser el factor de mayor relevancia. (98) por lo que recomendamos favorecer el uso de otros métodos como los LARCS.

Los adolescentes también necesitan información confiable sobre el uso correcto de la píldora, junto con información detallada sobre cómo evitar las enfermedades de transmisión sexual combinando el uso de la píldora con un condón, esto debe de ser altamente recomendado, lo que se conoce como doble método anticonceptivo (93).

MENSAJES CLAVE

- El embarazo en la Adolescencia es considerado por la OMS como un problema de Salud Pública y ocupa un sitio importante dentro de las causas de la Mortalidad Materno Infantil.
- Eliminar las limitaciones para el acceso a información adecuada y las barreras para acceder a los servicios, son indispensables para lograr una adecuada Salud Sexual y Reproductiva de las adolescentes
- En general las adolescentes son elegibles para usar cualquier método anticonceptivo y deben tener acceso a la variedad de opciones anticonceptivas disponibles.
- La edad no debe de ser obstáculo para el acceso a cualquier método anticonceptivo y debe sopesar al riesgo de un embarazo no deseado en la adolescente.
- Los ACOs son una opción eficaz para prevenir esos embarazos no deseados, aunque se debe alentar a las adolescentes que consideren opciones anticonceptivas reversibles de acción prolongada (LARCs)
- Al prescribir anticonceptivos hormonales para adolescentes, también es importante considerar la inmadurez del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, el desarrollo de características sexuales secundarias, el desarrollo óseo y los beneficios no anticonceptivos
- Es preferible utilizar anticonceptivos con un contenido de estrógeno de 30 µg, especialmente pensando en la masa ósea.
- Se debe recomendar en todo momento el uso del doble método anticonceptivo para disminuir las probabilidades de una enfermedad de transmisión sexual.

7. ACOs Y DISMENORREA PRIMARIA

Uno de los beneficios no anticonceptivos más conocidos y documentados de la píldora es la reducción o eliminación de la dismenorrea primaria, que es el trastorno ginecológico más común en las mujeres y que afecta entre el 45 al 95% de las mujeres que menstrúan (99). Los estudios realizados señalan que la dismenorrea tiene un impacto negativo en muchos aspectos de la vida personal de las mujeres que la padecen, afectando las relaciones familiares y sociales, disminuyendo el desempeño en la escuela o el trabajo y alterando las actividades sociales y recreativas (100).

La patogenia de la dismenorrea depende de la cascada del ácido araquidónico, que al producir mayor cantidad de prostaglandinas aumenta la contracción y el dolor uterino. Además de la vía del ácido araquidónico, otro factor que influye en la musculatura uterina es el óxido nítrico, cuya producción aumenta la relajación muscular. Los estrógenos pueden actuar como donantes de óxido nítrico ayudando así a la disminución del dolor. La dismenorrea se asocia con un aumento del flujo menstrual que requiere más actividad contráctil para la expulsión. También puede facilitarse el reflujo retrógrado de sangre en el peritoneo, donde tiene un efecto inflamatorio. Además, pueden coexistir otros síntomas asociados como náuseas, mala calidad de sueño, dolores de cabeza, calambres musculares, alteraciones del tránsito intestinal entre otros, los cuales están relacionados con el aumento de las prostaglandinas (101). Los anticonceptivos orales son particularmente efectivos contra la dismenorrea porque reducen el grosor y la maduración del endometrio, disminuyen el flujo menstrual, inhiben la producción de prostaglandinas e interfieren con la acción de la enzima ciclooxigenasa (102).

De hecho, se ha demostrado la eficacia del tratamiento con ACOs para tratar la dismenorrea (3). El uso de ACOs de forma continua puede considerarse para tratar la dismenorrea primaria, con dos ventajas principales: la reducción de los trastornos menstruales asociados y la mejora en el alivio del dolor de las mujeres (103). Se ha demostrado que todas las formulaciones de ACOs, incluidas las de baja dosis son eficaces en el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria y se sugiere a las pacientes utilizar la terapia durante 3 a 6 meses evaluando la respuesta después de 2 o 3 meses de iniciada la misma (104). Está demostrado que las adolescentes con dismenorrea primaria moderada a severa responden mejor a los ACOs de baja dosis que a otras terapéuticas (105). La elección del ACO debe guiarse por el alivio del dolor del paciente, la tolerancia de los posibles efectos adversos, especialmente relacionados con la frecuencia de hemorragia intermenstrual y el aumento de peso, y el riesgo basal del paciente de tromboembolismo venoso (106).

MENSAJES CLAVE

- Uno de los beneficios no anticonceptivos más conocidos y documentados de la píldora es la reducción o eliminación de la dismenorrea primaria
- Los anticonceptivos orales son particularmente efectivos contra la dismenorrea porque reducen el grosor y la maduración del endometrio, disminuyen el flujo menstrual, inhiben la producción de prostaglandinas e interfieren con la acción de la enzima ciclooxigenasa
- Se ha demostrado que todas las formulaciones de ACOs, incluidas las de baja dosis son eficaces en el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria
- Se sugiere utilizar la terapia durante 3 a 6 meses evaluando la respuesta después de 2 o 3 meses de iniciada la misma

8. ACOs Y SINDROME PREMENSTRUAL

El síndrome premenstrual afecta en promedio a un 12 % de las mujeres e incluyen de acuerdo con la intensidad de los síntomas -que abarcan el ámbito físico y psiquiátrico- al síndrome Premenstrual y al Trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Alrededor de 5 al 8 % de las mujeres sufren de la forma más grave de este síndrome con alteración del estado de ánimo y comportamiento, irritabilidad, depresión, cambios de humor, llanto, que, aunadas a la sensibilidad e hinchazón en los senos, cefalea, aumento de volumen abdominal, entre otros afectaran la calidad de vida de la mujer (107). La prevalencia de estos desordenes no está asociada a la edad, grado de educación ni al empleo y si parece estar relacionada con el aumento de peso o un evento estresante durante el año previo a la aparición de los síntomas, los cuales pueden aparecer en cualquier momento entre la menarquia y la menopausia. Estos síntomas son cíclicos, inician después de la ovulación y se resuelven poco después de haber iniciado la menstruación (108).

Los síntomas del síndrome premenstrual y el Trastorno disfórico premenstrual están estrechamente relacionados con los ciclos ovulatorios, por lo que pueden tratarse inhibiendo la ovulación. Uno de los posibles tratamientos para el síndrome premenstrual es con ACOs. Aunque el régimen estándar 21/7 garantiza la anticoncepción y el sangrado por suspensión, imitando un período menstrual estándar, puede tener efectos secundarios como dolor pélvico, dolor de cabeza, hinchazón y tensión en los senos en el periodo de descanso (3). Un régimen de 24/4, por el contrario, tiene una ventana libre de hormonas más pequeña, en consecuencia, menos síntomas relacionados (109). El uso continuo de la píldora puede ser una opción válida para controlar los síntomas (110).

La elección del gestágeno también es relevante para el síndrome premenstrual. Diferentes estudios han demostra-

do que las píldoras que contienen DRSP son útiles para atenuar el síndrome premenstrual. De hecho, las propiedades anti-mineralcorticoides de DRSP inhiben la retención de agua, reduciendo los síntomas premenstruales correlacionados. Una revisión en la base de datos Cochrane sugiere que una pastilla que contenga 3 mg de DRSP y 20 µg de EE puede ser una solución válida para las mujeres con PMDD (111). Drospirenona también ejerce un efecto sedativo a nivel de sistema nervioso central por su acción sobre receptores de progesterona, sin incrementar los niveles de allopregnenolona y ha demostrado producir un incremento de β endorfinas y de la sensación de bienestar, en un efecto mediado por su acción sobre los receptores de mineralocorticoides a nivel central; disminuye la ansiedad y los cambios del humor (112).

Varios estudios han demostrado que la mayoría de los síntomas premenstruales que se producen, acontecen durante la semana de descanso (109,113). En un intento por reducir los síntomas asociados con este periodo de descanso, se han aprobado diferentes regímenes de administración de anticonceptivos: 24/4, 84/7 y continuo durante 365 días. La eficacia de estos nuevos regímenes es prácticamente idéntica a la del régimen tradicional 21/7, con la ventaja de tener un periodo de descanso menor y se han asociado con una alta satisfacción de las pacientes debido a la disminución del volumen de sangrado y la consecuente mejoría de los síntomas menstruales (109,110,113). En un estudio de la formulación de DRSP/EE 3 mg/20 µg (24/4), hubo una disminución del 50 % en los síntomas del TDPM en el 48 % de las mujeres que ingirieron el fármaco activo con una diferencia estadísticamente significativa después de 3 ciclos de uso (114). Los ACOs que contienen 30 mcg de etinilestradiol con 3 mg de drospirenona demostraron que son capaces de disminuir el deterioro del estado de ánimo premenstrual en mujeres en edad reproductiva que reciben tratamiento por depresión lo que los convierte en un recurso valioso en aquellas mujeres que padecen este síndrome (115).

MENSAJES CLAVE

- Los síntomas del síndrome premenstrual y el Trastorno disfórico premenstrual están estrechamente relacionados con los ciclos ovulatorios, por lo que pueden tratarse inhibiendo la ovulación
- Un régimen de 24/4, tiene una ventana libre de hormonas más pequeña con, en consecuencia, menos síntomas premenstruales. El uso continuo de la píldora puede ser una opción válida para controlar los síntomas.
- Diferentes estudios han demostrado que las píldoras que contienen DRSP son útiles para atenuar el síndrome premenstrual

- Los ACOs que contienen 30 mcg de etinilestradiol con 3 mg de drospirenona demostraron que son capaces de disminuir el deterioro del estado de ánimo premenstrual en mujeres en edad reproductiva que reciben tratamiento por depresión lo que los convierte en un recurso valioso en aquellas mujeres que padecen este síndrome.

1. ACOs PARA EL ACNE E HIRSUTISMO

El acné vulgaris y el hirsutismo se relacionan con estados de hiperandrogenismo; ambos constituyen un problema serio para las pacientes y un desafío para la comunidad médica en cuanto a efectividad de tratamientos (116)

El hirsutismo se define como la aparición en exceso de pelo terminal en la mujer, en zonas típicamente androgénicas. Se calcula que afecta al 5-15%, mientras que el acné a un 6-55% de la población femenina (116) En la mujer, los andrógenos principales son la testosterona, de origen ovárico fundamentalmente, y la androstendiona que tiene origen ovárico y suprarrenal (117)

Dependiendo de distintos criterios el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) representa el 60 al 98 % de las causas de hirsutismo (117) que se caracteriza por irregularidades menstruales, hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia) o analítico (elevación de la testosterona o la androstendiona) y quistes ováricos valorados por ecografía, aunque este último criterio no es aceptado por todas las sociedades (117).

El tratamiento del hiperandrogenismo se concentra en reducir la producción de andrógenos, reducir los andrógenos libres circulantes y limitar su actividad en las unidades pilosebáceas. Dado que el tratamiento del hirsutismo previene o retarda la formación de nuevo crecimiento de cabello terminal y no afecta los folículos pilosos existentes, el tratamiento debe durar al menos 6 meses antes de que los primeros resultados clínicos sean evidentes (118). Además, las progestinas antiandrogénicas son compuestos que interfieren con los andrógenos, compiten con ellos por receptores o reducen la actividad periférica de la 5α-reductasa (118).

El hirsutismo puede acompañarse de hiperandrogenemia, debido a un aumento de la secreción de andrógenos por el ovario, suprarrenales o ambos, o presentar niveles normales de andrógenos plasmáticos. El hirsutismo sin hiperandrogenemia se acompaña de función ovárica normal, con ovulación y ciclos menstruales normales. A este cuadro actualmente se le llama Hirsutismo idiopático o periférico, ya que su causa reside en el efector pilosebáceo por una intensa actividad de la 5α reductasa que transforma la testosterona en dihidrotestosterona (119), el más potente andrógeno en las glándulas sebáceas y folículos pilosos (120).

Los anticonceptivos orales combinados deben usarse como terapia inicial para el hirsutismo en mujeres que por el momento no desean embarazo (117). Estos fármacos suprimen la secreción de la hormona luteinizante, que disminuye la producción de andrógenos ováricos. Además, los gestágenos antiandrogénicos bloquean el receptor androgénico en órganos diana (121). También estimulan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que reduce los niveles de andrógenos libres en suero (117). Un metaanálisis reciente mostró que los anticonceptivos orales combinados disminuyen las puntuaciones de hirsutismo (122).

Si la indicación de los ACOs es para tratar signos de androgenización (como el hirsutismo, acné, oligomenorrea, seborrea, alopecia androgénica e infertilidad) los ACO preferidos serán aquellos con gestágenos de efecto antiandrogénico, y no se recurrirá a los anticonceptivos con gestágenos de primera y segunda generación que tienen cierto efecto androgénico. Los gestágenos con efecto antiandrogénico son: el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la drospirenona, el dienogest y el acetato de nomegestrol (122,123,124).

Anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35µg de etinilestradiol han demostrado producir mejoras en la producción de sebo en el 80% de los usuarios, acné en el 57 -70%, hirsutismo en el 36% y alopecia hasta en un 86% (121).

Si los ACOs que se han administrado no muestran mejoría del cuadro clínico, se debe optar por el acetato de ciproterona (CPA), un potente gestágeno que se puede administrar con EE como píldora anticonceptiva y que ha demostrado clara eficacia (12, 122), o asociar al anticonceptivo un antiandrógeno (125).

La administración de ACOs en el tratamiento del acné vulgaris y del hirsutismo ha demostrado mejorar la condición cosmética de las pacientes y deben ser considerados como una opción efectiva. Los ACOs deben ser recomendados luego de la evaluación del perfil hormonal excluyendo posibles contraindicaciones (116).

MENSAJES CLAVE

- Los anticonceptivos orales combinados deben usarse como terapia inicial para el hirsutismo en mujeres que por el momento no desean embarazo
- Los ACOs suprimen la secreción de la hormona luteinizante, que disminuye la producción de andrógenos ováricos. Además, los gestágenos antiandrogénicos bloquean el receptor androgénico en órganos diana; también estimulan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que reduce los niveles de andrógenos libres en suero.
- Los ACOs preferidos serán aquellos con gestágenos de efecto antiandrogénico, y no se recurrirá a los anticonceptivos con progestinas de primera y segunda generación que tienen cierto efecto androgénico
- Los gestágenos con efecto antiandrogénico son: el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la drospirenona, el dienogest y el acetato de nomegestrol
- Anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35µg de etinilestradiol han demostrado clara mejoría sobre el acné e hirsutismo

2. ACOs y SINDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOP)

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), la endocrinopatía más común en mujeres en edad reproductiva (126), se caracteriza por presentar hiperandrogenismo, oligo-anovulación y ovarios con características morfológicas de ovarios poliquísticos, (127) que provocan: hirsutismo, acné, caída del cabello, aumento en la producción de sebo, irregularidades menstruales e infertilidad (128,129). Este síndrome también se asocia con un mayor riesgo de alteraciones metabólicas, como obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemia, que predisponen a las mujeres a enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (130,131).

Además de los trastornos endocrinos y metabólicos, las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con frecuencia experimentan varias comorbilidades psicológicas, como depresión, ansiedad, disfunción sexual y problemas sociales (132-134), que pueden influir negativamente en su identidad femenina y calidad de vida relacionada con la salud (133,135). De hecho, se calcula que la prevalencia de trastornos depresivos en mujeres con SOP es del 40 al 64%, la cual es significativamente mayor al compararlas con mujeres que no padecen esta condición (126).

Existen varias opciones para el tratamiento del SOP, que se individualizan según el deseo de embarazo, las manifestaciones clínicas, las necesidades y las preferencias de cada paciente. Los objetivos de todas las terapias son mejorar los resultados bioquímicos y clínicos del SOP, así como la calidad de vida de la mujer (136).

La administración de ACOs en mujeres con SOP ha demostrado ser útil porque reduce el acné y el hirsutismo, restaura la regularidad cíclica y mejora la densidad ósea. El mecanismo de acción clave de los anticonceptivos orales es la inhibición de la foliculogénesis mediante la supresión de la secreción hipofisaria de gonadotropinas (136). El anticonceptivo ideal para mujeres con SOP debería limitar el desarrollo del folículo antral y reducir la cantidad de andrógenos; oponerse a la acción de los an-

drógenos sobre las unidades pilosebáceas a nivel periférico; Restaurar el equilibrio normal entre los estrógenos y los gestágenos en el endometrio, asegurando un buen control del ciclo menstrual (137).

Por tanto, el anticonceptivo más indicado es el que contiene 30 µg de EE, que es el más eficaz para controlar el ciclo y reducir la producción de andrógenos ováricos en todas las fases del ciclo, incluido el periodo de descanso, en virtud de una fuerte supresión ovárica que reduce la cantidad de folículos antrales. Las píldoras con 30 µg de EE también inhiben eficazmente la esteroidogénesis suprarrenal (137) y estimulan la producción hepática de SHBG más que aquellas con dosis más bajas de EE, de esta manera disminuye la testosterona libre, que es la forma más activa (49, 138, 139).

En cuanto al tipo de gestágeno, el aumento de SHBG ocurre principalmente con anticonceptivos orales de tercera generación que contienen 30 µg de EE y GSD o DSG, que reducen la fracción de Testosterona libre en un promedio de 40-50%. Se ha observado una mejor eficacia con la combinación de 30 µg de EE y DRSP debido a la inhibición de los andrógenos suprarrenales (138). Hay cierta asociación, en particular la píldora monofásica EE / CPA, que reducen la testosterona libre en un 65-66%, respectivamente, a través de un fuerte aumento de SHBG (138).

CPA, DNG, DRSP y ACM son gestágenos con actividad antiandrogénica. Actúan en gran medida bloqueando los receptores de andrógenos en los órganos diana, pero también reduciendo la actividad cutánea de la 5α-reductasa, la enzima responsable de convertir la testosterona en 5α-dihidrotestosterona (140).

Un estudio comparó cuatro píldoras diferentes y evaluó las concentraciones de SHBG y andrógenos. Los resultados mostraron que las formulaciones que contenían 30 µg de EE y DRSP, ACM, DSG o GSD provocaron un fuerte aumento en los niveles séricos de SHBG en todas las mujeres, especialmente en aquellas tratadas con DRSP y ACM. Las concentraciones de andrógenos libres, T, testosterona total y androstenediona disminuyeron entre un 40 y un 60% en todos los grupos y de manera más pronunciada en las mujeres tratadas con ACM y DRSP. Los niveles plasmáticos de andrógenos se correlacionan con la concentración de SHBG, que se une a los andrógenos. El aumento significativo en las concentraciones de SHBG inducido por estas formulaciones fue ciertamente determinante en la reducción de las concentraciones de andrógenos (141).

Otros beneficios en el uso de ACOs en el tratamiento del SOP han sido las mejoras en las lesiones por acné, el regreso a la regularidad de los ciclos menstruales y con esto la prevención de la hiperplasia endometrial (127,129).

En pacientes que cursan con obesidad se ha encontrado la sobreexpresión en el tejido adiposo de los receptores de mineralocorticoides y la producción parácrina de aldosterona. Los mineralocorticoides en el tejido adiposo se ligan tanto a sus propios receptores como a los de glucocorticoides e inducen incremento de la adipogénesis y del depósito de adipocitos blancos con incremento en la síntesis de adipocinas proinflamatorias como Factor de necrosis tumoral α (TNFα), proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 (MCP-1), interleucina -6 (IL-6). También inducen incremento de la actividad trombogénica, de la producción de sustancias reactantes de oxígeno (ROS) y de leptina (126). Todos estos procesos determinan disminución de la resistencia a la insulina característica de estas pacientes, síndrome metabólico e incremento del riesgo cardiovascular. El bloqueo farmacológico de los MR reduce el número total de adipocitos hipertróficos, afectando su morfología y capacidad secretoria con reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias y aumento de la secreción de adiponectina. El bloqueo de MR determina un perfil antiinflamatorio en macrófagos y tejido adiposo blanco. En pacientes con obesidad tipo 1 y ovario poliquístico se ha visto disminución de la resistencia a la insulina luego de un año de tratamiento (139) Drospirenona por su acción antimineralocorticoide actúa efectivamente a este nivel, y se ha demostrado que tiene un potente efecto antiadipogénico, ya que es 5 a 10 veces más potente que espironolocatona .

Todas las directrices y documentos de posición disponibles, incluida la guía internacional sobre el SOP patrocinada por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) más reciente, recomiendan los ACOs como tratamiento de primera línea en mujeres adultas con SOP para regular la menstruación y / o mejorar las características del hiperandrogenismo (9).

Se recomienda utilizar con una duración mínima de 6 meses para evaluar la respuesta al tratamiento con respecto al hirsutismo (128,142).

MENSAJES CLAVE

- La administración de ACOs en mujeres con SOP ha demostrado ser útil porque reduce el acné y el hirsutismo, restaura la regularidad cíclica y mejora la densidad ósea
- El anticonceptivo ideal para mujeres con SOP debería limitar el desarrollo del folículo antral y reducir la cantidad de andrógenos; oponerse a la acción de los andrógenos sobre las unidades pilosebáceas a nivel periférico; Restaurar el equilibrio normal entre los estrógenos y los gestágenos en el endometrio, asegurando un buen control del ciclo menstrual

- El anticonceptivo más indicado es el que contiene 30 µg de EE, que es el más eficaz para controlar el ciclo y reducir la producción de andrógenos ováricos en todas las fases del ciclo
- El gestágeno de preferencia deberá ser anti androgénico (CPA, DNG, DRSP y ACM)
- Se recomienda utilizar con una duración mínima de 6 meses para evaluar la respuesta al tratamiento con respecto al hirsutismo.

11.USO DE ACOs EN MUJERES MAYORES DE 35 AÑOS

El uso de los ACOs también es apropiado para mujeres mayores de 35 años en virtud de la asociación de efectos terapéuticos y anticonceptivos. La mujer cuando se va acercando a la menopausia puede comenzar con irregularidades menstruales debido a una disminución progresiva de la actividad folicular (143). Por otra parte, aunque el riesgo absoluto de embarazo es menor en la perimenopausia debido a la disminución de la fertilidad y frecuencia coital, embarazos no deseados ocurren en porcentajes similares a las mujeres más jóvenes y estos embarazos tienen mayor riesgo de afección materna y malos resultados obstétricos (144).

El embarazo en mujeres mayores de 35 años termina en aborto espontáneo en el 50% de los casos y existe con la edad un claro aumento en la incidencia de patologías maternas y fetales asociadas con el embarazo como embarazo extrauterino, malformaciones fetales, anomalías cromosómicas, retraso del crecimiento intrauterino, macrosomía fetal, diabetes gestacional, preeclampsia entre otras (145). Todo lo anteriormente mencionado son buenas razones para elegir un método anticonceptivo práctico y seguro en este grupo etario de mujeres.

Por otra parte, en este período de la vida, son comunes los desequilibrios entre los estrógenos y la progesterona que conducen a una condición de hiperestrogenismo relativo. Esto se asocia con un mayor riesgo de patologías relacionadas con los estrógenos que involucran el endometrio y la mama, así como una mayor frecuencia de sangrado uterino anormal no estructural (144). Aproximadamente el 90% de las mujeres tienen cambios en su patrón menstrual 4-8 años antes de alcanzar la menopausia (146). Estos cambios se pueden presentar como ciclos más cortos o más largos, manchado, sangrado excesivo o impredecible. Habiéndose descartado otras causas subyacentes, alrededor del 80% de estos sangrados pueden ser controlados con ACOs (147). Como opciones de tratamiento para el control de estos sangrados se ha recomendado el uso de ACOs con EE 30-35 ug, sobre formulaciones que contienen 20 ug de EE, ya que estos últimos tienen una alta

incidencia de sangrado irregular y abandono de la terapia (148). En relación con los regímenes de administración, se ha observado que cambiar la toma tradicional de 21-24 días con 4-7 días de descanso, por la toma continua de ACOs con períodos de descanso cada 3, 6 o 12 meses, han sido más efectivos en el control de reducción del sangrado menstrual (149). Teniendo presente que sangrados inesperados pueden ocurrir al incrementarse los períodos de toma continua (147). Otras formulaciones de ACOs que contienen valeriato de estradiol y dienogest reducen en más de un 50% el sangrado menstrual en alrededor del 70% de las pacientes que los toman (150) y también se ha asociado a un riesgo cardiovascular menor o igual comparado con los ACOs con EE y LNG (151). Los anticonceptivos con valeriato de estradiol, por ende, podrían ser utilizados por períodos más prolongados.

Las mujeres al ir llegando a los años perimenopáusicos a menudo se quejan de síntomas relacionados con el déficit de estrógenos tales como sofocos, inestabilidad emocional y alteraciones del sueño. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales reducen significativamente el número y la gravedad de los sofocos (152). También existe un amplio consenso en atribuir un papel preventivo contra la osteoporosis a los anticonceptivos orales, existen pruebas suficientes que respaldan el efecto positivo de los ACOs en las densitometrías óseas de mujeres perimenopáusicas con oligo/amenorrea (153).

Así, los anticonceptivos orales son una terapia válida para las mujeres mayores de 35 años, que son no fumadoras, permitiendo una mejor calidad de vida en cuanto a seguridad anticonceptiva, menor sintomatología vasomotora, prevención de la osteoporosis, regularización del ciclo menstrual y prevención de cáncer de endometrio, ovario y colorrectal (147).

Como gestágeno y sobre todo en casos de irregularidad menstrual, se sabe que la más antiestrogénica en endometrio es el dienogest (DNG) De hecho un régimen escalonado de (VE/DNG) mejoró el retorno a la "normalidad" menstrual, los niveles de hemoglobina (Hb) y la calidad de vida y disminuyó la pérdida de sangre menstrual (MBL) en comparación con el placebo, en dos ensayos clínicos (154).

Con la edad existe mayor probabilidad de tener factores de riesgo que favorecen a enfermedades cardiovasculares (HTA, DM, dislipidemias, trombofilias, obesidad migraña etc.), incrementando el riesgo de TEV al doble en mujeres mayores de 40-44 a en comparación a el riesgo de la población general (155). Estos factores debemos tenerlos muy presentes antes de prescribir ACOs en pacientes de esta edad y seguir las recomendaciones vigentes por OMS (Organización Mundial de la Salud) y las Guías del CDC (Centro para el Control de Enfermedades).

En los criterios de elegibilidad de la OMS, la única restricción de edad para el uso de ACOs que se menciona es para las mujeres de 35 años o más que fuman 15 o más cigarrillos al día. Por lo tanto, la edad por sí misma no es una contraindicación para los ACOs y pueden ser utilizados en mujeres de este grupo etario. Por su parte, las guías de la CDC mencionan que los ACOs pueden usarse hasta la menopausia (148). Sin embargo, las mujeres menores de 40 años entran en la categoría 1 (uso sin restricciones), mientras que las edades de 40 años o más entran en la categoría 2 (beneficios superan a los riesgos). Se utiliza la edad de cuarenta años como valor de corte no porque la edad en sí misma sea un problema, sino porque los riesgos de algunas enfermedades, incluida la enfermedad cardiovascular, aumentan con la edad y esos riesgos pueden aumentar aún más cuando se toman ACOs. Por lo tanto, al considerar el uso de ACOs al igual que con las mujeres de otros grupos de edad, se debe verificar la presencia de enfermedades que son contraindicación para los ACOs y los factores de riesgo asociados con dichas enfermedades a las de 40 años o más. En resumen, las mujeres de 35 años o más pueden usar ACOs de forma segura si no son obesas, no fuman, tienen la presión arterial normal y no tienen ninguna enfermedad cardiovascular o factores de riesgo (149).

MENSAJES CLAVE

- El uso de los ACOs también es apropiado para mujeres mayores de 35 años en virtud de la asociación de efectos terapéuticos y anticonceptivos.
- Se ha demostrado que los anticonceptivos orales reducen significativamente el número y la gravedad de los sofocos y existe un amplio consenso en atribuir un papel preventivo contra la osteoporosis de los anticonceptivos orales.
- Con la edad aumentan los factores de riesgo cardiovasculares y trombóticos. Estos factores debemos tenerlos muy presentes antes de prescribir ACOs en pacientes de esta edad y seguir las recomendaciones vigentes por OMS
- En los criterios de elegibilidad de la OMS, la única restricción de edad para el uso de ACOs que se menciona es para las mujeres de 35 años o más que fuman 15 o más cigarrillos al día
- Los ACOs son una terapia válida para las mujeres mayores de 35 años, que son no fumadoras, permitiendo una mejor calidad de vida en cuanto a seguridad anticonceptiva, menor sintomatología vasomotora, prevención de la osteoporosis, regularización del ciclo menstrual y prevención de cáncer de endometrio, ovario y colorrectal
- El dienogest utilizado en casos de irregularidad

menstrual, se sabe que el más antiestrogénica en endometrio y por ende con mayor probabilidad de control del sangrado.

USO APROPIADO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES

Forma de administración

Ya desde el primer ciclo se obtiene una anticoncepción eficaz, siempre que la píldora se inicie no después del 5 día del ciclo y no se olvide de tomarla. Lo ideal es comenzar el primer día de la menstruación, de esta manera ya en el primer ciclo es eficaz. Algunos ginecólogos prefieren aconsejar a las pacientes que en el primer ciclo y durante los primeros 7 días tengan protección adicional.

En las presentaciones de 21 tabletas o grageas, se ingiere una tableta o gragea diaria durante 21 días consecutivos, seguidos de siete días de descanso sin medicación. Los ciclos subsecuentes deben iniciarse al concluir los siete días de descanso del ciclo previo independientemente de cuando se presente el sangrado menstrual; es decir, siempre se iniciará el mismo día de la semana. En las presentaciones de 28 tabletas o grageas se ingiere una de éstas, que contienen hormonas, diariamente durante 21 o 24 días consecutivos, seguidos de cuatro o siete días durante los cuales se ingiere diariamente una tableta o gragea que contiene hierro o lactosa. Los ciclos subsecuentes se inician al concluir el previo, independientemente de cuando se presente el sangrado menstrual; es decir, siempre se iniciará el mismo día de la semana.

En circunstancias en las que la mujer prefiera posponer un periodo menstrual, por ejemplo, un viaje, se logra omitiendo los 4-7 días de descanso o de píldora placebo, y se empieza un nuevo envase de píldora el día siguiente de terminas las 21-24 pastillas con hormonas.

El tomar la píldora más o menos a la misma hora del día, mejora el cumplimiento y disminuye las posibilidades de sangrado intermenstrual.

Normalmente, los ACOs deben suspenderse dos semanas antes de una cirugía mayor electiva o durante la inmovilización prolongada de alguna extremidad y reiniciarse dos semanas después.

Conducta ante el olvido de algún comprimido

Si una mujer se olvida de tomar un comprimido, debe de tomarlo tan pronto como se acuerde y luego tomar el siguiente en el momento que le corresponda. No es necesario protección adicional.

En caso de olvido de dos tabletas o grageas consecutivas: ingerir dos tabletas o grageas durante los dos días siguientes, y adicionar un método de barrera por siete días.

En caso de olvido de tres tabletas o grageas consecutivas, el método ya no es efectivo. Se debe suspender la

ingestión de las tabletas o grageas restantes, utilizar un método de barrera durante el resto del ciclo y reiniciar la ingestión de tabletas o grageas en el siguiente ciclo menstrual.

La diarrea y el vómito intensos pueden interferir con la efectividad de las tabletas o grageas. En estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera.

Manejo de los problemas clínicos con ACOs

Hemorragia intermenstrual

Las más frecuentes son en al principio del tratamiento. Lo primero será tranquilizar a la paciente y decirle que el sangrado no se asocia a pérdida de eficacia y que suele resolverse a partir del tercer mes.

Muchas veces estos sangrados están relacionados o con la falta de constancia en del uso y el tabaquismo. Por lo que deberemos preguntar por ambos y aconsejar.

Añadiendo estrógenos (por ejemplo, 2mgr de estradiol al día) con independencia del momento del ciclo, mejoran los sangrados. Posiblemente el cambio de ACO, con mayor dosis de EE o con un gestágenos más potente en endometrio, podrá también resolver el sangrado.

Amenorrea

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

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

GUIA DE ACTUACIÓN

1. Pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular, con edades por encima de 35 años, por con algún efecto secundario relacionado con el etinil estradiol, serían susceptibles de dar dosis de 20 µg o anticonceptivos combinados con Estradiol.
2. El levonorgestrel es el gestágeno que ha referido menos riesgos de tromboembolismo venosos, considerndose por ello, el que confiere más seguridad en relación a este efecto adverso
3. El levonorgestrel al ser un derivado de la testosterona es el gestágeno recomendado cuando hay pérdida de la libido
4. El acetato de ciproterona se considera el patrón de referencia versus otros gestágenos en el tratamiento del hirsutismo y ovario androgénico.
5. La drospirenona tiene una fuerte actividad anti-mi-

neralocorticoide por lo que puede ayudar a prevenir la retención de agua, el aumento de peso y el aumento de la presión arterial que a veces se asocian con el uso de anticonceptivos orales

6. En casos de intolerancia a la glucosa, la drospirenona, al tener un potente efecto antiadipogénico es el gestágeno de elección.
7. Cuando existe aumento de peso o percepción) el uso de ACOs con DRSP le confieren unas propiedades claras de mejoría en el cumplimiento
8. Cuando existe sangrado irregular o spotting habrá que preguntar por el uso irregular de las tabletas anticonceptivas o si es fumadora , en ambos casos pueden ser los causantes . en caso necesario podría aumentarse la dosis de EE
9. En caso de mujeres afectadas de candidiasis vaginal recurrente y toma de ACOs, la suspensión de los mismos, podría claramente beneficiar.
10. Las usuariasde ACOs con hipersensibilidad mamaria persistentes. Pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales que contienen menor dosis de estrógeno u otro tipo de gestágeno, como el levonorgestrel o la Drospirenona.
11. En pacientes adolescentes que deseen ACOs es preferible utilizar anticonceptivos con un contenido de estrógeno de 30 µg, especialmente pensando en la masa ósea
12. Se ha demostrado que todas las formulaciones de ACOs, incluidas las de baja dosis son eficaces en el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria
13. En casos de síndrome premenstrual , se prefiera ACOs con régimen de 24/4 así como ACOs con drospirenona. El uso continuo de la píldora puede ser una opción válida para controlar los síntomas.
14. Pacientes con acné e hirsutismo, los ACOs recomendados son los que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35µg de etinilestradiol. El uso deberá ser como mínimo de 6 meses
15. En casos de Síndrome de ovarios poliquísticos los ACOs indicados deberán llevar 30 µg de etinilestradiol y como gestágeno, uno con poder antiandrogénico (CPA, DNG, DRSP y ACM) y como mínimo una duración de 6 meses
16. En mujeres de más de 35 años, debe de valorarse los factores de riesgo cardiovascular y trombótico . No se administraran en caso de fumadoras. En mujeres sanas y no fumadoras , no existe ningún tipo de restricción ni al tipo de estrógenos ni al gestágeno

BIBLIOGRAFIA

1. Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;27(6):451-9
2. George JT, Anderson RA, Millar RP. Kisspeptin₁₀ stimulation of gonadotrophin secretion in women is modulated by sex steroid feedback. *Human reproduction* 27(12), 3552_3559, 2012. Oxford Academic.
3. Speroff L, Fritz M. Anticoncepción hormonal en Endocrinología Ginecológica clínica y esterilidad- 7 edición en Inglés 72 edición en Español. Lipincott williams & Wilkins Philadelphia. 2006.861-948
4. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA et al. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8-CD003989.
5. ACOG Practice Bulletin No. 110: usos no anticonceptivos de anticonceptivos hormonales. *Obstet Gynecol* 2010; 115:206. Reafirmado 2020.
6. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):3-12
7. Westhoff CL, Heath S, Edwards S et al. Oral contraceptive discontinuation : do side effects matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196 : 412. E1-412.e6, discusión 412.e6-412.e7
8. Coney P, Washenik K, Langley RG, et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive : two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63:297-302
9. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003990. doi: 10.1002/14651858.CD003990.pub3
10. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;2014(7):CD004695
11. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Mar;10(3):315-326
12. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016 Sep;22(5):634-46
13. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.2019
14. Boukedi R1, Abdoul H, Loustau M, et al. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6)
15. Beltz AM, Hampson E, Berenbaum SA. Oral contraceptives and cognition: A role for ethinyl estradiol. *Horm Behav*. 2015 Aug;74:209-17.
16. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(Suppl 1):3-63
17. Kuhn W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta-estradiol. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:966-973
18. Bearak JM, Jones RK. Did contraceptive use patterns change after the Affordable Care Act? A descriptive analysis. *Womens Health Issues* 2017; 27:316-321.
19. Grandi G, Chiara Del Savio M, Lopes da Silva-Filho A, et al. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13:327-330.
20. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*. 2013 Jun;87(6):706-27
21. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Mar;149(1):57-66
22. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W y cols. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen *Eur J Contraception Reprod Health Care*. 2011; 16: 430-443
23. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021 Nov 29;10(23):5625. doi: 10.3390/jcm10235625
24. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):3-12
25. Dando TM, Curran MP. Low-dose ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs*. 2005;65(16):2299-306

26. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Riesgo de cáncer de por vida y anticonceptivos orales combinados: Estudio de anticoncepción oral del Royal College of General Practitioners. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:580.e1.
27. Brabaharan S, Veettil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, Insin P, Talungchit P, Anothaisintawee T, Thakkinstian A, Chaiyakunapruk N. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2143730
28. Rapkin AJ, Sorger SN, Winer SA. Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Feb;44(2):133-45
29. Jaithitavit L, Jaisamrarn U, Taneepanichskul S. Cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing ethinylestradiol 15 micrograms and gestodene 60 micrograms. *J Med Assoc Thai*. 2012 May;95(5):630-5
30. Poindexter A. The emerging use of the 20-microg oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):457-65
31. Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. *Contraception*. 2007 Sep;76(3):182-9
32. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.
33. Vásquez-Awad D, . Guías Latinoamericanas: Anticonceptivos orales combinados. *Medicina (Bogotá)* 2014;36(2):136-150
34. Fotherby K. Levonorgestrel. *Clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Mar;28(3):203-15
35. Edgren RA, Stanczyk FZ. Nomenclature of the gonane progestins. *Contraception*. 1999 Dec;60(6):313
36. Stone SC .Desogestrel. *Clin Obstet Gynecol*. 1995. 38 (4): 821–8
37. Kuhl H . “Comparative pharmacology of newer progestogens”. 1996. *Drugs*. 51 (2): 188–215
38. Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Wiegatz I . “Gestodene-containing contraceptives”. *Clin Obstet Gynecol*. 1995. 38 (4): 829–40
39. Neumann F, Töpert M . «Pharmacology of antiandrogens». *Journal of Steroid Biochemistry* 1986 25 (5B): 885-95
40. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*. 2003;63(5):463-92
41. ZAHRADNIK, Hans Peter; HANJALIC-BECK, Aida y SCHILLING REDLICH, Andrea. Beneficios no anticonceptivos de 0,02 mg de etinilestradiol / 2 mg de acetato de clormadinona administrados durante 24 + 4 días. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011; 76(5): 344 – 353.
42. Krattenmacher, Rolf . “Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen”. *Contraception*.2000. 62 (1): 29–38
43. Oettel M, Carol W, Gräser T, et al Der Einfluss einer Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentrationen [Effect of ethinyl estradiol-dienogest combination on serum androgen concentrations]. *Zentralbl Gynakol*. 1997;119(12):597-606.
44. Hannat Akintomide and Sabeeba Paniker. Nomegestrol acetate/17-beta estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability. *Open Access Journal of Contraception* 2015; 6: 77-86
45. Neubauer H, Ma Q, Zhou J, Yu Q, Ruan X, Seeger H, Fehm T, Mueck AO. Possible role of PCRM1 in breast cancer development. *Climateric*. 2013 Oct; 16(5): 509-13
46. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Mar;10(3):315-326.
47. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 Dec 18;6:1-13.
48. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception*. 2009 Feb;79(2):111-6
49. Caprio, Massimiliano, A Antelmi, Antonella et al. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drospirenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology* 2011, 152: 113 -125
50. Trenor CC 3rd, Chung RJ, Michelson AD, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347-357. doi:10.1542/peds.2010-2221
51. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 Oct 1;94(4):328-39.
52. Jonathan Douxfils, Christine Klipping, Ingrid Duijkers, Virginie Kinet, Marie Mawet, Catherine Maillard, Maud Jost, Jan Rosing, Jean-Michel Foidart, Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis

- parameters, *Contraception*, Volume 102, Issue 6, 2020, Pages 396-402, ISSN 0010-7824, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>.
53. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Jun;141(3):287-294.
 54. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Jan;36(1):33-8
 55. Dinger J. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009 Oct;35(4):211-3
 56. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):43-51
 57. Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>. Retrieved July 5, 2012.
 58. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Oct;13(10):1353-60
 59. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov;22(11):1931-43
 60. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, Jędrych M. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 27;18(9):4638
 61. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
 62. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. (2016) Correction: The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE* 11(3): e0151427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151427>
 63. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteili-Martins C, Derchain SF, Erzen M, Branca M, Tatti S, Naud P, de Matos JC, Gontijo R, Maeda MY, Lima T, Costa S, Syrjänen S, Syrjänen K. 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
 64. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int. J. Cancer*. 2021;149:769-777. <https://doi.org/10.1002/ijc.33585>
 65. Frequently asked questions. Contraception FAQ185. Combined hormonal birth control: Pill, patch and ring. American College of Obstetricians and Gynecologists. <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Combined-Hormonal-Birth-Control-Pill-Patch-and-Ring>. Accessed Sept. 29, 2017.
 66. Martin KA. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed Sept. 29, 2017
 67. Pannain GD, Brum VOR, Abreu MMA, Lima GB. Epidemiological Survey on the Perception of Adverse Effects in Women Using Contraceptive Methods in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022 Jan;44(1):25-31
 68. Porte Jr W.C., Waife R.S., Holtrp H.R. Manual de anticoncepción para personal de salud. Pathfinder Found 2º Edición. Bogotá. 1988
 69. Wilde MI, Balfour JA. Gestodeno. A review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparation. *Drug* 1995; 50 (2): 364 – 395.
 70. Darney P. Safety and efficacy of a Triphasic oral contraceptive containing Desogestrel: results of three multicenter trial. *Contraception* 1993; 48: 323 – 327
 71. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, et al. The impact of oral contraception on vulvo vaginal candidiasis. *Contraception* 1995; 51: 293-
 72. Risser WL, Geffer LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *J Adolesc Health*. 1999 Jun;24(6):433-6.
 73. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev. 2014 Jan 29;(1):CD003987. doi: 10.1002/14651858.CD003987
74. Wongwananuruk T, Panichyawat N, Panchalee T, Jirakittidul P, Angsuwathana S, Sirimai K, Thamkhantho M, Chiravacharadej G. Comparison of change in body weight between contraception containing 30- μ g ethinylestradiol/2-mg chlormadinone acetate or 30- μ g ethinylestradiol/3-mg drospirenone: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Feb;25(1):43-48
 75. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE, Ahlers C, Bannemerschult R, Parke S. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Apr;25(2):98-105
 76. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20 μ g/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 May;113(2):103-7
 77. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):73-8.
 78. Stubblefield PG. Selección del mejor anticonceptivo oral. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 1989; 2: 307 – 318.
 79. Andolsek K. Cycle control with triphasic Norgestimate and Etinyl estradiol, a new oral contraceptive age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71 (156, suppl): 22 – 26.
 80. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154-1162
 81. Urdinola J. Anticonceptivos orales : 30 vs 20 ug de Etinil-Estradiol. *Adv. in contraception* 1994; 10 (suppl 1): 41 – 49.
 82. Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of Desogestrel, Gestodene and other factors on spotting and bleeding. *Contraception* 1996; 53: 85 – 90
 83. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, et al. The impact of oral contraception on vulvo vaginal candidiasis. *Contraception* 1995; 51: 293-
 84. Meade TW. Risk and mechanism of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1646 – 1652. Wilde MI, Balfour JA. Gestodeno.
 85. Palacios S, Lilue M. Función sexual femenina y anticoncepción hormonal. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88 (Supl 1):S178-S188
 86. Zimmerman Y, et al. Restricting testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to a drospirenone containing combined oral contraceptive: II. Clinical effects. *Contraception*. 2015 Feb; 91 (2): 134-42.
 87. Tracy EE. Contraception: Menarche to Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Jun; 44 (2): 143-58
 88. Los 10 efectos secundarios más comunes de la píldora anticonceptivo, escrito por LoriSmith, / <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/326558#efectos-a-largo-plazo>
 89. Criteriodeelegibilidaddeanticonceptivosehttps://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/es/
 90. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004. 192:342–349.
 91. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, Tercera edición, 2018. OMS.
 92. Nicole Todd. Contraception for Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(Suppl 1):28-40
 93. Raidoo S, Kaneshiro B. Contraception counseling for adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Oct;29(5):310-315
 94. Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Apr;64(2):343-358
 95. Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 21;11:603
 96. Pikkarainen, Estrogen–progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 78 (2008) 226–231.
 97. Golden NH. Bones and Birth Control in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Jun;33(3):249-254.
 98. Geneviere Victoria Dall and Kara Louis Britt. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Frontiers in Oncology* 26/05/2017
 99. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci*. 2010 May;115(2):138-45.
 100. Stella Iacovides, Ingrid Avidon, Fiona C. Baker, What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review, *Human Reproduction Update*,

- Volume 21, Issue 6, November/December 2015, Pages 762–778
101. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5):1047-1058
 102. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Pe-traglia F. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res.* 2017 Sep 5;6:1645. doi: 10.12688/f1000research.11682.1. PMID: 28944048; PM-CID: PMC5585876
 103. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, et al. : Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27(12):1117–46
 104. Kho KA, Shields JK. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. *JAMA.* 2020;323(3):268–269. doi:10.1001/jama.2019.16921
 105. Ryan, S. A. (2017). The treatment of dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am,* 64(2), 331-342.
 106. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. : Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552–1571
 107. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E, Premenstrual syndrome, *The Lancet* 2008; 371, 1200-1210,
 108. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician.* 2016 Aug 1;94(3):236-40. PMID: 27479626.
 109. Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethinylestradiol 3mg/20microg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs.* 2007;67(12):1749-65
 110. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, Mirkin S, Constantine GD. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception.* 2012 May;85(5):437-45
 111. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4. PMID: 22336820.
 112. Giatti, S., Melcangi R., Pesaresi M. The other side of progestins: effects in the brain. *Journal of Molecular Endocrinology* (2016) 57, R109-R126. www.jme.biocientifica.com
 113. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov;195(5):1311-9.
 114. Wichianpitaya, J. y Taneepanichskul, S. (2013). Una eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados de dosis baja que contienen desogestrel y drospirenona en los síntomas premenstruales. *Obstetricia y ginecología internacional*, 2013 .
 115. Armstrong, C. (2010). Directrices del ACOG sobre usos no anticonceptivos de anticonceptivos hormonales. *Médico de familia estadounidense*, 82 (3), 288.
 116. Radosław Słopień, Ewa Milewska, Piotr Rynio, Błażej Męczekalski. Use of oral contraceptives for management of acne vulgarism and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Menopause Rev*, 2018.
 117. Rosenfield RL. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med.* 2005;353:2578-88.
 118. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.*2000;21:347-62.
 119. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs.* 1998 Nov;56(5):825-33
 120. Enzo Devoto, Luisa Arana, Rafael Rios. Treatment of Hirsutism with Spironolactone and Dexamethasone. *Rev Med Chile*, 2000.
 121. Carmina E. Anti-androgens for the treatment of hirsutism. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002 Mar;11(3):357-63
 122. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, Martin KA, Murad MH. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1258-1264
 123. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233–1257.
 124. Requena C, Llombart B. Oral Contraceptives in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020 Jun;111(5):351-356
 125. Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017 Jun;22(3):172-182
 126. Dinh Cat, A., Friederich-Persson, M., White, A., & Touyz, R. (2016). Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension, *Journal of Molecu-*

- lar Endocrinology, 57(1), F7-F21. Retrieved Sep 29, 2020, from <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/57/1/F7.xml>
127. Christopher R. McCartney, MD, John C. Marshall, M.B.;Ch.B.,MD. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016.
 128. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R, Legro R, Balen A, Lobo R, Carmina H, Chang R, Yildiz B, Laven J. Consensus on womens health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hum Reprod.* 2012;27:14–24.
 129. Practice Bulletin 194, Polycystic Ovary Syndrome. ACOG, 2018.
 130. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:1. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 131. Castelo-Branco C, Naumova I. Quality of life and sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:96–103.
 132. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2116–2125. doi: 10.1210/jc.2017-02667. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 133. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;73:196–203. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 134. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson PA, Christman GM, Huang H, Hansen KR, Baker V. Sexual function in infertile women with polycystic ovary syndrome and unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:191. e191–191. e119. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.034. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 135. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2019;14. [PMC free article] [PubMed]
 136. Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Apr;36(2):296-311.
 137. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1233–57.
 138. De Leo V, Musacchio MC, Palermo V, Di Sabatino A, Morgante G, Petraglia F. Polycystic ovary syndrome and metabolic comorbidities: therapeutic options. *Drugs Today (Barc).* 2009 Oct;45(10):763-75
 139. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014 Jan-Feb;20(1):76-105.
 140. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinyles-tradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007 Jul;88(1):113-7
 141. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Sclaro V, Cianci A, Petraglia F. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception.* 2010 Sep;82(3):276-80
 142. Williams NM, Randolph M, Rajabi-Estarabadi A, Keri J, Tosti A. Hormonal Contraceptives and Dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jan;22(1):69-80
 143. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update.* 2013;19:67-83.
 144. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the peri- menopause. *Maturitas.* 2013;76:235-42.
 145. Alves NCC, Feitosa KMA, Mendes MES, Caminha MFC. Complications in pregnancy in women aged 35 or older. *Rev Gaucha Enferm.* 2017;38(4):e2017-42
 146. Mihm M. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* 2011 Apr; 124(3-4):229-36
 147. Cho MK. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. *Chonnam Med J.* 2018 Sep;54(3):153-158.
 148. Gallo MF, 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 1; (8):CD003989.
 149. Edelman A. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 29; (7):CD004695.

150. Fraser IS, Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest, *Contraception*. 2012 Aug; 86(2):96-101.
151. Dinger J, *Contraception*. 2016 Oct;94(4):328-39.
152. Kaunitz AM. Injectable long-acting contraceptives. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Mar;44(1):73-91
153. Liu SL, Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2006 Jan;40(1):11-24.
154. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 11;2(2):CD000154
155. WHO. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception 1998. WHO Technical Report No. 877.