

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Segunda Edición



Editores:

**Rubén Bucheli Terán
Enrique Noboa Flores**

Anticoncepción Hormonal

Segunda Edición

Anticoncepción Hormonal

Segunda Edición

Editado por

Rubén Bucheli Terán, MD, G&O

*Ex Jefe, Servicio de Ginecología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
Ex Director, Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad San Francisco de Quito
Past Presidente, Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha
Past Presidente, Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia
Past Presidente, Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia
Maestro Latinoamericano de la Ginecología y Obstetricia
Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia
Máster en Administración Hospitalaria*

Quito, Ecuador

Enrique Noboa Flores, MD, G&O, MBA

*Médico Asociado, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Profesor de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo,
Universidad Tecnológica Equinoccial
Profesor de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad San Francisco de Quito
Profesor, Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad Central del Ecuador
Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Historia del Ecuador
Máster en Seguridad de Medicamentos
Máster en Administración de Negocios
Director Médico, Bayer S.A.*

Quito, Ecuador

Título: *Anticoncepción Hormonal*

Segunda edición: enero de 2021

© 2021, Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores

Primera edición: enero de 2010

© 2010, Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores

ISBN 978-9978-9979-0-1

No. Derechos de Autor IEPI: 031725

Está prohibida toda reproducción parcial o total de esta publicación, ya sea en medios físicos, electrónicos o magnéticos; de igual forma, está prohibida la traducción e incorporación a cualquier medio electrónico de esta obra sin la autorización escrita previa de los titulares de esta. Toda violación a los derechos de editores, autores y colaboradores de esta obra será sancionada de acuerdo con lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual y en el Código Penal vigentes.

El libro *Anticoncepción Hormonal* dispone del Aval Académico del Colegio de Ciencias de la Salud de la Universidad San Francisco de Quito, de acuerdo con la correspondiente comunicación del 14 de septiembre de 2009, siendo su decano el Dr. Enrique Noboa Izurieta; y, cuenta además con el Aval Científico de la Federación Latino Americana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM), según la respectiva comunicación del 20 de mayo de 2007, siendo su presidente el Dr. Rubén Bucheli Terán. Los documentos de respaldo están a disposición. Este libro dispone también del Aval Científico de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha (SEGO-P) y la Sociedad para el Estudio y Progreso de la Anticoncepción (SAC), Capítulo Ecuador, cuyos presidentes, Dr. Santiago Córdova Egüez y Dr. José Masache Paredes, en ese orden, así lo certifican en la sección introductoria de esta obra a través de la suscripción del prefacio y el exordio, respectivamente.

Cómo citar esta obra:

Bucheli JR, Noboa EF. *Anticoncepción Hormonal, segunda edición*. Quito: Imprenta Mariscal Cía. Ltda, 2021.

La medicina es una ciencia en permanentes cambios. Los aspectos farmacológicos y terapéuticos relacionados con el uso de los fármacos requieren una continua actualización y revisión. Los autores utilizan fuentes bibliográficas veraces para fundamentar sus artículos y ofrecer información completa y acorde con los estándares médicos y éticos aceptados internacionalmente al momento de la publicación. Sin embargo, debido a eventuales errores humanos y cambios en las ciencias médicas, se recomienda siempre su verificación en otras fuentes. En el caso de dosificaciones, se sugiere chequear la información de los productos contenida en los insertos incluidos en los paquetes de cada fármaco, antes de ser administrado, particularmente si se trata de medicamentos de reciente aparición en el mercado o de uso infrecuente. Los editores no asumen responsabilidad alguna por la utilización inadecuada y no verificada de la información contenida en la publicación.

Levantamiento de textos, diagramación: Wilson Quizhpi (593-9) 9-295-5774.

Coordinación: Adrián Pallo, HH Global Associates Ecuador HHGA CIA. LTDA (593-9) 9-119-5539.

Impreso en Ecuador · *Printed in Ecuador*

Este libro se terminó de imprimir gracias a un auspicio educativo no condicionado de Bayer Pharmaceuticals Ecuador. Esto hace parte de la política de Bayer de Hacer Ciencia para una Vida Mejor.

Distribución gratuita nacional e internacional



A nuestras esposas, hijas e hijos y a quienes estudian y/o ejercen la Medicina.

Los editores.

“No me lamento de que la píldora haya contribuido a la revolución sexual de nuestro tiempo, y acaso la haya apresurado, pues la mayoría de los cambios de costumbres sexuales habría ocurrido de todos modos”.

*Carl Djerassi, “el padre de la píldora”
El Nacimiento de la Píldora
La píldora, los chimpancés pigmeos y el caballo de Degas
Fondo de Cultura Económica, 1996.*

Contenido

Contenido	IX
Autores	XIV
Presentación de la segunda edición <i>Luis Escobar Castro</i>	XIX
Presentación de la primera edición <i>Guillermo Cisneros Jaramillo</i>	XXIII
Presentación en el lanzamiento de la primera edición <i>Agustín García Banderas (†)</i>	XXVII
Prólogo a la segunda edición <i>Michelle Grunauer Andrade</i>	XXX
Prefacio a la segunda edición <i>Santiago Córdova Egúez</i>	XXXII
Exordio a la segunda edición <i>José Masache Paredes</i>	XXXIII
Preámbulo de los editores a la segunda edición <i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores</i>	XXXVI
Preámbulo de los editores a la primera edición <i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores</i>	XXXVIII
Capítulos	
1. Introducción: El crecimiento poblacional y la anticoncepción hormonal <i>Rubén Bucheli Terán</i>	1
2. Panorama de la salud sexual y reproductiva y la anticoncepción en Ecuador <i>Enrique Noboa Flores, Sonia Salgado Revelo</i>	9
3. Mortalidad materna en América Latina <i>Andrés Calle Miñaca, Marcia Mendoza Vélez</i>	41

4. Embarazo en adolescentes	53
<i>Fernando Moreno Montes</i>	
5. Embarazo en adolescentes ecuatorianas	63
<i>Edgar Rivera Ruiz, Mónica García García, Ruth Jimbo Sotomayor, Luciana Armijos Acurio</i>	
6. Papel de la anticoncepción hormonal en las políticas de salud pública	69
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Patricio Cartuche Macas, Miguel Sarduy Nápoles, Miguel Lugones Botell</i>	
7. Anticoncepción en Latinoamérica	81
<i>José Enrique Pons, Gerardo Vitureira</i>	
8. Anticoncepción en poblaciones indígenas ecuatorianas	95
<i>Enrique Noboa Flores, Jeanneth Quinchiguango Córdor, Alexandra Urquizo Guevara, Raquel Yuqui Ortiz</i>	
9. Historia de la anticoncepción hormonal	111
<i>Enrique Noboa Flores, Gabriela Noboa Salgado, Cristina Noboa Salgado</i>	
10. Farmacología de los estrógenos utilizados en anticoncepción	125
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
11. Farmacología de las progestinas utilizadas en anticoncepción	141
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
12. Drospirenona y el efecto antimineralocorticoide en anticoncepción hormonal	167
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
13. Anticoncepción hormonal oral	181
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
14. Anticoncepción hormonal parenteral	203
<i>Alejandro Morales del Olmo, Ricardo Muñoz Soto, Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	

15. Anticoncepción hormonal con implantes subdérmicos	219
<i>Enrique Noboa Flores, María Alejandra Alvear Loachamín, Mónica Inca Rea, Liliana Cevallos Vera</i>	
16. Anticoncepción hormonal intrauterina: Endocepción	247
<i>Enrique Noboa Flores, Luis Bahamondes, Rubén Bucheli Terán</i>	
17. Anticoncepción hormonal de emergencia	265
<i>José Rubén Bucheli Cruz, Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Jorge Ramírez Romero</i>	
18. Anticoncepción hormonal y no hormonal en la lactancia	273
<i>Alejandro Morales del Olmo, Tatiana Montero Sánchez, Santiago Córdova Egüez, Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Luis Porras T., Óscar Viteri M.</i>	
19. Anticoncepción hormonal en la adolescencia	291
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Hugo Sánchez San Miguel, Gustavo Gómez Tabares, Iván Ortega Garrido</i>	
20. Anticoncepción hormonal en estados hiperandrogénicos	307
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, I-Li Huang Hsu, Germán Barón-Castañeda</i>	
21. Anticoncepción hormonal y sus aplicaciones terapéuticas en el síndrome de ovario poliquístico	319
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
22. Anticoncepción hormonal en el síndrome premenstrual	345
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Andrea Saavedra Capelo, Manuel Parra Armendáriz, Víctor Marín Cantú</i>	
23. Beneficios no anticonceptivos de la anticoncepción hormonal	359
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Silvana Santamaría Robles, Mauricio Mendieta Albornoz</i>	
24. Anticoncepción hormonal en situaciones clínicas especiales	375
<i>Iván Altamirano Barcia, Carolina Mora Alarcón, Iván Altamirano Baquerizo</i>	

25. Anticoncepción hormonal en la perimenopausia	387
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Paola Barragán Ramírez, Adolfo L. Martire, Jorge T. Charalambopoulos</i>	
26. Anticoncepción hormonal en el síndrome genitourinario de la menopausia	415
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán</i>	
27. Anticoncepción hormonal y osteoporosis	439
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Andrés Aguilar Pozo, Manuel Parra Armendáriz, Nelson Burgos, Lorena Pardo</i>	
28. Anticoncepción hormonal y sexualidad	455
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Alexander Guerrero Espín, Alicia Villacrés Herrera</i>	
29. Anticoncepción, microbiota vaginal e infecciones de transmisión sexual	465
<i>Edgar Rivera Ruiz, Diego Larrea Betancourt, Ángel Freire Valencia</i>	
30. Anticoncepción hormonal e infección por virus del papiloma humano	475
<i>Victoria Argote Barrios, Pablo Yáñez Marçayata</i>	
31. Anticoncepción hormonal y endometrio	483
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Sharon Naranjo Espín, Julio Pozuelos Villavicencio, Juan Carlos Zea Vega, Luis Hernández Guzmán</i>	
32. Anticoncepción hormonal y cáncer en la mujer	491
<i>Angiolo Gadducci, Stefania Cosio, Roberta Tana, Andrea Riccardo Genazzani</i>	
33. Anticoncepción hormonal y cáncer ginecológico	509
<i>José Rubén Bucheli Cruz, Francisco Cepeda Mora, Pamela López Cabezas</i>	
34. Anticoncepción hormonal y cáncer no ginecológico	525
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Anita Lemache Bonifaz</i>	
35. Esteroides sexuales y mama	535
<i>Enrique Noboa Flores, Enrique Terán Torres</i>	

36. Anticoncepción hormonal y mama	551
<i>Verónica Andino Araque, José Rubén Bucheli Cruz</i>	
37. Anticoncepción hormonal y riesgo cardiovascular	561
<i>María Soledad Vallejo M., Juan Enrique Blümel M.</i>	
38. Anticoncepción hormonal y tromboembolismo	573
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Ricardo De La Roche Martínez, Julia Lucía Mena Castañeda, Milton Barrera Vásquez</i>	
39. Anticoncepción no hormonal	581
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Marianela Robalino Jácome</i>	
40. Anticoncepción hormonal masculina	593
<i>Rubén Bucheli Terán, Luis F. Danckers Peralta, Enrique Noboa Flores</i>	
41. Anticoncepción hormonal, de la teoría a la práctica	599
<i>Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Enrique Amores Espín (†), Tamara Herrera Fonseca, Ximena Zurita Vinueza, Jenny Hernández Arroyo</i>	
42. Consejería en anticoncepción	617
<i>Gabriela Ayala Zurita</i>	
43. Aspectos bioéticos de la anticoncepción	625
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Edmundo Estévez Montalvo, Antonio Crespo Burgos, Agustín García Banderas (†)</i>	
44. Anticoncepción en la pandemia por COVID-19 y posconfinamiento	637
<i>Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Santiago Córdova Egüez, Gabriela Ayala Zurita, José Masache Paredes</i>	

Autores

Andrés Aguilar Pozo, MD, G&O

Servicio de Alto Riesgo Obstétrico, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Iván Altamirano Baquerizo, IRM

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Iván Altamirano Barcia, MD, G&O, MSc

Presidente, Sociedad de Obstetricia y Ginecología del Guayas (SOGG)
Dirección Técnica, Hospital Alfredo Paulson
Guayaquil, Ecuador

María Alejandra Alvear Loachamín, MD, G&O

Servicio de Patología Obstétrica, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Enrique Amores Espín, MD, G&O (†)

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Enrique Garcés, Ministerio de Salud Pública
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Verónica Andino Araque, MD, G&O

Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

Victoria Argote Barrios, MD, G&O

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Gineco-Obstétrico Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Luciana Armijos Acurio, MD, G&O

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Gabriela Ayala Zurita, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Luis Bahamondes, MD, G&O, PhD

Unidad de Reproducción Humana, Departamento de Tocoginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidade Estadual de Campinas
Campinas, Brasil

Germán Barón-Castañeda, MD, G&O

Universidad del Rosario
Universidad del Bosque
Centro Médico para la Mujer
Bogotá, Colombia

Paola Barragán Ramírez, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Colegio de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial
Quito, Ecuador

Milton Barrera Vásquez, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Juan Enrique Blümel M., MD, PhD

Fundación PROSAM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Santiago, Chile

José Rubén Bucheli Cruz, MD, G&O

Dirección del Comité de Cirugía Robótica, Oncología Quirúrgica Ginecológica, Hospital Alianza
Quito, Ecuador

Rubén Bucheli Terán, MD, G&O

Ex Jefe, Servicio de Ginecología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Director Médico, Hospital del Día
Quito, Ecuador

Nelson Burgos, MD, G&O

Departamento de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Clínico, Universidad de Chile
Santiago, Chile

Andrés Calle Miñaca, MD, G&O, MSc

Presidente Electo, Academia Ecuatoriana de
Medicina
Experto Latinoamericano en Endocrinología
Ginecológica
Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio
Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial
Quito, Ecuador

Patricio Cartuche Macas, MD, G&O

Servicio de Alto Riesgo Obstétrico, Hospital
Gineco-Obstétrico Nueva Aurora Luz Elena
Arismendi, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Francisco Cepeda Mora, MD, G&O

Hospital General San Francisco de Quito, Instituto
Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Liliana Cevallos Vera, MD, G&O

Dirección Técnica, Hospital Dr. Paolo Marangoni,
APROFE
Servicio de Consulta Externa, Omnihospital
Guayaquil, Ecuador

Santiago Córdova Egüez, MD, G&O

Presidente, Sociedad Ecuatoriana de Ginecología
y Obstetricia, Capítulo Pichincha (SEGO-P)
Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

Stefania Cosio, MD, G&O

Departamento de Medicina Procreativa, División
de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Pisa
Pisa, Italia

Antonio Crespo Burgos, MD

Museo Nacional de Medicina Dr. Eduardo
Estrella, Ministerio de Salud Pública
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Jorge T. Charalambopoulos, MD, G&O

División Salud Reproductiva y Procreación
Responsable, Hospital Materno Infantil Ramón
Sardá
Buenos Aires, Argentina

Luis F. Danckers Peralta, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Clínica San Pablo
Lima, Perú

Ricardo De La Roche Martínez, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Hospital de
Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto
Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Edmundo Estévez Montalvo, MD, MSc

Centro de Biomedicina, Facultad de Ciencias
Médicas, Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Ángel Freire Valencia, MD, G&O

Servicio de Patología Obstétrica, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Angiolo Gadducci, MD, G&O

Departamento de Medicina Procreativa, División
de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Pisa
Pisa, Italia

Agustín García Banderas, MD, G&O (†)

Centro de Biomedicina, Facultad de Ciencias
Médicas, Universidad Central del Ecuador
Sociedad Ecuatoriana de Bioética
Quito, Ecuador

Mónica García García, MD, G&O

Coordinación del Posgrado en Ginecología y
Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Uni-
versidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Andrea Riccardo Genazzani, MD, PhD

Departamento de Medicina Procreativa, División
de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Pisa
Pisa, Italia

Gustavo Gómez Tabares, MD, G&O

Unidad de Medicina Reproductiva, Centro Médico
Imbanaco
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Alexander Guerrero Espín, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Hospital de
Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto
Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Jenny Hernández Arroyo, MD

Centro de Medicina Estética y Capilar
Quito, Ecuador

Luis Hernández Guzmán, MD, G&O

Centro de Endocrinología Ginecológica
Ciudad de Guatemala, Guatemala

Tamara Herrera Fonseca, MD, G&O

Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

I-Li Huang Hsu, MD, G&O

Servicio de Patología Obstétrica, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

Mónica Inca Rea, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Riobamba, Ecuador

Ruth Jimbo Sotomayor, MD, G&O

Subdecanato, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Diego Larrea Betancourt, MD, G&O

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Alfredo Noboa Montenegro, Ministerio de Salud Pública
Guaranda, Ecuador

Anita Lemache Bonifaz, MD, G&O

Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Pamela López Cabezas, MD, G&O

Hospital General Docente de Calderón, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Miguel Lugones Botell, MD

Policlínico Universitario 26 de Julio
Playa
La Habana, Cuba

Víctor Marín Cantú, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Petróleos Mexicanos
Ciudad de México, México

Adolfo L. Martire, MD, G&O

División Urgencia, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Instituto Ginecológico Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

José Masache Paredes, MD, G&O

Presidente, Sociedad para el Estudio y Progreso de la Anticoncepción (SAC), Capítulo Ecuador
Servicio de Adolescencia, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Julia Lucía Mena Castañeda, MD, G&O

Servicio de Salud de Personal, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Mauricio Mendieta Albornoz, MD, G&O

Unidad de Salud de la Mujer
Ciudad de México, México

Marcia Mendoza Vélez, OBS, MAI

Carrera de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Tatiana Montero Sánchez, MD

Bayer Pharmaceuticals, Whippany, USA
Whippany, New Jersey, USA

Carolina Mora Alarcón, MD, G&O

Staff de Ginecología y Obstetricia, Hospital Alfredo Paulson
Guayaquil, Ecuador

Alejandro Morales del Olmo, MD, G&O

Bayer Pharmaceuticals, Whippany, USA
Whippany, New Jersey, USA

Fernando Moreno Montes, MD, G&O

Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad del Azuay
Cuenca, Ecuador

Ricardo Muñoz Soto, MD, G&O

Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva
Hospital de Gineco-Obstetricia № 4, Instituto Mexicano de Seguridad Social
Ciudad de México, México

Sharon Naranjo Espín, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Enrique Noboa Flores, MD, G&O, MBA

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial
Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad Central del Ecuador
Dirección Médica, Bayer Pharmaceuticals
Ecuador
Quito, Ecuador

Cristina Noboa Salgado

Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

Gabriela Noboa Salgado

Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

Iván Ortega Garrido, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Coordinación de Prácticas Preprofesionales, Escuela de Medicina, Universidad de las Américas
Quito, Ecuador

Lorena Pardo, MD, G&O

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile
Santiago, Chile

Manuel Parra Armendáriz, MD, G&O, MSc

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile
Clínica Alemana Santiago de Chile
Santiago, Chile

José Enrique Pons, MD, G&O

Clínica Ginecológica y Obstétrica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República
Centro Hospitalario Pereira Rossell
Montevideo, Uruguay

Luis Porras T., MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

Julio Pozuelos Villavicencio, MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Militar
Ciudad de Guatemala, Guatemala

Jeanneth Quinchiguango Córdor, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Centro de Especialidades Médicas, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Comité del Pueblo Metrored, Plaza de Toros
Quito, Ecuador

Jorge Ramírez Romero, MD, G&O

Hospital General, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Ibarra, Ecuador

Edgar Rivera Ruiz, MD, G&O

Presidente, Sociedad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (SEPTGIC)
Posgrado en Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Cruz Medic, Servicios Médicos S.A.
Quito, Ecuador

Marianela Robalino Jácome, MD, G&O

Área Materno-Infantil, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Andrea Saavedra Capelo, MD, G&O

Consulta Externa, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Sonia Salgado Revelo, MD, PED

Departamento de Pediatría, Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

Hugo Sánchez San Miguel, MD, G&O

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Docente de Calderón, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Silvana Santamaría Robles, MD, G&O

Hospital General San Francisco de Quito, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Quito, Ecuador

Miguel R. Sarduy Nápoles, MD

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas La Habana, Cuba

Roberta Tana, MD, G&O

Departamento de Medicina Procreativa, División de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Pisa
Pisa, Italia

Enrique Terán Torres, MD, PhD

Escuela de Medicina, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

Alexandra Urquizo Guevara, MD, G&O

Servicio de Ginecología, Hospital Enrique Garcés, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

María Soledad Vallejo M., MD, G&O

Fundación PROSAM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Santiago, Chile

Alicia Villacrés Herrera, MD, G&O

Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador
Quito, Ecuador

Óscar Viteri M., MD, G&O

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

Gerardo Vitoreira, MD, G&O

Facultad de Medicina, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Pablo Yáñez Marcayata, MD, G&O

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de las Fuerzas Armadas Nº 1
Quito, Ecuador

Raquel Yuqui Ortiz, MD, G&O

Centro Obstétrico, Hospital General Docente de Calderón, Ministerio de Salud Pública
Quito, Ecuador

Juan Carlos Zea Vega, MD, G&O

Unidad de Endoscopia Ginecológica, Hospital General Juan José Arévalo Bermejo, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Ciudad de Guatemala, Guatemala

Ximena Zurita Vinuesa, MD, G&O

Unidad de Salud de la Mujer
Quito, Ecuador

Presentación de la segunda edición

“La planificación familiar es esencial para promover el bienestar y la autonomía de las mujeres, de las familias y de la comunidad”. (Organización Mundial de la Salud)

En 1798 el inglés Thomas Malthus, economista y clérigo protestante, en su libro “Ensayos sobre población” advirtió sobre el acelerado crecimiento de la población que afecta principalmente a las familias de los países en desarrollo que, a más de no disponer de alimentos ni educación, sus índices de natalidad eran elevados y consideró que era urgente controlar la natalidad que significaba promocionar programas de planificación familiar.

La preocupación por encontrar un método que ofrezca seguridad y eficacia para que evite un embarazo no deseado era urgente. Se incrementaban los abortos provocados, los embarazos en adolescentes que inciden en el incremento de los indicadores de morbilidad y mortalidad materna y el crecimiento poblacional exagerado se constituyeron en problemas sociales. La mayor parte de países respondió favorablemente, los gobiernos y las organizaciones de salud promocionaron estos programas de planificación familiar.

La anticoncepción es uno de los capítulos más importantes de la ginecología y la anticoncepción hormonal responde al vertiginoso desarrollo científico de la endocrinología ocurrida en la segunda mitad del siglo XX. Las investigaciones lograron introducir la píldora anticonceptiva hace 60 años, hecho considerado como uno de los acontecimientos más importantes en la historia

de la investigación farmacológica. Un rol similar al tecnológico ha desempeñado el avance de los derechos humanos y en particular la aceptación de los derechos de las mujeres y específicamente los derechos a la salud sexual y reproductiva, garantizada en 1.995 en la IV Conferencia mundial sobre la mujer.

La exploración científica sobre la seguridad, eficacia y tolerancia de las tabletas anticonceptivas continuó y se realizaron ajustes en su composición química, con el fin de disminuir los efectos secundarios y los riesgos, como el tromboembolismo, y además se ofrecieron anticonceptivos hormonales en otras presentaciones. Es así que la anticoncepción hormonal se considera como el método más eficaz para controlar la fertilidad, evitar el embarazo y sus efectos son reversibles al suspender su administración.

Hace once años, los doctores Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores y un selecto grupo de colaboradores publicaron la primera edición del texto científico *Anticoncepción Hormonal*, elaborado de acuerdo a las exigencias de la medicina basada en la evidencia científica, el cual cumplió la justa aspiración de sus autores de que este libro se convierta en una fuente de información válida y confiable para la aplicación ética y racional del conocimiento médico sobre este tema (prólogo de la primera edición), criterio compartido por la comunidad ginecológica. El texto convertido en guía en el manejo de la anticoncepción hormonal circuló con éxito y se esperaba con mucho interés la publicación de una nueva edición.

En respuesta al desarrollo vigoroso de la farmacología, a los importantes avances en

anticoncepción hormonal y al espíritu de los promotores de esta obra, inmersos en el desarrollo científico y en las nuevas tendencias de la educación, con la participación de un selecto grupo de colegas de alto nivel académico, ofrecen la segunda edición del libro Anticoncepción Hormonal.

Ante la gentil invitación de los editores -prominentes profesionales del país y Latinoamérica-, es un honor realizar la presentación, a la comunidad ginecológica, a las instituciones de salud, a las universidades, a las sociedades científicas nacionales y regionales, de la segunda edición del libro Anticoncepción Hormonal publicada por los doctores Rubén Bucheli Terán y Enrique Noboa Flores, con la valiosa participación de 86 autores -59 nacionales y 27 extranjeros- de alto nivel académico. Esta obra ha sido elaborada bajo el sistema ordenado de conocimientos estructurados, cumpliendo las normas de la evidencia y exigentes requisitos, que le acreditan a esta segunda edición como libro científico y a sus autores como expertos en el tema.

En mi condición de director del Curso de Posgrado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Central del Ecuador por más de 20 años, entre 1.974 y 1.996, me complace en manifestar que los colegas, doctores Bucheli y Noboa se distinguieron desde estudiantes por su gran responsabilidad, tanto en la parte académica como en sus agotadoras actividades prácticas que cumplían con acertado criterio médico y alto sentido humanitario, como residentes posgradistas en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora.

Durante su vida profesional, se han destacado como médicos y especialistas de la ginecología; y su participación en las actividades científicas, en cursos, congresos y jornadas nacionales e internacionales y

publicaciones, ha sido remarcable. Con mucho mérito están vinculados con la docencia universitaria en prestigiosas instituciones del país. Sus perfiles reflejan logros en el ámbito privado y público con designaciones e importantes reconocimientos, trayectoria que sumada con la solvente formación académica, su compromiso social con la libertad sexual y reproductiva y la permanente actualización de sus autores, marca e impregna de calidad al contenido de este libro.

Los cuarenta y cuatro capítulos del texto, respaldados por una amplia bibliografía, son revisados con la suficiente profundidad y claridad y hacen de esta obra, un texto de enseñanza y de consulta, de guía científica y social en el manejo responsable de la anticoncepción. Es como disponer de una caja de herramientas y utilizar la que se precise. En definitiva, la segunda edición del libro Anticoncepción Hormonal es una contribución científica a la ginecología latinoamericana y nacional, que incide en la capacitación y actualización de los profesionales y consecuentemente mejora la calidad de atención a los y las usuarias.

En cada uno de los temas encontramos argumentos sólidos y actualizados de los anticonceptivos hormonales y los de enfoque político y repercusión social que orientan nuestras decisiones médicas y criterios socio políticos. Los capítulos específicos sobre anticoncepción se relacionan con temas que estructuran los problemas sociales y las decisiones políticas adoptadas por organismos internacionales como la ONU, OMS y otras del país. Se resaltan también los indicadores relevantes de este tema y se hace hincapié con la revolución social comprometida con la equidad de género, que ha permitido separar la función sexual de la reproductiva.

El contenido inicia con temas que constituyen problemas médico-sociales relacionados con las políticas de anticoncepción, el panorama de la salud sexual y reproductiva, la mortalidad materna en Latinoamérica, y se continúa con dos temas sobre el embarazo en adolescentes y cuatro temas sobre anticoncepción que se refieren a políticas de salud pública, anticoncepción en Latinoamérica, anticonceptivos modernos y tradicionales e historia de la anticoncepción hormonal.

Posteriormente encontramos capítulos sobre los anticonceptivos hormonales específicamente, en donde se pone en evidencia la incorporación de los cambios en la estructura química de estrógenos y progestinas con el fin de obtener un anticonceptivo que ofrezca un perfil con mayor efectividad, mejor tolerancia y más efectos beneficiosos, más allá de la anticoncepción propiamente dicha. Los diferentes anticonceptivos hormonales, las presentaciones farmacéuticas más novedosas y actuales, son expuestas en capítulos independientes.

El uso de anticonceptivos hormonales en hombres, así como la utilización de contracepción hormonal en situaciones especiales como diferentes patologías ginecológicas, clínicas y oncológicas son presentados con gran solvencia. Así también se expone la relación entre la anticoncepción hormonal con el endometrio, con la mama y las diferentes etapas de la vida de la mujer. Los riesgos de la anticoncepción hormonal se detallan completa y prolijamente en su capítulo respectivo.

Se presentan además dos temas de gran interés y trascendencia como son “De la teoría a la práctica” y “Aspectos bioéticos de la anticoncepción”, en los que se nos recuerda la permanente actitud basada en principios y valores morales que deben

orientar nuestras acciones. Se finaliza con un capítulo titulado “Anticoncepción en la pandemia por COVID-19 y posconfinamiento”, tema de enorme trascendencia por la situación que se vive en el mundo en estos días.

En nuestro país existe un marco legal y técnico que promueve las prácticas adecuadas en salud sexual y reproductiva. Así es como se elaboró el Plan Nacional de Salud Sexual y Reproductiva 2017-2021, que promueve la inclusión y el respeto de los derechos humanos en este marco. Estos criterios constan en la Constitución vigente, con lo que este plan se refleja en una política de estado que pretende garantizar el acceso universal a los servicios de salud, una atención de calidad, asignación de recursos y programar estrategias para mejorar los indicadores de salud sexual y reproductiva bajo un plan integral dispuesto por el Ministerio de Salud Pública, garantizando el acceso universal a este tipo de atención.

Tanto hombres como mujeres, así como familias, que requieren acceder a un método de planificación familiar eficaz, accesible y aceptable, tienen el derecho a poder realizar una elección basada en una información completa y óptima por parte de los servicios de salud, para así asegurar su bienestar y una vida digna con plena autonomía. Así, este libro contribuirá de una manera especial a conseguir este objetivo.

Un aspecto importante para resaltar en la actualidad es la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, aprobada en el año 2015 por la Asamblea General de las Naciones Unidas (ONU), la cual establece una visión transformadora y multisectorial hacia la sostenibilidad económica, social y ambiental. Esta hoja de ruta incluye aspectos prioritarios que se enmarcan en 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), resaltando además del ODS 5:

Igualdad de Género y mencionado en el libro, el objetivo № 3 “Salud y Bienestar para todos”, y la meta 3.7 que se refiere e implica que todos los estados firmantes deben “garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, incluidos los de planificación familiar, información y educación, y la integración de la salud reproductiva en las estrategias y los programas nacionales”.

Finalmente, y recalando los principios de sostenibilidad y bienestar, se menciona en el libro al Premio Nobel de Economía, Amartya Sen, quien se refiere al crecimiento demográfico y los anticonceptivos con este mensaje:

“El desarrollo económico puede distar de ser el mejor anticonceptivo, pero el desarrollo social, especialmente la educación y el empleo femenino, puede ser muy eficaz”.

Dr. Luis Escobar Castro, MD, G&O
Maestro Latinoamericano de Ginecología
y Obstetricia
Ex director del Curso de Posgrado de
Ginecología y Obstetricia de la Universidad
Central del Ecuador

Quito, enero de 2021.

Presentación de la primera edición

Es ciertamente muy dificultoso hacer un comentario y peor aún si este será la Presentación de una obra científica cuyos contenidos son tan humanos como médicos; por eso es difícil divorciar el humanismo de lo eminentemente científico. Nunca habrá tanto talento como para traslucir en pocas líneas todo lo que desearía comunicar dentro de los estrechos límites de una presentación. Es que este tratado es a no dudarlo una de las mejores pasadas de revista a temas tan controversiales desde el punto de vista médico, ético y religioso, que influyen de manera indudable en el campo de la ginecología, especialmente desde la visión de la endocrinología ginecológica; y, claro, por gentileza de sus editores, he sido privilegiado de leerlo antes que todos los colegas a quienes está destinado y, por consiguiente, no sólo que he sido honrado con esta distinción, sino que con su lectura he sido beneficiado como un adelantado de tanto acervo científico minuciosamente consignado en cada una de sus líneas. Todo esto me distingue por partida doble, como doble es el privilegio de ser amigo de dos de los más brillantes académicos con quienes, a lo largo de muchos años, hemos transitado por el mundo editorial en el único empeño de la difusión de la ciencia.

El libro *Anticoncepción Hormonal* es una obra completa, terminada, minuciosa y bien trabajada, que no deja temas sin abordar, que no escatima esfuerzo alguno en entregar las más acuciosas actualizaciones al respecto. Se puede afirmar que es quizá el mejor tratado de anticoncepción con el que he tenido la suerte de encontrarme a lo largo de ya abundantes años de trajinar por los caminos de esta noble especialidad,

de esto de ser médico de mujeres. Y, por supuesto, como si lo antedicho fuera poco, es una obra cobijada por la bandera tricolor de esta patria ecuatoriana. De antemano ofrezco disculpas por resaltar nacionalidad para la ciencia, pero es gratificante que el esfuerzo de los científicos ecuatorianos sea un tributo a la ciencia más allá de las fronteras, que sea una contribución para el continente entero y (¿por qué no?) para toda la aldea global.

Pero ya que me he permitido pecar de nacionalista, permítaseme oportunamente enmendar esa soberbia destacando y saludando los invalorable aportes de cada uno de los autores de cada uno de los veinticinco capítulos, pues ellos han contribuido desde las más diversas latitudes del orbe. Los editores, de forma magnífica, han compilado la producción de doce colegas ecuatorianos, cuatro uruguayos, un brasileño; y no podían faltar dos representantes de Colombia, otro de Perú, tres argentinos y cuatro chilenos; así como, dentro del panamericanismo, Centroamérica dice presente con la representación de Guatemala, El Caribe y sus aportes cubanos; e infaltable es que reconocidos profesores mexicanos den también su contribución. Pero, además, desde el viejo continente han sumado fuerzas cuatro destacados maestros italianos, históricamente ligados a la ciencia como el propio Da Vinci o Vesalio. Estos hombres y mujeres han confluído con sus cerebros y voluntades en el libro *Anticoncepción Hormonal*, una obra que no solo acoge a la ciencia, sino que es una muestra latente de integración e internacionalismo.

Al transcurrir por cada una de sus casi trescientas páginas, se va descubriendo el

diseño didáctico de los editores, el espíritu académico de la obra desprovista de conceptos anticuados y libre de todo sesgo. Con un lenguaje claro y conciso, se abordan los temas a través de un discurso amigable y se comunica lo más actual y trascendente de esta área del conocimiento. La disponibilidad de tablas, esquemas y fotografías, clarifica las partes que podrían quedar oscuras si sólo se remitiera al texto, y es clave el uso de bibliografía actualizada de reconocidos autores que avala cada una de las aseveraciones expuestas. Es mi deber aclarar que los esfuerzos por ser descriptivo fracasan ante lo copioso de la información y su consiguiente carga de sabiduría, por lo cual muchos de los análisis solo podrán ser completados por el lector, quien sabrá sacar a limpio otras virtudes de las que aún no me he percatado.

Referirse a cada uno de los diferentes acápites es tarea difícil dada la alta carga de conceptos; sin embargo, todos guardan sistematización y se concatenan sin sobreponearse o redundar. Esta característica logra un cabal aprovechamiento de los textos que cada uno de los autores se esmera en presentarlos depurados, por eso en cada uno de los capítulos se puede resaltar esas perlas cultivadas que entrega de manera sucinta lo más sobresaliente de la anticoncepción. Unos enfatizan cifras epidemiológicas que en no pocos casos son alarmantes, otros enfatizan los basamentos históricos sobre los que ha evolucionado la anticoncepción, en otros casos las controversias en las que ha discurrido la humanidad y las consiguientes soluciones a la luz de los conocimientos basados en la evidencia científica. Temas nunca tratados han sido abordados con solvencia y sobriedad, siempre amparados en los cimientos que sin egoísmo la ciencia ofrece; pero, sobre todo, el sabor dulce se lo

recibe al concluir los capítulos donde queda una sensación de realmente conocer todo lo que se debe saber, y quizá con creces, ya que siempre hay algo más comunicado, tal vez como un deseo consciente o inconsciente de dejar las puertas abiertas para nuevas y actualizadas ediciones a futuro.

Claro, no es requisito *sine qua non* leerlo en el orden propuesto, aunque siempre será recomendable; pero, ya dentro de la práctica, se puede iniciar la lectura por el tema que uno considere más atractivo o tal vez más clarificador ante las dudas que se puedan generar en la práctica diaria, de acuerdo a los requerimientos de nuestras pacientes con quienes tenemos un contrato no firmado de brindarles la mejor anticoncepción que la ciencia ofrezca de forma individualizada, analizada y consentida previa la información indispensable; estos conceptos son expuestos de soslayo en algunos casos y taxativamente en otros en absolutamente todos los capítulos.

Veinticinco capítulos abarcados por más de media centena de científicos de mucho renombre, pero fundamentalmente de mucha voluntad, han sido compilados en la primera obra de su género editada en Ecuador, hasta donde tengo conocimiento, por dos grandes caballeros de la ginecología ecuatoriana.

Aunque inmerecidamente no expondré sus grandes logros, lauros y dignidades, bastará con referirme en base de su orden alfabético a Rubén Bucheli Terán como uno de los más grandes representantes de la especialidad en nuestro país, desde la visión gremio-científica como ex presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia de Pichincha, de la Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia y de la Federación Latinoamericana de Sociedades

de Climaterio y Menopausia, o desde el ángulo académico como director del Curso de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad San Francisco de Quito; cabe además perfilarlo, al médico que es, como un destacado ginecólogo del Hospital Carlos Andrade Marín del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, entidad que además le ha confiado la jefatura del servicio de la especialidad dentro de su actividad administrativa, donde ha demostrado igual talento. Pero más que nada es un buen amigo, un leal y buen amigo, un compañero de trincheras en la lucha contra la enfermedad y la muerte, en la que juntos hemos combatido bajo el techo de la misma casa de salud.

Alfabéticamente me referiré a Enrique Noboa Flores, otro académico nato, ungido por la sabiduría como uno de sus dilectos discípulos, profesor de farmacología clínica en ginecología y obstetricia, endocrinología ginecológica, anticoncepción y menopausia en los Cursos de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Central del Ecuador y de la Universidad Internacional del Ecuador, ginecólogo del Hospital Metropolitano de Quito, director del Centro Iberoamericano de Investigación y Educación Médica, director médico de Bayer HealthCare Ecuador, laboratorio de investigación, y un apasionado por la docencia y la difusión científica: editor de la Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada, órgano que hace poco cumplió más de un cuarto de siglo de existencia. Pero, lo que más me ha unido a él es la Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, donde fuera coeditor, que en términos más terrenales significa mi brazo derecho en este importante medio de difusión.

Estos talentosos científicos y académicos, a quienes profeso una amistad a toda prueba, se han conjugado para concluir esta obra que, por más que me esfuerzo, no termino de justipreciar. Afortunadamente, todo lo que no puedo expresar ya está escrito por la tinta de la impresión de esta obra. Soy un editor irredimible y, por eso, puedo valorar y apreciar el gigantesco esfuerzo que significa concebir, gestar y parir un tratado científico; nuevamente, pido perdón por hablar en términos obstétricos en un libro de anticoncepción...

No es la primera vez que los editores de esta obra se embarcan en tan grandes como ambiciosas publicaciones; juntos e individualmente nos tienen acostumbrados a nuevos logros editoriales y he asistido, gracias a su incorregible gentileza, a muchas presentaciones de libros en las últimas dos décadas, lo que no les convierte en viejos en edad, sino en veteranos de la ciencia, pues ellos iniciaron su vida dedicada a la ciencia desde edades tempranas, allá en las aulas de la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Ecuador y en las salas hospitalarias de la prestigiosa Maternidad Isidro Ayora de Quito, y el comentar esto no lo considero una infidencia.

Finalmente, debo reconocer que, inaugurado el siglo XXI, se ha democratizado el acceso a las fuentes de conocimiento gracias a revolucionarios instrumentos informáticos, lo que ha hecho que para los médicos sea ahora infinitamente menos laborioso acceder a las fuentes, exponencialmente más fácil aprender desde la comodidad de nuestro propio escritorio, en donde recibimos la información y la tecnología puestas a nuestro servicio. Pero, indudablemente, nada suplirá al libro, donde hallaremos de forma sistemá-

tica y organizada todo lo que conviene e interesa saber; por eso, cuando tengamos alguna duda o quisiéramos asimilar más conocimientos sobre anticoncepción para el mejor consejo y manejo de nuestras pacientes, gracias al esfuerzo y la gentileza de Bucheli y Noboa, solo tenemos que tomarnos la molestia de consultar el índice y leer el capítulo correspondiente del libro Anticoncepción Hormonal.

A partir de hoy, no puedo concebir el área de investigación y atención clínica en anticoncepción sin una magnífica obra como la presente.

Cordialmente,

Dr. Guillermo Cisneros Jaramillo, MD, G&O

Quito, enero de 2010.

Presentación en el lanzamiento de la primera edición

El doctor Enrique Noboa Flores ha tenido la deferencia de solicitarme una intervención en este acto trascendental e importante, en el cual los editores y autores, ponen en consideración de la comunidad médica y del público en general, la obra denominada *Anticoncepción Hormonal*; escrita con la colaboración de eminentes especialistas de América y de Europa, lo cual le confiere una visión de tipo ecuménico, por la confluencia de conocimientos y visiones respecto de un tema que ha sido y seguirá siendo controversial y polémico; ya que hablar de la anticoncepción y sus instrumentos, aún en los albores del tercer milenio, es motivo de debate entre sectores que discrepan en sus valoraciones y perspectivas.

En lo personal, es motivo de honda satisfacción, poder expresar algunos conceptos sobre estos aspectos, ya que he estado vinculado a la ginecología endocrina desde hace más de cuatro décadas en la cátedra universitaria y a la bioética desde hace más de dos lustros. Por esta razón he aceptado gustoso la invitación, ya que los temas que se tratan en el libro representan la bisectriz de dos disciplinas que me apasionan y cuyo estudio y enseñanza han sido los ejes de mi ejercicio docente.

La excelente presentación de Guillermo Cisneros Jaramillo, constante en las primeras páginas del libro, me releva de hacer un comentario de los veinticinco capítulos de la obra. Coincido con él en alabar la sistematización que, a través de un hilo conductor, han efectuado los editores, de los artículos escritos por cerca de medio cen-

tenar de autores, sobre las múltiples facetas de la salud reproductiva; así como también hago pública mi felicitación a los doctores Rubén Bucheli Terán y Enrique Noboa Flores, especialistas de renombre, cuya labor académica es ampliamente conocida en el ámbito nacional e internacional.

En mi concepto el hilo conductor del libro es la salud reproductiva, porque estudiar la tecnología contraceptiva y su aplicación es defender la salud y el bienestar del hecho más noble de la especie, cuál es su propia perpetuación. El ser humano se immortaliza a través de sus descendientes y solamente cuando logremos que la gestación sea un proceso deseado y que la pareja procrea porque así lo ha decidido, estaremos construyendo una sociedad mejor que la que nos ha correspondido vivir. La fertilidad y la infertilidad nos preocupan por igual a aquellos que hemos hecho de la ginecología el centro de nuestro quehacer profesional; pero también es motivo de interés de expertos en ética, educadores, sociólogos, demógrafos y otras profesiones conexas, cada uno desde su propio punto de vista, pero convergiendo hacia un punto central que es la persona.

Quiero resaltar el concepto de persona al hablar de anticoncepción, puesto que los progresos vertiginosos alcanzados en esta materia no pueden ni deben imponerse a grupos humanos sólo porque técnicos deshumanizados afirmen que el crecimiento del PIB necesita del abatimiento del índice de natalidad y que la reserva monetaria es superior a la vida y a la dignidad humanas.

La dignidad, de acuerdo con Kant, es el

fundamento ontológico del ser humano, que es un fin en sí mismo y está dotado de conciencia y libertad para optar entre lo bueno y lo malo, lo correcto y lo incorrecto, de acuerdo a su libre albedrío; pero esta libertad trae aparejada la responsabilidad de todos y cada uno de los actos con los que diariamente va construyendo su propia existencia. Por esta razón nuestro deber es el de inculcar y grabar con caracteres indelebles el espíritu de nuestros educandos y de nuestra sociedad en general, la obligación del ejercicio de una sexualidad responsable.

Hace dos siglos, un pensador económico, Thomas Malthus expuso su doctrina de la progresión aritmética y progresión geométrica en cuanto a la producción de alimentos y población humana, respectivamente. Esta teoría ha sido objeto de condena y anatema por parte de los más diversos sectores sociales y políticos y hasta el mismo nombre de su autor se ha convertido en símbolo de un control deshumanizado de la natalidad. Se dice, y con ello estamos en pleno acuerdo, que se debe incentivar y estimular la producción de alimentos y destinar para ello las ingentes cantidades que se dedican para el armamento y la guerra; sin embargo, al mirar los infantes famélicos del África y los homínidos desnutridos de la India condenados a la miseria más abyecta, surge la pregunta de si el antiguo profeta no esbozará una tétrica sonrisa en su tumba.

Cuando Malthus escribió su libro, la población mundial era de mil millones y se había duplicado en 1200 años; en 1930 fue de 2000 millones y en 46 años se duplicó; en el 2008 el número de habitantes era de 6 mil millones 679 mil, con una proyección de 8 mil millones para el 2025.

De esta forma el optimismo de la frase que dice que “más ciencia remediará el

efecto producido por la ciencia” parece carecer de piso en la actualidad, ya que un planeta con desertización de grandes superficies, deforestación sistemática que conduce a la destrucción de la capa de ozono y al calentamiento global que ya estamos experimentando, resulta incapaz de producir alimentos para un número mayor de seres vivos. Así vemos, estremecidos, imágenes de una tierra reseca y agrietada, cubierta de osamentas calcinadas.

La preocupación por la regulación de la fecundidad se remota a los orígenes mismos de la civilización, cuando el hombre relacionó la reproducción con el acto sexual y así vemos referencias sobre el tema en pasajes bíblicos y en libros sagrados de hindúes y de persas.

Pero lo que marca una verdadera revolución sexual y social es el advenimiento de los anticonceptivos hormonales que, al ponerse al alcance de grandes masas de población, cambian las costumbres y van de la mano de la liberación femenina; la mujer deja entonces el entorno hogareño en el que estuvo recluida durante muchos siglos y pasa a competir con el hombre en la conquista de espacios políticos y sociales.

El siglo XX ha representado para la medicina en general y especialmente para la neuroendocrinología un campo de cambios increíbles, en los que el hombre ha tratado de llegar a tomar el papel de Dios y ser el continuador y modificador de la Creación; el hipotálamo que durante milenios guardó el secreto de las neurosecreciones ha abierto su diminuto baúl y nos deslumbra con destellos ni siquiera soñados por los que nos precedieron; los investigadores se han adentrado en los secretos de la neurona y han descubierto las intrincadas vías de la neurotransmisión; la constelación endocrina ha develado sus misterios y los estudios

sobre el fascinante mundo de las hormonas proliferan últimamente, como acontece con el libro que hoy se presenta. Los relojes hipotalámico y ovárico tienen que marchar isócronos para que sea factible la ovulación; de allí que ahora es posible bloquear las hormonas liberadoras y modular las secreciones neuronales y gonadales en vías a regular la fertilidad.

Estas consideraciones han acudido a mi mente esta noche que perdurará en el recuerdo. Perdonadme si he dilatado la intervención, pero esta ciencia ejerce sobre mí una especial fascinación que remonta los

espacios de la técnica y del conocimiento para internarse en los lugares donde mora la ética y la filosofía vital.

Para finalizar y luego de reiterar mi cordial felicitación a los editores y autores, pido a ustedes un homenaje íntimo y callado al Ser que le dio al hombre un cerebro y un alma capaz de buscar el infinito dentro y fuera de sí mismo.

Dr. Agustín García Banderas, MD, G&O (†)

San Francisco de Quito, enero de 2010.

N. de los E.: Con esta reproducción de la presentación en el lanzamiento de la primera edición del libro *Anti-concepción Hormonal*, hacemos un homenaje *post mortem* al distinguido colega ginecólogo-obstetra, docente universitario y pionero de la bioética ecuatoriana y latinoamericana, Sr. Dr. D. Agustín García Banderas, fallecido en la ciudad de Quito el 4 de marzo de 2020. Q.E.P.D.

Prólogo a la segunda edición

Es con gran motivación que presento la segunda edición de *Anticoncepción Hormonal*, editado por Rubén Bucheli Terán y Enrique Noboa Flores. Este libro es el fruto del trabajo de docenas de estimados colegas y discute las diversas consideraciones de la anticoncepción hormonal, que incluyen desde su rol en la planificación familiar en poblaciones latinoamericanas hasta las dimensiones farmacológicas y bioéticas implicadas en su desarrollo. Pocos temas desempeñan un papel de semejante preeminencia en la autodeterminación y el bienestar individual, familiar, comunitario y nacional a lo largo de tantos dominios, incluidos la salud, la educación, el desarrollo, la economía y la evolución sociocultural de percepciones de la autonomía. Este libro examina la interacción de la ciencia, la cultura y la ética que están intrínsecamente entrelazadas en la investigación y el desarrollo de la anticoncepción en América Latina y, para mí, es un honor escribir el prólogo de estos capítulos.

La legislación, el tabú cultural y los sesgos en la academia previamente previnieron y, en algunas partes del mundo, actualmente siguen previniendo incluso la mera discusión sobre la anticoncepción. Sin embargo, global y particularmente en poblaciones latinoamericanas vulnerables, la anticoncepción es y siempre será una pieza clave en el rompecabezas que representa la promoción de la autonomía y la salud.

Se ha documentado extensivamente que la anticoncepción es clave para promover el bienestar y el desarrollo holístico del individuo, la familia y la comunidad. Cuando las mujeres pueden decidir en qué momento embarazarse y cuántos hijos tener, ellas, sus

familias y sus comunidades se benefician. El acceso a métodos anticonceptivos altamente eficaces ha permitido a las mujeres alcanzar mayor autonomía reproductiva, la cual ha desempeñado un papel importante en mejorar la supervivencia materna e infantil, la salud familiar, la educación, el desarrollo profesional, la economía familiar y nacional y muchas otras esferas. La anticoncepción es fundamental para promover la libertad procreativa, una dimensión clave de la salud holística.

Es igualmente importante la presentación en varios capítulos de avances científicos fundamentales relacionados con la investigación y el desarrollo de métodos anticonceptivos. Legitimar académicamente el tema de la anticoncepción es parte del proceso esencial que incorpora las necesidades y las perspectivas de las mujeres y otras poblaciones vulnerables a la ciencia y a la medicina. La investigación y el desarrollo de la anticoncepción también se entrelaza con la continua evolución sociocultural a través de la cual cuestionamos y avanzamos productivamente las conceptualizaciones hegemónicas sobre las mujeres, la autonomía, las estructuras sociales y el derecho a la salud. Incorporar la diversidad y la equidad a las esferas que históricamente han rechazado estos valores es crucial en la promoción de los derechos humanos en las ciencias de la salud.

En América Latina, el tabú cultural, la desinformación, la falta de educación reproductiva y los problemas de acceso a la salud limitan el uso de anticoncepción a varias de las mujeres y adolescentes que más lo necesitan. Así como en otros lugares del mundo, las niñas, adolescentes y mujeres ecuatoria-

nas no tienen acceso suficiente al cuidado médico y a las protecciones que necesitan para la autodeterminación, particularmente en relación con la salud sexual. Ecuador se encuentra entre los países latinoamericanos con las tasas más altas de embarazo infantil y adolescente, muchos de los cuales resultan de la violencia sexual y la explotación. Además, la investigación ha demostrado que las personas de las poblaciones marginalizadas -incluidas las minorías étnicas, las personas pobres y en áreas rurales, los migrantes, las personas con discapacidad y otras- necesitan mayor apoyo para acceder a la atención médica y a las protecciones que requieren. Con este marco de equidad social en mente, es prometedor para el campo que este libro fomente investigaciones relevantes para abordar estas desigualdades relacionadas con la salud sexual y el acceso a la anticoncepción.

El proceso continuo de estudiar, mejorar y aumentar el acceso a los métodos anticonceptivos es fundamental para promover la salud y la autodeterminación de las mujeres, sus familias y sus comunidades. Espero que este libro guíe a los profesionales a comprender el complejo contexto sociocultural que da forma al desarrollo y el uso de los métodos anticonceptivos. La aspiración compartida de mis colegas y mía es que las investigaciones resumidas en este libro promuevan la misión de apoyar la equidad y autonomía de salud de las mujeres y sus comunidades.

Dra. Michelle Grunauer Andrade, MD, PhD

Decana de la Escuela de Medicina,
Universidad San Francisco de Quito

Quito, enero de 2021.

Prefacio a la segunda edición

Desde que era niño, veía a mi padre vestirse de blanco y salir al hospital con el compromiso vital de aliviar el dolor sin descanso. Su apuesta por la medicina le privó de nuestras travesuras y nuestros pequeños logros. Sin embargo, su pasión por lo que hacía nos cobijó siempre. Fue así como, desde que tuve 9 o 10 años, decidí hacerme médico, mis juegos y mis disfraces siempre estuvieron acompañados de un mandil y un fonendoscopio. Jamás dudé en mi vocación.

Este oficio de ser médico ha sido la savia nueva de mis sueños y mis anhelos, y luego de 37 años, estoy aquí con la misma fuerza y entrega que implica trabajar por el bienestar y la salud de las mujeres: el sacrificio, los desvelos, la práctica cotidiana sin horarios, han sido mi apuesta.

De la misma manera, Enrique y Rubén, con su pacto con la salud femenina y su mística de trabajo, han recorrido un camino intenso y comprometido para hacer de la Ginecología, una especialidad más humana y respetuosa con la esencia femenina. De nada serviría nuestra consagración a este apostolado, sin actualizar permanentemente los conocimientos científicos y las novedades tecnológicas que soporten de mejor manera nuestro ejercicio profesional.

Es así, que los doctores Rubén Bucheli Terán y Enrique Noboa Flores, también han compartido sus conocimientos en el área de la docencia, entregando día a día su talento y su experiencia para jóvenes estudiantes

que buscan siempre un referente académico en su formación.

La Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia que presido, también ha asumido la enorme responsabilidad de apoyar todas las iniciativas que coadyuven al fortalecimiento del cuidado de la salud femenina, elevando la calidad profesional de sus socios. Y este libro es una de ellas. Por ello, la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha, ha otorgado su Aval Científico al libro *Anticoncepción Hormonal*, en su segunda edición.

Aplaudo el trabajo de investigación y profesionalidad de los doctores Bucheli y Noboa para la publicación de esta sustancial obra, que abarca todos los temas más importantes de la salud de la mujer, con información actualizada y vigente que será una herramienta de consulta fundamental para los ginecólogos de nuestro país.

Celebremos entonces la segunda edición del libro *Anticoncepción Hormonal*. Felicidades a sus talentosos editores.

Dr. Santiago Córdova Egüez, MD, G&O

Presidente de la Sociedad Ecuatoriana
de Ginecología y Obstetricia, Capítulo
Pichincha

Jefe del Departamento de Ginecología y
Obstetricia del Hospital Metropolitano de
Quito

Quito, enero de 2021.

Exordio a la segunda edición

“La población sin restricción se incrementa en proporción geométrica.

La subsistencia se incrementa en proporción aritmética”.

Thomas Malthus

Realizar este exordio del libro *Anticoncepción Hormonal* es un honor para mí, sobremanera cuando está escrito por amigos, colegas y otros expertos nacionales y extranjeros, conocedores de la materia que no necesitan presentación, por lo que su calidad y contenido animarán a los lectores a descubrir o reafirmar conocimientos que serán de utilidad para toda la comunidad de la salud y más aún los relacionados con nuestra especialidad de la Ginecología.

Lo primero que me pregunté fue: ¿qué es un exordio? Su definición es “el preámbulo de una obra literaria que tiene como objetivo estimular su interpretación”. Otra manera de definirlo es “la explicación con que se introduce un discurso hablado o escrito, para llamar la atención o preparar el ánimo del público”. Habiendo revisado el libro, voy a intentar en los siguientes párrafos cumplir con este cometido.

Como manifiestan los editores en el prólogo de la primera edición del libro *Anticoncepción Hormonal* de enero del año 2010, imprimir un libro en Latinoamérica necesita de altas dosis de paciencia y constancia; es admirable el esfuerzo brillante de los editores, autores y colaboradores para culminar un arduo proceso de trabajo para publicar esta nueva realización, más aún en un país en el que existen trabas económicas, políticas y hasta religiosas para realizar investigación y publicaciones científicas.

La anticoncepción es la herramienta que tenemos los médicos, prestadores de salud y particularmente los gineco-obstetras para evitar embarazos no planificados, los que finalmente ponen en riesgo la salud de las mujeres, quienes son el propósito primordial de nuestra formación.

Este libro es una investigación que analiza los conceptos y conocimientos que al momento tenemos en anticoncepción, condensados en los cuarenta y cuatro capítulos de esta segunda edición. De manera que involucra aspectos sociales, demográficos, científicos, éticos, morales, que abarcan nuestra realidad ecuatoriana y latinoamericana, afectando a la salud pública en general.

Los autores nos muestran que las cifras demográficas son inquietantes. En el mundo y particularmente en Ecuador el crecimiento poblacional es, por decir lo menos, preocupante. Los países en vías de desarrollo son los que proporcionalmente tienen un crecimiento poblacional mayor frente a los países desarrollados, además se relaciona a los grupos económicamente vulnerables con un mayor número de hijos, dificultad para acceder a la instrucción básica, educación sexual, servicios de salud y, consecuentemente, alejados de anticonceptivos científicamente comprobados; todo esto a pesar de que nuestra Constitución, las leyes, los códigos y los reglamentos, como el acuerdo ministerial 2490 para regular el acceso a métodos anticonceptivos, los garantizan.

El libro *Anticoncepción Hormonal* nos permite reflexionar sobre el embarazo en adolescentes. En Ecuador existe el mayor número de adolescentes embarazadas en la

región, lo cual es un problema de salud pública multifactorial y que en ocasiones se toma como un hecho culturalmente aceptado y normalizado.

En el campo de la salud sexual y reproductiva es el inicio cada vez más temprano de relaciones sexuales, las conductas sexuales de riesgo que no solo conllevan embarazos no planificados, sino también infecciones de transmisión sexual, y son consecuencia de la deficiente o nula educación sexual, la ausencia de familia o su disfunción, entre otros numerosos factores que confluyen para que se produzcan embarazos en edades tempranas que finalmente afectan el proyecto de vida de nuestras jóvenes. Por esto se vuelve imperativo el manejo adecuado de la anticoncepción pre y pos evento obstétrico, que evitará primeros embarazos y subsecuentes, en toda mujer, pero en especial en este grupo generacional.

Igualmente nos invita a pensar que, para evitar la muerte materna como consecuencia de un embarazo, la mejor táctica es prevenirlo. Pueden producirse muertes maternas por complicaciones de otras patologías o por abortos en condiciones de riesgo, la anticoncepción es un arma poderosa ya que impide que se produzca y permite planificar un embarazo hasta que las condiciones adversas mejoren o desaparezcan. Impide que un embarazo no planificado termine en un aborto inseguro.

La anticoncepción hormonal se ha constituido desde el inicio de su utilización en el método de mayor uso en todo el mundo y debemos aprender acerca de ella. Por lo tanto, esta será una obra de utilidad invaluable para consultarla y como una referencia médica en cualquier parte del país y del mundo.

El libro nos introduce en el conocimiento

de la historia de la anticoncepción hormonal y su evolución para evitar que cometamos los mismos errores, aprendamos el uso adecuado y consensuado de las hormonas utilizadas para la anticoncepción, teniendo en cuenta su farmacocinética, farmacodinamia, sus efectos secundarios, indeseables y contraindicaciones.

Los efectos no anticonceptivos de los anticonceptivos nos permiten mejorar la salud de la mujer a través de su uso. Anticoncepción Hormonal aborda de forma magistral el conocimiento de las diferentes formas farmacéuticas y sus vías de administración, para tomar una decisión siempre consensuada con la paciente y basada en la evidencia científica actualizada, para ponerla a su disposición que es nuestro deber como prestadores de salud.

La anticoncepción de emergencia debe ser entendida científicamente, eliminando falsas creencias empíricas y hasta religiosas que impiden su utilización con el fin de evitar un embarazo no deseado o no planificado, lo cual pone en riesgo la salud de la mujer y debe ser la alerta para una asesoría sobre un método anticonceptivo seguro.

La mujer atraviesa por diversas etapas en su vida reproductiva, incluida la lactancia, cada una de las cuales tiene su propia dinámica, física, social y mental, y que nosotros como médicos y médicas debemos adaptar el uso del anticonceptivo que, en consenso con cada una de ellas, sea el ideal.

La vida sexual en todas las etapas de nuestras vidas es un tema que no abordamos en nuestras consultas y deberíamos hacerlo, pero que, en cualquier caso, debe transcurrir sin riesgos, sin miedo. La anticoncepción permite, en nuestra etapa reproductiva, disfrutar las relaciones sexuales sin temor a un embarazo, cuando no es planificado.

Vale prepararse para un ameno viaje científico por algunos campos de la anticoncepción y su acción o interacción con el endometrio, la microbiota vaginal, las infecciones de transmisión sexual, la infección por el virus del papiloma humano, el cáncer ginecológico y no ginecológico, la mama, así como los riesgos de problemas cardiovasculares y tromboembolismo. Las contraindicaciones de la anticoncepción hormonal tienen que estar presentes, volver los ojos al libro de consulta siempre ha sido válido para utilizar anticoncepción no hormonal segura y con evidencia científica, cuando sea lo indicado. La adopción, adherencia y permanencia en un método anticonceptivo, depende en gran medida de una buena consejería, y que además esté en concordancia con los cuatro principios de la bioética médica, aspectos que no han dejado de ser parte de esta obra.

Los autores de Anticoncepción Hormonal nos dan la oportunidad de tomar conocimiento actualizado de este apasionante tema y tener la posibilidad de capacitar a los gestores de salud en el tema de anticoncepción con el fin de poder incidir en el cumplimiento de “La Política Intersectorial de Prevención del Embarazo en Niñas y Adolescentes 2018-2025”, vigente desde julio de 2018.

Parafraseando a algunos autores, la mujer

debe estar en capacidad de ejercer sus derechos reproductivos, es decir, los derechos que tiene la mujer para controlar su cuerpo y su vida reproductiva. No se puede tener salud materna sin salud reproductiva, esto incluye la anticoncepción, la planificación familiar y evitar un aborto en condiciones de riesgo. Un derecho no es lo que alguien te debe dar, sino que es algo que nadie te debe quitar.

Finalmente quisiera agradecer a los editores autores, Dr. Rubén Bucheli Terán y Dr. Enrique Noboa Flores, y a todos los autores por tan magnífica obra, que nos permite a los médicos contar con un libro de consulta permanente para nuestra misión diaria de dar salud a nuestras valientes mujeres, principio y fin de nuestra labor. La Sociedad para el Estudio y Progreso de la Anticoncepción, Capítulo Ecuador, se siente complacida de otorgar su Aval Científico al libro Anticoncepción Hormonal, en su segunda edición.

Dr. José Masache Paredes, MD, G&O

Presidente de la Sociedad para el Estudio
y Progreso de la Anticoncepción, Capítulo
Ecuador, 2020-2022

Quito, enero de 2021.

Preámbulo de los editores a la segunda edición

En el momento de estructurar este preámbulo a la segunda edición del libro *Anticoncepción Hormonal*, la población mundial se encuentra cumpliendo con el confinamiento dispuesto por las autoridades frente a la pandemia por la COVID-19, cuyas consecuencias sociales, económicas, culturales, financieras, políticas y en la salud son impredecibles, aunque serán evidentes en el corto y largo plazo y requerirán de medidas mancomunadas para aplacar su impacto sobre la sociedad. La pandemia retrasó nuestro trabajo y la consecución de esta segunda edición, lo que tuvo efectos de diferente orden, pues por un lado se vio truncado el proyecto, pero por otra se dio la oportunidad de identificar la necesidad de redactar un capítulo que iría al final del libro y que trataría precisamente de cómo aplicar los conocimientos desarrollados en el resto de capítulos sobre una necesidad no advertida antes, pero real por la presencia de la pandemia: evitar embarazos no planificados durante el confinamiento. Para el efecto fueron muy útiles las guías desarrolladas por diversas sociedades e instituciones científicas, así como los conocimientos y criterios presentados por numerosos conferenciantes, quienes a través de reuniones virtuales brindaron las primeras aproximaciones sobre cómo hacer anticoncepción en tiempos de pandemia. Las herramientas informáticas que facilitaron este trabajo dieron inicio a una nueva forma de educación y actualización médicas, que indudablemente ha sido la inspiración también para implementar nuevas maneras de relación profesional con las pacientes,

en lo que acertadamente ha sido denominado teletrabajo y telemedicina. Sin lugar a dudas, las reuniones médicas y la atención en salud no volverán a ser las mismas después que se haya superado esta contingencia global.

De cualquier forma, nos encontramos en un momento también de mucha expectativa al observar que el proyecto de esta segunda edición del libro *Anticoncepción Hormonal* se encuentra en el camino de dejar de ser solamente un proyecto. Han pasado once años desde la publicación de la primera edición y hemos debido esperar por la confluencia de esfuerzos y la coyuntura logística que nos permitieron avanzar a paso rápido desde el instante en que se tomó la decisión de emprender este trabajo. Ciertamente el conocimiento cambió profundamente durante este tiempo transcurrido, lo que nos empujó a una búsqueda exhaustiva de fuentes bibliográficas que permitiesen una actualización satisfactoria de los capítulos existentes y la creación de otros nuevos. Esto no hubiese sido posible sin el apoyo y el soporte de toda una nueva generación de médicos especialistas que ha sido el principal motor para desarrollar y consolidar toda esta enorme tarea. Da la casualidad de que muchos de estos jóvenes médicos especialistas que, en esta ocasión, han contribuido en esta segunda edición, son aquellos que hace once años fueron los “médicos en construcción” a quienes se dedicó la primera edición: internos, rurales, residentes de posgrado. La vida nos ofrece siempre la oportunidad de experimentar cosas maravillosas como el haber contribuido

a la formación de quienes hoy casi están por ser o ya son los nuevos maestros. Estos círculos y recovecos vitales nos facilitan el comprender que la tarea ha sido cumplida.

En consecuencia, la segunda edición del libro Anticoncepción Hormonal ha crecido en número de autores y capítulos. La obra ha pasado de los cuarenta y seis autores de la primera edición a ochenta y seis en la presente; de igual manera, los capítulos se incrementaron desde los veinte y cinco de la primera edición a los cuarenta y cuatro de esta segunda. Es insoslayable mencionar que, no obstante, el verdadero crecimiento ha consistido en la madurez adquirida, en la capacidad de compartir, en la posibilidad de mostrar el acervo científico de nuestros colegas y, sobre todo, en la aceptación del mérito de sentirnos orgullosos de nuestros profesionales especialistas, muchos formados dentro del país. ¿Sentir felicidad por ello? ¡Claro que sí! La felicidad radica, precisamente, en querer lo que se tiene, como vía para el éxito que, por su parte, significa obtener lo que se quiere. Los recursos humanos actuales son la base del futuro de la especialidad y deben estar adecuadamente formados en anticoncepción para ofrecer soluciones reales, efectivas y seguras a sus pacientes.

Vale agregar que la pandemia por la COVID-19 ha provocado también una afectación importante sobre la salud sexual y reproductiva de la población, que amerita de una especial atención por parte de los profesionales de la salud. Esta atención debe basarse en el conocimiento al que aspiramos sea extraído de las páginas de este libro. Su uso con propósitos generales y, como en este caso de la pandemia, particulares, será la recompensa más valiosa al esfuerzo puesto en la publicación de esta

segunda edición.

El libro Anticoncepción Hormonal, en su segunda edición, cuenta con el Aval Académico del Colegio de Ciencias de la Salud de la Universidad San Francisco de Quito y el Aval Científico de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM), la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha (SEGO-P) y la Sociedad para el Estudio y Progreso de la Anticoncepción (SAC), Capítulo Ecuador, cuya edición y publicación han sido posibles gracias a un auspicio educativo no condicionado de Bayer Pharmaceuticals Ecuador. Estas entidades han confiado en el valor académico y científico del libro y sus autores, lo que muestra que esta es la mejor forma de producir ciencia y comunicarla en nuestros países, a través de la labor conjunta de las instituciones universitarias, las sociedades médicas y la empresa privada, cuyos beneficiarios son, en este caso, las usuarias de anticonceptivos, sus parejas y sus familias.

Finalmente, como lo hicimos en la primera edición, debemos hacer manifiesto nuestro agradecimiento imperecedero a nuestras familias por todo el tiempo que generosamente nos han concedido para ir tras esta realización personal y profesional. Cada página de esta segunda edición del libro Anticoncepción Hormonal está marcada de forma indeleble por el infinito amor recibido de su parte.

Los editores,

Dr. Rubén Bucheli Terán, MD, G&O
Dr. Enrique Noboa Flores, MD, G&O, MBA

Quito, enero de 2021.

Preámbulo de los editores a la primera edición

Publicar un libro en América Latina requiere de paciencia y constancia. Hemos necesitado altas dosis de estos dos elementos para poner hoy en las manos de nuestros/nuestras lectores/lectoras el libro *Anticoncepción Hormonal*. Ciertamente, más allá de la sensación de tocar este libro, mirar sus detalles, oler sus páginas y su tinta, evaluar su extensión, calcular su peso, etc., hay mucho más detrás de su nacimiento, detrás de su presencia.

Desde su concepción, vislumbramos ya las grandes dificultades que estarían por venir: contacto con los eventuales colaboradores, intercambio de comunicaciones, recepción de los borradores, definición de plazos, acuerdos mínimos, etc.; pero, ya en el camino de la edición, el levantamiento de textos, las correcciones y las pruebas finales significaron un esfuerzo adicional, pues no se dispone en nuestro medio de personal de apoyo para dichas tareas; casi siempre son los editores quienes terminan realizando labores operativas que en otros lugares son entregadas a profesionales en la edición y publicación de documentos impresos. Es verdad, estamos escribiendo sobre el enorme desafío de publicar en América Latina...

De cualquier manera, en lo más íntimo de nuestras mentes nunca dejó de estar presente ese deseo profundo de editar y publicar y mostrar que en nuestro continente, a pesar de todas las dificultades sobre las que hablamos a diario, existe capacidad intelectual y emocional para ello. Disponemos de muchos ejemplos valiosos de revistas periódicas y libros que dan fiel testimonio de

lo que anotamos. Hoy, la única realidad que existe para nosotros es que el libro *Anticoncepción Hormonal* está terminado. Nos sentimos satisfechos de haber culminado un proceso duro y exigente, pero a la vez altamente motivador y conductor de nuestras energías.

El libro ha procurado verse inmerso en las nuevas tendencias de la educación médica continuada. Así, el aprendizaje basado en problemas y la medicina basada en la evidencia constituyen puntos de apoyo importantes. Para el efecto, las contribuciones incluidas han sido elaboradas en función de ofrecer información válida y sustentada, atendiendo los requerimientos de la medicina científica: identificar la falta de conocimiento, estableciendo un problema clínico; convertir el problema en una pregunta a partir del problema clínico del paciente; buscar la evidencia en la literatura, a través del uso de bases de datos bibliográficas; realizar un análisis y una valoración críticos de la evidencia encontrada; y, asegurar su aplicación clínica para la resolución del problema planteado. Aspiramos a que el libro *Anticoncepción Hormonal* se constituya en una fuente de información válida y confiable para la aplicación racional y ética del conocimiento médico sobre anticoncepción hormonal.

¿Por qué un libro sobre anticoncepción hormonal? La respuesta es sencilla: porque queremos contribuir con información y conocimiento en un mundo en el que diariamente ocurren cien millones de coitos por los que un millón de mujeres se embaraza cada día; 150 mil abortos se realizan diaria-

mente, un tercio en condiciones no higiénicas; agravado esto al saber que 120 millones de parejas no disponen de anticoncepción y que 1600 mujeres mueren cada día por el embarazo y/o el parto, la mitad por aborto.¹ Sabemos que podemos contribuir a mejorar estas estadísticas dramáticas a través de la difusión de información seria y actualizada.

Precisamente, buscamos promover, a través de las páginas de este libro, la aplicación de una ética médica laica, en cuanto a anticoncepción se refiere, sobre la base de un comportamiento moral profesional y de criterios racionales útiles para una sociedad pluralista, que cumpla con los tres objetivos de la medicina descritos por Ruy Pérez Tamayo: “preservar la salud; curar, o aliviar, cuando no se puede curar, y siempre apoyar y consolar al paciente; y, evitar las muertes prematuras o innecesarias”.²

Además, a manera de segunda respuesta a la pregunta de por qué un libro sobre anticoncepción hormonal, podemos anotar que lo hemos construido porque deseamos ser parte de los procesos para combatir la enfermedad y luchar contra la pobreza y el sufrimiento, pues nada en la vida trae más significado. Para el efecto, coincidimos con aquello de que “...nada en la vida es más importante que nuestras capacidades profesionales: dignidad, ciencia y caridad...”,³ añadiendo que estas sean adecuadamente utilizadas para brindar una vida mejor a la comunidad.

Hemos buscado perfilar de manera pre-

cisa lo que debe ser el *homo patients* en el área de anticoncepción, en función de ser certeros y no equivocarnos ni ser injustos, dando cumplimiento estricto a la máxima de “*Salus aegroti suprema lex*”, es decir: “la salud del enfermo (léase, paciente) es suprema ley”.⁴ Nuevamente, para no equivocarnos, hemos procedido con el convencimiento de que existe un componente social del conocimiento científico que debe partir de un consenso por parte de los expertos, observando cuidadosamente el mantenimiento riguroso de una correspondencia entre los postulados científicos y el mundo real.

Un aspecto que nunca descuidamos fue definir exacta y estrictamente a quiénes estaría dirigida esta obra. No cabe duda, este libro es para quienes deseen conocer más sobre la realidad de la anticoncepción hormonal en nuestros días. Sin embargo, no debemos dejar de mencionar que aspiramos a que los principales beneficiarios del libro *Anticoncepción Hormonal* sean los “médicos tempranos”, aquellos que están en la fase inicial de su desarrollo, haciendo eco de lo que Jean-Paul Sartre denominaba “...los que aún no están hechos, los que se están haciendo...”, es decir, a los “seres en construcción”, para nosotros, los “médicos en construcción”: internos, rurales, residentes de posgrado.

Para ellos nuestros esfuerzos desde este libro, con el propósito de contribuir a poner en duda ideas preconcebidas y conjeturas

1. Milsom I. Contraception and Family Planning. *European Practice in Gynaecology and Obstetrics*. Elsevier, 2006.

2. Pérez Tamayo R. *Ética Médica. Perspectivas de Bioética*. México D. F.: Fondo de Cultura Económica, 2008.

3. Diczfalusy E. Anticoncepción y Sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada*. Quito: Ecuaooffset, 2003.

4. Küng H. *¿Vida Eterna?* Madrid: Editorial Trotta, 2007.

arbitrarias, y desarrollar el análisis crítico y la honestidad intelectual; pues, en ellos precisamente están depositadas las esperanzas para que los conocimientos ofrecidos en este libro sean llevados a la práctica y los transformen en beneficios reales para las mujeres y los hombres en edad reproductiva.

Finalmente, debemos entregar toda nuestra gratitud a nuestras familias por todo el tiempo que nos hemos tomado en detrimen-

to de ellas, en función de terminar e imprimir este libro. En sus páginas está grabada la generosidad con que nos apoyaron y alentaron para llegar a este momento.

Los editores,

Dr. Rubén Bucheli Terán, MD, G&O
Dr. Enrique Noboa Flores, MD, G&O, MBA

Quito, enero de 2010.

Introducción: El crecimiento poblacional y la anticoncepción hormonal

Rubén Bucheli Terán

ANTECEDENTES

La primera edición del libro *Anticoncepción Hormonal* publicada hace once años, fue a no dudarlo una guía para estudiantes y profesionales, rememoró los inicios de la anticoncepción hormonal y puso en análisis las novedades que en ese entonces eran lo último del conocimiento científico. Su publicación constituyó un esfuerzo titánico, pero la satisfacción del propósito logrado de “enseñar y actualizar” fue enormemente reconocida. Hace once años escribí la Introducción de este precioso documento, manifestando conceptos válidos que al cabo de una década se mantienen intactos. Son las dosis y las combinaciones las que han ido cambiando en mejoría a través de los años con la finalidad de minimizar posibles efectos secundarios y tratar de semejar el contenido de la tableta con las hormonas naturales producidas por la usuaria. Se han incorporado nuevos temas referentes a otras utilidades que la tableta de acuerdo con su composición ofrece, al involucrar su contenido en los procesos fisiológicos del organismo femenino, la anticoncepción de emergencia, el anillo vaginal, el parche anticonceptivo, la píldora de tres meses y temas como la anticoncepción hormonal masculina que avanzan aceleradamente en su estudio y aplicación. El tránsito a lo largo de este tiempo ejerciendo la medicina desde varios puntos de

responsabilidad, como profesor universitario, director de posgrado, me han dado la satisfacción y el orgullo de haber formado a muchas generaciones de colegas, que hoy son ejemplo de capacidad, responsabilidad y liderazgo. Para todos ellos este documento que espero sea la guía y la referencia en su preparación y en su consulta. Su actualización de conocimientos en esta segunda edición, no lo dudo, continuará cumpliendo el gran objetivo de “enseñar y actualizar”.

El gran adelanto científico que se marcó con la introducción de la píldora anticonceptiva motivó respuestas en todos los ámbitos del cotidiano vivir, sociales, políticos, religiosos, morales y sobre todo estableció una pauta muy especial en el aspecto educativo, ya que posibilitó una adecuada comprensión de los riesgos y beneficios que conlleva su utilización. Aquí es importante recalcar que determinados conceptos, algunos acertados y otros totalmente incorrectos, han llegado a fijarse en la usuaria y en la clase médica, sin tomar en cuenta los enormes adelantos y las permanentes innovaciones en los aspectos químicos de los anticonceptivos hormonales. La introducción de la píldora anticonceptiva oral combinada en los años sesenta, constituyó el arranque de una nueva era en la anticoncepción al modificar sustancialmente la vida de la mujer, identificándola como un signo de decisión y actitud.

Si queremos hacer historia deberíamos

remontarnos a más de sesenta años hacia atrás, cuando se empezó a utilizar el primer compuesto, Enovid®, cuya composición contenía noretinondrel y mestranol. Los primeros ensayos de este compuesto fueron hechos en Puerto Rico en el año 1956, luego de tres años fue aprobada su utilización en los Estados Unidos (1959) y luego de dos años más en Gran Bretaña (1961). Inicialmente los ensayos fueron enfocados en la progestina oral activa; pues, cuando esta fue purificada se concluyó que era necesario adicionar un estrógeno para mantener un adecuado control del ciclo. Este compuesto inicial, cuyas concentraciones de 150 mcg de mestranol (estrógeno) y 10 mg de noretinodrel (progestina) no están presentes ya en la actualidad en preparado alguno, ha sido el punto de referencia para observar cómo estas dosis han sido paulatinamente reducidas en función de disminuir los riesgos derivados de su uso. Los estudios para determinar la validez científica de estos compuestos atravesaron una serie de circunstancias, entre las que cabe mencionar estudios en Estados Unidos (EE. UU.) con la administración en pacientes con enfermedades mentales (hospital asociado a Harvard); pero aun así se requerían estudios masivos para obtener el permiso de la *Food and Drug Administration* (FDA), por lo que los investigadores apuntaron a realizar sus estudios en Puerto Rico, país en el que, a diferencia de los EE. UU., estas prácticas fueron fomentadas porque se quería reducir el índice de natalidad. El municipio de San Juan, Río Piedras, fue el lugar en donde a lo largo de varios años se reclutaron más de 1.500 mujeres, todas voluntarias sin compensación económica, a las que se les explicaba que se trataba de un método anticonceptivo, por lo que fue aceptada esta explicación porque hasta entonces

solo habían recurrido a la esterilización o al aborto; pero, sin informarles sobre el riesgo de efectos secundarios, pues en ese entonces no había la obligación de contar con el consentimiento informado, aspecto contemplado por la FDA mucho más adelante, cuando estableció reglas estrictas para el efecto. Los resultados exitosos hicieron que estos estudios se extendieran hacia Humacao en Puerto Rico y Port-au-Prince en Haití. Pincus y Rock (los investigadores) reportaron un 22% de abandono debido a efectos secundarios, porcentaje esperado en la medida en que aquellas píldoras de ensayo contenían tres veces las dosis de las píldoras actuales. Según el diario *The Washington Post* tres mujeres fallecieron durante los ensayos clínicos, pero no lo atribuyeron a la medicación. Una vez obtenidos los resultados, la FDA aprobó la primera píldora anticonceptiva Enovid® y los investigadores abandonaron las islas caribeñas, abandonaron a sus pacientes investigadas sin ninguna compensación.

De cualquier forma, se debe recalcar en que los reportes disponibles inicialmente sobre la utilización de anticonceptivos hormonales fueron obtenidos cuando se utilizaban dosis hormonales altas y la única finalidad de los anticonceptivos era suprimir la ovulación; en la actualidad, el concepto inicial de suprimir la ovulación se ha mantenido, pero se ha agregado el propósito de aminorar los riesgos que implicaban su utilización en dosis altas. La dosis de 50 mcg fue utilizada hasta 1981, desde ese año hubo un cambio al preferirse dosis cada vez más bajas; esta es una señal de que, con seguridad y a medida que se vaya disponiendo de preparados con dosis cada vez más bajas y los procedimientos para obtener nuevos compuestos sean más puros, los anticonceptivos del futuro van a modificar

radicalmente la interpretación de los resultados de los estudios epidemiológicos.

CRECIMIENTO POBLACIONAL

Nuestro planeta tiene una característica como principio de vida, la marcada división entre los que tienen y los que no tienen; por otro lado, el crecimiento poblacional es visto como un problema de masas, no como un concepto de personas o de seres vivientes. Un reporte del año 2020 anunciaba que la población del planeta habría llegado a la fantástica cifra de 7.700 millones de personas. Y se estima que para el año 2050 la población alcanzaría los 9.700 millones, es decir se produciría un incremento de 2.000 millones de seres humanos en apenas 30 años más, tema difícil que no es abordado en el plano político ni religioso. La población mundial crece vertiginosamente, apartada de un orden lógico y planificado, sin considerar las consecuencias que la sobrepoblación podría causar sobre el ecosistema. Así, entre 1920 y 1975 la población mundial se duplicó alcanzando 4.000 millones de habitantes; luego de 12 años, es decir para 1987, la población aumentó en 1.000 millones; de este análisis devino la proyección esperada para el 2050, cuando la población volverá a duplicarse.

El *World-Watch Institute* sostiene que no existe absolutamente ninguna confianza en este número aproximado; de cualquier forma, este comentario apunta a la enorme variabilidad de las tasas de fecundidad en todo el mundo, como para sostener esta afirmación. Existe un cúmulo de contradicciones que solo agregan más incertidumbre por el temor de que la Tierra se esté sobrepoblando; así, como al afirmar que las familias siguen disminuyendo en número y tamaño, pero se marcan niveles récord de nacimien-

tos, además del hecho de que existen cada vez más mujeres en edad fértil. La verdad es que, en los momentos actuales, diversos estudios indican que la cifra de 11 mil millones de personas que se calculaba para el año 2000, apenas será alcanzada posiblemente dentro de otros 50 años; y, aún más, muchos demógrafos consideran que difícilmente podrá alcanzarse dicha cifra debido a la disminución de la fertilidad que existe en todos los continentes, sumándose a esto las frecuentes epidemias (*verbi gratia*, HIV-SIDA, influenza AH1N1, coronavirus de Wuhan o COVID-19, etc.) que han aparecido y seguirán apareciendo. Todas estas afirmaciones permiten concluir en proyecciones actualizadas que sitúan cifras para el año 2050 en 9.700 millones de habitantes. De cualquier forma, la población sigue creciendo, señalando que debemos reconocer que los índices de pobreza y malnutrición en el mundo son alarmantes, que no es debido a la cantidad de población existente ni a una insuficiente producción de alimentos, sino a la deficiente calidad de educación y a la desigual repartición de la riqueza. Es sabido que en los países ricos hay excedentes de alimentos, mientras que en los pobres es muy marcada su escasez; sin embargo, los más pobres son los que más hijos tienen.

El impacto del crecimiento sin un orden lógico y planificado se ha previsto incidirá sobre los recursos de la Tierra que paulatinamente no van a satisfacer las necesidades de la población, pues la oferta de prestación de servicios será superada por una demanda creciente que se verá insatisfecha en sus necesidades básicas. Este fenómeno tendrá matices alarmantes, especialmente en aquellos países considerados en vías de desarrollo. Si se centra el análisis del riesgo-beneficio de la anticoncepción relacionado con el in-

crecimiento incontrolado de la población a largo plazo, es indudable que uno de los más importantes beneficios de la anticoncepción hormonal es el control de la natalidad, al ponderar los cada vez más ínfimos riesgos que atañe el uso de aquella. Es importante mencionar que la anticoncepción hormonal, como una de las estrategias de planificación poblacional, constituye el método ideal para controlar la sobrepoblación. Un pensamiento lógico sería que la educación es el método ideal para controlar la catástrofe ecológica que se avizora para nuestros descendientes; es indispensable que las entidades que rigen los programas educativos reorienten adecuadamente su misión-visión y sus objetivos para el presente y el futuro. Con seguridad, gracias a una actualización de los programas educativos, un cúmulo de criterios erróneos que la población en general tiene sobre la anticoncepción va a atenuarse o desaparecer debido a la difusión masiva de los hallazgos recientes sobre los beneficios de la anticoncepción hormonal. Es irónico e irracional que los más pobres sean quienes más hijos tienen; esta es una verdad innegable en la que la pobreza acompaña a la falta de educación. La base fundamental para cambiar esta situación es la educación en todos los sentidos, fijando metas. Es insoslayable la planificación familiar.

Existe una conclusión sustentada que afirma que cuando una población envejece, junto con ella y a largo plazo decrece la economía, se reducen los avances tecnológicos. Tal es el caso de Europa y Japón, países en los que, concomitantemente con las caídas de las tasas de natalidad, ha habido una disminu-

ción en su crecimiento y productividad, lo cual les obliga a importar mano de obra de otros países, para mantener su ritmo de desarrollo. No toda la superficie de la Tierra tiene la capacidad de producir, solo una parte de ella lo hace; esta premisa nos hace pensar en la relación población/superficie productiva y concluir que existe un límite a la llamada evolución poblacional. Muchos estudiosos de estos conceptos señalan que la capacidad de producir también debe aplicarse a la población humana y que el aumento de la población no controlada puede causar una catástrofe malthusiana, es decir un retorno a una economía de subsistencia que ocurre cuando la producción agrícola no puede sostener el aumento de la población. Los últimos reportes de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) indican que aproximadamente el 20% de la humanidad (1.540 millones de habitantes) vive en condiciones de pobreza absoluta, siendo este sector de la población el que crece rápidamente debido a los sistemas sociopolíticos adoptados por ellos, las necesidades básicas desaparecen en salud, vivienda, educación, alimentación, etc. En tanto los países denominados ricos alojaban hasta el año 2000 el 21% de la población, el 79% restante era alojado por los más pobres. El incremento poblacional ocasionó paralelamente un aumento del consumo humano en términos energéticos, alimentarios y en productos y servicios. El incremento demográfico implica también un mayor impacto negativo sobre el ambiente, producto de las actividades humanas en los sectores industrial, energético, agropecuario y de producción de residuos.

POBLACIÓN A TRAVÉS DE LA HISTORIA

El crecimiento demográfico se ha acelerado, pues hace tan solo 40 años había la mitad de la población actual; quizás una forma de percibir este efecto es la disminución del tiempo transcurrido para que la población mundial se duplique.

Año	Población mundial (en millones)	Tiempo transcurrido para duplicarse (en años)
600	500	
1800	1000	1200
1930	2000	130
1975	4000	46

El índice de natalidad superó ampliamente al de mortalidad, con lo cual la perspectiva de vida fue mejorando notoriamente. La disminución de las tasas de mortalidad infantil sería debida a los progresos en los diferentes campos de la medicina (descubrimiento de los antibióticos, vacunas, mejoramiento de las condiciones sanitarias básicas, mejora en la calidad de los alimentos), que estarían actuando directamente en el incremento de la población.

El crecimiento de la población en el mundo puede ser dividido en tres períodos. El primero va desde la aparición del ser humano en la Tierra hasta el año 160, en este periodo el crecimiento poblacional fue muy lento. El segundo periodo abarca desde el año 160 hasta 1959, cuando la población aumentó de 545 millones a 2.500 millones. La tercera etapa es la que estamos viviendo en estos días, y está caracterizada por un incremento poblacional exagerado hasta 7.700 millones de habitantes.

En el año...	Habitantes...
8000 a.C.	8.000
1000 a.C.	50.000
500 a.C.	100.000
1 d.C.	200.000
1000	310.000
1750	791.000.000
1850	1.262.000.000
1900	1.650.000.000
1950	2.629.000.000
1965	3.334.874.000
1970	3.692.492.000
1975	4.068.109.000
1980	4.434.682.000
1985	4.979.000.000
1990	5.263.593.000
1995	5.380.000.000
2000	6.070.581.000
2005	6.453.628.000
2008	6.671.679.034
2020	7.700.000.000
2030	8.500.000.000
2050	9.700.000.000
2100	11.200.000.000

LA TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA

La transición demográfica evoluciona en varias fases que van desde el llamado “crecimiento natural”, en el que las tasas de natalidad y de mortalidad son muy altas, constituyendo un antiguo régimen demográfico en el que el crecimiento de la población es muy lento. Una segunda fase en la que los índices de mortalidad bajan bruscamente, gracias a la mejor tecnología agrícola, a la mejora en la educación, programaciones de salud adecuadas, nuevos y efectivos medicamentos, mejor esperanza de vida, etc. Una tercera fase estaría constituida por el acceso de la mujer a los métodos anticonceptivos y su incorporación a la actividad produc-

tiva de la sociedad, el proceso de urbanismo, la proyección de la agricultura de subsistencia a una economía de mercado. Finalmente, en una cuarta fase se igualarían las tasas de mortalidad y natalidad con lo que el crecimiento poblacional se estancaría. Posiblemente habría que agregar una quinta fase en la que la tasa de mortalidad estaría bajo la de natalidad, lo cual concluiría en un envejecimiento de la población.

La tasa global de fecundidad representa el número promedio de hijos que una mujer tiene durante su vida y tiene efectos directos sobre el tamaño de la población; sin embargo, la planificación y las proyecciones que se hacen sobre las tasas de fecundidad son realmente imprevisibles, ya que estos cálculos y programas dependen de factores culturales, políticos y religiosos. En épocas anteriores, los cálculos demográficos para los países en desarrollo generalmente han supuesto que la fecundidad está en descenso, como así ha resultado en algunos casos. De cualquier forma, aquí siempre cabe una interrogante: ¿Cuánto disminuirá y en cuánto tiempo lo hará? Estas proyecciones daban como dato cierto final que las mujeres tendrían un máximo de dos hijos por cada una y que entonces la fecundidad se ubicaría en un nivel de reemplazo. La ONU, en sus cálculos demográficos para el año 2050, supone que los países en desarrollo ubicarán su tasa en un promedio de 2.1 hijos por mujer y después de dicho año en 1.85 nacimientos por mujer. Nuestro planeta dispone de una capacidad de carga o densidad máxima de población todavía mal definida, que corresponde al número de habitantes que puede vivir en él de manera razonable. El 90% de la población de la Tierra vive tan solo en el 10% de su superficie.

La transición demográfica nos permite hacer una proyección de la población en nuestro país entre 2020 y 2100, con datos que se dan para el 1 de julio del año correspondiente (variante media del pronóstico), que contrasta con la historia de la población en el Ecuador entre 1951 y 2019, cuyos datos muestran que en sesenta y ocho años nuestra población se ha quintuplicado (4,848 veces), según datos del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas.

Año	Población	Tasa de crecimiento (%)
2020	17.335.642	N/A
2025	18.478.372	6.59
2030	19.554.856	5.83
2035	20.554.156	5.11
2040	21.461.744	4.42
2045	22.268.682	3.76
2050	22.968.449	3.14
2055	23.560.321	2.58
2060	24.041.836	2.04
2065	24.410.735	1.53
2070	24.670.214	1.06
2075	24.822.809	0.62
2080	24.876.798	0.22
2085	24.839.318	-0.15
2090	24.725.844	-0.46
2095	24.550.534	-0.71
2100	24.320.579	-0.94

Año	Población	Tasa de crecimiento (%)
1951	3.515.658	N/A
1960	4.482.220	2.85
1970	5.986.181	2.94
1980	7.874.551	2.64
1990	10.097.733	2.43
2000	12.513.644	1.89
2001	12.740.675	1.81
2010	14.813.001	1.67
2019	17.044.470	1.56

La población en el Ecuador				
Población actual	Hombres 50.1%	Mujeres 49.9%	Nacimientos	Muertes este año
17.122.555	8.575.261	8.550.294	110.528	26.889
Muertes hoy día	Migración neta este año	Migración neta hoy	Crecimiento población este año	Crecimiento población hoy día
143	-2.553	-14	-14	432

El llamado tercer mundo es el sector que afronta las tasas más altas de crecimiento, constituido por los más pobres y marginales, sumergidos en una pobreza estructural. Cuando estos sectores accedan a la educación y la salud, tengan trabajo y por lo tanto progresen, la planificación permitirá que no solo vivan dignamente, sino que también empiecen a disminuir sus tasas de crecimiento.

Países de América Latina por densidad de población (habitantes/km ²)			
Haití	428	Ecuador	67
El Salvador	319	Colombia	40
República Dominicana	214	Venezuela	35
Guatemala	162	Brasil	25
Cuba	102	Perú	25
Costa Rica	99	Chile	25
Honduras	81	Uruguay	20
México	65	Paraguay	18
Nicaragua	53	Argentina	16
Panamá	57	Bolivia	10

Estas cifras también del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas ponen en evidencia que nuestra realidad actual es que el Ecuador es el país más densamente poblado de América del Sur. En efecto, la población mundial está en un constante incremento, que será mayor en los países de economía emergente, con sucesos constantes como flujo mi-

gratorio hacia los centros urbanos, complicando la atención poblacional en servicios básicos como luz, agua y servicios sanitarios. El medio ambiente también sufrirá la presión hacia los recursos naturales, por la demanda de alimentos y destrucción de bosques, aumento de las emisiones atmosféricas contaminantes, calentamiento global, contaminación del agua, elemento cada vez más limitado y apetecido.

La dificultad de acceso a la educación en los países menos desarrollados está directamente relacionada con el aumento poblacional; un ejemplo está dado por la esperanza de vida para un recién nacido en Alemania que es de 79 años, frente a uno nacido en algún país de África que es tan solo de 54 años, o por la mortalidad neonatal de 4 por mil en aquel y de 82 por 1000 en este. La Fundación Alemana de Investigación de la Población Mundial advierte que, mientras no se apliquen métodos anticonceptivos en los países pobres, la población mundial se hallará en franco ascenso. Hoy somos 7.700 millones de personas y para el año 2050 podríamos llegar a 9.700 millones, como está ya escrito. ¿Cómo podremos evitar la superpoblación? La ONU responde que la mayor y mejor difusión de los métodos anticonceptivos sería un puntal de la solución. Según este organismo mundial, 200 millones de personas en el mundo buscan evitar embarazos o interrumpirlos, pero no utilizan métodos anticonceptivos seguros ni piensan en la planificación fami-

liar. Debería haber una política de población universal, ya que el problema es universal. La gran problemática está planteada. Nos corresponde como responsables de la salud de nuestra población hacer conocer y per-

mitir elegir, pero bajo el convencimiento de que una buena educación, basada en una excelente planificación, nos ofrecerá un futuro alentador.

Panorama de la salud sexual y reproductiva y la anticoncepción en el Ecuador

Enrique Noboa Flores, Sonia Salgado Revelo

INTRODUCCIÓN

El abordaje de la salud sexual y reproductiva debe comenzar por conocer el proceso histórico por el que han transcurrido los derechos sexuales y reproductivos. Estos parten de derechos universales fundamentales (Declaración Universal de Derechos Humanos, París, 1948),¹ por lo que son derechos humanos, aunque su universalidad aún no había sido reconocida totalmente. El Artículo 16 de esta Declaración destaca que “1. Los hombres y las mujeres, a partir de la edad núbil, tienen derecho, sin restricción alguna por motivos de raza, nacionalidad o religión, a casarse y fundar una familia; y disfrutarán de iguales derechos en cuanto al matrimonio, durante el matrimonio y en caso de disolución del matrimonio. 2. Sólo mediante libre y pleno consentimiento de los futuros esposos podrá contraerse el matrimonio. 3. La familia es el elemento natural y fundamental de la sociedad y tiene derecho a la protección de la sociedad y del Estado”. Sin embargo, de su contenido profundamente conservador, este artículo configura los derechos para las parejas, hombres y mujeres, en el entorno de una familia, cuya fundación debe ser libre, no coaccionada, y como receptora de la protección del Estado. Este sería un primer alcance para establecer la estructura bajo la que se acogerían los derechos sexuales y reproductivos. Quizás el Artículo 25 en

su numeral 2 es el que más se acerca a la salud sexual y reproductiva, cuando anota que “La maternidad y la infancia tienen derecho a cuidados y asistencia especiales. Todos los niños, nacidos de matrimonio o fuera de matrimonio, tienen derecho a igual protección social”. En efecto, la protección de las madres y los infantes parte desde los derechos sexuales y reproductivos, en función de asegurar que la sexualidad y reproducción tengan lugar dentro de un entorno de dignidad y respeto.

Veinte años después, en la primera conferencia internacional sobre derechos humanos, esto es en la Conferencia Mundial de Derechos Humanos de Teherán, 1968,² se señaló que “el derecho a la reproducción es un derecho de los padres”; concepto que experimentó una evolución marcada en la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo de Bucarest, 1974, en la que se manifiesta que “el derecho a la reproducción es un derecho de las parejas e individuos”; mientras que en la Primera Conferencia Mundial sobre la Mujer, llevada a cabo en México en 1975, el abordaje implica el “derecho a la integridad corporal y al control de las mujeres sobre su capacidad reproductiva”, mostrando un fuerte enfoque en los derechos de la mujer.³ En esta parte, se debe recalcar que la feminista estadounidense Marge Berer fue quien acuñó el término de “derechos reproductivos” a finales de la década de los setenta del siglo pasado, en razón de su antiguo y muy

bien conocido involucramiento en los derechos de la salud de la mujer;⁴ sin embargo, apenas en 1984 los derechos reproductivos adquieren legitimidad social y política, con ocasión del desarrollo de la Reunión Internacional sobre Mujeres y Salud en Ámsterdam y la Conferencia Internacional de Población en México.⁵ En 1993, la Conferencia Mundial de Derechos Humanos en Viena,⁶ reconoció como una violación a los derechos humanos, toda infracción de los derechos específicos de las mujeres, derechos vigentes en el orden público y privado, cuya violación ocurre también en ambos ámbitos, pues los derechos humanos son universales, interdependientes e indivisibles.

Finalmente, en 1994, la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo de El Cairo⁷ estableció la conceptualización de los derechos reproductivos en su programa de acción, con el apoyo de las Naciones Unidas, expresando que los derechos reproductivos son los “derechos de las mujeres y los hombres a tener control respecto de su sexualidad, a decidir libre y responsablemente sin verse sujetos a la coerción, la discriminación y la violencia; el derecho de todas las parejas e individuos a decidir de manera libre y responsable el número y espaciamiento de sus hijos y a disponer de la información, la educación y los medios para ello, así como a alcanzar el nivel más elevado de salud sexual y reproductiva”. En este importante texto se puede ya observar que se incorpora el concepto de “planificación familiar”, pues destaca el principio fundamental de todas las parejas e individuos a decidir libre y responsablemente el número de hijos, el espaciamiento de los nacimientos y el intervalo entre estos, sobre la base de disponer de la información y los medios para el efecto, facilitando

así el derecho a alcanzar un nivel elevado de salud sexual y reproductiva. Se convocó también a los hombres para “observar una conducta sexual responsable, participar en todas las esferas de la vida familiar, el cuidado de los hijos y las labores domésticas”.

Son estos claros avances en pro de la igualdad de género que, desde la década de los años setenta del siglo XX, los movimientos feministas han defendido a través de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres, que incluyen los “derechos a controlar su cuerpo, regular su sexualidad y capacidad reproductiva, sin imposiciones, coerciones ni violencia por parte de los hombres, quienes deben asumir su responsabilidad por el ejercicio de su sexualidad; así como el derecho a adoptar decisiones relativas a la reproducción sin sufrir discriminación, coacción ni violencia. Estos movimientos también ponían mucha atención en la igualdad de género y, sobre todo, incorporaron la exigencia para ofrecer “enseñanza y servicios para adolescentes (como grupo humano vulnerable), con el fin de que asuman su sexualidad de modo positivo y responsable”.

El reconocimiento internacional de los derechos sexuales y reproductivos tuvo lugar en 1995 durante la IV Conferencia Mundial de la Mujer llevada a cabo en Beijing,⁸ cuya Plataforma de Acción reconoce los derechos reproductivos acordados en El Cairo en 1994, al recalcar que “los derechos humanos de la mujer incluyen su derecho a tener control sobre su sexualidad, incluida su salud sexual y reproductiva, y el derecho a decidir libremente, sin verse sujeta a coerción, discriminación o violencia”. Estos tres últimos puntos –coerción, discriminación y violencia– fueron rescatados en Roma en 1998 durante la firma del Estatuto de la Corte Penal Internacional

que definió y codificó por primera vez en el derecho penal internacional, la violación, la esclavitud sexual, la prostitución forzada, el embarazo forzado, la esterilización forzada y otras formas de violencia sexual como crímenes contra la humanidad. En este Estatuto también se reconoció por primera vez que las violaciones a la autodeterminación reproductiva de las mujeres (tanto el embarazo forzado como la esterilización forzada) constituyen crímenes muy graves de acuerdo con el derecho internacional humanitario.

En este proceso histórico relatado hasta esta parte, quizás el corolario lo estableció la Declaración Universal de los Derechos Sexuales, presentada por la Asociación Mundial para la Salud Sexual en Hong Kong en 1999.⁹ Esta Declaración destacó particularmente los siguientes puntos: a) la sexualidad es parte integral del ser humano y para el pleno desarrollo de la persona es necesario la satisfacción de necesidades básicas, como el contacto, la intimidad, la expresión emocional, el placer, la ternura y el amor; b) la sexualidad se construye a través de la interacción entre el individuo y las estructuras sociales; y c) los derechos sexuales residen básicamente en los derechos humanos a la libertad, dignidad, salud e igualdad. En la

tabla 1 se enumeran los derechos planteados por esta Declaración.

Sin embargo de tener a disposición esta serie de declaraciones y reconocimientos de los derechos sexuales y reproductivos de la mujer, caracterizados por un alto grado de retórica y rimbombancia, la realidad muestra por el contrario un panorama sombrío de desigualdad de género y discriminación, que son los obstáculos más grandes que enfrentan las mujeres para poder ejercer sus derechos sexuales y reproductivos. Esta realidad se traduce en que diariamente ocurren cien millones de coitos por los que un millón de mujeres se embaraza cada día; se realizan 150 mil abortos cada día, un tercio de ellos en condiciones no higiénicas; 120 millones de parejas no disponen de anticoncepción; 1.600 mujeres mueren cada día por el embarazo y/o el parto, la mitad por aborto.¹⁰ A lo que se puede añadir el concepto del “techo de cristal” que resume el conjunto de obstáculos para el desarrollo de la mujer, en el que tiene un papel fundamental la necesidad de procurar a la mujer la posibilidad de separar la función sexual de la función reproductiva, como medio de alcanzar ese “estado ideal” en el que la mujer –y su pareja- consiga un balance en su vida, como mujer, esposa, madre y profesional. Para este propósito la

Tabla 1. *Declaración Universal de los Derechos Sexuales de la Asociación Mundial para la Salud Sexual. Hong Kong, 1999.*

Declaración Universal de los Derechos Sexuales

- Derecho a la libertad sexual
- Derecho a la autonomía, integridad y seguridad sexuales del cuerpo
- Derecho a la privacidad sexual
- Derecho a la equidad sexual
- Derecho al placer sexual
- Derecho a la expresión sexual emocional
- Derecho a la libre asociación sexual
- Derecho a la toma de decisiones reproductivas, libres y responsables
- Derecho a la información basada en el conocimiento científico
- Derecho a la educación sexual integral
- Derecho a la atención de la salud sexual

Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) estableció varios objetivos, entre los que sobresalen el Objetivo 5: “Lograr la igualdad entre los géneros y empoderar a todas las mujeres y las niñas...”, cuya Meta 5.6 a su vez destaca la necesidad de “Garantizar el acceso universal a la salud sexual y reproductiva y los derechos reproductivos”; y el Objetivo 3: “Garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades”.¹¹

Estos instrumentos internacionales han conllevado en su proceso histórico de desarrollo, que la salud sexual y reproductiva haya evolucionado desde un enfoque tradicional de planificación familiar a una dimensión que va más allá del ámbito biológico y que se fundamenta en el marco de otros derechos, con valores universales, culturales y de realización personal de cada ser humano.

LOS DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS EN EL ECUADOR

En el marco de los acuerdos internacionales, de los que el Ecuador es suscriptor, nuestro país está comprometido en impulsar la promoción, ejercicio, realización, reparación y restitución del derecho a la salud sexual y reproductiva, en el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, ya mencionados. En este entorno, el Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador,¹² que promueve la inclusión, la igualdad y el respeto de los derechos humanos en el marco de la salud sexual y salud reproductiva, reconoce que “Los derechos sexuales y los derechos reproductivos son derechos humanos universales basados en la libertad, dignidad

e igualdad inherentes a todas las personas. Están relacionados entre sí y coexisten en la vida de los seres humanos, en sus cuerpos y mentes. Los derechos sexuales y derechos reproductivos en este Plan se evidencian en acciones integrales de calidad de salud sexual y salud reproductiva para todas las personas, sin discriminación alguna”. En efecto, este Plan Nacional “aborda los derechos sexuales y derechos reproductivos en el marco del derecho a la salud integral, reconociendo que son derechos humanos fundamentales que deben ser garantizados y efectivizados por parte del Estado, como lo mencionan la Constitución y los instrumentos internacionales”, dando de antemano, para fines de este Plan, un enfoque de igualdad que “supone generar las condiciones y capacidades para que todas las personas, sin importar sus diferencias y especificidades, tengan las mismas oportunidades y puedan ejercer sus derechos en todos los ámbitos y, de manera particular, en el ámbito de la salud. Por ello es necesario trabajar hacia una atención de salud incluyente que contemple las diferencias existentes a nivel de regiones geográficas, situaciones sociales y narrativas personales de quienes utilizan los servicios de salud”.¹³

El Plan Nacional también contempla un enfoque de género que “propone la modificación de las relaciones económicas, políticas, sociales y culturales entre hombres y mujeres de manera que exista igualdad en el ejercicio de derechos, en el acceso a beneficios, recursos y oportunidades”,¹⁴ particularmente en lo que tiene que ver con la calidad de la atención de salud que cubra las necesidades y derechos de las personas. Desde la perspectiva de la salud y los derechos sexuales y reproductivos, el acceso a estos permite también la participación en la vida social, acceso a la educación y oportu-

tunidades en el mercado laboral formal, de las personas y particularmente de las mujeres, lo que facilita la posibilidad de desarrollo y crecimiento económico.

SITUACIÓN GLOBAL Y REGIONAL DE LA SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

En función de comprender la situación del Ecuador en cuanto a salud sexual y reproductiva, se debe empezar por analizar el entorno mundial y regional que ineludiblemente influye sobre el local. Entre 1950 y 1965, América Latina mostraba de manera sostenida un promedio regional de la tasa global de fecundidad (TGF) de 5.9 hijos por mujer, seguido desde 1970 por una reducción también sostenida y que se mantiene hasta el presente, aunque no llega todavía a ubicarse por debajo del nivel de reemplazo (2.10) (figura 1). Solamente África supera las tasas de fecundidad de América Latina,

con valores promedio de 6.8 hijos por mujer, cifras que se han mantenido muy parecidas hasta la década de 1980, cuando se comienza a observar una discreta reducción hasta valores de 6.45 (1980-1985) y 6.13 (1985-1990), siendo los últimos 20 años testigos de una disminución más marcada, pero siempre menor a la del resto del mundo, llegando a una tasa de 4.67 hijos por mujer en el quinquenio 2005-2010 (figura 2).

El comportamiento de América Latina ha sido muy parecido al de Asia, dos regiones que se han caracterizado precisamente por tasas altas hasta el quinquenio de 1965-1970 y que desde 1970 registran una reducción importante y mantenida, que les ha permitido arribar a tasas bajas de 2.34 en Asia y 2.37 en América Latina en el periodo 2005-2010, pero sin llegar a niveles inferiores a los de reemplazo. Oceanía, que inicialmente se había caracterizado por tasas bastante menores

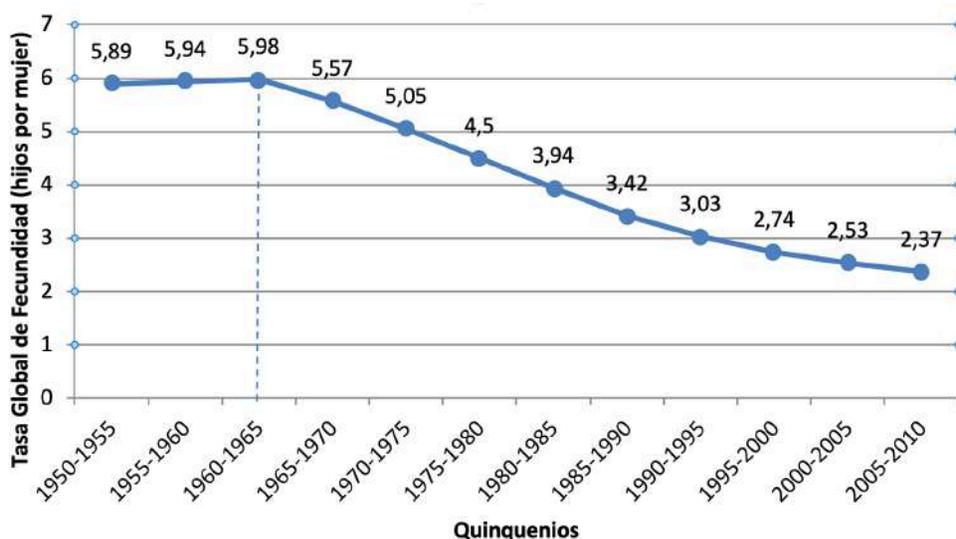


Figura 1. Tasa global de fecundidad (hijos por mujer) de la población de América Latina entre 1950 y 2010.

a las de América Latina (en promedio 4, entre 1950 y 1970), mostró una disminución interesante entre 1970 y 1990, hasta una tasa de 2.51; sin embargo, desde 1990 se produce un entrecimiento de su disminución, registrando en el quinquenio 2005-2010 una tasa de 2.30, menor a las correspondientes a Asia y América Latina, aunque no se ubica tampoco por debajo del nivel de reemplazo. En el caso de Estados Unidos y Canadá, en el quinquenio de 1970-1975 ya registraron una tasa por debajo del nivel de reemplazo (2.01), seguida de una reducción del 11% en el quinquenio de 1975-1980; sin embargo, entre 1980 y 2010 se aprecia un incremento de la tasa y una recuperación de aquel 11% reducido en décadas anteriores, aunque siempre manteniéndose por debajo del nivel de reemplazo (2.0). Finalmente, Europa ha sido quizás la región más promisoría, pues desde 1950 ha registrado tasas de apenas 2.66, que se han

visto sometidas a una disminución paulatina y sostenida, arribando en 1975 a valores inferiores a la tasa de reemplazo (1.97), tendencia que se mantiene hasta la actualidad con una tasa de 1.45 en el quinquenio 2005-2010, cifra que ha experimentado una muy discreta subida con respecto de la tasa de 2000-2005 de 1.41, que podría estar en relación con las políticas de población en dicho continente. En este contexto, América Latina tendría actualmente la tasa que Estados Unidos y Europa alcanzaron entre 1965 y 1970.¹⁵

El Ecuador se ubicaba en un nivel alto de fecundidad en 1950-1955 (TGF > 4.5) y en un nivel intermedio en 2005-2010 (TGF < 3.5 y > 2.5), por lo que ha experimentado una reducción de la fecundidad en un 61.5%, junto con países que también han reducido su fecundidad en más de un 60%, como Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Nicaragua, Venezuela y Perú. Los cinco primeros con un nivel

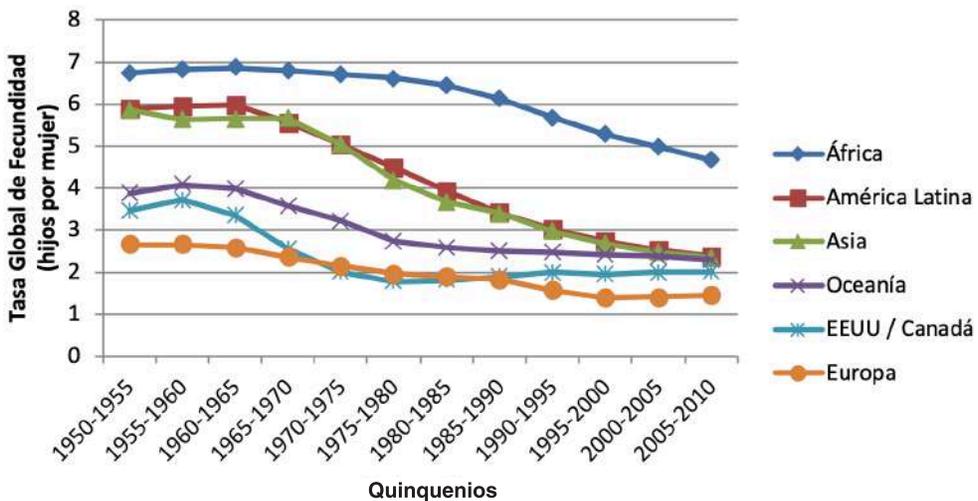


Figura 2. Tasa global de fecundidad (hijos por mujer) de la población mundial por grandes regiones entre 1950 y 2010.

bajo de fecundidad (TGF < 2.5 y > 1.5), que acompañan a Argentina y Uruguay; en tanto, los tres últimos, junto con Ecuador, mantienen aún un nivel intermedio de fecundidad, grupo que acoge también a varios otros países cuya reducción de la tasa no ha sido superior a 60%. Cuba continúa siendo el único país con un nivel muy bajo de la tasa de fecundidad (< 1.5). Por otro lado, Guatemala posee la TGF más alta de América Latina (4.15 hijos por mujer), conformando junto con Bolivia y Haití el grupo con nivel de fecundidad moderadamente alto (TGF < 4 y > 3.5). Este es el estado de la fecundidad en América Latina en el quinquenio 2005-2010, en el que no se registra país alguno con nivel de fecundidad alto (> 4.5) (tabla 2).¹⁶

En cuanto a la fecundidad por edades, América Latina ha mostrado una reducción de la fecundidad en los distintos grupos de edad, particularmente en el grupo de 30 a 49 años. Se puede destacar que en el quinquenio 1950-1955 las mujeres de 30 años y más tenían una participación del 44.7% en la TGF, en tanto en el quinquenio 2005-2010 esta participación se ve reducida al 28.7%; es decir, las mujeres de 30 años o más registran un 35.7% de disminución en su participación en la TGF en el periodo de 60 años entre los dos quinquenios anotados. La contraparte de esta disminución en este grupo de edad es el incremento de la TGF que se observa en las mujeres de menos de 30 años que aumentan su participación en un 28.9%, al pasar de 55.3% en el quinquenio 1950-1955 a un 71.3% en el quinquenio 2005-2010. Esto ha ido marcando una tendencia en la que cada vez los grupos de menores edades se han ido constituyendo en predominantes en la distribución relativa de las tasas de fecundidad, hasta el pun-

to en el que las mujeres de 15 a 19 años han incrementado su participación desde un 8.5% en el quinquenio 1950-1955 a un 17.5% en el quinquenio 2005-2010, mostrando que este grupo es el que menos ha disminuido su fecundidad comparado con los otros grupos de edad.¹⁷ Como se podrá corroborar más adelante, Ecuador se ve inmerso también en esta tendencia.

Este panorama latinoamericano muestra que, entre otros factores, en el descenso de la TGF han tenido una influencia

Tabla 2. Clasificación de los países de América Latina según el nivel de la tasa global de fecundidad (TGF) en el quinquenio 2005-2010 y porcentaje de reducción de la fecundidad en relación con el quinquenio 1950-1955.

Nivel de fecundidad en 2005-2010	Países	Reducción fecundidad 2005-2010 versus 1950-1955 (%)
Alto (TGF ≥ 4.5)		
Moderadamente alto (TGF < 4 / ≥ 3.5)	Bolivia Guatemala Haití	48.1 40.7 43.8
Intermedio (TGF < 3.5 / ≥ 2.5)	Ecuador El Salvador Honduras Nicaragua Panamá Paraguay Perú Venezuela	61.5 58.5 55.9 61.7 54.9 52.6 63.4 60.5
Bajo (TGF < 2.5 / ≥ 1.5)	Argentina Brasil Chile Colombia Costa Rica México Uruguay	28.6 63.4 60.8 67.2 68.8 67.0 22.3
Muy bajo (TGF < 1.5)	Cuba	64.1

determinante el uso de métodos anticonceptivos, una mayor educación y participación laboral de la mujer, así como la disposición de las parejas para prorrogar la llegada de los hijos hasta cumplir con sus proyectos personales y profesionales. En contraste con otros grupos de edad cuyas tasas de fecundidad han disminuido en toda la región, en el caso de las adolescentes no se observa esta tendencia de disminución, registrando incrementos en ciertos países que han determinado que en América Latina este grupo de adolescentes alcance una tasa de un 16.2%, con valores máximos de hasta 20.5%, como en el caso de Nicaragua. Esta situación obligaría a que los países tengan que adoptar políticas públicas que se orienten a reducir estas altas tasas en adolescentes, al tiempo de respetar sus derechos reproductivos. De cualquier forma, se debe destacar también que la disminución de nacimientos en la región determinaría una reducción del porcentaje de personas menores de 15 años y un incremento del de mayores de 65 años, con lo que la población latinoamericana se encontraría en un franco proceso de envejecimiento que para el año 2040 se caracterizaría por un mayor porcentaje de adultos mayores, comparado con menores de 15 años. Este proceso de envejecimiento de la población en general debe poner en alerta a los estados para enfrentar en el futuro una población envejecida y con menos nacimientos, lo que ha sido ya analizado anteriormente por Egon Diczfalusy.¹⁸

SITUACIÓN ECUATORIANA DE LA SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

En Ecuador, tomando como punto de partida el año 1979, cuando se publicaron

los resultados de la Encuesta Nacional de Fecundidad (ENF) por parte del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), han transcurrido ya más de 40 años en los que se han llevado a cabo ocho grandes encuestas que nos permiten tener una visión adecuada y suficiente de la evolución de las principales variables de la salud sexual y reproductiva nacional (tabla 3).

Entre las instituciones dedicadas a esta tarea, el Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR) ha tenido un papel destacado con sus informes denominados Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDESA) de 1987 y Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN) de los años 1989, 1994, 1999 y 2004. Esta última, realizada en el segundo semestre del año 2004,¹⁹ constituye la más grande y más importante sobre salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva en el Ecuador, pues llegó a incluir 29.000 hogares como unidades de investigación. Su objetivo era “ofrecer información actualizada y confiable para la toma de decisiones en estas materias y para el diseño de políticas, planes, programas y proyectos que permitan superar las deficiencias encontradas, así como mejorar las coberturas y calidad de los servicios de salud general y salud sexual y reproductiva de la población ecuatoriana”. Uno de los temas centrales de estas encuestas, desde 1987, ha sido el de la fecundidad, como una de las variables más importantes del crecimiento y estructura de la población; sin embargo, su interés ha ido más allá de las preocupaciones demográficas, ya que ha tenido directa relación con los derechos de las personas, con su salud integral y con la calidad de vida de las familias y la población ecuatorianas. En la tabla 3 se puede apreciar cómo la periodicidad con la que venía trabajando e investigando

el Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR), con la publicación de la Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN) cada cinco años, se vio interrumpida en el año 2004, dándose continuidad luego de ocho años con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del Ministerio de Salud Pública (MSP) y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en 2012. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012²⁰ tuvo como objetivo conocer el estado de situación de la salud reproductiva, materna e infantil, nutrición de la niñez, consumo alimentario, estado de micronutrientes, acceso a programas de alimentación, actividad física, entre otros temas. Utilizó como unidades de investigación los hogares de 19.969 viviendas ocupadas en 24 provincias del país, incluyendo como unidades de análisis y población de la muestra a 17.661 mujeres en edad fértil (MEF) de 15 a 49 años, 13.841 hombres de 15 a 49 años y 10.216 hijos nacidos vivos en los últimos cinco años. El periodo de levantamiento de esta encuesta tuvo lugar

entre julio y diciembre de 2012.

Para efectos de los análisis que siguen, se utilizarán los datos de siete encuestas de las que hay información disponible (tablas 3 y 4), a saber: 1) Encuesta Nacional de Fecundidad (ENF), Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), 1979; 2) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDESA), Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR), 1987; 3) Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN), CEPAR, 1989; 4) ENDEMAIN, CEPAR, 1994; 5) ENDEMAIN, CEPAR, 1999; 6) ENDEMAIN, CEPAR, 2004; y 7) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), Ministerio de Salud Pública (MSP) e INEC, 2012. No se incluye en este análisis la Encuesta de Salud y Variables Demográficas del Ministerio de Salud Pública, 1982, por no disponer de datos sobre ella.

Sobre la fecundidad, es oportuno anotar que esta “se relaciona con todos los procesos que tienen que ver con el nacimiento de un niño o niña, incluyendo los eventos que conducen al embarazo y el parto, así como tam-

Tabla 3. Encuestas nacionales sobre salud sexual y reproductiva en el Ecuador.

Año	Nombre de la encuesta	Institución
1979	Encuesta Nacional de Fecundidad (ENF)	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)
1982	Encuesta de Salud y Variables Demográficas	Ministerio de Salud Pública
1987	Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDESA)	Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR)
1989	Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN)	Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR)
1994	Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN)	Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR)
1999	Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN)	Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR)
2004	Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN)	Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR)
2012	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)	Ministerio de Salud Pública (MSP) / Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)

bién el estudio de la capacidad reproductiva o fisiológica de la pareja. También examina la edad al primer matrimonio, los intervalos entre el matrimonio o unión y el primer hijo (protogenésico), y entre los hijos (intergenésico), la duración del período reproductivo, los factores que determinan el nivel de fecundidad y las implicaciones que tienen sobre la población y los recursos existentes”.²¹ Para el análisis de la fecundidad es necesario utilizar como indicadores explicativos de sus niveles y tendencias las tasas específicas por edad (número anual de nacimientos por 1.000 mujeres en edad fértil de cada grupo de edad) y la tasa global de fecundidad (TGF), que es la medida que resume la fecundidad y se interpreta como el promedio de hijos que tendría cada mujer de una cohorte hipotética que, durante el período fértil, tuviera sus hijos de acuerdo a las tasas de fecundidad por edad de la población en estudio, y no estuviera expuesta a los riesgos de mortalidad desde el nacimiento hasta el término del período fértil (15 a 49 años de edad).²² En la tabla 4 se presentan las tasas específicas de fecundidad por edad y la TGF (como un indicador de la fecundidad reciente, combina las tasas de fecundidad de todos los grupos de edad durante

un período determinado), según datos de las encuestas que se han realizado en el Ecuador desde 1979. Se observa un descenso paulatino de la fecundidad en el Ecuador, desde 5.4 hijos por mujer en el periodo 1975-1979 a 3.0 hijos por mujer en el periodo 2007-2012 (figura 3).

Las tasas específicas de fecundidad han tenido una tendencia descendente de manera consistente en todas las edades, con excepción del grupo de adolescentes de 15 a 19 años, en el lapso de veintitrés años entre 1989 y 2012, en el que se observa que la fecundidad de las adolescentes ha aumentado con respecto a las encuestas de 1999 y 2004 (figura 3), retornando en el periodo 1999-2004 a los niveles del periodo 1975-1979 y sobrepasando estos en el periodo 2004-2012 (flechas rojas), lo que significa un retraso de casi cuarenta años.

La tendencia de la TGF, según los periodos de referencia de las encuestas ENF 1979, ENDESA 1987, ENDEMAIN de los años 1989, 1994, 1999 y 2004 y ENSANUT 2012, muestra una modificación desde 5.4 hijos por mujer en el periodo 1975-1979 a 3 hijos por mujer en el periodo 2004-2012, lo cual significa una disminución de más

Tabla 4. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por edad y la tasa global de fecundidad (TGF). Tasas por 1.000 mujeres.

Edades (años)	ENF 1979	ENDESA 1987	ENDEMAIN				ENSANUT 2012
			1989	1994	1999	2004	
15-19	103	91	84	91	91	100	111
20-24	240	216	197	184	176	177	155
25-29	261	213	183	174	159	154	130
30-34	203	153	142	132	123	119	105
35-39	163	109	100	89	79	73	62
40-44	81	62	48	46	37	29	25
45-49	17	23	13	7	10	3	2
TGF	5.4	4.3	3.8	3.6	3.4	3.3	3.0

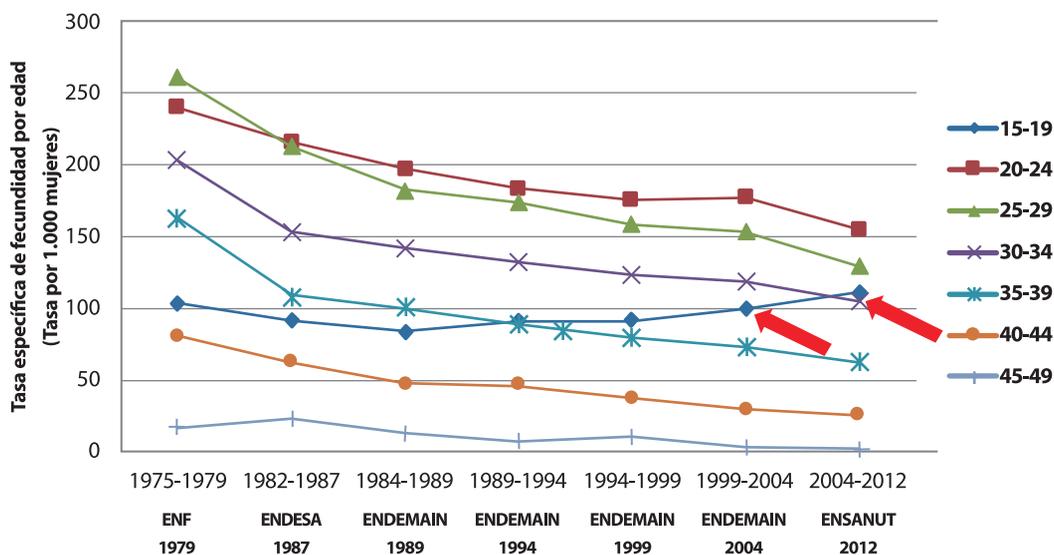


Figura 3. Evolución de las tasas específicas de fecundidad por edad en Ecuador entre 1975 y 2012.

de 2 hijos en promedio por mujer en dicho periodo de casi cuarenta años (figura 4). De manera anecdótica, se puede anotar que si se toma como dato de referencia la TGF de 6.8 hijos por mujer del periodo 1964-1969, comparado con la TGF de 3 del periodo 2004-2012, la reducción sería de casi 4 hijos por mujer en las últimas cinco décadas en Ecuador. Esta TGF de 3 hijos por mujer en Ecuador es uno de los cambios demográficos más relevantes del país, superado solamente por Cuba, Chile, Uruguay, Brasil, Colombia y El Salvador, países que para el año 2010 registraban valores de TGF menores a 3 hijos por mujer.²³ Sobre esta base, siendo la TGF deseada de 2.5 hijos por mujer, nuestro país registra todavía una TGF no deseada de 0.5 hijos por mujer. En los últimos casi treinta y cinco años la fecundidad ecuatoriana ha descendido alrededor del 45%. De acuerdo con la última encuesta, el 66% de la fecundidad se concentra en las mujeres de 20 a 34 años, con una reducción de 3 puntos comparado

con el 69% que se registraba en el periodo 1999-2004; dentro de las cuales las mujeres más fecundas son las de 20 a 24 años, con el 26% (casi igual al 27% del periodo 1999-2004), por lo que Ecuador mantiene una cúspide temprana de fecundidad en este grupo de 20 a 24 años de edad.

En cuanto a la distribución de la TGF por provincias, las menores tasas se encuentran en Tungurahua (2.5 hijos por mujer), El Oro (2.6), Galápagos (2.6), Chimborazo (2.7) y Cotopaxi (2.7); en tanto, las provincias con las mayores tasas son Morona Santiago (5.5 hijos por mujer), Orellana (4.7), Imbabura (4.4), Napo (4.3) y Zamora Chinchipe (3.9). En la figura 5 se puede apreciar la situación actual de la TGF en todas las provincias del país, por rangos. La evolución histórica que muestra la TGF en nuestro país se caracteriza por un descenso importante de aproximadamente 30% entre 1975 y 1989, seguido por descensos menores al 10% (entre 3 y 9%) por cada quinquenio en las décadas siguientes. Esta tendencia

descendente se explicaría por la alta concentración de las mujeres en edad fértil entre los 20 y los 34 años (figura 6) y porque las mujeres de 20 a 29 años tienen el mayor porcentaje de nacidos vivos (figura 7), grupos de edad en los que se identifican marcadas reducciones de las tasas específicas de fecundidad por edad entre 1975 y 2012. También influyen el crecimiento de la población urbana frente al estancamiento o disminución de la población rural y la mejor educación de las mujeres. En la figura 8 se puede apreciar la evolución de la TGF en las áreas urbana y rural, observándose valores de TGF más altos en el área rural con respecto a la urbana, registrando diferencias porcentuales que oscilan entre 35 y 38% entre 1984 y 1999, con un acortamiento dramático al 26% de diferencia en el periodo de 1999-2004 y apenas de 9% en el periodo 2004-2012. Este acortamiento entre las dos áreas estaría determinado por una reducción mayor de la TGF en el área rural, relacionada con un mejor nivel de educa-

ción de la población rural, así como por la migración desde el sector rural hacia el urbano. A esto se suma el aumento del intervalo intergenésico de 35 a 40 meses entre las dos últimas encuestas y, sobre todo, la disminución de la proporción de mujeres con hijos a medida que el número de hijos aumenta, lo que se traduce en que actualmente existen más mujeres que no han tenido hijos (27.1%) y menos mujeres que han tenido 6 o más hijos (4.4%) (figura 9).

Estas diferencias en los niveles de fecundidad se pueden resumir en la figura 10, en la que se corrobora esta tendencia al descenso de la fecundidad en el Ecuador, con variaciones de acuerdo con algunos sectores geográficos y socioeconómicos de la población, pues subsisten aún grandes diferencias en los valores de TGF de los diferentes estratos. Así, la ENDEMAIN 2004 muestra una diferencia de un hijo entre la fecundidad de las mujeres que residen en el área urbana y las que viven en el área rural (2.9 versus 3.9 hijos por mujer, respectiva-

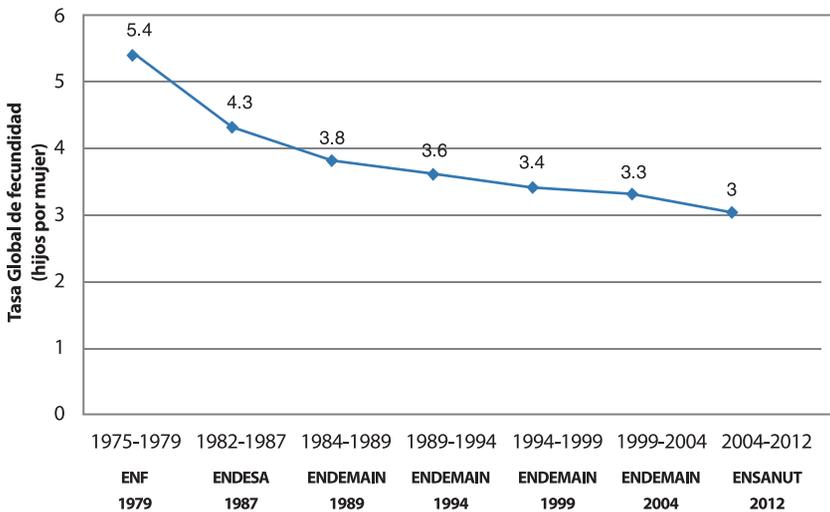


Figura 4. Evolución de la tasa global de fecundidad en Ecuador entre 1975 y 2012.

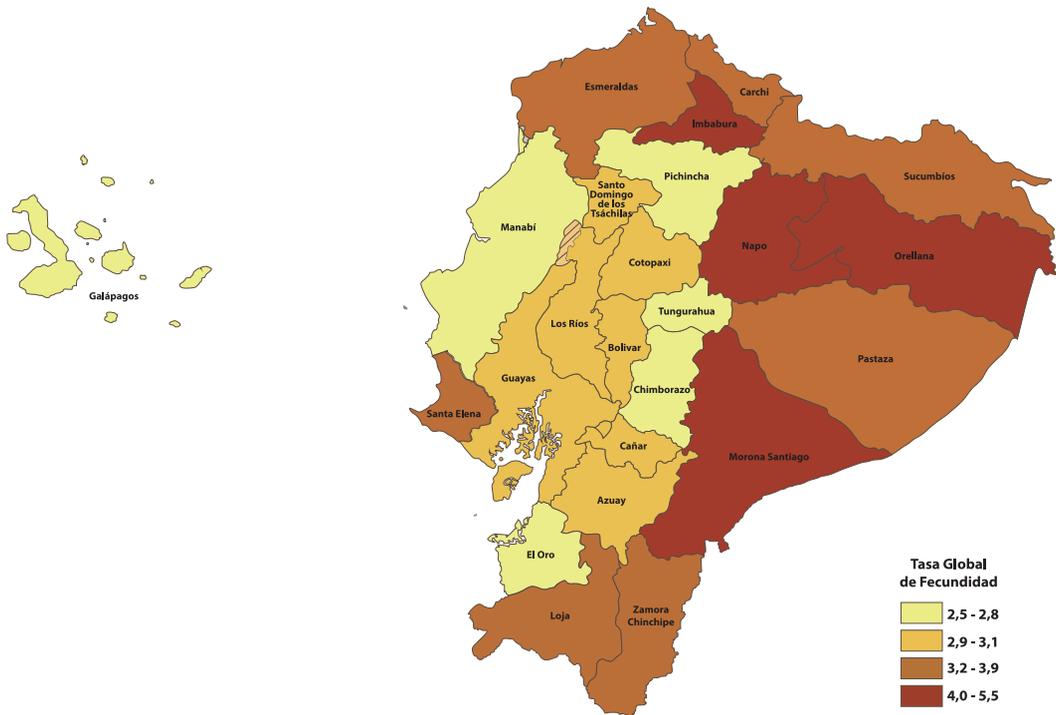


Figura 5. Distribución de la tasa global de fecundidad por provincias.

mente), que se traduce por una reducción del 27% entre las dos áreas. De acuerdo con las regiones del país, se registra una diferencia de 1.5 hijos entre la TGF más alta y la más baja, esto significa 4.2 hijos por mujer en la región amazónica, que tiene la fecundidad más alta, seguida por la costa con 3.3 hijos por mujer y la sierra con 3.1 hijos por mujer, siendo la región insular la que posee la TGF más baja con 2.7 hijos por mujer. Los niveles de instrucción de las mujeres tienen también importancia; así, en el periodo 1999-2004 se observa que mientras más alto es el nivel de instrucción, menor es la fecundidad, lo que se puede colegir de una diferencia de 3.7 hijos entre mujeres sin educación y mujeres con estudios superiores o de postgrado (5.7 versus 2.0 hijos por mujer, respectivamente); en tanto, entre las mujeres que han tenido algún año de educación primaria y las que

han cursado algún año de educación secundaria, la diferencia en la fecundidad es de más de un hijo (4.2 y 3.0 hijos, respectivamente). En este sentido, la TGF se reduce dramáticamente conforme aumenta el nivel de educación, lo que significa que, teniendo como referencia la TGF de mujeres sin instrucción, esta se reduce en un 26% en mujeres con instrucción primaria, 48% con instrucción secundaria y 66% si las mujeres poseen un nivel de instrucción superior o de postgrado. En cuanto a la influencia que tiene la etnia sobre la fecundidad, se puede anotar que existen también diferencias importantes en este aspecto. Las mujeres que se autodeclaran indígenas tienen 4.9 hijos por mujer, en comparación con las que se autodeclaran mestizas (3.1 hijos) o de algún otro grupo étnico (3.3 hijos). La población indígena tiene una TGF marcadamente más alta que aquella de la población mesti-

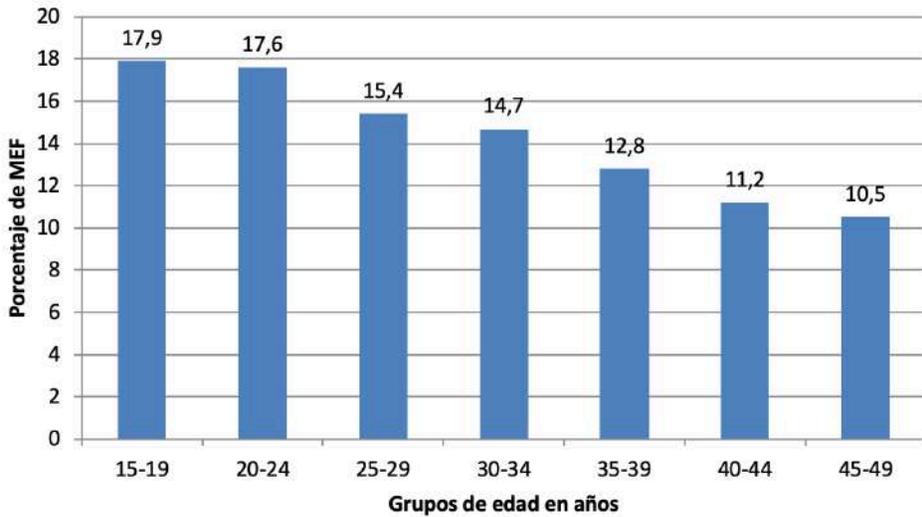


Figura 6. Distribución en porcentajes de las mujeres en edad fértil (MEF) por grupos de edad.

za o de otras etnias. Es interesante recalcar además que, según la actividad económica, existe una diferencia de alrededor de un hijo entre las mujeres que no trabajan (3.7 hijos) y las que trabajan dentro de casa (2.9 hijos) o fuera de la misma (2.8 hijos).

Sin embargo, de estas peculiaridades, es oportuno destacar lo que anotaba José Ordoñez S. en 1991,²⁴ al decir que “Las mujeres del área urbana y las de mayor nivel de instrucción presentaban entre 1964 y 1974 una fecundidad considerablemente inferior al resto, lo cual sugiere que antes de iniciarse el descenso acelerado, ya algunos segmentos de la población habían reducido su fecundidad. Son precisamente estos sectores los que desencadenaron el proceso y los principales responsables de la baja registrada hasta el segundo quinquenio de la década de los años setenta. En la segunda etapa, que coincide con la década de los ochenta, se produce también la incorporación en el descenso de las mujeres rurales y de aquellas con menores niveles de instrucción, convirtiéndose, desde entonces,

dicha población en la principal responsable de la disminución de la fecundidad a nivel nacional”. Los factores que determinan la fecundidad de nuestro país son la nupcialidad, la edad a la que tienen las mujeres su primer hijo y la edad de la primera relación sexual. Según la ENDEMAIN 2004, el 59.2% de las mujeres de 15-49 años, a nivel nacional, vive en unión conyugal, de las cuales el 37% está unido legalmente. En contraste, según la ENSANUT 2012, se observa un descenso en el porcentaje de mujeres en edad fértil casadas o unidas, registrando un 55.5%, cuatro puntos porcentuales en comparación con el porcentaje de la ENDEMAIN 2004 (figura 11).

En cuanto a la exposición al riesgo de embarazo, en la figura 12 se puede observar que las edades del primer nacimiento se mantienen muy similares, con poca variación desde 1989 hasta 2012. En contraste, las edades a las que las mujeres deciden su primera unión varían poco entre 1989 y 2004; sin embargo, para 2012 se produce el incremento de un año en la edad de la

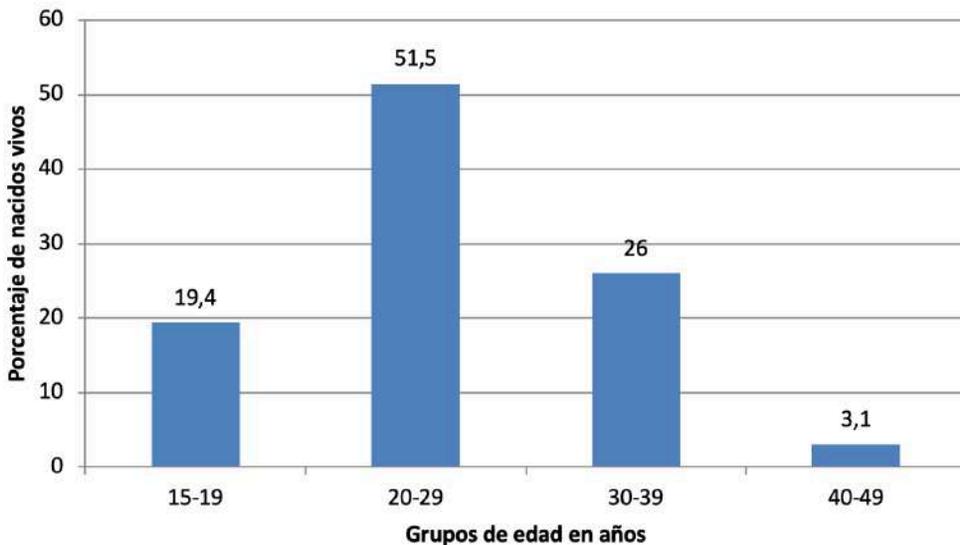


Figura 7. Porcentajes de nacidos vivos según grupos de edad de las madres.

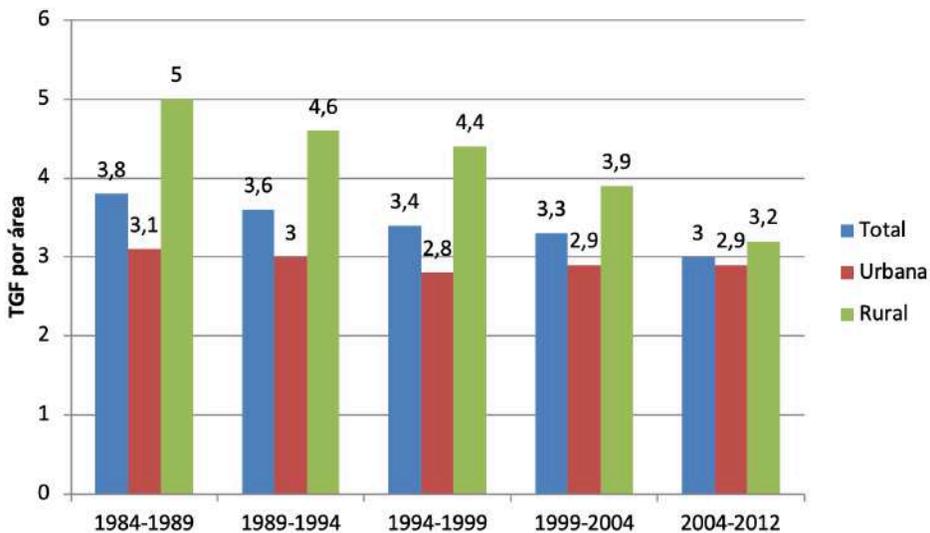


Figura 8. Evolución de la tasa global de fecundidad (TGF) por áreas urbana y rural.

primera unión, a lo que se agrega que por primera vez la edad de la primera unión es más tardía que aquella que corresponde al primer nacimiento. Por otro lado, las edades para la primera relación sexual han experimentado una reducción paulati-

na desde 1989, de 19.8 años a 18.5 años, respectivamente. Los resultados de la EN-DEMAIN 2004 señalan que las edades medianas a la primera relación sexual es 18.7 años, la primera unión 20.6 años y el primer nacimiento 21.2 años, siendo simi-

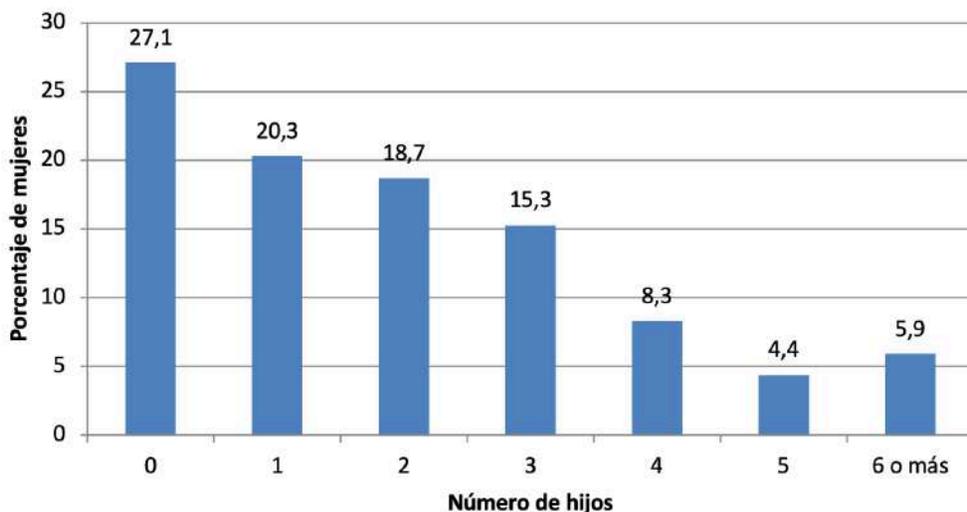


Figura 9. *Mujeres en edad fértil de 15 a 49 años según el número de hijos vivos.*

lares a las encontradas en la ENDEMAIN 1999 (figura 12). Estas edades medianas de los tres acontecimientos tienen diferencias más evidentes cuando se relacionan con el nivel de instrucción de las mujeres. Así, la edad mediana a la primera relación sexual entre las mujeres con instrucción superior es 5.6 años mayor que las mujeres que no tienen instrucción formal, 6.3 años para la primera unión marital y 6.5 años para el primer nacimiento. Es, pues, evidente que estos acontecimientos importantes que determinan la fecundidad son más tardíos en las mujeres más educadas.²⁵ La duración del periodo postparto de no susceptibilidad al embarazo, debido a amenorrea o abstinencia sexual en esta etapa, se mantiene sin mayores cambios: 8.3 meses en el periodo 1989-1994, 8.4 meses para los periodos 1994-1999 y 1999-2004, y 8.5 meses para el periodo 2004-2012.

En cuanto a las preferencias reproductivas en nuestro país, tomando como referencia la ENDEMAIN 2004, es interesante observar el comportamiento de la fecundidad

observada, deseada y no deseada, así como el deseo actual de tener hijos por parte de las mujeres en edad fértil, según diversas características seleccionadas (tabla 5), cuyos datos muestran un desfase entre la fecundidad deseada y la real, dando como resultado un alto nivel de fecundidad no deseada, lo que equivale a nacimientos no planificados o definitivamente no deseados. Esta situación es importante de ser conocida y analizada, en función de brindar soporte al derecho fundamental de los niños para nacer siendo deseados, asegurando de esta manera su futuro desarrollo integral, mediante el diseño y la ejecución de programas y acciones en materia de planificación familiar que respondan a las necesidades del país y que promuevan el respeto a dicho derecho.

Como lo expresan Nelson Oviedo y José Ordoñez (2005),²⁶ la TGF deseada, que expresa el nivel de fecundidad que teóricamente resultaría si todos los nacimientos no deseados se hubieran evitado, a nivel nacional es de 2.6 hijos por mujer y la no

deseada 0.7 hijos por mujer, similar a la registrada en la encuesta de 1999. La TGF no deseada en el área rural es un 53% más alta que la del área urbana; en la región amazónica esta tasa es cinco veces más elevada que en la región insular, y alrededor del doble con respecto a la costa y la sierra. La ENSANUT 2012 muestra valores similares, aunque menores, con una TGF deseada de 2.5 y una TGF no deseada de 0.5.²⁷ Según nivel de instrucción, la ENDEMAIN 2004 muestra que la TGF deseada tiene una diferencia de 2.7 hijos entre las mujeres sin instrucción y las que han tenido algún año de instrucción superior; la TGF no deseada muestra también una diferencia significativa de 1.1 hijos. De acuerdo con la etnia, las mujeres indígenas superan a las mestizas en alrededor de un hijo con respecto a la TGF deseada y no deseada (3.48 y 1.44 versus 2.54 y 0.59, respectivamente). No existen mayores diferencias entre la TGF no deseada de las mujeres según actividad económica. Finalmente, Oviedo y Ordoñez resaltan que, si se pudieran evitar los nacimientos

no deseados, la TGF disminuiría de 3.3 a 2.6 hijos, una reducción del 21% respecto al nivel de fecundidad real.

En la tabla 6 se muestran las tendencias entre 1999 y 2004 de las intenciones para tener o no más hijos por parte de las mujeres casadas o unidas que no estaban esterilizadas, observándose que el 52.2% no quería más hijos, cinco puntos porcentuales menos que el 57.4% que se pronunciaron de esta manera en 1994. Es interesante recalcar que, con el incremento del número de hijos vivos, aumenta también el deseo de no tener más hijos, desde un 6% entre las mujeres que no tienen hijos hasta el 91% entre las que tienen 6 o más hijos. Este deseo de no tener más hijos también es mayor en mujeres al final del periodo reproductivo (83%) que en mujeres de 15 a 19 años (19%), en el área rural (56%) que en la urbana (49%), en la región de la Amazonia (58%), en mujeres indígenas (63%) y en mujeres que trabajan dentro de casa (60%). Es interesante acotar que el 52% de las mujeres con educación superior o de posgrado

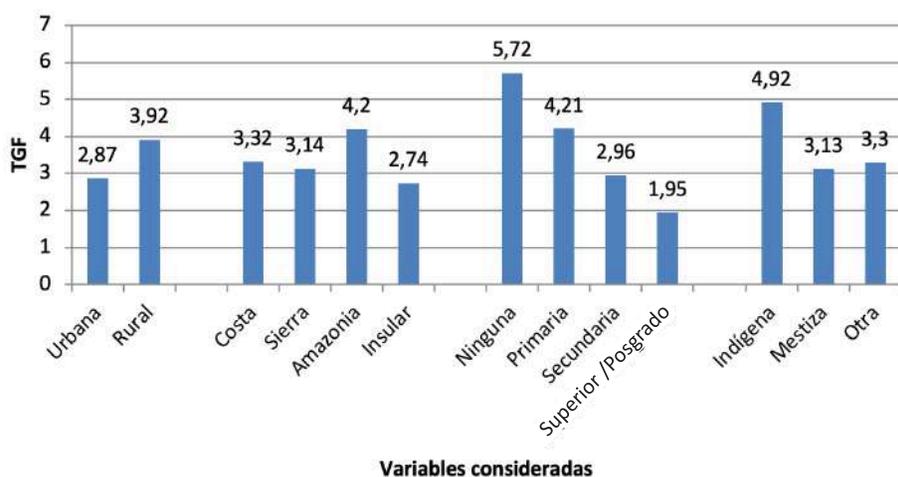


Figura 10. Tasa global de fecundidad (TGF) según sectores geográficos y socioeconómicos de la población: área, región, instrucción y etnia (periodo 1999-2004).

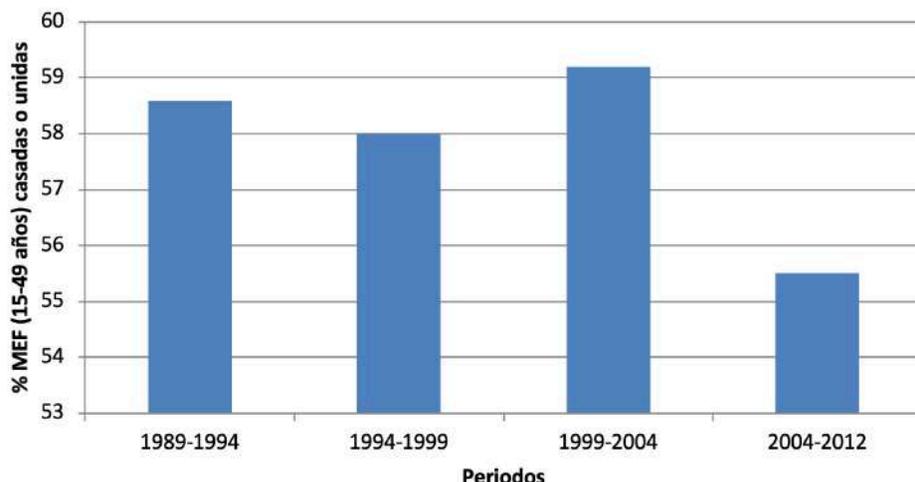


Figura 11. Porcentaje de mujeres en edad fértil (% MEF) casadas o unidas.

no quiere más hijos y que esta proporción crece a medida que disminuye el nivel educativo, para llegar al 75% entre las mujeres sin ningún nivel de instrucción (figura 13). Este hecho corrobora que a menor educación, mayor es el deseo de no tener más hijos, lo que está también estrechamente ligado con la fecundidad alcanzada por las mujeres, pues la fecundidad real es más alta que la fecundidad deseada y, de manera general, ha sido una constante en todas las ENDEMAIN la clara relación entre una mayor educación de las mujeres y un menor número de hijos, con una diferencia de 4 hijos entre las mujeres sin educación (5.7 hijos) y aquellas con estudios superiores (2.0 hijos), y una diferencia de un hijo entre las mujeres que han tenido algún año de educación primaria y las que han cursado algún año de educación secundaria (4.2 y 3.0 hijos, respectivamente).

EMBARAZO EN ADOLESCENTES EN EL ECUADOR

Los derechos reproductivos en nuestro

país, según el Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, incluyen entre otros el derecho a recibir información y tener acceso a métodos de planificación familiar que se hayan elegido libremente, que sean seguros, efectivos, económicamente asequibles y aceptables, todo esto enmarcado en una atención integral en salud sexual y salud reproductiva que “implica un abordaje de la sexualidad de manera integral, superando la mirada de los programas verticales centrados en nociones y prácticas materno infantiles, que han generado brechas de inequidad para las mujeres que han decidido no tener hijos”.²⁸ Por otro lado, como se vio anteriormente, en el Ecuador los derechos sexuales y reproductivos se ven afectados también por inequidades económicas, de género, sociales y étnicas, cuyos efectos tienen consecuencias en cuanto a diferencias en la tasa de fecundidad entre los grupos de población, desequilibrio en la fecundidad deseada y observada, embarazo en adolescentes, mortalidad materna, acceso a métodos anti-

conceptivos, incremento de infecciones de transmisión sexual y violencia de género.²⁹

Para el caso de los adolescentes, hace dieciséis años, por gestiones del Centro Latinoamericano Salud y Mujer (CELSAM) de Ecuador y su presidente Dr. Santiago Córdova Egúez, el 23 de septiembre de 2005, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador emitió el Acuerdo Ministerial 576 estableciendo el 26 de septiembre de cada año como Día de la Prevención del Embarazo en Adolescentes, siendo Ministro de Salud Pública el Dr. Wellington Sandoval Córdova.³⁰ Este acuerdo ministerial fue una pieza clave en el desarrollo de los derechos sexuales y reproductivos de los adolescentes, pues, como se puede leer en su texto, sentó las bases de las políticas públicas actuales que buscan reducir la tasa de embarazos en adolescentes. Así: “Ministerio de Salud Pública. No. 0000576. El Ministro de Salud Pública, considerando: QUE: de conformidad con lo previsto en el artículo 176, y numeral 6 del artículo 179, Capítulo

3 Título VII de la Constitución Política de la República, los Ministros de Estado representan al Presidente de la República en los asuntos propios del Ministerio a su cargo, esto en concordancia con lo dispuesto en el artículo 17 del Decreto Ejecutivo No. 2428, publicado en el Registro Oficial No. 536 de 18 de marzo del 2002, que modifica el Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva; QUE: el artículo 43 de la Constitución Política de la República dispone “...El Estado promoverá la cultura por la salud y la vida, con énfasis en la educación alimentaria y nutricional de madres y niños, y en la salud sexual y reproductiva, mediante la participación de la sociedad y la colaboración de los medios de comunicación social”; QUE: el artículo 49 de la Carta Magna dispone “Los niños y adolescentes gozarán de los derechos comunes al ser humano, además de los específicos de su edad. El Estado les asegurará y garantizará el derecho a la vida, desde su concepción; a la integridad

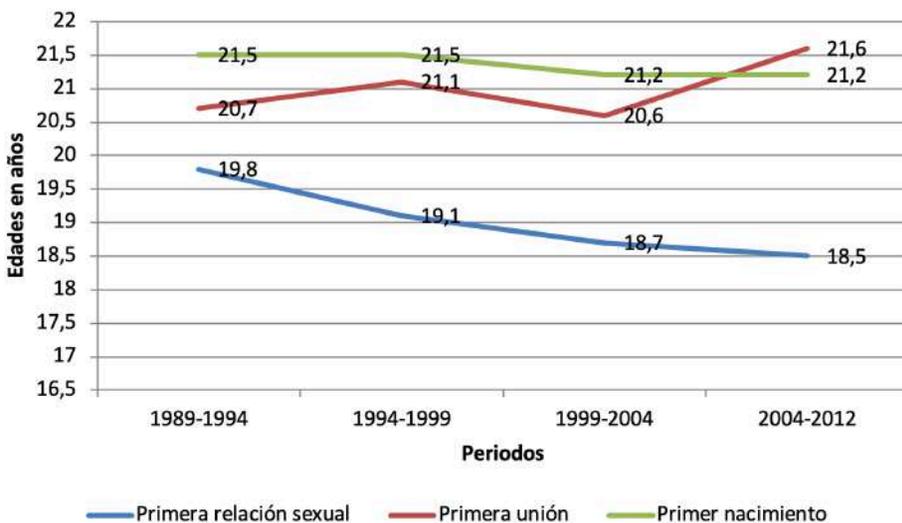


Figura 12. *Edades de primera relación sexual, primera unión y primer nacimiento.*

Tabla 5. Tasa global de fecundidad (TGF) observada, deseada y no deseada, según características seleccionadas, en el periodo de julio de 1999 a junio de 2004 (ENDEMAIN 2004).

Características seleccionadas	TGF observada	TGF deseada	TGF no deseada	n
Total	3.27	2.61	0.66	10813
Área residencia				
Urbana	2.87	2.31	0.55	5875
Rural	3.92	3.08	0.84	4938
Región				
Costa	3.32	2.73	0.59	3944
Sierra	3.14	2.46	0.68	6082
Amazonia	4.20	3.01	1.19	542
Insular	2.74	2.50	0.24	245
Nivel instrucción				
Ninguno	5.72	4.41	1.31	404
Primario	4.21	3.30	0.91	4325
Secundario	2.96	2.40	0.57	4369
Superior/Posgrado	1.95	1.74	0.21	1715
Grupo étnico				
Indígena	4.92	3.48	1.44	1043
Mestizo	3.13	2.54	0.59	8609
Otros	3.3	2.60	0.70	1161
Actividad económica				
No trabaja	3.70	2.97	0.73	5758
Trabaja fuera de casa	2.79	2.19	0.60	3515
Trabaja dentro de casa	2.94	2.30	0.64	1540

física y psíquica; a su identidad, nombre y ciudadanía; a la salud integral y nutrición; a la educación y cultura, al deporte y recreación; a la seguridad social, a tener una familia y disfrutar de la convivencia familiar y comunitaria; a la participación social, al respeto a su libertad y dignidad, y a ser consultados en los asuntos que les afecten”; QUE: en la Ley sobre la Sexualidad y el Amor se señala que se garantiza el derecho a la educación en salud sexual y reproductiva, en particular dirigida a la adolescencia; QUE: en el Código de la Niñez y Adolescencia en el artículo 27 se señala el derecho de niños y niñas y adolescentes a disfrutar del más alto nivel de salud física, mental, psicológica y

sexual, que incluye: inciso 6.- Información y educación sobre los principios básicos de prevención en materia de salud; QUE: el Estado Ecuatoriano es signatario de convenios y pactos internacionales de derechos humanos que consagran el derecho a la salud; QUE: por ser el Estado Ecuatoriano signatario de las Declaraciones, Plataforma de Acción de las Conferencias Internacionales de Población y Desarrollo, de la Cuarta Conferencia Mundial de la Mujer, en las que se establecieron lineamientos para la Protección de la Salud Sexual y Reproductiva en el contexto del desarrollo humano; QUE: el Estado Ecuatoriano realizó la declaración oficial de sus Políticas de Promoción de

Tabla 6. Deseo de tener o no más hijos, según características seleccionadas, en mujeres casadas o unidas no esterilizadas, en el periodo de julio de 1999 a junio de 2004 (distribución porcentual) (ENDEMAIN 2004).

Características seleccionadas	Quiere hijos	No quiere más hijos	Indecisa o no sabe	Total	n
Total	45.4	52.2	2.3	100.0	5379
Área residencia					
Urbana	48.6	49.4	2.0	100.0	2770
Rural	41.1	56.2	2.7	100.0	2609
Región					
Costa	50.6	47.4	2.0	100.0	1935
Sierra	41.1	56.4	2.5	100.0	3010
Amazonia	38.8	58.5	2.7	100.0	315
Insular	43.5	51.6	4.8	100.0	119
Edad					
15-19	79.7	18.8	1.5	100.0	390
20-24	68.9	29.4	1.7	100.0	1097
25-29	53.7	44.4	1.9	100.0	1277
30-39	33.5	63.1	3.4	100.0	1785
40-49	14.7	83.4	1.9	100.0	830
Actividad económica					
No trabaja	48.4	49.6	2.1	100.0	2998
Trabaja fuera de casa	43.8	53.9	2.4	100.0	1600
Trabaja dentro de casa	37.2	59.6	3.2	100.0	781
Número de hijos vivos					
0	91.4	5.8	2.8	100.0	363
1	75.5	23.0	1.5	100.0	1331
2	44.3	53.5	2.1	100.0	1641
3	27.2	69.0	3.8	100.0	912
4	15.4	82.4	2.2	100.0	479
5	8.7	88.8	2.4	100.0	273
6 y más	7.3	90.6	2.0	100.0	380

Salud y de la Política Nacional de Salud y Derechos Sexuales y Reproductivos; QUE: mediante memorando No. SPP-11-364-2005 del 13 de septiembre de 2005, la Coordinadora de Subpromoción de la Salud, solicita al Señor Subsecretario General de Salud la elaboración del presente Acuerdo Ministerial, a través de la Dirección del Proceso de Asesoría Jurídica. En ejercicio de las atribuciones concedidas por los artículos 176 y 179 de la Constitución Política de la República y el artículo 17 del Estatuto del Régimen

Jurídico Administrativo de la Función Ejecutiva. ACUERDA: Art. 1.- Establecer el 26 de septiembre de cada año, como Día de la Prevención del Embarazo en Adolescentes. Art. 2.- De la difusión y celebración de lo estipulado en el presente Acuerdo, encárguese a los Procesos de Control y Mejoramiento de la Salud Pública, Normatización, Comunicación Social, Gestión de Recursos Humanos y Desarrollo Organizacional. Art. 3.- El presente acuerdo entrará en vigor a partir de la fecha de su suscripción sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial. DADO

EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO. 23 SEP 2005. Dr. Wellington Sandoval Córdova, MINISTRO DE SALUD PÚBLICA.”

Del texto que antecede se puede destacar que el Estado debe promover la salud sexual y reproductiva, con la participación y la colaboración ineludibles de la sociedad y los medios de comunicación social; la equiparación de derechos por parte de los niños y adolescentes en relación a los derechos comunes a todo ser humano y aquellos que son específicos para su edad; el respeto a su libertad y dignidad y a ser consultados en los asuntos que les afecten; el derecho a la educación en salud sexual y reproductiva dirigida a la adolescencia; el derecho de niños y niñas y adolescentes al más alto nivel de salud física, mental, psicológica y sexual; a la protección de su salud sexual y reproductiva como parte primordial de su desarrollo; todo esto basado en la participación de nuestro país en acuer-

dos internacionales sobre esta materia y particularmente por la obligación del Estado ecuatoriano para contar con políticas que promuevan la salud y los derechos sexuales y reproductivos entre los adolescentes. Este fue y es el sentido de haber establecido el 26 de septiembre de cada año como Día de la Prevención del Embarazo en Adolescentes, cuyo cumplimiento está a cargo de las distintas entidades del Ministerio de Salud Pública.

Sin embargo, estas políticas bien intencionadas no se ven reflejadas en la realidad de nuestro país. Así, en adolescentes se verifican cifras alarmantes en varios aspectos; por ejemplo, el 67.7% no utilizó anticoncepción en su primera relación sexual pues no esperaba tener relaciones sexuales, no conocía los métodos o no pudo conseguirlos; el 7.5% de los embarazos termina en aborto; el 44.3% interrumpió sus estudios y no los retomó; dos de cada tres adolescentes sin educación, son madres o están embarazadas

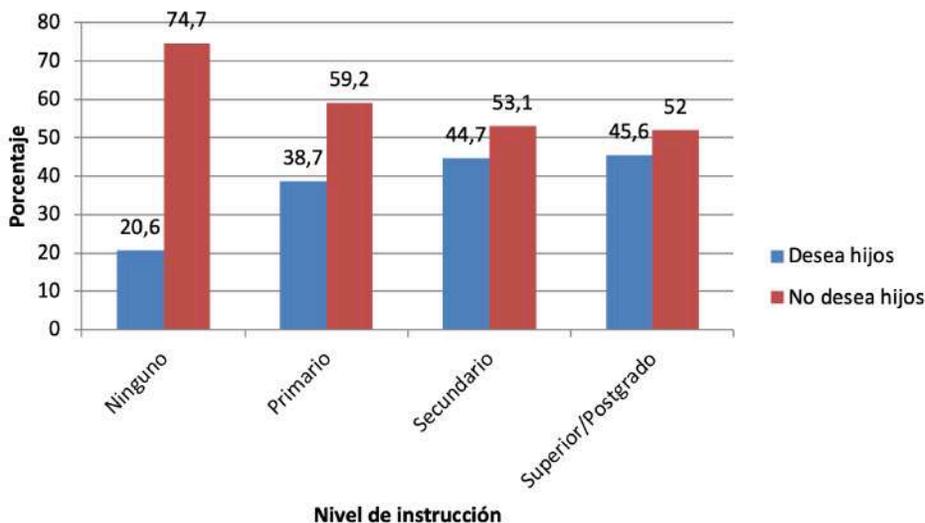


Figura 13. Deseo de tener o no más hijos según el nivel de instrucción, en mujeres casadas o unidas no esterilizadas, en el Ecuador (ENDEMAIN 2004).

por primera vez; existe un mayor riesgo en mujeres pertenecientes a los grupos de mayor pobreza y sin protección.³¹ De acuerdo con los datos de la ENSANUT 2012, el 39.2% de las mujeres de 15 a 19 años reporta haber tenido experiencia sexual; el 7.5% tuvo su primera relación sexual antes de los 15 años y el 30.1% antes de los 18 años; el 89.9% de adolescentes menores de 15 años tuvo su primera relación sexual con personas mayores que ellas, el 9.1% fue con una persona mayor de 24 años; el 18.3% de las mujeres de 15 a 19 años reporta haber tenido ya un hijo, cifra que ha aumentado en cinco puntos porcentuales (13.3%) desde la ENDEMAIN 2004.

El Informe del Estado Mundial de Población de 2013 reporta que “los esfuerzos y los recursos para prevenir el embarazo en adolescentes, suelen centrarse al grupo de 15 a 19 años. Sin embargo, las niñas más vulnerables que enfrentan mayor riesgo de complicaciones y muerte debido al embarazo y el parto, son de 14 años o menos”.³² El aspecto más dramático y doloroso es el que describe el estudio “Vidas Robadas II: Una respuesta incompleta del Estado al embarazo infantil, no es respuesta” de la Fundación Desafío,³³ al destacar que en los últimos 10 años se ha registrado un aumento del 74 por ciento en embarazos infantiles; en promedio alrededor de 2.000 niñas, entre 10 y 14 años, se embarazan cada año; solo en 2016, 2.960 niñas han acudido a los servicios de salud debido a su embarazo y complicaciones, de estas, 1.700 parieron. Por otro lado, entre 2009 y 2016, en Ecuador 17.448 niñas menores de 14 años parieron, la mayoría víctimas de violación, pero no registradas como tal, según el estudio “Niñas invisibles de Ecuador”, rea-

lizado por el colectivo Wambra.³⁴ Según datos de la Fiscalía General del Estado, en el año 2013 se presentaron 961 denuncias de violación contra niñas menores de 14 años.³⁵ En estos estudios se han analizado las acciones estatales en los servicios públicos de tercer nivel del Sistema de Salud y se demuestra que, aunque los médicos atienden complicaciones y salvan las vidas de las niñas con embarazos forzados que son producto de violación o no, “hay una vulneración total y absoluta de sus derechos”, a pesar de que el Estado ecuatoriano tiene un sinnúmero de leyes y marcos jurídicos para considerar y aplicar.

Esta realidad muestra que no ha habido una efectiva aplicación de los derechos de los adolescentes a la privacidad y confidencialidad, a ser escuchados y tomados en cuenta, a no ser discriminados, a recibir información veraz y oportuna, a acudir a la consulta solo o acompañado y a decidir solo o acompañado. Los programas implementados por el Estado no han sido del todo efectivos, mostrando de manera clara la interrupción de un trabajo razonablemente adecuado de la Estrategia Nacional Intersectorial de Planificación Familiar y Prevención del Embarazo en Adolescentes (ENIPLA) (2011-2014)³⁶ y el fracaso del Proyecto Plan Nacional de Fortalecimiento de la Familia (2015),³⁷ cuya retórica destacaba la misión de “disminuir la incidencia del embarazo adolescente en el Ecuador a través de la movilización de la sociedad mediante estrategias, programas y actividades multisectoriales para recuperar el rol protagónico de la familia y contribuir al desarrollo de todas las dimensiones del ser humano en la vida

de los y las adolescentes”, declaración profundamente alejada de la realidad del embarazo en adolescentes en Ecuador.

En efecto, en la evaluación al Plan Nacional del Buen Vivir 2013-2017 se evidenció un aumento en la tasa de niños nacidos vivos de madres adolescentes, de entre 15 y 19 años (figura 14), incremento relacionado con la implementación del Plan Familia en el año 2014, que reemplazó a la ENIPLA, cuya ejecución entre 2011 y 2014 se caracterizó por una reducción de doce puntos en la tasa de nacimientos vivos por 1.000 mujeres adolescentes de 15 a 19 años (de 83.97 a 71.86); en tanto, desde dicho año 2014, en razón de “un enfoque de prevención más ideologizado y basado en criterios religiosos”, el Plan Familia determinó un nuevo incremento de ocho puntos en la tasa de nacimientos vivos por 1.000 mujeres adolescentes de 15 a 19 años (de 71.86 a 80.31), lo que contrasta con los valores de esta tasa en América Latina y El Caribe que

llega a 66.5 nacimientos por cada 1.000 mujeres adolescentes de 15 a 19 años.³⁸ Esto se refleja en que en el 2017 el 35% de mujeres que dieron a luz en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora de Quito corresponde a adolescentes. El 24 de mayo de 2017 se emitió el decreto presidencial número 4 que suprimió el Plan Familia y un año más tarde, el 11 de mayo de 2018, se aprobó la implementación de una nueva política intersectorial de prevención del embarazo en adolescentes 2017-2021, en reemplazo del Plan Familia, cuya meta para este año 2021 es reducir en casi 17 puntos la tasa específica de nacidos vivos en adolescentes, desde 80.31 a 63.5 por 1.000, y que contemplaría como componente nuevo la reducción de la violencia sexual. En lo esencial, esta nueva política tiene como objetivo contribuir a que los adolescentes accedan de manera universal a información, educación y servicios de salud sexual y reproductiva, para la toma de decisiones libres, responsables y sin coerción sobre su sexualidad. Se reconoce también su actividad sexual y se facilitarían el acceso a los

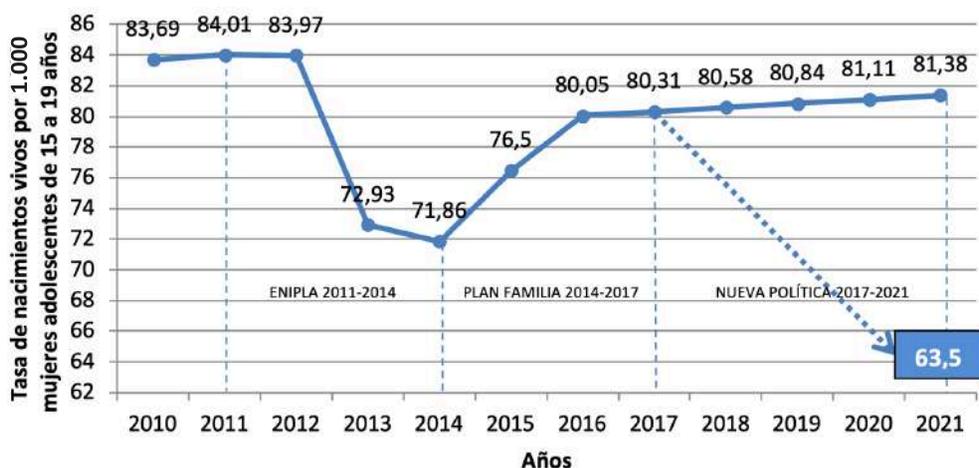


Figura 14. Tasa de niños nacidos vivos de madres adolescentes de 15 a 19 años.

anticonceptivos; además, se educaría a los jóvenes para que tracen un plan de vida.

ACCESO A LA ANTICONCEPCIÓN EN ECUADOR

La utilización de métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil de 15 a 49 años, casadas o unidas ha experimentado un incremento en el Ecuador (figura 15). En efecto, el uso de anticonceptivos constituye un determinante importante de la fecundidad, pues permite contrarrestar eficazmente el riesgo reproductivo de las mujeres en edad fértil. Además, como lo anotaba José Ordoñez Sotomayor, del Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR),³⁹ “el uso de métodos anticonceptivos en el marco de los programas de planificación familiar, se constituye en un componente fundamental de los niveles de adopción de los servicios para el cuidado de la salud reproductiva, en el sentido de que la posposición, espaciamiento o limitación de

los embarazos, de acuerdo con las características sociodemográficas de las mujeres, influyen significativamente en la salud materna, como en la supervivencia infantil”.

El uso de anticonceptivos ha determinado la evolución de la fecundidad en nuestro país en las últimas cuatro décadas. Según la ENSANUT 2012, el 80.1% de las mujeres ecuatorianas casadas o unidas utiliza un método anticonceptivo, restando apenas una quinta parte (19.9%) que no utiliza método anticonceptivo alguno para regular su fecundidad. La prevalencia de uso de métodos anticonceptivos era de 33.6% en la ENF 1979, valor que si se lo compara con el 80.1% de la ENSANUT 2012 determinaría un incremento del 138%, esto significa algo más que se ha duplicado su uso. De este total de 80.1% de uso de métodos anticonceptivos, el 71.7% corresponde a métodos modernos y un 8.4% a métodos tradicionales de menor eficacia, como son el ritmo, retiro y amenorrea de la lactancia. En este sentido, se observa una tendencia

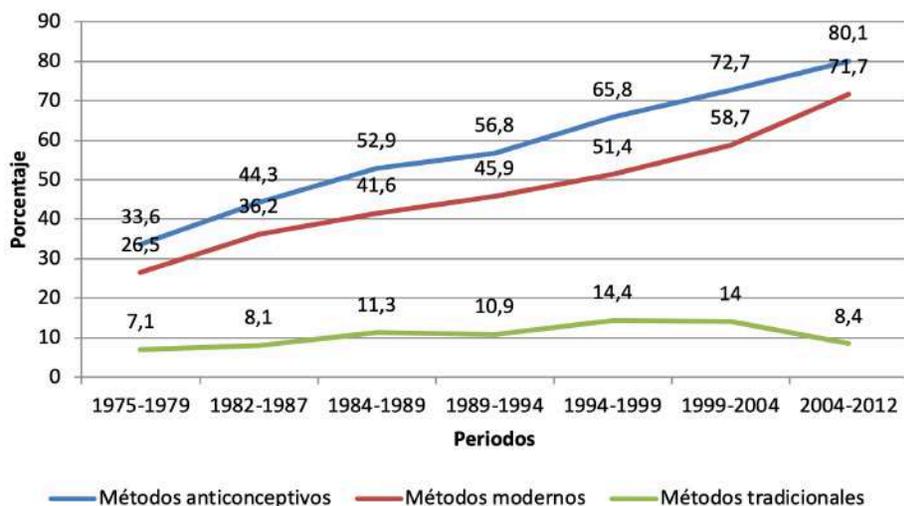


Figura 15. Evolución del uso de métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil de 15 a 49 años, casadas o unidas.

positiva en los métodos anticonceptivos en general, así como en los métodos modernos, en contraste con los métodos tradicionales que tienden a disminuir en su uso de manera sostenida desde 1999 hasta la actualidad.

Según la ENSANUT 2012, la esterilización femenina continúa ocupando el primer lugar en preferencia de uso con el 32.3%, igual que en la ENDEMAIN 2004 en la que registraba un 24.2%. El segundo lugar corresponde a la píldora (11.2%), aunque experimenta una reducción de más de dos puntos porcentuales en comparación con la anterior encuesta (13.3%), posiblemente por el mayor riesgo de embarazos relacionados con el olvido en la toma oral. En el tercer lugar se observan los anticonceptivos inyectables y los implantes (10.8% y 5.7%, respectivamente), que muestran un incremento de aproximadamente cinco puntos porcentuales en los dos métodos, en relación con la ENDEMAIN 2004 (5.9% y 0.4%, respectivamente), posiblemente en relación a la mayor seguridad anticoncepti-

va, al tratarse de métodos de largo plazo que no requieren de la atención diaria como en la toma de anticonceptivos orales, así como por ofrecer mayores niveles de confidencialidad en su uso. Llama la atención la regresión en el uso de dispositivos intrauterinos (DIU) desde 10.1% en la ENDEMAIN 2004 a 5.1% en la ENSANUT 2012, lo que expresaría un amplio campo para educar y motivar a la mujer actual en cuanto al uso de DIU como alternativa moderna de anticoncepción de largo plazo. El uso del preservativo masculino mantiene niveles similares entre ambas encuestas, con un ligero incremento de 1.2%. Los métodos del ritmo y del retiro o coito interrumpido registran una reducción en su uso (figura 16).

IMPACTO DE LA ANTICONCEPCIÓN EN LA SOCIEDAD ACTUAL, A MODO DE COROLARIO

Para determinar el impacto que la anticoncepción ha tenido en la sociedad actual,

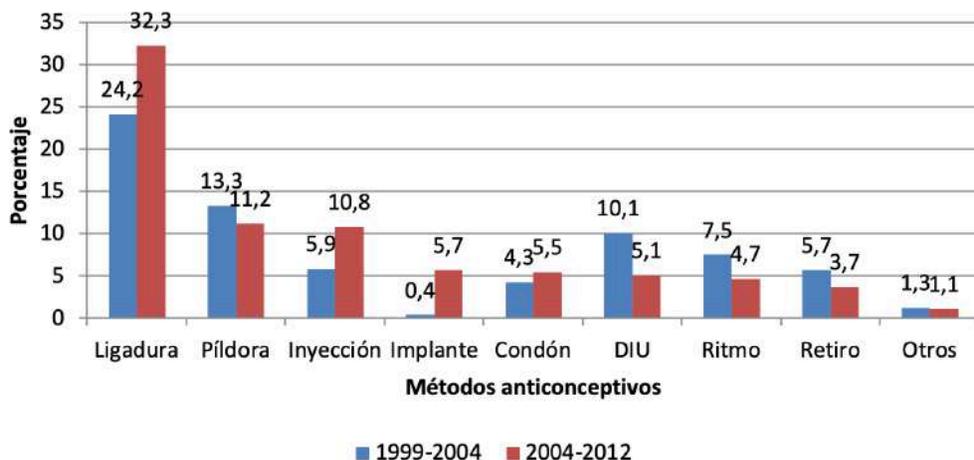


Figura 16. Principales métodos anticonceptivos utilizados por mujeres en edad fértil de 15 a 49 años, casadas o unidas.

cabe en primer lugar una reflexión respecto de cómo ha cambiado la sociedad actual con el uso médico de la anticoncepción en diversos campos. Por ejemplo, en palabras de Egon Diczfalusy,⁴⁰ “la invención de los anticonceptivos fue (...) tan fundamental como lo fue la invención de la rueda; desencadenó otras revoluciones poderosas (por ejemplo, en salud reproductiva y equidad de género) y contribuyó a una conmoción demográfica”. En cuanto a salud reproductiva, basta comentar que en los países desarrollados se está configurando ya una clara relación inversa entre la prevalencia del aborto y el uso de anticonceptivos modernos, mostrando que conforme el número de abortos cae, el uso de anticonceptivos hormonales orales ha aumentado.⁴¹ Sobre la equidad de género, otro tanto, pues es indiscutible el papel “liberador” que han cumplido los anticonceptivos hormonales orales, al coadyuvar en un cambio evidenciado en todos los ámbitos en los que la mujer ha incursionado hasta hoy.⁴² En este sentido, la anticoncepción ha hecho realidad la visión propuesta por Sigmund Freud a finales del siglo diecinueve, quien escribió que: “En teoría, podría ser uno de los más grandes triunfos de la Humanidad, si el acto responsable de la procreación pudiera ser elevado a nivel de una conducta voluntaria e intencional para separarlo de la necesidad de satisfacer un impulso natural”.⁴³ “¿Un soñador ingenuo?”, preguntaba Egon Diczfalusy, y contestaba que “hoy, ya no”.⁴⁴ Efectivamente, esta aspiración es una verdad que ha cambiado el mundo, pues la anticoncepción ha permitido separar la función reproductiva de la función sexual.

Por otro lado, el impacto que ha tenido la anticoncepción hormonal, particularmente la píldora, en la evolución de la sociedad en estas últimas seis décadas, debe ser analiza-

do en el entorno de los cambios demográficos que ha experimentado la Humanidad a lo largo de los siglos. Cuando en el año 14 AD el Emperador Augusto del Imperio Romano murió, la población mundial era de alrededor de 250 millones de personas. Hubo un estancamiento del crecimiento durante los siguientes mil años, pero la población empezó a crecer en el segundo milenio. En el año 1500, la población mundial excedió de 400 millones y en el año 1750 sobrepasó los 700 millones de personas. Cuando la Humanidad entró en el siglo XX, la población mundial era casi de 1700 millones de personas; de estos, 65 millones vivían en América Latina.⁴⁵⁻⁴⁷ Después sobrevino el crecimiento acelerado, casi de manera explosiva; la población mundial llegó a 3.000 millones en el año 1960, causando ansiedad, sino pánico, a nivel de todo el planeta, y la ONU proyectó que la población mundial iba a exceder de los 6.000 millones de personas antes del fin del siglo, lo cual se hizo realidad.⁴⁸ En el año 2000 la población de Europa excedió los 700 millones y la de América Latina los 500 millones. También la población de Ecuador se triplicó entre los años 1960 y 2000. Como consecuencia política, se causó una gran presión sobre los gobiernos de los países en desarrollo para frenar el crecimiento de la población, estableciendo programas de planificación familiar, y en la mitad de los años 90 más del 90% de los países en desarrollo apoyaron la planificación familiar, aunque muchos de estos lo hicieron por razones como derechos humanos, salud reproductiva e igualdad de género, más que por consideraciones demográficas.

Actualmente, en un mundo con una prevalencia anticonceptiva de 62%, donde 650 millones de parejas utilizan anticonceptivos,⁴⁹ la anticoncepción tiene un impacto

mucho más grande sobre la fertilidad que otros factores como el patrón del matrimonio, actividad sexual fuera del matrimonio, durante la lactancia y la práctica del aborto.⁵⁰ Sin embargo, como ya se mencionó antes, en lo que también coincide Egon Diczfalusy, “la anticoncepción es solamente *el medio* y no *la razón*; las razones son mucho más complejas y reflejan un cambio fundamental en la sociedad, quizás el más grande de la Historia”.⁵¹ Hay algo más que es intrínseco a los seres humanos y que va más allá de la anticoncepción, propio de la evolución biológica. Carl Djerassi lo esquematizó: “no me lamento de que la píldora haya contribuido a la revolución sexual de nuestro tiempo, y acaso la haya apresurado, pues la mayoría de los cambios de costumbres sexuales habría ocurrido de todos modos”. Otros factores han facilitado el proceso, junto con la anticoncepción, como el aumento de la autonomía femenina, un gran incremento en la educación femenina, aumento en la participación femenina en la fuerza laboral, aumento en la inestabilidad en las uniones y algunos cambios ideológicos en la percepción de los nuevos roles de la mujer en la sociedad y la familia.⁵² Y también han contribuido la globalización de la política, economía y cultura, las nuevas tecnologías de la información y la revolución en la ingeniería genética, como grandes poderes de transformación.⁵³ Estos cambios rápidos y el incremento inalcanzable de la información científica han provocado que los sistemas de valores de sociedades basadas en diferentes tradiciones históricas, identidades locales y dogmas religiosos estén cada vez más en conflicto con las nuevas realidades.

Desde aquí, ¿a dónde vamos? Entre los años 2000 a 2050 la población global se ha proyectado que crecerá un 59.8%, para llegar a unos 9.7 mil millones de personas. Virtual-

mente, este aumento se producirá en países menos desarrollados. Se espera que, en el año 2050, la población de América Latina llegue a unos 768 millones y será más grande que la población de Europa, la cual decrecerá unos 96 millones de personas. La población de Ecuador está proyectada que aumentará a 18.7 millones.⁵⁴ De hecho, el periodo de 100 años, entre 1950 y 2050, será testigo de cambios mayores a nivel geopolítico. En el año 1950 la población europea era de dos a tres veces mayor que la población de América Latina y África. En el año 2050 la población de África podría ser tres veces más que la de Europa. Solamente pocos han logrado darse cuenta de las posibles implicaciones que pueden traer estos cambios; implicaciones que ya son evidentes en los altos niveles de migración desde los países más pobres hacia los más ricos. Entre las complejas causas de tales cambios demográficos, la disminución en las tasas de fecundidad tiene una importancia particular. Si la tasa de fecundidad se ha mantenido por debajo del nivel de reemplazo, es decir alrededor de 2.1 niños por mujer, se esperaba finalmente un descenso en la población. Entre 1965 y 1995 -es decir en un periodo de solo 30 años- el mundo experimentó una dramática disminución en la fertilidad desde casi 5 a menos de 3 niños por mujer; en Ecuador se registró una reducción desde casi 7 niños por mujer a 3, mientras que en Europa pasó a 1.4, obviamente, muy por debajo del nivel de reemplazo. En América Latina, en este sentido, la población continúa aumentando a pesar de la baja sostenida de la fecundidad, lo que se explica por los niveles de fecundidad registrados en el pasado y que han cambiado la estructura por edades de la población. Esta estructura por edades de la población tiene un marcado potencial de crecimiento que mantendría la tendencia del aumento de la población, aunque se haya alcan-

zado el nivel de reemplazo de la fecundidad, cuya causa estaría en la elevada población en las edades reproductivas.⁵⁵

La ONU proyecta⁵⁶ que entre 2000 y 2050 la fertilidad total por mujer al nivel mundial disminuirá desde 2.7 a 2.0 y en Ecuador desde 2.8 a 1.8. Hoy en día, los niveles de fertilidad están muy por debajo del nivel de reemplazo en los países europeos y las proyecciones sugieren que así van a quedar durante los siguientes 50 años. Entonces se espera que la población europea se reduzca de 728 a 632 millones de personas. La mayor parte de la humanidad va a seguir pronto esta tendencia. En 1955 solo el 0.1% de la población mundial estaba por debajo del nivel de reemplazo, actualmente se encuentra el 67%.⁵⁷ En estas circunstancias, se puede concluir que nunca en la Historia la tasa de natalidad había disminuido tanto, tan rápido y por tanto tiempo en todo el mundo. Las implicaciones que esto tiene aún no han sido determinadas. Sean cuales sean dichas implicaciones, solamente resta dar respuesta a la gran pregunta de Egon Diczfalusy: “¿Por qué estamos luchando?” La respuesta puede estar en estas tres palabras: dignidad, ciencia y caridad, pues los médicos son los guardianes de la dignidad de las pacientes, a través de brindar la ciencia más moderna y la caridad infinita para combatir la enfermedad y aliviar el sufrimiento. La respuesta se basaría entonces en luchar por cumplir el sueño de Diczfalusy: “Un nuevo mundo cargado de los nueve pilares de la dignidad humana: un nuevo mundo en el cual todos los seres humanos tengan suficiente comida, agua potable, hogar, higiene, servicios de salud, un medio ambiente sano, educación, trabajo y seguridad personal. (...) Hoy tenemos todas las posibilidades para reducir en forma importante el sufrimiento humano, dar servicios de salud para todos,

eliminar muchas y diversas enfermedades y erradicar la pobreza y el hambre. Puede suceder, si permitimos que suceda...”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asamblea General de las Naciones Unidas. Declaración Universal de Derechos Humanos, París, 10 de diciembre de 1948.
2. Proclamation of Teheran, Final Act of the International Conference on Human Rights, Teheran, 22 April to 13 May 1968.
3. Carrillo Flores A. Las conferencias de población de Bucarest y México. El Plan de Acción Mundial de 1974. *Comercio Exterior* 1974; 34(7):605-611.
4. Watts G. Profile: Marge Berer: Battling for women's reproductive rights. *Lancet* 2013; 381:444.
5. Naciones Unidas. Report of the International Conference on Population, Mexico, 1984. New York, 1984. En: Rosa Conde. México, 1984. Hacia un nuevo consenso demográfico. *Revista Española de Investigaciones Sociológicas* 1984; 27:187-199.
6. Conferencia Mundial de Derechos Humanos. Viena, 25 de junio de 1993.
7. Conferencia Internacional sobre Población y Desarrollo (CIPD), Organización de las Naciones Unidas. El Cairo, 1994.
8. IV Conferencia Mundial de la Mujer. Declaración de Beijing. Plataforma de Acción. Beijing, 1995.
9. Asociación Mundial para la Salud Sexual. Declaración Universal de los Derechos Sexuales. Hong Kong, 1999.
10. Milsom I. *Contraception and Family Planning. European Practice in Gynaecology and Obstetrics*. Elsevier, 2006.
11. Organización de las Naciones Unidas. Asamblea General. Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible.
12. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

- Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021*. Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública, marzo, 2017. Quito, Ecuador.
13. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Política de la OPS en materia de igualdad de género*. 4616th ed., 2005.
 14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Experiencia en la atención a la violencia sexual en unidades del Ministerio de Salud Pública*. Quito; 2011.
 15. CEPAL, América Latina y El Caribe. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. *Observatorio Demográfico* 2010; 5:11-18.
 16. Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) – División de Población de la CEPAL, estimaciones y proyecciones de población, revisión 2007.
 17. CEPAL, América Latina y El Caribe. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. *Observatorio Demográfico* 2010; 5:11-18.
 18. Diczfalusy E. Anticoncepción y sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2003; 22(1):3-9.
 19. CEPAR. *Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN) 2004, Ecuador. Informe Preliminar*. Quito: CEPAR, 2005.
 20. Ministerio de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT 2012. Demografía, salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva*. www.ecuadorencifras.gob.ec.
 21. Ojeda G. La fecundidad en Colombia. *Revista Profamilia* 1998; 16(31):12-18.
 22. Bertrand JT, Magnani RJ, Rutenberg N. Proyecto Measure Evaluation, 1994. <http://www.ccp.ucr.ac.cr/cursoweb/32111as.htm>.
 23. CEPAL, América Latina y El Caribe. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. *Observatorio Demográfico* 2010; 5:11-18.
 24. Ordóñez J. *Niveles, tendencias y diferencias de la fecundidad en el Ecuador*. Quito: CEPAR, 1991.
 25. CEPAR. *Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN) 2004, Ecuador. Informe Preliminar*. Quito: CEPAR, 2005.
 26. Oviedo NG, Ordóñez J. Fecundidad y preferencias reproductivas en Ecuador. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(2):60-68.
 27. Ministerio de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT 2012. Demografía, salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva*. www.ecuadorencifras.gob.ec.
 28. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021*. Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública, marzo, 2017. Quito, Ecuador.
 29. Ministerio de Coordinación de Desarrollo Social. *Estrategia Nacional Intersectorial de Articulación para la Promoción de los Derechos Sexuales y Reproductivos*, 2014.
 30. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Acuerdo Ministerial 576, 26 de septiembre Día de la Prevención del Embarazo en Adolescentes, 23 de septiembre de 2005.
 31. INEC, MSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2012. Demografía, salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva*.
 32. UNFPA. Estado mundial de la población 2013. [Online]. 2013 [cited 2016 octubre 22]. Available from: <https://iecah.org/index/2435-informe-unfpa-estado-de-la-pobla>

- cion-mundial-2013.
33. Fundación Desafío. Vidas Robadas II: Una respuesta incompleta del Estado al embarazo infantil, no es respuesta. <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/estudio-muestra-c-mo-el-estado-ecuatoriano-vulnera-los-derechos-de-las-ni-as-embarazadas-92181>.
 34. Wambra. Las niñas invisibles de Ecuador. <https://wambra.ec/las-ninas-invisibles-ecuador/>.
 35. Mujeres RNd. Informe de la Coalición de Mujeres. [Online].; 2014 [cited 2016 octubre 22]. Available from: www.rednacionaldemujeres.org/index.php/publicaciones/coalicion-1325.
 36. Social MCdD. *Proyecto Estrategia Nacional Intersectorial de Planificación Familiar y Prevención del Embarazo en Adolescentes ENIPLA*. Quito - Ecuador: Ministerio Coordinador de Desarrollo Social; 2011. Report No.: CUP: 30380000.0000.372518.
 37. Presidencia de la República del Ecuador CGdPyGE. *Proyecto Plan Nacional de Fortalecimiento de la Familia*. Quito-Ecuador: Presidencia de la República del Ecuador, Coordinación General de Planificación y Gestión Estratégica, 2015. Report No.: CUP 30200000.0000.380025.
 38. García A, Rosero M. Nuevo plan contra embarazo adolescente. *El Comercio*, lunes 4 de junio de 2018, página 9.
 39. Ordoñez J. La transición de la fecundidad en el Ecuador. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2010; 1(28):15-21.
 40. Diczfalusy E. Crecimiento poblacional: ¿demasiado, muy poco, o ambos? *Boletín Médico de IPPF* 2002; 36(1):1-2.
 41. Benagiano G, Pera A (ed). Decreasing abortion: the potential and the constraints. En: Rabe T, Runnebaum B. *Fertility Control: Update and Trends*. Berlin: Springer, 1999:15-27.
 42. Diczfalusy E. *The contraceptive revolution. An era of scientific and social development*. Casterton Hall: Parthenon, 1997.
 43. Freud S. Sexualität in der Ätiologie der Neurosen. *Wien Klin Rundsch* 1898, 2. En: Diczfalusy E. Crecimiento poblacional: ¿demasiado, muy poco, o ambos? *Boletín Médico de IPPF* 2002; 36(1):1-2.
 44. Diczfalusy E. Crecimiento poblacional: ¿demasiado, muy poco, o ambos? *Boletín Médico de IPPF* 2002; 36(1):1-2.
 45. Durand JD. Historical estimates of world population: An evaluation. *Pop Dev Rev* 1977; 3:253-296.
 46. Biraben JN. Essai sur l'évolution du nombre des hommes. *Population* 1979; 34:13-24.
 47. Johnson SP. *Population and the United Nations. Challenge and Response*. Cambridge: Cambridge University Press, 1987.
 48. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Prospects: The 2000 Revision. ST/ESA/SER.A/204 Sales No. E.01. XIII.12*. New York: United Nations, 2001.
 49. United Nations Department of Public Information. *World Contraceptive Use 2001. DEV/2392 POP/829*. New York: United Nations, 2002.
 50. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *Levels and Trends of Contraceptive Use as Assessed in 1998. ESA/P/WP.155*. New York: United Nations, 1999.
 51. Diczfalusy E. Anticoncepción y sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2003; 1(22):3-9.
 52. Lesthaeghe R, Willems P. Is low fertility a temporary phenomenon in the European Union? *Popul Dev Rev* 1999; 25:211-228.
 53. Jain AK, Keupp H, Höfer R, Kraus W. Facing another modernity: Individualiza-

- tion and post-traditional ligatures. *Eur Rev* 2002; 10:131-157.
54. United Nations. *World Population Prospects: The 2002 Revision*. New York: United Nations, 2003.
55. CEPAL, América Latina y El Caribe. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. *Observatorio Demográfico* 2010; 5:11-18.
56. United Nations. *World Population Prospects: The 2002 Revision*. New York: United Nations, 2003.
57. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Prospects: The 2000 Revision. ST/ESA/SER.A/204 Sales No. E.01.XIII.12*. New York: United Nations, 2001.

Mortalidad materna en América Latina

Andrés Calle Miñaca, Marcia Mendoza Vélez

3

INTRODUCCIÓN

La mortalidad materna constituye un problema de salud pública, que se identifica con mayor prevalencia en países de condiciones sociales disminuidas y que, por su importancia en la categorización sanitaria, constituye un claro indicador del desarrollo de un país. Desde hace más de cinco décadas, la disminución de la mortalidad materna ha sido un objetivo planteado por múltiples países como un cumplimiento del objetivo social del gobierno de turno. Sin embargo, sus niveles numéricos todavía se consideran inaceptables y revelan que las políticas sanitarias, clásicamente dirigidas por responsables políticos, no han sido efectivas y/o no han contribuido al propósito social de brindar atención sanitaria con recursos adecuadamente invertidos, en beneficio de la población que acude a solicitar atención, pues las unidades sanitarias son básicamente construcciones, a veces muy lujosas, pero sin los recursos necesarios para dotar de personal sanitario adecuado, así como calidad en los servicios, los que están directamente relacionados con los profesionales calificados y, lógicamente, con la provisión de equipamiento e insumos requeridos para garantizar una operatividad al máximo posible.

Desde hace varios años se manifiesta por parte de los organismos sanitarios respectivos, que la mortalidad materna presenta cifras inaceptablemente elevadas. Se co-

noce que cada día fallecen a nivel global 830 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto. Así, en el año 2015 se estimaron en 303.000 fallecimientos de mujeres durante el embarazo y el parto o después de ellos. Pero, como era de esperarse, la gran mayoría de dichos fallecimientos se produce en países de bajos ingresos y la mayor parte de ellos pudo haberse evitado.¹ En la Asamblea General de las Naciones Unidas efectuada en el año 2015 en la ciudad de Nueva York, Ban Ki-moon, Secretario General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), presentó la Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, el Niño y el Adolescente 2016-2030. Esta estrategia constituye el camino a seguir posterior al 2015 y se basa en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre cuyas metas se considera terminar con todas las muertes evitables de mujeres, niños y adolescentes, además de crear un entorno en el que estos grupos de población no solo sobrevivan, sino que además se desarrollen y vean transformarse sus entornos, su salud y su bienestar.

La estrategia, en que debe comprometerse el mundo para evitar la muerte materna prevenible, se basa en los siguientes puntos:

- Solucionar las desigualdades en la calidad de los servicios de atención de la salud reproductiva, materna y neonatal y en el acceso a ellos.
- Conseguir una cobertura sanitaria universal para una atención integral a la

salud reproductiva, materna y neonatal.

- Abarcar todas las causas de mortalidad materna, de morbilidad reproductiva y materna y de discapacidades conexas.
- Reforzamiento de los sistemas de salud que permitan recopilar datos de alta calidad, a fin de que respondan a las necesidades y prioridades de las mujeres y niñas.
- Garantizar la rendición de cuentas con el fin de mejorar la calidad de la atención y la equidad.²

Estos objetivos trazados son indudablemente una meta ambiciosa en el campo de la equidad y la distribución de recursos, buscando que la salud y la educación sean objetivos primordiales concretos y reales en el desarrollo de nuestros países. Es deseable que estas buenas intenciones sucedan y se puedan cumplir, pues en esos casos la mortalidad materna en el mundo y, por tanto, en nuestra América Latina, seguramente será notablemente inferior a la realidad actual.

LA REALIDAD EN AMÉRICA LATINA

Si bien América Latina tiene cifras altas de mortalidad materna, no es menos cierto que las mismas son menores que otras regiones del mundo; sin embargo, los problemas estructurales sanitarios son tan heterogéneos, que incluso hacen que sus cifras varíen de un año a otro, ya sea positiva o negativamente; fenómeno que seguramente se produce debido a la falta de estándares permanentes en las políticas de salud pública, pues es clásicamente conocido que dependen de factores externos a la salud, como es la oportuna provisión de recursos profesionales, fármacos, equipos e insumos para garantizar

una atención homogénea y siempre en crecimiento para el beneficio de la salud en general.

El análisis de la mortalidad materna en cada país es un proceso complejo, pues las cifras incluso son diferentes en instituciones del mismo país y, si bien los fallecimientos maternos son hechos concretos, los datos numéricos no siempre son idénticos, pues existen por lo general diferencias entre instituciones estatales e incluso organizaciones privadas dedicadas a la materia. Vale recalcar que las instituciones estatales, relacionadas con los ministerios de salud de cada país, siempre presentan cifras menores, frente a otras instituciones. Sin embargo, es importante manifestar que en forma general las tasas de mortalidad materna en América Latina, especialmente en el nuevo milenio, han descendido (88 x 100.000 nacidos vivos: 2005 hasta 67 x 100.000 nacidos vivos: 2015). Estas cifras todavía se encuentran lejos de alcanzar las metas planteadas por los objetivos de desarrollo del milenio, propuestos por las Naciones Unidas en el año 2000, que proponían disminuir las tasas de mortalidad materna en un 75%.³ En las figuras 1 y 2 que corresponden a las estadísticas de mortalidad materna de los países de América Latina, se observa claramente esta diferencia numérica.⁴

El análisis de los detalles numéricos permite concluir con facilidad que los países que menos diferencia numérica de sus tasas tienen, son aquellos que justamente presentan las menores tasas de mortalidad materna; y, justamente ese efecto, pero a la inversa, se encuentra al otro lado de la tendencia, con los países de mayor número de muertes maternas. En muchos de ellos la diferencia de cifras

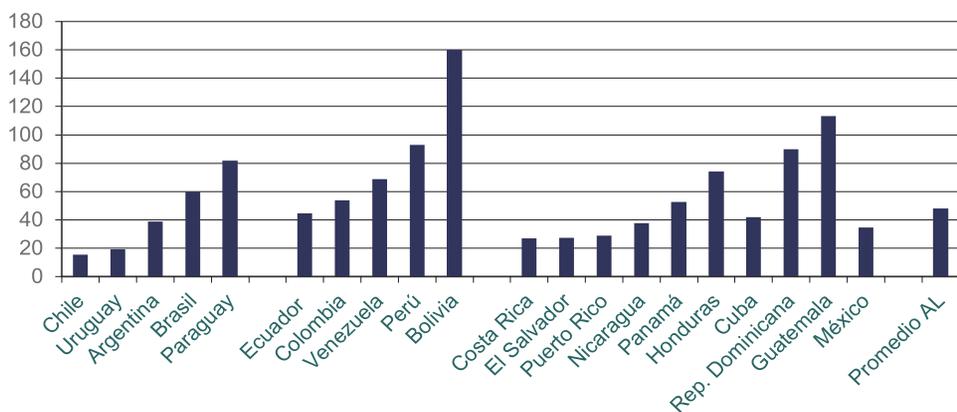


Figura 1. Tasa (razón) de mortalidad materna en países de América Latina, según reportes de cada país a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por cada 100.000 nacidos vivos - 2015.

es realmente alta, sin existir una explicación objetiva de este comportamiento y solo pudiendo inferir que se trata de una política que no permite ver la realidad. En la figura 3, se presenta esta diferencia en los reportes de mortalidad materna, situación que es preocupante, pues si el registro fuera real, en los dos casos el número de muertes maternas debería ser el mismo.

Toda esta situación no permite tener datos concretos ni reales y, sin duda, no se puede trabajar en planificación a largo plazo, pues si los problemas sanitarios se reportan en

cifras diferentes, significa que las políticas se planifican en realidades no existentes. Por ello, se puede manifestar que las cifras de mortalidad materna son mayores que las reportadas (estadísticas no reales) y de todas las formas es posible ver y ratificar que las cifras de mortalidad materna son más altas mientras más problemas sociales y económicos tenga el país, ratificando los conceptos clásicamente conocidos y muy repetidos sobre este tema:

- Las mujeres mueren durante el embarazo, parto y puerperio, atendido en el

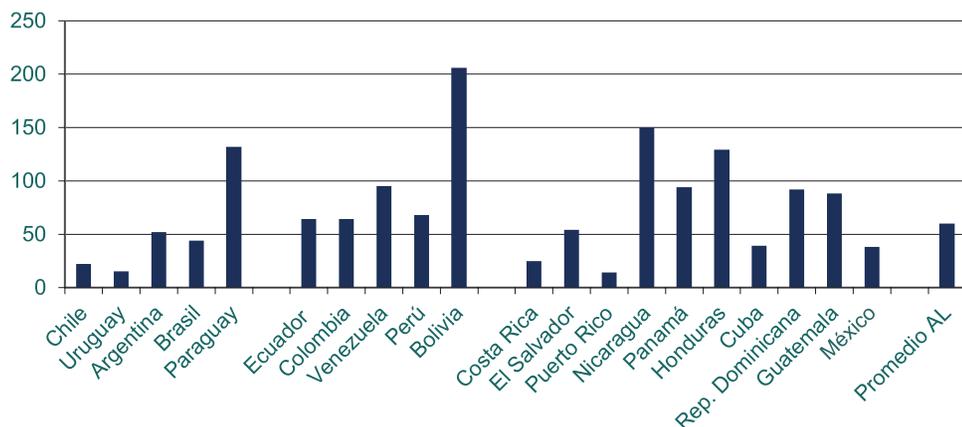


Figura 2. Tasa (razón) de mortalidad materna en países de América Latina, según estimaciones del Grupo Inter Agencial por cada 100.000 nacidos vivos - 2015.

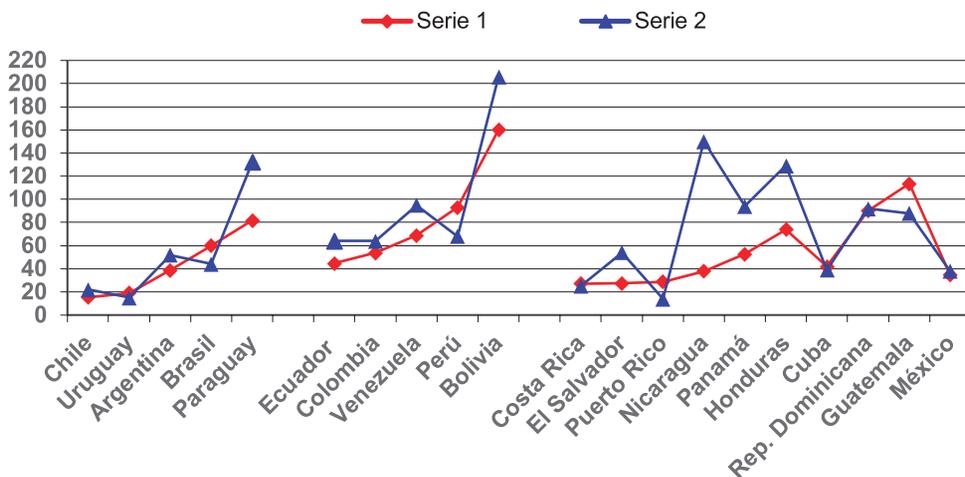


Figura 3. Tasa (razón) de mortalidad materna: reportes de países a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (serie 1) y estimaciones por grupos interagenciales (serie 2) – 2015.

hogar o en el hospital, en las zonas urbanas o rurales, víctimas de sus malas condiciones sociales, ignorancia, pobreza y su limitado acceso a la atención de salud más indispensable.⁵

- Cada fallecimiento relacionado con el embarazo tiene su origen en una combinación compleja de factores económicos, sociales y culturales. Por ello, se afirma que la “mortalidad materna está íntimamente vinculada con el desarrollo de un país”.⁶
- Las cifras de mortalidad materna “ilustran la desigualdad más sorprendente entre los países ricos y pobres”.⁷

En medio de estas controversias sociales y económicas, sí es importante destacar que la mayor reducción de la mortalidad materna en América Latina se produjo entre 1990 y 2013, reduciendo en promedio un 40% de la mortalidad materna;⁸⁻¹¹ sin embargo, este porcentaje, que parece muy importante, está por debajo de la meta del 75% que fue fijada por los Objetivos del Milenio y que debía ser cumplida para el año 2015, período que ya pasamos, y que aún no lle-

gamos a las cifras planificadas.¹² Para este período de la década del 90 y los tres primeros años del nuevo siglo, se destaca que once países lograron reducir la mortalidad materna, en cifras poco diferentes, pero que son significativas. Estos son: Barbados -56 por ciento, Bolivia -61 por ciento, Brasil -43 por ciento, Ecuador -44 por ciento, El Salvador -39 por ciento, Guatemala -49 por ciento, Haití -43 por ciento, Honduras -61 por ciento, Nicaragua -38 por ciento, Perú -64 por ciento y República Dominicana -57 por ciento. Para esta época existen países que demuestran las tasas más bajas de mortalidad materna: Uruguay con 14, Chile con 22; por el lado contrario se encuentran Haití con 380, Guyana 250, Bolivia 200, Guatemala 140 y Surinam con 130 por 100.000 nacidos vivos.

CAUSAS DE LA MORTALIDAD MATERNA EN AMÉRICA LATINA

Es indudable que la característica común entre las causas de mortalidad materna es que predominan la hemorragia, estados hi-

pertensivos y el aborto, aunque este último tiene diferencias sustanciales entre cada país, dependiendo por lo general de la política de salud reproductiva y anticoncepción que se establece en cada país, política que por lo general está influida por asuntos religiosos y estándares políticos del gobierno. Estas causas son muertes maternas directas, que son justamente aquellas que revelan el estado de los servicios de salud, y naturalmente la prevención, pues si bien son los diagnósticos predominantes, estos son prevenibles con una adecuada política obstétrica sanitaria y sobre todo con una contribución total entre las entidades sanitarias nacionales y los profesionales que brindan salud en la atención de pacientes.

Un numeroso grupo de mujeres gestantes fallece como consecuencia del embarazo, durante el parto e incluso después del parto, siendo muchas de estas causas prevenibles y/o que pueden ser tratadas, pero ello depende no solo del conocimiento médico profesional, sino también de la existencia de acceso a centros sanitarios, que naturalmente cuenten con las medicinas e insumos mínimos para poder atender óptimamente estos casos, que requieren atención urgente, que muchas veces no existe, complicando aún más la vida de la paciente. En las urgencias obstétricas el tiempo de espera es fundamental y marca la evolución de la paciente.

Se ha determinado así que las principales patologías (producto de complicaciones) que llevan al fallecimiento de las mujeres gestantes, son:¹³

- Hemorragias graves (la gran mayoría identificada como hemorragia postparto).
- Infecciones (generalmente postparto).
- Estados hipertensivos gestacionales (especialmente preeclampsia/eclampsia).

- Abortos en condiciones de riesgo.

Estos diagnósticos que se realizan en el 75-80% de los fallecimientos maternos, son justamente identificados como muertes maternas directas (propias del embarazo) y muestran claramente la deficiencia en la calidad de los servicios sanitarios de un país, pues conforman el grupo de pacientes que requieren no solo atención urgente, sino también la provisión de profesionales capacitados y los requerimientos de medicinas e insumos.

Si evaluamos cada una de estas causas, el análisis médico conllevaría lo siguiente:

Hemorragias graves

Si bien la mayoría de estos casos de fallecimientos son responsabilidad de las hemorragias que se producen posteriores al nacimiento, no es menos cierto que también influye en estos casos la presencia de placenta previa (con todas sus complicaciones de inserción), así como casos de desprendimientos prematuros de placenta. Son menos frecuentes casos de ruptura uterina. Pero ¿por qué suceden fallecimientos con estos diagnósticos? En nuestra experiencia, la respuesta está en la prevención y en los recursos profesionales, medicinas e insumos. La prevención está referida a que la paciente que tiene un control prenatal adecuado y profesional (idealmente brindado por un especialista), debería ser identificada oportunamente e ingresada al hospital de referencia para que se planifique su nacimiento. Sin embargo, las pacientes no acuden a su control prenatal óptimo y no dan la importancia a las probables complicaciones que podrían suceder (también es un problema social, pues ingresadas en el hospital no tienen a quien dejar a sus hijos, principalmente). En estos casos, la paciente acude al hospital con la presencia de hemorragia y

se torna en una paciente crítica que necesita ser resuelta en ese momento, pues no hubo planificación para terminar su embarazo.

El caso más crítico resulta ser la hemorragia postparto, complicación severa que puede suceder en cualquier momento y en cualquier lugar (pese a no existir factores de riesgo). Estos casos emergentes atendidos en centros de salud y hospitales básicos resultan de grave riesgo para la vida de la paciente, pues la necesidad de ayuda con derivados sanguíneos será demorada y el profesional que atiende requiere al menos estabilizar a la paciente para que sea trasladada a un centro de tercer nivel, pues seguramente la paciente incluso puede requerir terapia intensiva.¹⁴

Infecciones (endometritis postparto)

Este diagnóstico quizá es el menos frecuente cuando la atención del nacimiento es brindada en un centro sanitario y, por lo tanto, estuvieron presentes métodos de asepsia y antisepsia mínimos. Sin embargo, los nacimientos sin atención profesional pueden derivar en este tipo de infecciones, que sin el tratamiento especializado agrava cada vez más la vida de la paciente.

Estados hipertensivos gestacionales

Esta grave patología obstétrica es indudablemente la de mayor prevención en la muerte materna. Depende mucho de la calidad del control prenatal y de la identificación de los factores de riesgo, lo que conlleva que el control prenatal debería ser realizado por profesionales especializados en identificar, prevenir y tratar los riesgos presentes; además de una referencia oportuna a un centro de mayor complejidad, pues probablemente su na-

cimiento incluso podría ser prematuro, agravando la situación del recién nacido. Esta patología ocupa porcentajes preocupantes en los diagnósticos obstétricos y, por el contrario, con un control adecuado debería disminuir; situación que más bien es a la inversa, pues al parecer influyen factores sociales como la actividad laboral, cada vez más frecuente, de la madre de familia.¹⁵⁻¹⁸

Abortos en condiciones de riesgo

La gran mayoría de mujeres con embarazo no deseado trata de terminar su embarazo, poniendo en grave riesgo su vida. Entre los factores influyentes en la presencia de embarazos no deseados se puede citar la falta o deficiencia de una política de salud reproductiva, que brinde no solo planificación familiar, sino también educación reproductiva, la misma que debe ser ofrecida desde las diversas entidades sanitarias relacionadas. Como todos conocemos, estas políticas han sido pronunciamientos personales, pero que no han redundado en beneficio de quienes realmente necesitan.^{19,20} Así, los pronunciamientos y deseos de nuestros rectores de salud no se ejecutan en el terreno, constituyendo entonces factores que influyen en las tasas de mortalidad materna, de origen social y económico, pero que se reflejan en la realidad de muertes prevenibles.²¹ De la experiencia vivida en el manejo obstétrico de urgencias en hospitales de tercer nivel, podemos también afirmar que estas se producen debido al arribo tardío al centro sanitario y también porque en ellos muchas veces los requerimientos de insumos y medicinas resultaron determinantes para su desenlace.²²

FECUNDIDAD, TASA DE NATALIDAD Y MORTALIDAD MATERNA

Es evidente que existen políticas en salud reproductiva en los países de la región, que contribuyen a la educación y a disminuir la tasa de embarazos no deseados. Ello, en forma indudable, ha disminuido la tasa de fecundidad y la natalidad en general. Sin embargo, también ha contribuido ampliamente en estos indicadores el involucramiento de la mujer en el campo profesional y laboral, hecho muy importante en el desarrollo personal, familiar y nacional. Estas tendencias se han manifestado en el menor número de nacimientos, los mismos que en forma indudable han contribuido también a disminuir las tasas de mortalidad materna y naturalmente las complicaciones derivadas de la morbilidad que podría desarrollarse. Pero, además, es indudable que el progreso científico médico ha contribuido notablemente a prevenir y, por lo tanto, dismi-

nuir eventos de complicaciones maternas que podrían terminar en mortalidad.²³ Así, la tasa de fecundidad es un indicador del número de hijos por mujer en determinada época (evaluada especialmente en quinquenios). Es claramente visible que la tendencia a disminuir ha sido la constante en nuestra región, especialmente notable a partir de 1950 en el siglo XX y en la primera década del presente siglo XXI, ha disminuido a la mitad.²⁴ Estas tasas descendentes de fecundidad se revelan en las tasas de natalidad de cada uno de los países de la región, que clásicamente están acorde a la política de salud reproductiva de cada uno de ellos (figuras 4 y 5).

Esta notable disminución de la fecundidad y natalidad no ha seguido el mismo ritmo en la mortalidad materna, pues era de esperarse que, si existe menor número de nacimientos, también los indicadores sanitarios relacionados hubieren tenido el mismo o mejor comportamiento; sin embargo, ello no ha sucedido. Es claramente demostrable que el

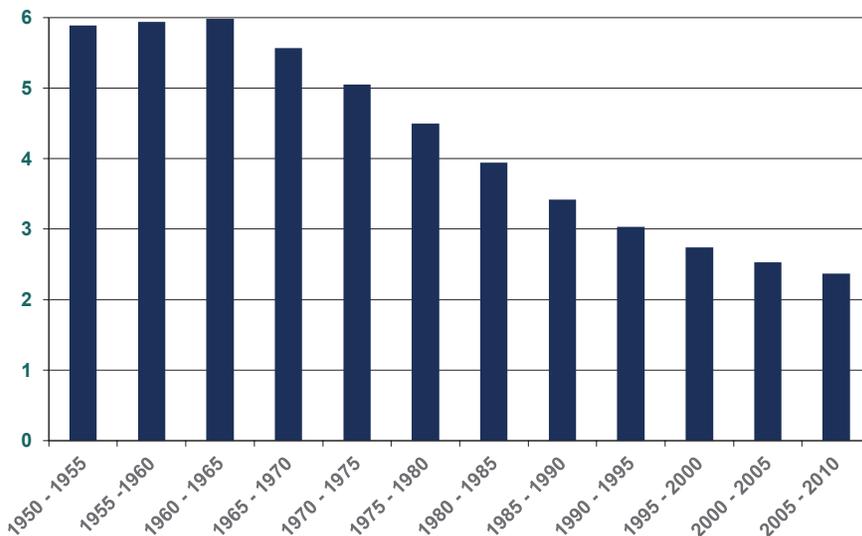


Figura 4. Tasa global de fecundidad por quinquenios en América Latina: 1950 – 2010 (número de hijos por mujer).

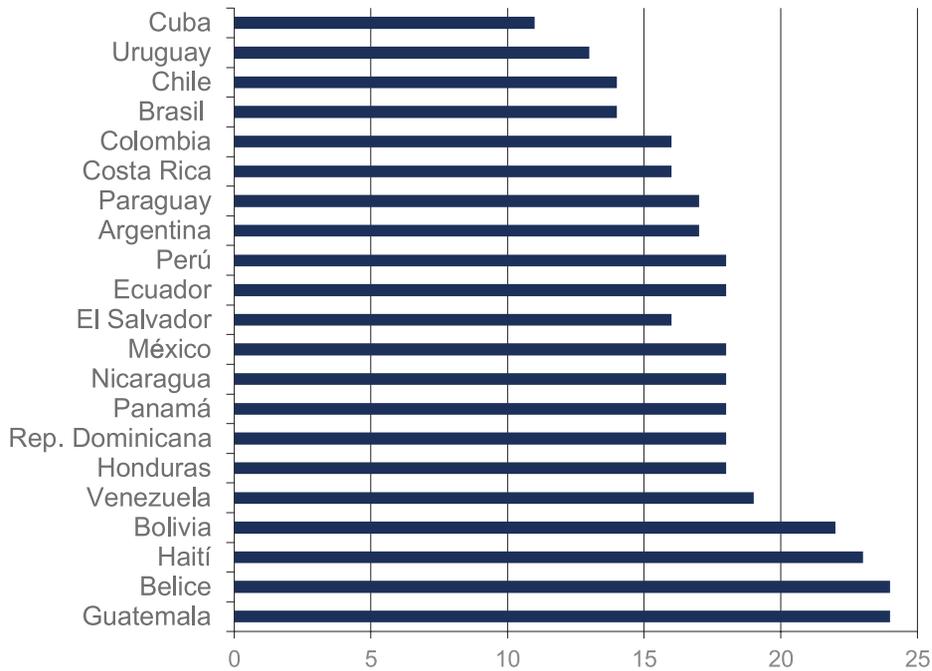


Figura 5. Tasa de natalidad en América Latina 2017 (por 1000 habitantes) (elaboración: autor).

descenso de la natalidad (y por tanto de la fecundidad) no tiene el mismo impacto en el descenso de la mortalidad materna, siendo por lo tanto un factor que debe analizarse en conjunto con otros indicadores sanitarios, como la tasa de mortalidad general y la tasa de mortalidad de mujeres en edad fértil.²³

EL GASTO EN SALUD

Siempre se manifiesta que los recursos económicos destinados a salud deben estar en directa relación a la economía del país; sin embargo, este porcentaje no se refleja en los indicadores sanitarios referentes a la salud materna. Así claramente se puede establecer que no siempre un alto porcentaje del producto interno bruto (PIB) redundará en las cifras de la mortalidad materna, pues habría que analizar además la calidad del gasto. En muchos países de la región, este

porcentaje es muy significativo; sin embargo, los indicadores sanitarios referentes a la mortalidad materna no demuestran esa calidad de la inversión en gastos directamente relacionados, como es la infraestructura sanitaria, así como los recursos profesionales, medicinas e insumos requeridos (figura 6).

Esta realidad de la distribución del presupuesto para la salud es muy heterogénea y no refleja las cifras de inversión en los indicadores de salud, pues además de la infraestructura requerida (oferta de servicios), es indispensable el suministro de equipos, medicinas e insumos y naturalmente la presencia de profesionales capacitados en los sitios justamente donde se producen con mayor probabilidad los fallecimientos maternos (ciudades pequeñas y áreas rurales y el traslado oportuno de pacientes a hospitales de tercer nivel). Los motivos para mantener esta tendencia son ampliamente

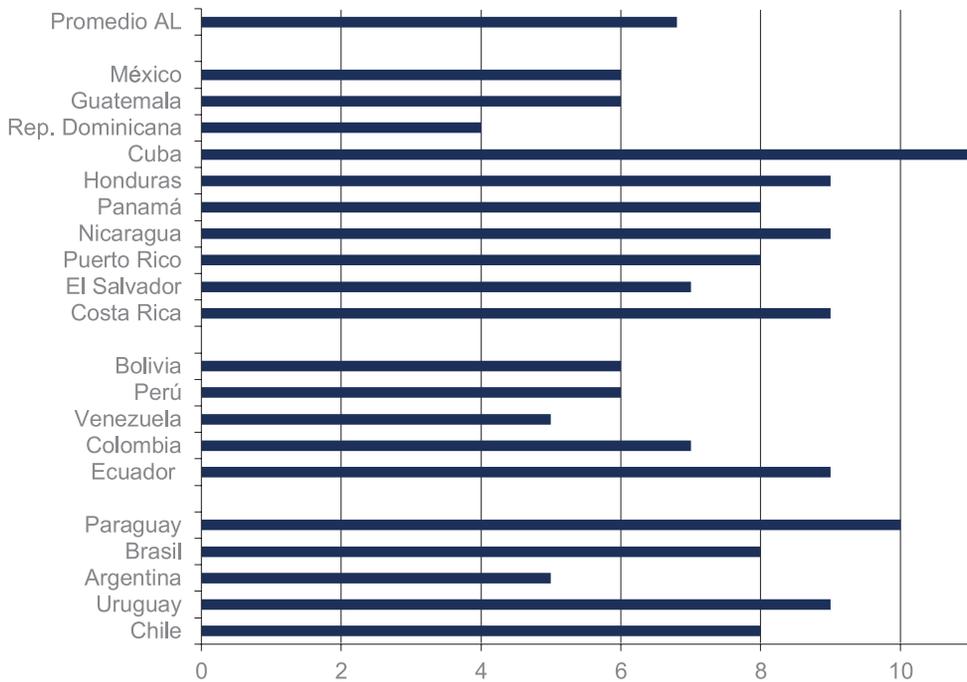


Figura 6. Gasto en salud en países de América Latina (porcentaje del PIB - 2015).

debatidos y conocidos, pero inicia desde la infraestructura del desarrollo del país, hasta aspectos económicos de sus remuneraciones y, como se conoce, el personal sanitario en nuestra región, especialmente profesionales de la salud, tiene menores incentivos frente a los países que se encuentran desarrollados en el ámbito mundial.²³

COLOFÓN

Los organismos sanitarios nacionales e internacionales trabajan en dirección de solicitar a los países integrantes en políticas y ejes sanitarios que conlleven una mejor oferta sanitaria para mejorar los indicadores sanitarios, situación que muchas veces queda en el terreno de los deseos, pues la realidad en terreno resulta ser difícil de cumplir. Es indudable que América Latina tiene cifras inquietantes de mortalidad materna,

especialmente en países cuyas economías no han logrado el desarrollo, dirigido notablemente hacia la salud y educación, pues se encuentran en situaciones políticas cambiantes y preocupantes, cuyos dirigentes cuando llegan al poder quieren refundar su país y, al no existir política gubernamental, se vuelve la mirada hacia la salud como un campo de oferta política, que seguramente no permite sustentar bases de caminos a largo plazo, que son los que brindan resultados positivos, especialmente en el campo de la educación y la salud.

Si bien en nuestra región las cifras de mortalidad materna no están entre las más preocupantes del mundo, también existen cifras que son muy diferentes para cada país, las mismas que claramente se analizan desde el punto de vista de su estabilidad económica y social, situación que ratifica que la mortalidad materna constituye

un indicador muy sensible de su desarrollo. América Latina ha disminuido la mortalidad materna casi un 40%, especialmente a partir del último decenio del siglo pasado y la primera década del siglo XXI. Desde allí, muy poco han disminuido las cifras, si bien varían de año a año, se mantienen casi constantes, incluso existiendo algunos países que retroceden en sus tasas, constituyendo este efecto como un resultado negativo en la política sanitaria y casi siempre producto de la realidad política nacional de cada uno.

Es importante destacar que los programas estatales referentes a indicadores sanitarios, y especialmente a indicadores tan sensibles como la mortalidad materna, deberían ser producto de datos numéricos reales con el fin de realizar una planificación sobre terreno real y optimizando los recursos, tanto económicos, humanos y profesionales. América Latina en general, excepto contados países, no se incluye entre las regiones del mundo en las que la planificación sanitaria y la distribución y utilización de recursos se realiza con una visión integradora sobre la base de objetivos trazados como políticas de estado y no de gobierno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: A systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet* 2016; 387(10017):462-474.
2. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030. New York: United Nations; 2015.
3. <https://oig.cepal.org/es/indicadores/mortalidad-materna>.
4. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. The Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and Trends in Child Mortality. Report 2015. New York, USA, UNICEF, 2015.
5. OMS, UNFPA y BM. La prevención de la tragedia de las muertes maternas. Informe sobre la Conferencia Internacional sobre la Maternidad sin Riesgo. Nairobi, Kenya, 1987.
6. OPS, UNFPA y BM. Nacimiento, un asunto de vida o muerte. Nairobi, 1987.
7. OMS, UNFPA y BM. Nacimiento, un asunto de vida o muerte. Maternidad sin riesgo. Nairobi, 1987.
8. Calle A (Director Tesis). La Mortalidad Materna en el Ecuador en el último quinquenio del siglo pasado: análisis social, epidemiológico y clínico. Tesis de Especialidad de las Dras. Teresa Menéndez y Fanny Logroño. XVI Curso de Postgrado de Ginecología y Obstetricia, U.C., 2003.
9. Calle A (Director Tesis). Estudio de la Mortalidad Materna en el Ecuador. Tesis de Especialidad del Dr. Fernando Bejarano. XII Curso de Postgrado de Ginecología y Obstetricia, 1997.
10. Calle A, Hernández D, Chedraui P. La mortalidad materna hospitalaria. Un análisis crítico. Hospital "Carlos Andrade Marín" - Hospital "Isidro Ayora" - Quito y Maternidad "Enrique Sotomayor" - Guayaquil. *Rev Cambios* 2002; 1(1):37.
11. Calle A. Análisis de la Mortalidad Materna en el marco del desarrollo social y económico del Ecuador: 1970 - 1996. *Rev FESGO* 1998; 5:26.
12. <http://www.notimerica.com/sociedad/noticia-mortalidad-materna-redujo-40-america-latina-caribe-20140507202258.html>.
13. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö,

- Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health* 2014; 2(6):e323-e333.
14. Calle A, Barrera M, Guerrero A. Diagnóstico y Manejo de la Hemorragia Posparto. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2008; 54(4):233-243.
 15. Terán E, Escudero C, Vivero S, Enríquez A, Calle A. Intraplatelet Cyclic Guanosin -3',5' - Monophosphate Levels During Pregnancy and Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23(3):303-308.
 16. Campuzano C, Calle A, Carrión B, Gaibor M, y cols. Hipertensión Inducida por el Embarazo. Tema Oficial Congreso Nacional 2002. *Rev FESGO* 2002; 9(2):207.
 17. Calle A (Director Tesis). Evolución de los estados hipertensivos gestacionales en el Ecuador del nuevo milenio. Tesis de Especialidad de las Dras. Pamela Vallejo Aguilar y Louciana García Garay. Curso de Postgrado de Ginecología y Obstetricia, U.C., febrero 2016.
 18. Vigil de Gracia P, Rojas Suarez J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, Huertas E, Calle A, et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 129(3):219-222.
 19. Calle A. Bioética y aborto. *Rev FESGO* 2010; 17(1):31-36.
 20. González M, Vallejo F, Zárate E, Calle A. Aborto: un análisis científico – epidemiológico – social. *Rev FESGO* 2005; 12(3):366-373.
 21. 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.
 22. Calle A, Hernández D, Chedraui P. La Mortalidad Materna Hospitalaria. Un análisis crítico. Hospital “Carlos Andrade Marín” - Hospital “Isidro Ayora” – Quito y Maternidad “Enrique Sotomayor” – Guayaquil. *Rev Cambios* 2002; 1(1):37.
 23. <https://www.indexmundi.com/map/?t=0&v=25&r=sa&l=es>.
 24. CEPAL. América Latina y el Caribe. Observatorio demográfico N° 5 Fecundidad. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. (<https://www.cepal.org/publicaciones/xml/8/36498/lafecundidadod05.pdf>).

Embarazo en adolescentes

Fernando Moreno Montes

4

INTRODUCCIÓN

El embarazo en adolescentes es un suceso cada vez más común en nuestro medio, pero al ser la adolescencia una etapa de crecimiento y desarrollo, con adquisición de nuevas funciones en las esferas biológica, psicológica y social, siendo la capacidad reproductiva el primer evento que se produce, y por ser la maternidad y la paternidad funciones de la edad adulta, como resultado de esta asincronía en la maduración de las diferentes esferas (biológica, psíquica y social), una adolescente tiene la posibilidad de quedar embarazada sin haber cumplido todavía las tareas del adolescente para llegar a la adultez; sumándose, además, otras circunstancias adversas como los malos hábitos alimenticios, predisposición para enfermedades, uso de sustancias tóxicas y un medio familiar poco receptivo para aceptar y proteger el embarazo, lo que dificulta aún más la maternidad.¹

El riesgo durante el embarazo en adolescentes se caracteriza por un diagnóstico tardío de la gestación y por la falta de seguimiento prenatal, hechos que derivan de hábitos como sexualidad temprana, múltiples parejas o la ausencia de anticoncepción, la malnutrición o el consumo de sustancias como alcohol, tabaco o drogas durante el embarazo de la adolescente, que agravan la situación. “Reducir los riesgos del embarazo para las adolescentes debe ser una prioridad clara para los países que se están esforzando por alcanzar los Objetivos

de Desarrollo del Milenio”, así lo dice la Organización Mundial de la Salud (OMS) y lo replica el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador. Las madres adolescentes interrumpen sus estudios, tienen recursos más limitados para su maternidad, se exponen más a matrimonios prematuros y registran la mayor multiparidad, con más pobreza, más depresión, así como embarazo recurrente en la adolescencia de una generación a otra; hechos que tienden a perpetuar la pobreza y el aislamiento social de la adolescente y sus hijos.²

Las adolescentes embarazadas en sí cursan un embarazo de alto riesgo, por las múltiples complicaciones. En la primera mitad del embarazo, se destacan el aborto, anemia, infecciones urinarias y bacteriuria asintomática; en la segunda mitad, los cuadros hipertensivos, hemorragias asociadas con afecciones placentarias, escasa ganancia de peso con malnutrición materna asociada, síntomas de parto prematuro y rotura prematura de las membranas ovulares. En relación con el producto de la gestación, se destaca el bajo peso al nacer, tanto por nacimiento pretérmino como por recién nacido de bajo peso para la edad gestacional.³ Cuando se aborda el grave problema del embarazo en adolescentes, la incidencia de parto pretérmino aumenta significativamente hasta un 14-16%, juntamente con las tasas de morbimortalidad infantil y materna. A esto se suma que en nuestro medio la identificación y prevención temprana de esta patología no está desarrollada adecuadamente por falta de coordinación y orga-

nización de las diferentes casas de salud, como sucede con la actitud terapéutica. Es importante tener en cuenta ciertos factores de riesgo que nos permitan identificar pacientes de alto riesgo obstétrico, por lo que es conveniente que todas las mujeres tengan acceso a un control prenatal temprano y adecuado, en función de disminuir la morbimortalidad materna e infantil que se produce por el parto prematuro, que, según las evidencias, es causado por múltiples factores que excepcionalmente actúan de forma aislada, sino de manera conjunta, induciendo el nacimiento de un prematuro.⁴

EL PROBLEMA

El 11% de todos los nacimientos en el mundo es de niñas entre los 15 y 19 años, se estima que 16 millones de adolescentes dan a luz cada año y un 95% de esos nacimientos ocurren en países en vías de desarrollo.³ El embarazo en la adolescencia es considerado un problema de salud pública tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En Estados Unidos (EE. UU.), la tasa de nacimientos en adolescentes para el 2007 fue de 42.5 por 1.000 mujeres de 15-19 años. En Europa la tasa de nacimientos en adolescentes más alta es de 27 por 1.000 y corresponde al Reino Unido. En el Perú, según ENDES 2011, el 12.5% de las adolescentes ya es madre entre los 15 y 19 años.⁴ De los 7 millones de adolescentes mujeres entre 15 y 19 años en la población andina, se estima que 1.5 millones ya son madres o están embarazadas. La probabilidad de ser madre en esta etapa aumenta entre las mujeres pertenecientes a los grupos de mayor pobreza.³

La tendencia de la fecundidad en adolescentes en el Ecuador en la última década ha registrado un incremento, siendo la más alta

de la subregión andina y oscila alrededor de 100 nacimientos por cada mil mujeres; en nuestro país, dos de cada tres adolescentes de 15 a 19 años sin educación son madres o están embarazadas por primera vez; por ejemplo, en el cantón Cuenca hay un promedio de 1.800 adolescentes embarazadas cada año.³ Las adolescentes menores de 16 años tienen cuatro veces más riesgo de muerte materna que una mujer de 20 a 30 años y la tasa de mortalidad del neonato llega hasta un 50% o más.⁵ Estudios realizados en diferentes regiones han explorado la morbilidad materna y neonatal como resultado del embarazo en adolescentes; al comparar con las cifras de mujeres adultas, se ha observado que las adolescentes presentan una mayor incidencia de complicaciones médicas que involucran tanto a la madre como al niño.⁶

Cuando se aborda el grave problema del embarazo en adolescentes, la incidencia de parto pretérmino aumenta significativamente hasta un 16%, juntamente con las tasas de morbimortalidad infantil y materna. Esto debido a que el parto pretérmino, según las evidencias, es causado por múltiples factores que excepcionalmente actúan de forma aislada, los que al actuar conjuntamente inducen el nacimiento de un prematuro. El riesgo relativo (RR) asociado a cada uno de estos factores es variable; los que parecen tener un vínculo más firme son el nivel socioeconómico, tabaquismo, parto pretérmino, abortos del segundo trimestre y anomalías cervicales y uterinas, gestación múltiple, anomalías placentarias y hemorragias del embarazo actual; los dos factores que con más intensidad se relacionan con parto pretérmino son el embarazo múltiple y el antecedente de prematuridad.³

El reconocimiento precoz y la preven-

ción primaria en el Ecuador no cumple un papel fundamental en la consulta perinatal debido a múltiples deficiencias del sistema de salud nacional, así como también por incumplimiento de las adolescentes; sin embargo, la actitud terapéutica refuerza todos estos incumplimientos y es muy eficaz a la hora de tratar a una paciente con complicaciones del embarazo; por lo que es de suma importancia tener en cuenta los mecanismos que nos permitan identificar y caracterizar las situaciones y factores que predisponen el inicio de un parto pretérmino, de tal manera que en el control prenatal se pueda identificar los factores modificables, para modularlos en función de prevenir esta patología que implica gran riesgo para la madre y el neonato, puede dejar secuelas irreversibles para ambos, así como representa un gran gasto público. Cada año una cifra elevada de adolescentes queda embarazada y en la mayoría de los casos tienen como resultado complicaciones trágicas como aborto provocado, muerte materna, niños huérfanos, analfabetismo e inclusive suicidio. Las adolescentes embarazadas tienen un elevado riesgo de desarrollar complicaciones durante el curso del embarazo, al momento del parto o en el puerperio; por otro lado, la morbimortalidad perinatal y neonatal es mucho mayor en hijos cuyas madres son adolescentes. El parto pretérmino es uno de ellos y representa no solo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, la madre, las familias y la sociedad.

ADOLESCENCIA

Para el año 2011 la población de adolescentes en el mundo llegó a 1.300 millones, es decir, una de cada cinco personas hace parte de este grupo poblacional; estas cifras indican que esta es la mayor generación adolescente registrada en la historia; cerca del 50% de ellos pertenece al nivel socioeconómico bajo y una cuarta parte vive en extrema pobreza.⁶ La OMS fija los límites etarios de la adolescencia entre los 10 y 19 años y la define como el periodo de la vida en el que el individuo adquiere la capacidad reproductiva, transita por los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y consolida su independencia socioeconómica.⁷ Los adolescentes, a medio camino entre la infancia y la edad adulta, constituyen un grupo de edad de pleno derecho, con problemas sanitarios y conductuales específicos.³

EL EMBARAZO EN ADOLESCENTES

Cerca de 16 millones de adolescentes entre los 15 y 19 años dan a luz cada año.⁸ El embarazo a cualquier edad constituye un hecho biopsicosocial muy importante, pero la adolescencia conlleva una serie de situaciones que pueden atentar tanto contra la salud de la madre como la del hijo y constituirse en un problema de salud, que no debe ser considerado solamente en términos del presente, sino del futuro, por las complicaciones que acarrea. Dicha situación produce un serio problema biomédico ya que presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad materna, perinatal y neonatal, agregándose el impacto que produce a nivel sociocultural y psicológico, con un elevado costo a nivel personal, educacional, familiar y social.⁷ Aunque la maternidad precoz perte-

nece a la historia femenina desde siempre, la aparición de un embarazo suele formar parte de situaciones accidentales relacionadas con prácticas de riesgo.⁹ El embarazo de una adolescente, sobre todo cuanto más joven es, suele descubrirse de forma tardía por varios motivos: desconocimiento, miedo de hablar de ello, ansiedad respecto al seguimiento médico, miedo de ser obligada a abortar y, en algunos casos, negación de una realidad deseada, pero al final temida cuando se produce. Todo ello confluye para retrasar la declaración y, por tanto, el seguimiento de la gestación.⁸

Epidemiología

La información disponible a nivel mundial precisa que cada año 14 millones de adolescentes entre los 15 y 19 años, y un número no determinado de niñas menores de 15 años llegan a ser madres, además, cerca del 95% de estos nacimientos ocurre en países en desarrollo; del mismo modo, se evidencia una alta variabilidad en los indicadores de frecuencia entre los países desarrollados, en donde se destacan EE. UU. y el Reino Unido con los mayores índices de embarazos en adolescentes.^{6,9} Las cifras en América Latina y el Caribe muestran que el 18% del total de nacimientos corresponde a madres adolescentes entre los 15 y 19 años, una alta proporción de estos son no deseados (entre 35 y 52%), y seguramente esta proporción es mayor en las menores de 15 años. Indicadores similares se registran en Colombia, en donde la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) del 2005 revela que el embarazo en adolescentes presentó un aumento al pasar del 19 al 21%, entre los años 2000 y 2005.⁷ Para el año 2010, la tasa de fecundidad disminuye a 19.5% y las cifras indican que una de cada cinco mujeres entre 15 y 19 años ha estado

alguna vez embarazada, 16% ya son madres y 4% está gestando a su primogénito.⁶

La tasa de embarazos en adolescentes es el número total de embarazos (nacimientos y abortos) para las jóvenes de 10-18 años, respecto al número de mujeres pertenecientes a este grupo de edad. Esta tasa se expresa por 1.000 personas.¹⁰ En Francia, esta tasa se estima en el 24‰, sólo un 33% de estos embarazos se llevará a término. En EE. UU., la tasa de embarazo en adolescentes de 15-19 años se estima en el 96‰; en la década de 1990 se estimaba en el 177‰, sobre todo a expensas de las poblaciones negra e hispana. Se trata de la tasa más elevada de todos los países industrializados. De forma global, el 50% de las adolescentes lleva su embarazo a término, un 35% escoge interrumpirlo y un 15% sufre abortos o muertes fetales intrauterinas.¹⁰ La fecundidad adolescente es más alta en países en desarrollo y entre clases sociales menos favorecidas, lo que hace pensar que se trata de un fenómeno transitorio porque si mejoran las condiciones aquella podría descender.⁷ En el Ecuador la tasa de embarazo en adolescentes muestra que por cada 1.000 niñas de 12 a 14 años, 9 son mamás y el 17.2% de las adolescentes de 15 a 19 años son madres, esto es 172 de cada 1.000 adolescentes, según el Censo de Población y Vivienda, INEC 2010.¹¹

La proporción de embarazos en adolescentes se define como el número de nacimientos en las adolescentes respecto al número total de nacimientos en cada país concreto. En Francia, esta cifra ha descendido de forma considerable entre 1976 y 1992, pues ha pasado del 3.6 al 1%. Desde hace 10 años se mantiene alrededor del 0.85%. En 1997 se registraron 6.356 nacimientos en madres de 18 años o menores, de los que 954 correspondieron a

madres menores de 16 años.⁹ En EE. UU. se estima en el 13% la tasa de embarazos en adolescentes respecto al número total de nacimientos, es decir, cerca de 500.000 nacimientos en las madres de 11-19 años. En 1995, más de 1.200 nacimientos provenían de madres de 11-15 años.⁹ En el Ecuador, de los más de 7 millones de mujeres, 3.645.167 son madres, de ellas 122.301 son adolescentes, frente a 105.405 madres del 2001, según los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC).¹⁰

Desarrollo del embarazo

El diagnóstico del embarazo es difícil por la frecuencia de las menstruaciones prolongadas e irregulares de este periodo y el recuerdo de la fecha de la última menstruación (FUM), que es imprecisa. Por lo tanto, nunca hay que confiar en la FUM, con más razón si no es certera.¹⁰ Con mucha frecuencia, las adolescentes consultan a su médico sin relación causal con su estado y con una sintomatología poco clara. Siempre hay que plantear de forma sencilla la cuestión de un posible embarazo. Algunos casos extremos pueden evolucionar hasta el término sin que se hayan identificado ni sospechado en el entorno próximo, lo que culmina en un parto inesperado en el domicilio o, peor aún, en un lugar público o en la escuela.¹⁰ Esta clandestinidad es un problema grave, pues impide cualquier seguimiento médico y de ese modo hace que la gestación sea más vulnerable y coloca a la futura madre en un aislamiento perjudicial desde todos los puntos de vista.¹¹ El riesgo de muerte por causa del embarazo, parto o puerperio en mujeres adolescentes es de dos a cinco veces mayor que en mujeres mayores de 20 años.⁶

Complicaciones obstétricas

Las principales complicaciones obstétricas están relacionadas directamente con el seguimiento tardío y con la conducta de “borrado” del estado de gestación, asociados con la ausencia de cualquier precaución física o dietética, con la continuación, e incluso acentuación, de conductas adictivas.¹⁰ Algunos factores pueden modificarse: clandestinidad, insuficiencia del seguimiento prenatal, carencias nutricionales, hábitos de vida inadecuados al estado de gestación (tabaco, tóxicos), estrés, riesgo de actividad inadecuada e infecciones genitales de transmisión sexual.¹⁰ El embarazo en adolescentes se considera de riesgo, debido a un aumento de los niños nacidos con bajo peso y de la prematuridad. En el estudio de L. Congote, 2012, la tasa de prematuridad es del 8.8% y puede llegar hasta un 10% según la literatura.^{10,12} No se ha observado un aumento de la tasa de complicaciones como preeclampsia (2.7%) o hemorragia del parto (5.4%). Los déficits nutricionales suelen ser más frecuentes porque las necesidades proteicas son considerables, debido a la mayor frecuencia de vómitos al principio de la gestación y por un nivel socioeconómico muy bajo. La anemia se distingue como una de las complicaciones más frecuentes en el embarazo y es más común en mujeres con una dieta inadecuada, como es el caso de las menores de 20 años, donde los malos hábitos alimentarios propios de la edad contribuyen al déficit de hierro; la anemia ferropénica se presenta en el 31.4% de las adolescentes antes del parto. Según L. Congote, 2012, se debería prevenir de forma sistemática desde el inicio de la gestación.^{10,12}

CONSECUENCIAS DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES

Consecuencias biológicas

Además de las complicaciones ya mencionadas, es importante hacer notar que muchos de los embarazos en las adolescentes pueden llevar a la práctica del aborto, con todos los riesgos considerables que implica, principalmente cuando se realiza en forma ilegal y en condiciones médicas inadecuadas. Las complicaciones incluyen hemorragias, septicemia, anemia, laceraciones vaginales, abscesos pélvicos, perforaciones del útero y esterilidad secundaria, entre otras.¹³ El RR de prematuridad entre adolescentes comparadas con mujeres adultas es de 1.4 a 2 veces mayor.¹⁴ Cuando la adolescente tiene menos de 15 años se considera un riesgo médico directamente ligado a la edad, por existir una mayor mortalidad y morbilidad perinatal e infantil de los hijos. Las adolescentes tienen 75% más riesgo de tener un parto prematuro que las mujeres adultas,¹³ las mujeres menores de 16 años presentan una probabilidad dos veces mayor de presentar un parto pretérmino. Según la guía clínica de Chile sobre el parto pretérmino, el antecedente de parto prematuro previo aumenta tres a cuatro veces el riesgo de un nuevo parto prematuro y en el caso de dos partos prematuros previos, el riesgo posterior aumenta seis veces.¹⁵

Las infecciones urinarias se presentan frecuentemente durante el embarazo en adolescentes, la gran mayoría de los estudios las ubican entre los primeros lugares dentro de las complicaciones. Según Ugalde el 30.2 a 52.8% de los partos pretérmino son debidos a infecciones urinarias, estas incrementan dos veces el riesgo de presentar parto pretérmino en adolescentes; las infecciones de vías urinarias son las más

prevalentes, presentes en los dos grupos incluidos dentro de su estudio. Se encontró que hay 64 veces más probabilidades de que una adolescente con infección de vías urinarias presente un parto pretérmino.¹⁴ Por otro lado, un metanálisis que incluyó 12 trabajos con 2011 embarazadas, demostró una disminución significativa del parto prematuro (RR 0.505, IC 95% 0.365-0.698) en el grupo de portadoras de bacteriuria asintomática que reciben tratamiento con antibióticos,¹⁵ por lo que se recomienda la identificación temprana de la bacteriuria asintomática y su tratamiento oportuno y adecuado para reducir el riesgo de parto pretérmino en las madres adolescentes.

Consecuencias psicosociales

Aparte de las consecuencias biológicas, existen otros elementos que se ven afectados en los embarazos en adolescentes; por ejemplo, los aspectos emocionales, sociales y económicos. La noticia del embarazo tiene impacto en la joven, en el padre del bebé, quien con toda seguridad también es adolescente, en la familia de ambos y en su comunidad. La actitud de las adolescentes frente a esta situación generalmente depende de la etapa de la adolescencia en que se encuentran, el significado que el nuevo ser tenga para ella, el origen del embarazo y, sobre todo, de cuál era su proyecto de vida antes de embarazarse. A menor edad serán menores las posibilidades de aceptar el embarazo y de criar al niño, al tener la obligación de cumplir con el papel de madre a edades tempranas. Una adolescente no transita a la adultez por el simple hecho de estar embarazada, ella seguirá siendo una adolescente que tendrá que hacerse cargo de un hijo. Las jóvenes de 10 a 13 años suelen tener grandes temores frente al dolor y a los procedimientos invasivos y general-

mente el parto es muy difícil debido a que pierden el control con facilidad. En estos casos, lo ideal es que sean atendidas por personal profesional sensible y capacitado para esta labor, que pueda acompañarlas y confortarlas y que les explique de manera clara y concreta todo el proceso por el que están pasando, para reducir su estrés.¹⁶

En el ámbito social, el embarazo en adolescentes y los problemas asociados a él presentan tipos distintos según el sector social en el que se manifiesten. En el nivel rural conduce a uniones tempranas y consecuencias como desnutrición, control prenatal inadecuado y de deficiente calidad y problemas económicos. En el nivel suburbano las consecuencias son deserción escolar, dificultades económicas, uniones conyugales inestables, violencia intrafamiliar, abortos provocados, mala atención del embarazo y el parto. A nivel urbano popular, el embarazo en una adolescente es considerado como un evento inesperado que restringe las ambiciones de progreso familiar. En el nivel medio-medio y medio-alto, la problemática que el embarazo en adolescentes presenta está mediada por las aspiraciones que tienen los jefes de familia de lograr que sus hijos terminen la universidad, así como la prórroga de la dependencia de los jóvenes hasta muy avanzada la tercera década de la vida. Por lo tanto, cuando ocurre un embarazo en adolescentes, este tiene un significado de accidente, por lo que puede terminar en abortos inducidos, algunas veces sin un claro consentimiento de la adolescente, o en uniones tempranas no siempre satisfactorias para la joven pareja, que pueden prolongar la dependencia de su familia.⁸

En la mayoría de los casos, independientemente del nivel social del que procede la adolescente embarazada, la asistencia al control prenatal se inicia cuando la situa-

ción del entorno familiar empieza a establecerse, lo que ocurre a partir de la mitad del embarazo. Sin embargo, una atención médica tardía, aunque adecuada, de cualquier forma, es un factor que agrava aún más el riesgo durante el embarazo en adolescentes. Por otro lado, de forma individual, el embarazo para una adolescente puede significar varias cosas: comprobar su fertilidad; considerar a ese hijo como algo que le pertenece, que la va a querer y a quien va a amar como ella misma no fue amada; como una salida a una situación que ya no tolera, que puede ser un ambiente de abuso de cualquier tipo o la expresión de una condición no resuelta, como por ejemplo la muerte de alguno de los padres o su divorcio; o como una salida hacia la vida cuando la adolescente presenta enfermedades crónicas.¹⁷ En este sentido, independientemente de la situación individual o social de la joven, un embarazo en la adolescencia implica repercusiones biológicas, sociales, económicas y psicológicas que lo clasifican como embarazo de alto riesgo tipo II o III; lo que hace que se deba dar una atención integral por parte del médico, así como de otras áreas involucradas como psicología, nutrición, pediatría o medicina de la adolescencia, en función de que sea visualizado desde una perspectiva completa, considerando también a la familia, la sociedad, los medios de comunicación, el sector salud y educativo, entre otros.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA EL EMBARAZO EN ADOLESCENTES

La primera medida a tomar es el fortalecimiento de la educación sexual para los jóvenes, mediante campañas informativas que lleguen fácilmente a ellos. ¿Serán tal vez las nuevas plataformas,

como las redes sociales, el medio adecuado para este propósito? Puede ser, pero nunca debe quedar de lado el aconsejar a los padres para hablar con sus hijos sobre este tema. Es necesario motivar la realización de campañas que proporcionen información calificada y veraz sobre educación y salud sexual y reproductiva, que incluyan el uso adecuado de los anticonceptivos, recurriendo a testimonios de madres adolescentes. Estas campañas además deben promover una reflexión sincera e informada, que permita a los jóvenes descubrir sus miedos y sus deseos inconscientes, para traerlos a la conciencia y poder trabajarlos desde la objetividad que les ofrece la información sobre sus consecuencias y riesgos. En segundo lugar, es necesario reforzar la oferta de atención prenatal para las adolescentes, brindar las facilidades necesarias para que puedan acudir a la consulta y realizar el seguimiento adecuado con visitas domiciliarias y asesoría para el entorno familiar, educativo o social. Es indispensable un control prenatal adecuado, llevado a cabo por personal profesional entrenado en la atención de adolescentes, que sea amigable. En tercer lugar, se debe ampliar el conocimiento de las complicaciones del embarazo en adolescentes, que permita un abordaje integral que incluya a otros profesionales, como la atención psicológica para adolescentes, al padre del bebé y a la familia de ambos, durante y después del embarazo, con el objetivo de atenuar su impacto y disminuir el riesgo biopsicosocial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez-Daza JA. *Contextos y lógicas de la sexualidad y el embarazo en adolescentes bogotanos. Elementos para comprender la sexualidad "irresponsable"*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Sociología. Bogotá, Colombia, 2011.
2. Sociedad de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Embarazo en la Adolescencia. *Prog Obst Ginecol* 2017; 57(8):380-392.
3. MIES. *Plan Nacional de Prevención del Embarazo Adolescente (PNPEA)*. Quito, Ecuador, 2018.
4. Riva N. *Factores de riesgo para parto pretérmino espontáneo en gestantes adolescentes del Hospital de Apoyo N° 2 Yarancocha, Pucallpa*. Lima, Perú, 2014.
5. Nazario C, Aracca F, et al. Resultados perinatales en adolescentes nulíparas. *Prog Obstet Ginecol* 2016; 58(10):435-440.
6. Kost K, Henshaw S. *US teenage pregnancies, births and abortions, 2010: National and state trends by age, race and ethnicity*. Guttmacher Inst., 2014.
7. Oviedo H, Lira J, Ito A, et al. Causas de nacimiento pretérmino entre madres adolescentes. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75:17-23.
8. Organización Mundial de la Salud. *Prevenir el embarazo precoz y los resultados reproductivos adversos en adolescentes en los países en desarrollo: las evidencias, 2016*. Disponible en http://www.who.int/maternal_child_adolescent/es/.
9. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, et al. *WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network, Pregnancy and Childbirth outcomes among adolescent mothers: A World Health Organization multicountry study, 2014*. DOI: 10.1111/1471-0528.12630,

www.bjog.org.

10. Seince N, Pharisien I, Uzan M. Grossesse et accouchement des adolescents. *Obstétrique* 2008; 5(16):10.
11. INEC. *Censo de Población y Vivienda 2010*. Disponible en <http://www.inec.gob.ec>.
12. Zamora A, Panduro G, et al. Embarazo en adolescentes y sus complicaciones materno perinatales. *Rev Med Guadalajara* 2013; 4:4-10.
13. Barrantes A, Jiménez M, Rojas B, Vargas A. Embarazo y aborto en adolescentes. *Med Leg Costa Rica* 2013; 20(1):80-102.
14. Ugalde D, Hernández M, et al. Infecciones del tracto urinario como factores de riesgo para parto pretérmino en adolescentes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(5):338-341.
15. MINSAL. *Guía Clínica: Prevención de Parto Prematuro, 2da edición, 2015*. Disponible en: <http://web.minsal.cl>.
16. Vázquez Y. *El docente como orientador de información sexual en los liceos bolivarianos de la parroquia Ayacucho Cumaná, Estado Sucre*. Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Humanidades y Educación. Cumaná, 2009.
17. Chávez-Galindo AM. *Estudio de diagnóstico nacional sobre el rezago educativo que presentan madres jóvenes*. CRIM-UNAM: México, 2010.

Embarazo en adolescentes ecuatorianas

Edgar Rivera Ruiz, Mónica García García, Ruth Jimbo Sotomayor, Luciana Armijos Acurio

INTRODUCCIÓN

El embarazo en mujeres adolescentes es un problema de salud que afecta a todos los países y estratos socioeconómicos a nivel mundial y se relaciona con condiciones de pobreza, falta de acceso a la educación y el trabajo.¹ Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año aproximadamente 21 millones de adolescentes (entre 15 y 19 años) quedan embarazadas en países en vías de desarrollo, de las que 18.5 millones dan a luz.^{1,2} Se proyecta que las tasas de embarazo en adolescentes aumentarán en todo el planeta en 2030, sobre todo en el continente africano.³ Las complicaciones durante el embarazo y el parto son la segunda causa de muerte entre las adolescentes en todo el mundo. Los hijos de madres adolescentes se enfrentan a un riesgo mayor de mortalidad, comparados con recién nacidos de mujeres de 20 a 24 años.⁴⁻⁶ Además de las consecuencias físicas, el embarazo en adolescentes se asocia con repercusiones económicas y sociales, como son el rechazo o estigma hacia la adolescente, violencia, deserción escolar, menos oportunidades de empleo, lo que genera círculos de pobreza en los diversos países.^{7,8}

EMBARAZO EN ADOLESCENTES

La tasa mundial de nacimientos por embarazos en adolescentes se estima que se en-

cuentra en 46 por cada 1.000. Las tasas de embarazos en adolescentes en América Latina y el Caribe continúan siendo las segundas más altas del mundo, estimadas en 66.5 nacimientos por cada 1.000 adolescentes (entre 15 y 19 años), superadas solamente por las tasas de África subsahariana que llegan a 200 por 1.000 adolescentes.⁹ En el Ecuador, según datos del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC), la tasa de natalidad en adolescentes es de 43.4 por cada 1.000, en tanto la tasa de natalidad en la adolescencia temprana llega a 13.9 nacidos vivos por 1.000 y en la adolescencia tardía es de 86.6 por 1.000 nacimientos vivos.¹⁰ En América Latina la tasa específica de fecundidad en adolescentes entre 15 y 19 años en 2010 osciló entre 70 y 114.4 (tabla 1).¹¹ En el Ecuador, según datos del INEC, en el año 2010 los egresos hospita-

Tabla 1. Tasa de embarazos en adolescentes en América Latina (Vignoli JR. La reproducción en la adolescencia y sus desigualdades en América Latina, 2010).

País	Tasa de embarazos en adolescentes (15-19 años)
Brasil	70.0
Ecuador	101.6
México	80.2
Panamá	107.1
República Dominicana	108.9
Uruguay	74.2
Venezuela	100.5

larios por embarazo, parto o puerperio en adolescentes fueron de 100.193, cuyo 4.4% falleció durante el embarazo.¹⁰

Un estudio realizado en 142 países evidenció que existe una diferencia en el embarazo en adolescentes, según la etnia.¹² Se observó que las adolescentes indígenas, en particular en áreas rurales, tienen una mayor probabilidad de tener un embarazo a temprana edad. En el Ecuador, de acuerdo con el INEC, existe la misma tendencia en las adolescentes autoidentificadas como indígenas.¹⁰ Un análisis realizado por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) muestra que el embarazo en adolescentes se asocia con un aumento de la deserción escolar, exclusión social, disminución de oportunidades laborales y pobreza.¹³ Esto coincide con el criterio del INEC que afirma que en el Ecuador las adolescentes de 14 a 16 años son más propensas a no completar el nivel de educación para su edad, comparadas con el resto de las adolescentes.¹⁰

EMBARAZOS REPETIDOS EN ADOLESCENTES

En Ecuador, el 19.6% de las adolescentes en etapa tardía y el 4.6% de las adolescentes en etapa temprana tienen dos o más hijos antes de los 20 años, según datos del INEC en el periodo de 2013 a 2016.¹⁴ En los Estados Unidos (EE. UU.) en 2015, aproximadamente el 17% de los nacimientos en adolescentes de 15 a 19 años fueron nacimientos repetidos, cuyos factores de riesgo para la repetición del embarazo en la adolescencia incluyen depresión, antecedentes de aborto y el hecho de vivir con una pareja o un

mayor apoyo de la pareja.¹⁵ Los factores protectores incluyen niveles más altos de educación y uso de anticonceptivos, particularmente anticonceptivos reversibles de acción prolongada.¹⁵

VÍA DE FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES

En el Ecuador, los datos del INEC muestran que el tipo de parto en las adolescentes fue vaginal en el 64% y por cesárea en el 36%, entre 2013 y 2016. Al estratificar esta información por tipo de centro de salud, se puede observar que las cesáreas en los establecimientos del Ministerio de Salud Pública (MSP) se realizaron en un 28% y en instituciones privadas en un 73.9%.¹⁰ En los EE. UU., los nacimientos por cesárea primaria en adolescentes registran una tasa de aproximadamente 19% en 2017.¹⁶ Las madres adolescentes requieren partos instrumentales (es decir, fórceps o extracción por vacío) dos veces más que las mujeres de 20 a 24 años,¹⁷ cuyas razones no están aún claras, aunque se ha propuesto explicaciones como la inmadurez física de las madres más jóvenes y el temor o la falta de cooperación durante la segunda etapa del parto.

ABORTOS EN ADOLESCENTES

La OMS calcula que, en el ámbito global, entre los años 2010 y 2014, cada año se practicaron aproximadamente 56 millones de abortos en adolescentes de 15 a 19 años en las regiones en desarrollo, de los que al menos un 14% puede considerarse como abortos realizados en condiciones no seguras.¹⁸ En el Ecuador, se ha reportado una tasa estimada anual en adolescentes de 6.3 abortos por cada 1.000 mujeres entre 15 y 19 años.¹⁰

ABORDAJE DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES

Existen múltiples organizaciones locales y globales que han enfocado sus esfuerzos en la reducción de las tasas de embarazos en adolescentes. En 2011 la OMS, en cooperación con el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), publicó las siguientes directrices para reducir el embarazo en adolescentes.¹⁹ Así, reducir el número de matrimonios antes de los 18 años, fomentar la comprensión y el apoyo a fin de reducir el número de embarazos antes de los 20 años, aumentar el uso de anticonceptivos por parte de las adolescentes a fin de evitar el riesgo de embarazo involuntario, reducir las relaciones sexuales forzadas entre las adolescentes, disminuir los abortos peligrosos entre las adolescentes e incrementar el uso de servicios especializados de atención prenatal, en el parto y posnatal por parte de las adolescentes.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), OMS, UNFPA y UNICEF celebraron una reunión de consulta técnica en 2016, en la que se establecieron las siguientes acciones prioritarias.²⁰ Aumentar la visibilidad del embarazo en la adolescencia, sus factores determinantes y consecuencias, así como a los grupos más afectados, mediante datos desglosados, informes cualitativos e historias reales; diseñar intervenciones dirigidas a los grupos más vulnerables, para garantizar que los enfoques se adapten a su realidad y aborden sus desafíos específicos; involucrar y asegurar que la población adolescente participe y forme parte activa del diseño, ejecución y seguimiento de las intervenciones estratégicas; abandonar las intervenciones ineficaces e invertir los recursos en aplicar las intervenciones de eficacia demostrada; fortalecer la

colaboración intersectorial para abordar de modo eficaz los factores determinantes del embarazo en adolescentes en América Latina y el Caribe; pasar de pequeños proyectos minoritarios a programas sostenibles en gran escala; y, crear un entorno favorable para la igualdad entre sexos y la salud y los derechos sexuales y reproductivos de las adolescentes.

En el Ecuador, en 2007, los ministerios de Salud Pública, Educación, Inclusión Económica y Social, Coordinador de Desarrollo Social, junto con el Consejo Nacional de las Mujeres (CONAMU), Consejo Nacional de Niñez y Adolescencia (CNNA), Proyecto Ecuador Adolescente, Plan Ecuador y UNFPA, generaron el Plan Nacional de Prevención del Embarazo en Adolescentes en Ecuador, que incluyó los siguientes objetivos a ser alcanzados.²¹ Así, implementar un sistema nacional de información sobre la situación del embarazo en adolescentes que permita la construcción de políticas públicas integrales e intersectoriales acordes a la realidad nacional y local; fortalecer la rectoría del Estado para la protección integral de los y las adolescentes e implementar servicios de atención integral; y, asegurar el derecho de adolescentes a la participación y construcción de políticas públicas, a nivel nacional y local, con énfasis en la prevención del embarazo en adolescentes.

En el año 2017 el MSP del Ecuador emitió el Plan Nacional de Salud Sexual y Reproductiva 2017-2021,²² cuyo objetivo general es “garantizar a toda la población del territorio ecuatoriano una atención integral y de calidad, a través del pleno ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos, mediante la ampliación de la cobertura de salud sexual y salud reproductiva (SSSR) en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador” y plantea los siguientes lineamientos

que se enfocan también en la reducción del embarazo en adolescentes en el Ecuador. Se mencionan, fortalecer el ejercicio de los derechos sexuales y los derechos reproductivos de la población en general, a través de la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad; garantizar la rectoría de la Autoridad Sanitaria Nacional en el Sistema Nacional de Salud con especificidad en Salud Sexual y Salud Reproductiva; garantizar la atención integral en salud sexual y salud reproductiva para prevenir, detectar y atender a personas víctimas de violencia de género; garantizar la atención integral en salud para prevenir, detectar y atender a las personas en el ámbito de las infecciones de transmisión sexual, incluido VIH; garantizar la atención integral en salud para prevenir, detectar y tratar oportunamente a personas con cáncer asociado a la salud sexual y salud reproductiva; garantizar el derecho a la información veraz, oportuna y a los servicios de calidad en anticoncepción y planificación familiar a la población en general; garantizar la maternidad segura y la salud neonatal a través de la promoción, prevención y atención integral en salud; y, fortalecer la oferta de servicios de salud amigables y de calidad para adolescentes en el Sistema Nacional de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNFPA. *Girlhood, not motherhood. Preventing Adolescent Pregnancy* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 2]. Available from: www.unfpa.org.
2. Neal S, Matthews Z, Frost M, Fogstad H, et al. Childbearing in adolescents aged 12-15 years in low resource countries: A neglected issue. New estimates from demographic and household surveys in 42 countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet] 2012 Sep [cited 2019 Jul 2]; 91(9):1114-1118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22620274>.
3. UNFPA. *Adolescent pregnancy: A review of the evidence* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 2]. Available from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/ADOLESCENT_PREGNANCY_UNFPA.pdf.
4. Organización Mundial de la Salud. *El costo de los programas de inmunización* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 18]. Available from: http://www.path.org/files/Costing_10_years_Sp_WHO.pdf.
5. WHO. *Trends in maternal mortality: 1990 to 2015*. WHO [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.cdc.gov/teenpregnancy/about/index.htm>.
6. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: A meta-analysis. *BMC Public Health*, 2013.
7. Wodon QT, Male C, Nayihouba KA, et al. *Economic impacts of child marriage: Global synthesis report, 2017*: 1–99.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Reproductive Health: Teen Pregnancy* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/teenpregnancy/about/index.htm>.
9. United Nations. *World Fertility Report 2015* [Internet]. 2015. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/fertility/wfr2015/worldFertilityReport2015.pdf>.
10. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). *Camas y Egresos Hospitalarios Ecuador* [Internet], 2010 [cited 2019 Jul 2]. Available from: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Inforgrafias-INEC/2012/embarazos_adolescentes1.pdf.
11. Vignoli JR. *La reproducción en la adoles-*

- cencia y sus desigualdades en América Latina*, 2010.
12. Santelli JS, Song X, Garbers S, et al. Global trends in adolescent fertility, 1990-2012, in relation to national wealth, income inequalities, and educational expenditures. *J Adolesc Heal* 2017; 60(2):161-168.
 13. UNICEF. *República Dominicana - Salud - Embarazo en adolescentes*, 2017.
 14. INEC, Ecuador. Instituto Nacional de Estadística y Censos [Internet]. 2016. Available from: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/>.
 15. González AE. Embarazo repetido en la adolescencia: la realidad chilena. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2016; 35:56-62.
 16. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. National Vital Statistics Reports, Volume 67, Number 8, November 7, 2018 [Internet]. Vol. 67, National Vital Statistics Reports. 2017. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm.
 17. Paranjothy S, Broughton H, Adappa R, Fone D. Teenage pregnancy: Who suffers? *Archives of Disease in Childhood*, 2009.
 18. Jimenez F. *Prevención del aborto peligroso*, 2012.
 19. OMS. Organización Mundial de la Salud. *Prevenir el embarazo precoz y los resultados reproductivos adversos en adolescentes en los países en desarrollo: las evidencias*. WHO, 2015.
 20. OMS, UNFPA. *Acelerar el progreso hacia la reducción del embarazo en la adolescencia en América Latina y el Caribe* [Internet]. 2018. Available from: www.paho.org.
 21. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). *Plan Nacional de Prevención del Embarazo en Adolescentes* [Internet]. 2007. Available from: https://ecuador.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/PLAN_NACIONAL_DE_SS_Y_SR_2017-2021.pdf.
 22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). *Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva*, 2017.

Papel de la anticoncepción hormonal en las políticas de salud pública

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Patricio Cartuche Macas, Miguel Sarduy Nápoles, Miguel Lugones Botell

INTRODUCCIÓN

Se ha dicho con certeza que “un sistema de salud debe garantizar los derechos que tienen las parejas y los individuos a decidir libre y responsablemente el número y espaciamiento de sus hijos”.¹ Este derecho proclamado en la Conferencia Mundial de Población, celebrada en Bucarest en 1974, ha sido ampliado y reafirmado posteriormente en muchos eventos internacionales como la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo, llevada a cabo en El Cairo en 1994, y la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer, realizada en el año 1995 en Beijing, República Popular China, donde se estableció en su Plataforma de Acción que “la salud sexual y los derechos sexuales y reproductivos son fundamentales para los derechos humanos y para el desarrollo”.^{2,3}

No debe concebirse la planificación familiar como responsabilidad única de la mujer, pues los hombres tienen los mismos derechos y deberes en la esfera reproductiva.⁴ Sin embargo, muchas mujeres aún sufren discriminación o no pueden ejercer el derecho a decidir cuándo procrear y están condenadas a sufrir o a morir a causa de embarazos que no son deseados. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), acordados por los estados en 2001, destacaban en su meta 5b (que debía lograrse para 2015) el acceso universal a la salud reproductiva. Sin embargo, en 2005 apenas el 58% de las

parejas en edad reproductiva en el mundo utilizaba alguna forma de anticoncepción.³ En tanto, al final del período a evaluar, esto es para 2015, se notificó que la prevalencia mundial de uso de anticonceptivos era del 64%, con un valor de solamente 41% en los países de bajos ingresos. Ahora, en un empeño de retomar los propósitos ya planteados, los nuevos Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), en sus metas 3.7 y 5.6, nuevamente demandan el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, y a los derechos reproductivos y de salud sexual y reproductiva, respectivamente, para 2030.⁵

Las condiciones de vida, bajo nivel cultural, analfabetismo, insuficiente apoyo de las organizaciones de salud, legislaciones restrictivas, desconocimiento de los métodos, no tener una infraestructura que garantice el acceso a la anticoncepción y la realidad económica-social de algunos sectores poblacionales en los países subdesarrollados, son elementos que conspiran contra la aplicación de una adecuada política de salud, en lo referente a la planificación familiar al alcance de todos. Otras veces existen restricciones para la publicidad y utilización de la anticoncepción, que son promovidas por diferentes corrientes filosóficas o religiosas; también resulta frecuente la desaprobación de la pareja para su uso. Hemos señalado el contexto sociocultural y económico de una parte de la sociedad mundial, incluida la latinoamericana, presente desde

el pasado milenio, que dio al traste con el compromiso social de lograr una “Salud para todos en el año 2000”. Cada país establece sus leyes y reglamentos con respecto a la distribución de anticonceptivos, y son los que determinan las condiciones bajo las cuales pueden ponerse los servicios de planificación familiar a disposición de la población. Hoy, muchas naciones que mantenían políticas restrictivas o conservadoras sobre la planificación familiar han flexibilizado su posición y se pronuncian por desarrollar programas prácticos y eficaces de planificación familiar.⁶ Estos cambios legales y de política han influido en la revolución que se ha generado a escala mundial en torno a la planificación familiar, y han proporcionado el acceso a los anticonceptivos a través del sector público. Lamentablemente aún existen naciones que se mantienen a la zaga en estos conceptos.

Gracias al enfoque más generalizado de orientar la salud en términos de calidad de vida, se han logrado algunas mejoras en los indicadores y servicios de salud; sin embargo, no han resultado suficientes y debemos trabajar con inteligencia y organización para cumplir la meta propuesta de aquí a 2030 de garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, incluidos los de planificación familiar, información y educación, y la integración de la salud reproductiva en las estrategias y los programas nacionales.⁷ Podemos decir que los factores legales, económicos, sociales y culturales, así como la cooperación de cada estado, deben tenerse en cuenta al aplicar una política de salud que facilite el bienestar relacionado con la reproducción y el derecho a la planificación de la familia, facilitando el acceso a la anticoncepción en general y a la hormonal en particular para todos los individuos de la comunidad, sin

importar su estatus socio-económico, religión, posiciones políticas, origen étnico u otras características. Teniendo en consideración los elementos planteados, nos proponemos mostrar las bases de un programa de planificación familiar y, en particular, del uso de la anticoncepción hormonal como herramienta muy eficaz dentro del mismo. Resulta ineludible comentar que es necesario contar con una organización eficiente que la dirija, colaboración institucional, infraestructura apropiada, personal altamente calificado y una cultura sanitaria de la población.

PARTICULARIDADES EN CUBA Y ECUADOR

El programa de planificación familiar en Cuba se enmarca en el contexto de la atención a la salud materna e infantil, constituyendo un instrumento de prevención que contribuye a elevar la calidad de vida de la mujer, el niño y la familia, como un todo, con la repercusión que esto significa en la dinámica de la sociedad en general”.¹ El sistema de salud cubano tiene la gran ventaja de ser gratuito para toda la población urbana o rural, y de contar con el Programa del Médico y la Enfermera de la Familia para la atención en la comunidad, que son elementos muy importantes para desarrollar cualquier programa sanitario que se proyecte, donde se incluye la planificación familiar. El apoyo estatal garantizado por el Ministerio de Salud Pública y la ayuda que brindan instituciones y organizaciones no gubernamentales, como la Sociedad Cubana para el Desarrollo de la Familia (SOCUDEDEF) afiliada a la Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF), el Centro Nacional de Educación Sexual (CENESEX) y la Federación de Mujeres Cuba-

nas (FMC), son claves para el cumplimiento de estos programas.

Por su parte, el Ecuador es un Estado de derecho, soberano, unitario, independiente, democrático, laico, multiétnico y pluricultural; que garantiza el derecho a la salud como un derecho fundamental, vinculado al ejercicio de otros derechos, que sustentan el buen vivir (Constitución 2008, Art. 32).⁸ El Ministerio de Salud Pública (MSP), en su calidad de Autoridad Sanitaria Nacional, tiene el compromiso constitucional de garantizar el derecho a la salud, promoviendo la construcción de políticas públicas mediante procesos participativos. La Constitución de la República, el Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017 y las políticas públicas emitidas por esta Cartera de Estado, son directrices para los actores públicos y privados que forman parte del Sistema Nacional de Salud.⁷ Para un manejo integral se expidió el Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021, que promueve la inclusión, la igualdad y el respeto de los derechos humanos en el marco de la salud sexual y salud reproductiva; y, además, para facilitar el acceso a métodos de planificación familiar, se emitió en el año 2014 el acuerdo ministerial 2490 que garantiza el acceso a los anticonceptivos. Por otro lado, existen entidades que se encargan de controlar el cumplimiento de las directrices dadas, como son la Unidad Ejecutora de Maternidad Gratuita y Atención a la Infancia (UELMGAI), la Estrategia Intersectorial de Prevención del Embarazo Adolescente y Planificación Familiar (ENIPLA) y la Estrategia Nacional Intersectorial de Articulación para la Promoción de los Derechos Sexuales y Reproductivos. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta el año 2017 la prevalencia de uso de anticonceptivos modernos

en el Ecuador alcanza un 70% y la demanda insatisfecha de planificación familiar corresponde a un 15%, por lo que Ecuador ocupa el segundo lugar, después de Colombia (72%), si se realiza una comparación con otros países de la Región Andina.⁹

REQUERIMIENTOS DE UN PROGRAMA DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Para realizar un programa de planificación familiar y, en particular, el concerniente al uso de anticonceptivos hormonales,¹⁰⁻¹² es necesario disponer de servicios especializados de planificación familiar en todo el país o región y ofertarlos desde el nivel primario de atención hasta las instituciones secundarias de salud que pueden ser los hospitales materno-infantiles u otras instituciones hospitalarias. En ambos debe ofrecerse información, orientación y educación sobre anticoncepción, además de disponer de variados métodos eficaces y de un personal capacitado para este fin. Estos servicios deben trabajar con un enfoque integral sobre el riesgo preconcepcional de las parejas, con el objetivo de hacer comprender la importancia de la planificación familiar en la conservación de la salud de la madre y el niño. Un ejemplo concreto es la prescripción y dispensación para aquellas mujeres clasificadas en los consultorios médicos como de riesgo reproductivo, a las que se propone la utilización de diferentes métodos anticonceptivos, con el objetivo de espaciar sus embarazos, al menos hasta que quede resuelto el riesgo que presente, en caso de que sea transitorio, o controlada la enfermedad que padece. Las consultas especializadas e integrales para adolescentes y jóvenes en edad reproductiva, o

las de atención a la mujer de edad mediana, resultan adecuadas para ofrecer métodos anticonceptivos a quienes lo soliciten.

Por otro lado, para desarrollar un programa de planificación familiar se necesita disponer de un equipo de salud familiar o comunitaria, que ofrezca el personal idóneo para el desarrollo de una política de planificación familiar. La dispensación de toda la población familiar que se atiende permite optimizar una política de planificación familiar, al conocer los posibles usuarios que se encuentran en edades reproductivas, dirigir selectivamente la consejería en anticoncepción y calcular las necesidades. Cuando no se dispone del personal médico suficiente, también pueden garantizarse servicios de planificación familiar basados en la comunidad, a través de trabajadores de salud o brigadistas sanitarios, bien capacitados y supervisados, si esto es afín con las leyes y los reglamentos locales. La capacitación es muy importante en el personal médico o paramédico para desarrollar los conocimientos y habilidades para transmitirlos en la consejería y orientación. Además, tener una población con un nivel educativo y sanitario elevado facilita la comprensión y cooperación para aplicar una política de salud en cualquiera de las variantes, incluyendo la planificación familiar. Se reporta que el desarrollo intelectual en adolescentes y jóvenes se asocia con una disminución de la fecundidad y los embarazos precoces.¹⁰

La divulgación de los métodos anticonceptivos y la propaganda son fundamentales para su conocimiento. Todo cuanto pueda hacerse en este sentido, nunca resultará suficiente. La educación sexual desde edades tempranas es un elemento

muy importante para dar a conocer los métodos de planificación familiar a la población más joven, pues resulta preocupante que el 17% de los partos en los países en vías de desarrollo se produce en adolescentes, con la consabida morbilidad y mortalidad asociadas.¹⁰ En cuanto a la propaganda, existen muchos ejemplos que van desde las audiencias sanitarias al nivel de barrio, charlas en las salas de espera de las instituciones de salud, talleres con los jóvenes estudiantes en las escuelas, discusiones de grupo, publicación de textos sobre el tema,¹³ propaganda gráfica, radial o televisiva, son algunas de las estrategias útiles que se recomiendan, pero resulta muy importante que se utilice un lenguaje apropiado y comprensible. La consejería y la información individual con privacidad complementan los conocimientos que la pareja debe tener sobre anticoncepción, adquiridos a través de la propaganda y la divulgación. Las parejas que lo soliciten deben recibir la información apropiada para la selección de la anticoncepción hormonal u otros métodos, que debe incluir ventajas y desventajas, efectividad, efectos colaterales y costo. Si se selecciona un método hormonal, se debe explicar sobre su utilización, manejo de los efectos indeseables, señales de alarma que indiquen la necesidad de valoración médica, tiempo aconsejable de uso, lugar de reabastecimiento y frecuencia de consultas de control. El acceso a los anticonceptivos hormonales es un derecho de todas las mujeres que lo soliciten y no tengan contraindicaciones para su uso. La distribución debe garantizarse, así como el reabastecimiento, de modo que pueda disponer de píldoras, inyectables, implantes o dispositivos intrauterinos hormonales o no de manera

fácil y oportuna; lo ideal sería entregarlos gratuitamente o a un precio accesible a través de las instituciones de atención primaria, médicos de familia, red de farmacias, trabajadores sanitarios capacitados u otras vías, de modo que puedan llegar a todas las parejas que los escojan.

Una valoración cuidadosa del estado de salud de las mujeres que soliciten la anticoncepción hormonal determina la aprobación de su uso y debe realizarse por parte de un personal competente en las instituciones comunitarias o de atención secundaria que cuenten con servicios de planificación familiar. Las mujeres que han sido remitidas por personal no médico desde los servicios de planificación familiar comunitarios deben ser evaluadas nuevamente. Se hará una historia clínica, indagando posibles condiciones clínicas que contraindiquen su uso y los datos habituales de edad, padecimientos, antecedentes gineco-obstétricos y familiares, patrón menstrual, hábito de fumar y otros que resulten de interés. El examen físico general y por aparatos debe ser lo más prolijo posible. No se debe olvidar incluir peso, presión arterial, examen de abdomen y extremidades buscando signos de trombosis profundas, piel y mucosas para detectar ictericia, mamas, examen con espéculo y tacto bimanual. Este reconocimiento inicial permite sospechar o descubrir algún problema de salud adicional, en función de definir si existen contraindicaciones o recomendaciones especiales para el uso de los anticonceptivos hormonales. No se requieren pruebas complementarias o de laboratorio, rutinariamente, pero deben indicarse en aquellos casos en que sean necesarios. Se sugiere realizar una citología de cérvix, de acuerdo con las normas o recomenda-

ciones de cada lugar. Debe realizarse una primera evolución a los tres meses y un seguimiento anual por parte del médico de la comunidad, en la que se evaluará el grado de satisfacción con el método, presencia de efectos colaterales, además de consejería sobre el método o su cambio si fuera necesario.

PAPEL DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR

La anticoncepción hormonal es una de las herramientas con que cuenta la planificación familiar como política de salud. Debe ser proporcionada a cualquier mujer que lo decida, después de haber recibido la información y la consejería adecuadas, y no existan contraindicaciones para su uso. Abarca métodos de amplio uso, seguros y efectivos, donde la variedad de combinaciones y vías de administración permite ampliar su uso a mujeres de distintas edades.¹³ Son reversibles, cuyo retorno a la fertilidad es rápido tras su interrupción, con excepción de métodos inyectables, cuyo tiempo promedio de retorno es de 6 y 10 meses, respectivamente, independientemente de la duración de su uso.¹⁴ La situación ideal implica contar con varios tipos de métodos hormonales, presentaciones y vías de administración, como píldoras, inyectables, implantes subdérmicos, parches transdérmicos, anillos vaginales, dispositivos intrauterinos hormonales o no, entre otros. La anticoncepción hormonal masculina constituiría una estrategia interesante para acceder a iguales derechos y obligaciones de las parejas ante la planificación familiar, pero, por estar en fases tempranas de investigación y desarrollo, aún no está disponible.¹⁵ Por otro lado, el uso de métodos anticonceptivos por parte

de los hombres todavía es poco prevalente y se limita al preservativo y la vasectomía. La necesidad de métodos anticonceptivos hormonales para hombres es importante y debe ser satisfecha con su desarrollo que afortunadamente es muy promisorio, pues existen bases sólidas de investigación que muestran que se tendrá buenos resultados en los próximos años.¹⁰

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales son la primera opción cuando las mujeres latinoamericanas deciden utilizar anticoncepción (71%) y esa tendencia se incrementa con la edad.³ Según los datos sobre el uso de anticonceptivos en las mujeres de 15 a 49 años en unión, que abarcan el periodo 1996-2003 y publicados por la OPS en 2005,¹⁶ las mujeres haitianas son las que menos usan las píldoras (2%), en tanto las costarricenses son las que más las utilizan (26%). Los productos disponibles están constituidos por una progestina sola o combinada con un agente estrogénico. No se necesita una variedad ilimitada de productos orales; contar con dos, tres o cuatro como máximo resulta suficiente. Se recomienda disponer de píldoras combinadas con dosis bajas de estrógenos, píldoras con progestina sola y presentaciones para ser utilizadas en la anticoncepción de emergencia.¹⁰ No es necesario disponer de píldoras combinadas con 50 microgramos o más de estrógeno.¹⁷

Anticonceptivos combinados orales. Son preparados de estrógeno y progestina sintéticos y su uso fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos (EE. UU.) desde 1960. Los anticonceptivos combinados orales (ACO) son los fármacos más utilizados y más prescritos en el mundo y en Latinoamérica. En Latinoamérica, más del 50% de

los ACO son adquiridos sin prescripción médica.¹⁸ La primera píldora se introdujo en el mercado con dosificaciones de 150 mcg de mestranol y 9.85 mg de noretinodrel, lo que representaba cantidades cinco y treinta veces más altas de estrógeno y progestina, respectivamente, que las que se utilizan actualmente. Muchas modificaciones se han ido introduciendo durante estos sesenta años de utilización,¹⁹ basadas en las investigaciones y experiencias acumuladas para minimizar sus efectos secundarios y potenciar sus beneficios clínicos. La reducción de la cantidad de estrógeno (hasta dosis tan bajas como 20 y 15 mcg) y progestina, así como el desarrollo de una nueva generación de estas últimas, han sido los pilares evolutivos de la anticoncepción oral.²⁰⁻²² Según el contenido hormonal, pueden ser monofásicos, cuando todas las píldoras del ciclo tienen la misma concentración de ambos componentes; multifásicos, que se caracterizan porque contienen dos (bifásicos) o tres (trifásicos) variantes en las concentraciones de estrógeno y/o de progestina. Las presentaciones pueden ser en paquetes de 21 y de 28 píldoras; los productos con 28 píldoras contienen placebo en las últimas siete, con el propósito de facilitar la aparición de una hemorragia por privación que simula una menstruación.

Los ACO están recomendados en mujeres adolescentes para garantizar un método seguro asociado al preservativo como método de prevención de las infecciones de transmisión sexual, con la condición de que haya un adecuado cumplimiento en su toma; mujeres con sangrados menstruales abundantes con o sin anemia ferropénica, o cuando existen irregularidades menstruales; mujeres que tienen antecedente o riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica aguda o embarazo ectópico; mujeres en

edad reproductiva que presenten dismenorrea moderada o intensa; mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario; mujeres menores de 40 años, no fumadoras, a las que se les haya practicado una ooforectomía bilateral por afecciones no malignas; como una opción en el tratamiento de la endometriosis.

Los ACO no están recomendados en casos de mujeres fumadoras o con antecedentes de trastornos tromboembólicos; embarazadas o con sospecha de embarazo; mujeres con sangrado genital anormal, sin diagnóstico; mujeres diagnosticadas de diabetes mellitus o hipertensión moderada o severa (presión arterial mayor de 160/100), asociada o no a patología vascular coronaria o cerebrovascular; mujeres con antecedente de cirrosis hepática o hepatitis infecciosa aguda; mujeres que padecen migraña o epilepsia sintomática; mujeres con afecciones malignas de las mamas y tumores benignos o malignos del hígado; mujeres que estén amamantando; mujeres discapacitadas con circulación deficiente o trastornos de la motilidad y/o sensibilidad de miembros inferiores, porque pueden pasar desapercibidas algunas complicaciones vasculares; mujeres con discapacidades mentales, porque al interactuar con algunos medicamentos de uso en estos casos, pueden causar depresión o disminuir la eficacia anticonceptiva; pacientes en tratamiento a largo plazo con antimicrobianos, como rifampicina y griseofulvina, o anticonvulsivantes, como carbamazepina, etosuximida, fenitoína y barbitúricos, porque pueden inducir la síntesis de enzimas hepáticas y disminuir la efectividad de los ACO; mujeres con anemia de células falciformes por el elevado riesgo de trombosis.

Anticonceptivos de progestina sola. Son anticonceptivos hormonales que contie-

nen 30 mcg de levonorgestrel o 75 mcg de desogestrel, cuya eficacia es ligeramente menor que la de los ACO, pues sus efectos son principalmente de tipo periférico. Sus presentaciones consisten en 35 grageas de levonorgestrel (para cinco semanas de uso) y 28 comprimidos de desogestrel (para cuatro semanas de administración). En contraste con los ACO, los anticonceptivos de progestina sola (APS) deben tomarse de manera ininterrumpida. Los APS están recomendados en mujeres que no toleran o no pueden utilizar los ACO; mujeres que amamantan, sobre todo después de las seis semanas del parto hasta antes de cumplir seis meses postparto; mujeres hipertensas, diabéticas u obesas; mujeres que han desarrollado complicaciones menores relacionadas con el uso de estrógeno en los ACO. Los APS no están recomendados en mujeres en las que se sospeche o exista una patología mamaria maligna; cuando exista embarazo o sospecha de embarazo; si es que existe un sangrado genital anormal, sin diagnóstico preciso; mujeres discapacitadas, porque pueden ocasionar sangrado irregular y requieren de un control riguroso de la toma.

Anticoncepción de emergencia. Este método se refiere al uso de anticoncepción para evitar un embarazo no deseado después de un coito desprotegido, que puede ser llevada a cabo con píldoras anticonceptivas.²³ No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero se considera que evita la ovulación, la fertilización y/o la implantación, por lo que no resulta un método abortivo, condición muy importante de dar a conocer a las mujeres con determinadas creencias religiosas o filosóficas que no aprueban el aborto. También se la conoce como anticoncepción poscoital o píldora del día siguiente, debido al uso de hormonas o dispositivos como medida de

emergencia para prevenir el embarazo. Las mujeres que han tenido relaciones sexuales recientes sin protección, incluidas las que han tenido una falla de otro método anticonceptivo, deberían utilizar este método.²⁴ Su efectividad es de 70 a 89% si se toma dentro de las 72 horas posteriores al coito.²³ A veces se la confunde con el aborto farmacológico, utilizado para interrumpir un embarazo existente; mientras que la anticoncepción de emergencia es efectiva solamente antes de que se establezca un embarazo. La anticoncepción de emergencia puede prevenir el embarazo después de la relación sexual y no es efectiva después de la implantación. Los estudios de altas dosis de anticonceptivos orales indican que la anticoncepción hormonal de emergencia no ocasiona riesgo alguno en el embarazo establecido ni daño embrionario.²⁵ No debe emplearse como un método anticonceptivo de rutina, sino de forma excepcional cuando no se ha utilizado, ha sido mal empleado o ha ocurrido un accidente con el anticonceptivo empleado, o cuando la mujer ha sido víctima de un asalto sexual o violación.

Los preparados hormonales que se utilizan son los mismos ACO o los APS, y se recomiendan según la disponibilidad y dosificación de estos, en lo que se denomina método de Yuzpe. Si se dispone de píldoras combinadas de 50 mcg de etinilestradiol y 0.5 mg de norgestrel (0.25 mg de levonorgestrel), se indican dos tabletas como dosis inicial antes de las 72 horas luego del coito desprotegido, que deben repetirse en una segunda dosis a las 12 horas. Si la disponibilidad es de píldoras combinadas con 30 mcg de etinilestradiol y 0.3 mg de norgestrel (0.15 mg de levonorgestrel), la dosis inicial debe ser de cuatro tabletas, a repetir a las 12 horas. En el caso de utilizar píldoras con 0.75 mg de levon-

orgestrel, la dosis inicial es de una tableta a tomarse antes de que transcurra el lapso de 72 horas a partir del coito desprotegido, y se repite una dosis igual luego de 12 horas. Las píldoras que contienen 0.03 mg de levonorgestrel podrían ser útiles, aunque de aplicación difícil en la práctica, pues se necesitaría la dosis de 25 tabletas para lograr su efecto. La FDA de EE. UU. aprueba la anticoncepción de emergencia con el uso de dos dosis de 0.75 mg de levonorgestrel, cuya primera dosis debe tomarse dentro de las 72 horas después de la relación sexual sin protección, en tanto la segunda dosis debe ser administrada 12 horas después de la dosis inicial. La segunda dosis puede tomarse también hasta 24 horas después de la primera dosis y su efectividad no se verá comprometida. Es adecuado también mencionar que una dosis única de 1.5 mg de levonorgestrel también es segura y efectiva para anticoncepción de emergencia, cuya efectividad está garantizada.²⁶ Finalmente, la inserción de un dispositivo intrauterino hasta cinco días después del coito desprotegido es otro método empleado en la anticoncepción de emergencia.

Anticonceptivos inyectables

Los anticonceptivos inyectables de progestina sola complementan la disponibilidad y variedad de selección en cuanto a la vía de administración e indicaciones.²⁷ Son preparados que contienen progestinas sintéticas que se liberan lentamente desde el tejido muscular donde se inyectan hacia el torrente circulatorio, proporcionando una anticoncepción segura y efectiva que puede durar de dos a tres meses según el producto utilizado. Las progestinas solas más utilizadas son el acetato de medroxiprogesterona de depósito, 150 mg para administración trimestral (Depoprovera®), y el enantato

de noretisterona, 200 mg cada dos meses. Existen también preparaciones inyectables combinadas de uso mensual que contienen 5 mg de cipionato de estradiol más 25 mg de acetato de medroxiprogesterona (Lunelle®), 10 mg de enantato de estradiol más 150 mg de acetofénido de dihidroxiprogesterona (Topasel®) o 5 mg de valerato de estradiol más 50 mg de enantato de noretisterona (Mesigyna®). Los anticonceptivos inyectables son de acción prolongada y uso frecuente;²⁸ así, en Ecuador, según datos del Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), el porcentaje de uso de anticonceptivos inyectables es 19.4%, debido al acceso que brinda el MSP del Ecuador.⁷ Debe utilizarse material esterilizado o desechable para la administración de la inyección intramuscular por parte de personal capacitado. Es importante recibir la dosis siguiente con la periodicidad recomendada y en las fechas más exactas posibles, con el propósito de asegurar la efectividad anticonceptiva.

Los anticonceptivos inyectables se recomiendan a usuarias que requieren un método anticonceptivo eficaz y/o en las que existen problemas para recordar la toma de anticonceptivos diarios; que deseen mantener la discreción del uso de un anticonceptivo; discapacitadas, en las que preferimos utilizar los que contengan progestinas solamente, ya que no aumentan el riesgo de trombosis y producen amenorrea que puede resultar beneficiosa en mujeres con pérdida de habilidades manuales; mujeres con anemia de células falciformes o que no deban utilizar anticonceptivos que contengan estrógenos; que amamantan, sobre todo después de las seis semanas del parto; mayores de 35 años, aunque sean fumadoras. Los anticonceptivos inyectables con progestina sola no se recomiendan a mujeres adoles-

centes menores de 16 años, ya que su efecto hipoestrogénico pudiera afectar el desarrollo y la densidad ósea; cuando se sospeche o exista una patología mamaria maligna; en casos de tumores hepáticos benignos o malignos u otras afecciones hepáticas agudas o crónicas; embarazadas o con sospecha de embarazo; cuando exista un sangrado genital anormal sin diagnóstico; hipertensas con o sin enfermedad vascular; ni en diabéticas con enfermedad vascular.

Implantes subdérmicos

Los implantes subdérmicos de progestina sola a baja dosis son otra posibilidad para brindar en un programa de planificación familiar por ser de alta eficacia, larga duración y reversibles.¹² Los implantes proporcionan una liberación lenta y sostenida de la progestina empleada, produciendo anovulación, adelgazamiento del revestimiento endometrial y engrosamiento del moco cervical, creando una barrera que es impenetrable para los espermatozoides.²⁹ Este método tiene la desventaja de necesitar de personal capacitado para su inserción o retiro, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones e instalaciones que cuenten con sistema de esterilización del material necesario. Norplant® ha sido quizás el implante más estudiado y utilizado, sistema que consiste en seis cápsulas finas y suaves de silastic conteniendo levonorgestrel, que se insertan por vía subdérmica con anestesia local en el brazo no dominante, desde donde difunde la hormona de forma lenta y sostenida hacia el torrente circulatorio, para una anticoncepción eficaz y de larga duración. Jadelle® también contiene levonorgestrel en dos barras de silastic, por lo que se considera la versión moderna del tradicional Norplant®.²⁹ Los dos son útiles para disponer de anticoncepción por cinco

años. Están además disponibles otras presentaciones de implantes con progestina sola, como Implanon®, que contiene etonogestrel en una sola barra, para un tiempo de uso de tres años.³⁰

Se recomiendan los implantes en mujeres con paridad satisfecha pero que no desean esterilizarse o lo estén valorando y no lo hayan decidido; que prefieran un método que no necesite reabastecimiento; que tengan contraindicación para los dispositivos intrauterinos y deseen un método de larga duración; que tengan alguna contraindicación para el uso de los estrógenos contenidos en las píldoras o inyectables anticonceptivos; discapacitadas, aunque, en ocasiones, al presentar un sangrado irregular pudiera resultar molesto, dada la necesidad de manipulación para conservar la higiene. No se los recomienda cuando existan las mismas situaciones comentadas para los anticonceptivos inyectables de progestina sola.

LA ANTICONCEPCIÓN EN ADOLESCENTES, UN CASO ESPECIAL

El embarazo en adolescentes, como se ha podido observar en capítulos anteriores, es un asunto muy complejo y de gran alcance, que afecta no solo a los adolescentes, sino también a sus hijos, sus padres y la comunidad en general. Su alta prevalencia impacta de manera importante en la salud pública, pues refleja la existencia de problemas sociales estructurales no resueltos y la necesidad no satisfecha de métodos anticonceptivos efectivos y seguros en este grupo de población. Durante el periodo 2006-2010, el 82% de las adolescentes en riesgo de embarazo no deseado usaba métodos anticonceptivos, pero apenas el 59% usaba un método altamente efectivo.³¹ Por otro lado,

hay que tomar en cuenta que las tasas de fracaso del uso perfecto y típico de los anticonceptivos reversibles de acción larga son menores al 1%, en tanto que las tasas de fracaso del uso típico de los anticonceptivos reversibles de acción corta (píldoras, parches y anillos vaginales) son aproximadamente de 9% y de los anticonceptivos inyectables más o menos el 6%.²⁹ En este sentido, los anticonceptivos reversibles de acción larga serían adecuados para adolescentes, en razón de su mayor eficacia, tasas de uso continuo y satisfacción más altas, en comparación con los anticonceptivos de acción corta. Las complicaciones de los dispositivos intrauterinos y los implantes subdérmicos son poco frecuentes y similares a otros grupos de mujeres, lo que hace que estos métodos sean seguros también para usuarias adolescentes.²⁹

CONCLUSIONES

La anticoncepción hormonal se ha visto enriquecida por el desarrollo de nuevas preparaciones y vías de administración, así como por la disminución importante de los efectos indeseables, lo que la vuelve elegible para muchas parejas como un método efectivo de planificación familiar. La atención en salud reproductiva debe brindar una visión integral de la anticoncepción que incluya los elementos biológicos, éticos y sociales involucrados, pues de ello depende el éxito de un programa de planificación familiar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabezas Cruz E. Programas de planificación familiar: Desarrollo histórico y situación actual. En: Peláez Mendoza J. *Métodos anticonceptivos. Actualidad y perspectivas*

- para el nuevo milenio. La Habana: Editorial Científico Técnica, 2002:28-31.
2. Mateo de Acosta O, Andino N. La salud reproductiva y sexual a la luz de la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo, El Cairo, 1994. *Salud Reproductiva en Cuba*. La Habana: CEDEM, 1997: vol. 1:1-9.
 3. Pons JE. Anticoncepción en Latinoamérica. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continua* 2005; 2(24):52-59.
 4. Gómez Alzugaray M. Anticoncepción en el sexo masculino. *Métodos anticonceptivos. Actualidad y perspectivas para el nuevo milenio, 2da edición*. La Habana: Editorial Científico Técnica, 2002:93-109.
 5. Organización Mundial de la Salud. *Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos*. Ginebra: OMS, 2017.
 6. Rodríguez Pons O, Peláez Mendoza J. Cuestiones legales y éticas en la anticoncepción. *Métodos anticonceptivos. Actualidad y perspectivas para el nuevo milenio, 2da edición*. La Habana: Editorial Científico Técnica, 2002:32-33.
 7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva*. Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública: Quito, Ecuador. Marzo 2017.
 8. Asamblea Constituyente. *Constitución de la República del Ecuador*. Quito, 2008.
 9. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Enfermedades transmisibles y análisis de salud-información y análisis de salud. Situación de salud en las Américas: Indicadores Básicos 2017*. Washington, D.C., Estados Unidos de América, 2017.
 10. Peláez Mendoza J. Métodos anticonceptivos. *Actualidad y perspectivas para el nuevo milenio, 2da edición*. La Habana: Editorial Científico Técnica, 2002:5-9.
 11. Huezo CM, Carignan CS. *Pautas médicas y de prestación de servicios para planificación familiar: IPPF-WHO*. Londres: AVSC Internacional, 2001.
 12. Hatcher RA, Pluhar E, Ziemann M, et al. *La planificación familiar. Una guía para la salud reproductiva y la anticoncepción*. Dawsonville, Georgia: Bridging The Gap, Inc., 2004.
 13. Alvaré L. *Conversando íntimamente con la adolescente mujer*. La Habana: Editorial Científico Técnica, 2005:82-83.
 14. Organización Mundial de la Salud. *Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, 3era edición*, 2018:16.
 15. Huyghe E, Hamamah S. *Anticoncepción masculina*. Elsevier Masson SSA, 2014:1-4.
 16. Organización Panamericana de la Salud. Género, Salud y Desarrollo en las Américas. Indicadores básicos, 2005.
 17. Powell A. Choosing the right oral contraceptive pill for teens. *Pediatric Clin N Am* 2017; 344:23-28.
 18. Vásquez-Awad D, Palacios S. Anticonceptivos orales combinados: guías latinoamericanas. *Medicina (Bogotá)* 2014; 5:136-149.
 19. Noboa-Flores E. Los cincuenta años de la píldora. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia* 2010; 17(2):161-166.
 20. Apter D, et al. Efecto de un anticonceptivo oral con drospirenona y etinilestradiol sobre el bienestar general y los síntomas relacionados con la retención de líquidos. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2003; 8:1-15.
 21. Noboa-Flores E. Drospirenona, progestina con efecto antimineralocorticoide en anticoncepción oral. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continua* 2005;

- 2(24):86-96.
22. Stewart M, Kirsten B. Choosing a combined oral contraceptive pill. *Australian Prescriber* 2015; 38:6-11.
 23. Lugones Botell M, Quintana Riverón TY, Cruz Oviedo Y. Anticoncepción hormonal. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1997; 13(1):49-58.
 24. Vargas V, Ferrer L, Tovar J, Macías M. Anticoncepción de emergencia. *Rev Hosp Jua Mex* 2016; 83(4):148-156.
 25. Raymond E, Pradhan A, Keder L. *Practice Bulletin: Emergency Contraception*. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015.
 26. Shohel E. A systematic review of effectiveness and safety of different regimens of levonorgestrel oral tablets for emergency contraception. *BMC Women's Health* 2014; 14:54.
 27. Narváez M. Anticoncepción parenteral de depósito. Beneficios y riesgos. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continua* 2005; 2(24):83-85.
 28. Ramdhan R, Simonds E, Wilson C, et al. Complications of subcutaneous contraception: A review. *Cureus* 2018; 10(1):6-8.
 29. Savage A, Lindsay S. ACOG Committee Opinion: Adolescents and long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2018; 131(5):e130-e139.
 30. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device. *The U.S. Food and Drug Administration* 2015; 125(3):599-604.
 31. Riley J, Liddon N, Swartzendruber A, et al. Long-acting reversible contraception and condom use among female US high school students' implications for sexually transmitted infection prevention. *JAMA Pediatr* 2016; 65:34-38.

Anticoncepción en Latinoamérica

José Enrique Pons, Gerardo Viturera

7

INTRODUCCIÓN

El siglo XX, y especialmente su segunda mitad, atestiguó un avance formidable en el desarrollo de tecnologías anticonceptivas y una revolución en las ideas, conduciendo a la aceptación de la legitimidad del derecho a la sexualidad plena. Así se lo estableció en consensos internacionales, sancionando el derecho de los individuos a una vida sexual sana, como parte integral de los derechos humanos. El Programa de Acción resultante de la Conferencia Internacional sobre Población y Desarrollo (CIPD. El Cairo, 1994) y la Plataforma de Acción resultante de la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer (CMM-IV. Beijing, 1995) establecieron que “La salud sexual y los derechos sexuales y reproductivos son fundamentales para los derechos humanos y para el desarrollo”. En la CIPD se aprobó, asimismo, una definición de salud reproductiva en la cual está implícito el derecho de hombres y mujeres a estar informados y a tener acceso a métodos de planificación familiar y de regulación de la fertilidad de su elección, que sean seguros, efectivos y aceptables, y que no sean contrarios a la ley.¹ El desarrollo de tecnología anticonceptiva más eficiente, más segura y menos onerosa, ha jugado un papel fundamental en posibilitar esos cambios. En el más de medio siglo transcurrido desde la introducción de anticonceptivos confiables, la utilización de métodos modernos aumentó sostenidamente hasta llegar al 60% de todas las mujeres casadas

o en unión en el mundo (89% en Europa Occidental, 75% en América Latina y el Caribe).²

Un rol similar al tecnológico, lo ha desempeñado el avance en el reconocimiento y la generalización de los derechos humanos y en particular la aceptación de los derechos de las mujeres. Pero pese a estos adelantos, en gran parte del mundo las mujeres y las niñas tienen menos derechos sociales, económicos y jurídicos que los hombres, destacándose una brecha global de 77.1% en empoderamiento político y 44 países en los cuales más del 20% de las mujeres son analfabetas.³ El consenso internacional y las leyes nacionales, dirigidos a lograr que la salud reproductiva sea universalmente accesible, no son suficientes para lograr que eso suceda. Esto es así, en gran medida, porque la violación de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres ocurre la mayor parte de las veces “a puertas cerradas”, en el ámbito doméstico, en el cual muchas mujeres carecen de facultades para hacer valer sus opciones y decisiones tanto en su vida sexual como reproductiva. Ese y otros factores hacen verdadera la afirmación del Fondo de Población de Naciones Unidas, en su informe del Estado de la Población Mundial 2018: “...ningún país puede afirmar que todos sus ciudadanos disfrutaban de sus derechos reproductivos en todo momento”.⁴

Ya dieciocho años atrás se podía afirmar que la planificación de la familia ha demostrado beneficios no solamente en la salud de las mujeres y de sus hijos, sino también en

posibilitar la igualdad entre hombres y mujeres, prevenir infecciones de transmisión sexual (ITS) y en especial el VIH-SIDA, reducir la pobreza y promover el crecimiento económico, así como mejorar el bienestar familiar y aumentar la productividad femenina.⁵ Y era posible afirmar también que una agenda ambiciosa de promoción de salud sexual y reproductiva debería encarar no solamente estrategias anticonceptivas, sino también reformas sociales, económicas e institucionales que incluyeran la redefinición de los roles de las mujeres en sus sociedades y de los hombres en la responsabilidad reproductiva y el cuidado de los hijos. Ello requeriría una reconfiguración cultural y social.⁶ Obviamente, esto sigue siendo una utopía para una gran parte del mundo. Los indicadores de las últimas dos décadas demuestran avances en anticoncepción en América Latina. Pero sigue siendo importante conocer lo que sucede respecto a las barreras a la anticoncepción, ya que es actuando sobre ellas que se puede ya no solo mejorar las cifras, sino progresar en derechos, en especial de las mujeres. Si no es así, serán meramente números y porcentajes los que cambien, sin que la salud reproductiva, basada en derechos, sea una realidad para nuestras poblaciones. Pero dado que la utilización de anticonceptivos surge en función de la actividad sexual y que esta última está condicionada por patrones sociales y culturales, es necesario también conocer algunos datos referidos a la vida sexual y a las características reproductivas de los latinoamericanos en general y de las mujeres latinoamericanas en especial.

COMPORTAMIENTO SEXUAL

Más del 22% de las mujeres latinoamericanas inicia su vida sexual antes de los 15 años, según el Fondo de las Naciones Uni-

das para la Infancia (UNICEF).⁷ Aunque el promedio de edad de inicio era, según la misma fuente, de 18.6 años en la década pasada, a los 17 aproximadamente 50% de las jóvenes ya eran sexualmente activas.⁸ El inicio varía de país a país e incluso entre diferentes grupos poblacionales en un mismo país o región, lo cual hace relativamente poco importantes los porcentajes globales. Pese a que no hay cifras precisas para toda la vasta región latinoamericana, lo cual impide conocer en detalle si el debut sexual precoz es un predictor de riesgos futuros, es posible que lo que presentan varios estudios que sí lo demuestran para consumo de alcohol, tabaco y drogas, sea válido para cualquier grupo poblacional.⁹ Se repetiría así, para la realidad de nuestra región, lo que hace dos décadas ya era evidente en un estudio multinacional europeo, que mostraba mayor probabilidad de infecciones del tracto genital inferior, de conductas sexuales riesgosas y el doble de riesgo de otras conductas peligrosas.¹⁰ No es claro en todos los casos, hasta dónde la decisión de dar el paso de iniciar la vida sexual es autónoma o no, y ello importa fundamentalmente para las mujeres, ya que la doble norma valorativa de la sexualidad según el género de pertenencia sigue siendo un hecho arraigado en todas las sociedades latinoamericanas. Existe suficiente base documental como para creer que buena parte de los casos de inicio sexual precoz obedecen a coerción más o menos enmascarada,¹¹ o violencia franca.¹² Pero es posible que también para los varones el inicio no sea una decisión autónoma, sino consecuencia de nuevos códigos sociales, entre ellos la imposición de los “valores” sostenidos por sus grupos de pertenencia. Evaluaciones de fines del siglo XX y comienzos del XXI mostraban alta prevalencia de violen-

cia contra la mujer en América Latina. En México, 7 de cada 10 mujeres habían sufrido algún tipo de violencia en el curso de su vida.¹³ En Costa Rica, una de cada dos mujeres que consultaban en el Patronato Nacional de la Infancia había sufrido abuso físico.¹⁴ En Quito, el 60% de mujeres había sido golpeado por sus parejas.¹⁵ Dentro de la violencia en general, la violencia sexual ocupa un lugar destacado. Así lo demostramos para Uruguay en un estudio entre mujeres de bajo nivel socioeconómico.¹⁶ En nuestra época, más que nunca, se generaliza la eclosión de subculturas juveniles que fuertemente cuestionan los valores adultos y que promocionan conductas desafiantes.¹⁷ En muchos de estos grupos existe una fuerte presión, especialmente sobre las mujeres jóvenes, para el inicio de la vida sexual.¹⁸

La información que se posee en la Región sobre anticonceptivos es alta. Prácticamente el 100% de las mujeres latinoamericanas conoce varios métodos y sabe dónde obtenerlos, aunque persisten barreras de acceso y de actitudes que hacen que en algunos medios la utilización sea escasa, o se opte por métodos tradicionales, muy poco seguros. Los métodos más mencionados por las latinoamericanas, cuando se les pregunta cuáles conocen, son las píldoras anticonceptivas (más del 50%), los preservativos (más del 20%) y los dispositivos intrauterinos (DIU) (alrededor del 15%). También la información que tienen las y los adolescentes latinoamericanos acerca de anticoncepción es alta, pese a lo cual, al menos en muchos países, el uso sigue siendo bajo o inconsistente en porcentajes mayores que para el resto de los grupos de edad. Es importante tener en cuenta que, en muchos casos, el bajo uso obedece a dificultades en el acceso. De los 38 millones de adolescentes mujeres que viven en regiones en desarro-

llo del mundo y son sexualmente activas, 23 millones (algo más del 60%) necesitan anticoncepción, pero no la tienen.¹⁹

Para toda Latinoamérica, existe una importante brecha entre el inicio de relaciones sexuales y el de anticoncepción. Se observan en América Latina otros fenómenos socio-demográficos que tienen consecuencias importantes para el comportamiento reproductivo: el retraso en la edad en que se contrae matrimonio, tanto para varones como para mujeres durante períodos más largos, y la mayor inestabilidad de las uniones matrimoniales con aumento de las tasas de divorcios, aunque la tendencia es menor que en países europeos o de América de habla inglesa.²⁰ Sin embargo, en las estadísticas oficiales muchas veces pasa desapercibido el hecho de que en la Región son comunes las uniones consensuales, por lo cual las cifras deben ser manejadas con cautela y se impone la realización de investigaciones meticulosas, a fin de diseñar políticas adecuadas.

FECUNDIDAD

La tasa global de fecundidad (TGF: hijos por cada mujer en edad reproductiva) de los países de América Latina fue progresivamente descendente a lo largo de la segunda mitad del siglo XX y las estimaciones indican que la tendencia continuará. En 1990-1995 sólo Uruguay se encontraba en nivel bajo: 2.7 y Argentina era el único país en nivel moderado: 3.2. Diez países se encontraban en el nivel muy alto, con República Dominicana en el extremo superior: 7.5. Para 2000-2005 la mayor parte de los países se ubicaban en el nivel bajo, cuatro en el moderado, cinco en el alto y ya no había ninguno en el nivel muy alto.²¹ Según datos del Centro Latinoamericano y Caribeño

de Demografía (CELADE), en 2018 ocho países se encuentran por debajo del nivel de reemplazo generacional (2.1 hijos por mujer): Puerto Rico (1.3), Brasil y Cuba (1.7), Chile y Costa Rica (1.8), Colombia y El Salvador (1.9) y Uruguay (2). Diez están próximos al umbral mínimo: México y Nicaragua (2.2), Venezuela y Argentina (2.3), Perú y República Dominicana (2.4), Honduras, Paraguay, Ecuador y Panamá (2.5). Muy pocos rondan todavía 3 hijos por mujer: Bolivia, Haití, Guatemala.²²

Las políticas gubernamentales sobre acceso a anticonceptivos tuvieron un papel importante en el cambio en los niveles de fecundidad operado entre las décadas de 1970 y 1990. Para el año 2001, el 92% de los gobiernos del mundo prestaba apoyo, directa o indirectamente, a programas de planificación familiar y distribución de anticonceptivos.²³ En esa participación gubernamental, se estaba atendiendo en cierta medida al hecho comprobado de la existencia de una brecha mayor entre actividad sexual incrementada, propia de la época, y menor fecundidad, así como al reconocimiento del derecho a la planificación familiar. Latinoamérica no fue ajena a esos cambios, aunque los mismos siguieron un ritmo más lento y con importantes diferencias entre países. En parte, influyó en ello el peso de las ideas religiosas más conservadoras, pero también lo tuvo la opinión social sobre la sexualidad femenina, en particular de las mujeres jóvenes. De ahí que, pese al aumento en las tasas de utilización de anticonceptivos, las políticas educativas y sanitarias en la región no se acompasaron a las necesidades. Ello significó que, a fines de la década de 1990, en muchos países se observara un aumento de la tasa de abortos,

especialmente los clandestinos, ya que la práctica sigue siendo ilegal en la mayoría de los países de la Región. Al comienzo de 2019, el aborto ha sido legalizado o despenalizado en Cuba, Uruguay y Ciudad de México.*

ANTICONCEPCIÓN

Entre los decenios de 1970 y 1990, el uso de anticonceptivos por parte de mujeres casadas o en unión consensual había aumentado en 9 de cada 10 países para los que se disponía de información. Para América Latina, en el decenio de 1990 más de la mitad de los países mostraba niveles de utilización de anticonceptivos modernos superiores al 50%. Las últimas evaluaciones demuestran que la tasa de prevalencia de métodos modernos de anticoncepción ha continuado aumentando, aunque con grandes disparidades, ya que en los grupos poblacionales de menores ingresos persisten las dificultades.²⁴ A comienzos de 2019 se publicó el más reciente estudio sobre uso de anticoncepción en la mayor parte de los países de América Latina y el Caribe.²⁵ Haití (31.3%) y Bolivia (34.6%) siguen mostrando la más baja prevalencia de uso de anticonceptivos modernos, mientras que Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba y Paraguay muestran una prevalencia de 70%.

Una década atrás, la mayor continuidad de uso de anticonceptivos combinados orales (ACO) se observaba entre los países del cono sur de Sudamérica y particularmente entre mujeres de 35 a 45 años. La mayor continuidad de uso de DIU se observaba en mujeres mayores de 35 años.²⁶ Pero en los últimos quince años se ha observado una aceptación marcada de métodos de

* No incluimos Guayana por no corresponder al área latina de América.

acción prolongada en algunos países. Los inyectables en especial en Haití, seguido de Guatemala, Perú y Honduras. En cambio, los implantes son aún poco aceptados en la Región, aunque no es claro si se debe a resistencias de las mujeres o a poco énfasis por parte de los gobiernos o los ministerios de Salud (aunque hay excepciones).²⁴ Globalmente, el uso de anticoncepción reversible de larga acción (LARC, por su sigla en inglés) se ubica por debajo del 10% en 17 de los 23 países de América Latina y el Caribe. México es el único país en que los LARC son utilizados más frecuentemente que los de acción corta.²⁵

Un problema mayor sigue siendo el de accesibilidad a servicios de planificación familiar y suministros anticonceptivos para los grupos poblacionales más pobres. Es un hecho que en muchas regiones de América Latina no se dan las condiciones necesarias para que la capacidad de elección de métodos anticonceptivos sea un derecho reconocido, especialmente para las mujeres.²⁷ En algunos países esto aparece agravado por la prédica –muchas veces concretada en la legislación y en la práctica– de grupos religiosos o conservadores que han impuesto sus ideas logrando que se prohibiera la información y la distribución de anticoncepción. Las poblaciones indígenas, las rurales, las que se ubican en los quintiles más bajos de ingresos, las que tienen menor acceso a educación y las adolescentes son las más afectadas,²⁴ en especial al no ofrecerseles LARC.²⁵

Nivel de uso

En 2010 el 73% de las mujeres casadas en edad reproductiva usaba anticonceptivos en América Latina y el Caribe. Este porcentaje global era algo inferior al de América del Norte (73%) pero igual al de Europa (72%),

superior al de Asia (67%) y muy superior al de África (31%). Un hecho destacable es que en la Región el aumento de uso en dos décadas fue de 12 puntos porcentuales, poco menor que 14 para África, y algo mayor que Asia (10), mientras que el aumento en América del Norte fue 5 y en Europa 4.²⁸ Otra evaluación refrenda el importante aumento: la proporción de mujeres casadas en edad reproductiva que usa anticoncepción aumentó en América Latina y el Caribe de 55% a 65% entre 1990 y 2010.²⁹ Esto, aunque positivo, debe ser tomado con cierta precaución por dos razones; la primera porque es entendible que el aumento porcentual sea mayor en los lugares donde el uso era menor, mientras que en los países de Europa y América del Norte, donde la utilización en el pasado ya era alta, el porcentaje ganado no sea tan marcado. En segundo lugar, sigue siendo verdad que el uso de métodos anticonceptivos varía ampliamente a lo largo de la Región, donde en la mayoría de los países sigue siendo prevalente el recurso a anticoncepción de acción corta.²⁵ Es también positivo el hecho de que la disminución de la necesidad no satisfecha de anticoncepción fue mayor en los países en desarrollo (de 17% a 13%) que en las áreas desarrolladas (de 11% a 9%).²⁵

Tipo de anticonceptivo utilizado

A comienzos del siglo XXI los tres métodos anticonceptivos más frecuentemente usados por las mujeres latinoamericanas eran ACO (45%), condones (25%) y DIU (17%).³⁰ En 2017 las preferencias habían cambiado sustancialmente. Los tres métodos más utilizados globalmente en la Región eran, en ese orden, esterilización femenina, ACO y DIU. Los condones habían pasado a porcentajes muy inferiores.

También en este caso existen amplias variaciones de país a país, siendo ACO los más utilizados en Chile, esterilización femenina en Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Guatemala y Honduras (en este último caso seguida cercanamente por ACO), y anticoncepción inyectable en Haití y Perú.²⁴ Finalmente, es necesario tener en cuenta que la información disponible sobre la realidad de los últimos años es parcial. Las encuestas suelen mostrar los resultados correspondientes a los países más grandes o que son de mayor interés para las agencias donantes de fondos para investigación. Los países pequeños suelen no estar representados o bien los datos disponibles corresponden a estudios realizados en el pasado, sin que existan datos recientes comparativos.

Fuentes de información

La fuente de información más importante acerca de anticoncepción, disponible para mujeres latinoamericanas, es variable de país a país, e incluso en un mismo país entre diversas poblaciones: urbanas, rurales, indígenas, de alto poder adquisitivo o no, de ámbitos culturales diversos. La representación porcentual de unas u otras fuentes aparece pocas veces en publicaciones recientes. Datos que ya pagan el precio al transcurso del tiempo –y que por tanto pueden no ser válidos para los últimos años– mostraban que las mujeres recurrían en porcentajes similares (34%) a personal sanitario (incluyendo médicos) y a amigas y familiares. Dos excepciones se destacaban en ese momento: México, donde médicos y hospitales ocupaban el primer lugar (42%), lo cual indicaba una importante credibilidad en el personal sanitario. En cambio, Uruguay mostraba predominio de amigas y familiares (48%), ubicándose los médicos y otro personal sanitario en un distanciado

29%. Este porcentaje para el caso uruguayo resulta más llamativo si se tiene en cuenta que ocupaba el primer lugar en la década de 1980, con el 62%.³¹ Esto pareció mostrar una importante pérdida de credibilidad en la información transmitida por el personal sanitario, aunque aceptar esa explicación sin base de juicio clara puede ocultar otros factores.

Se ha señalado que América Latina vive un proceso de “desmedicalización” que tiende a acelerarse. Quizás el ejemplo uruguayo esté mostrando un fenómeno que podría comenzar a repetirse en el resto de la Región. Lo que resulta preocupante es que amigas y familiares no necesariamente transmiten información correcta y adecuada. De confirmarse esta tendencia, será necesario un esfuerzo serio y mantenido para recuperar la confiabilidad en el personal sanitario, no descuidando los cambios culturales, tan rápidos y globales en esta época, así como para sensibilizar a docentes, líderes grupales y periodistas acerca del impacto que su información puede tener en el fomento de la anticoncepción correctamente utilizada, como recurso en salud sexual y reproductiva.

Toma de decisión sobre uso y participación masculina

La última encuesta que analizó específicamente quién toma la decisión de usar anticonceptivos en Latinoamérica tiene más de una década, pero es la que aún permite tener un mejor panorama, sin desconocer que puede haberse modificado desde entonces. La decisión la toman las mujeres en conjunto con sus parejas en 45% de los casos y por sí solas en 37%. En un 6% de casos es el varón el que lo decide y en 4% el médico. El primer porcentaje parecería indicar una tendencia saludable a la decisión compartida

entre la mujer y su pareja, en cuestiones de sexualidad y reproducción. El 54.5% de las mujeres de la Región percibe que su pareja apoya el uso de métodos anticonceptivos.³² Estas cifras aparecen a primera vista como positivas, aunque todavía insuficientes, en especial teniendo en cuenta que la violencia física y sexual contra las mujeres sigue siendo elevada en la Región. El hecho de que estemos “mejor” que otras regiones del mundo no puede ocultar el hecho de que, en algún país, como por ejemplo Bolivia según una encuesta reciente, el porcentaje de varones que aceptan como legítimo el castigo físico de sus parejas es alto.³³ Incluso en países donde las cifras parecen mejores, no puede desconocerse la posibilidad –no exhaustivamente investigada– de que sea la decisión exclusiva del varón la que prevalezca en el momento de la actividad sexual, ya que las investigaciones sociológicas han demostrado que la imposición masculina se hace notar en otras dimensiones de la vida en común: constitución de pareja, actividad sexual, número y espaciamiento de hijos, etc.

En particular en los grupos más pobres, como en mujeres de zonas rurales, indígenas y urbanas marginales, la vida se limita a sobrellevar las condiciones adversas cotidianas y tratar de sobrevivir. Uno de los aspectos más trágicos de este hecho es la violencia doméstica, la cual no afecta sólo a esas poblaciones, sino que se presenta en todos los estratos sociales. La educación demuestra ser –como en otros órdenes de las relaciones entre varones y mujeres– un factor de fomento de la equidad. Así, por ejemplo, en la mayor parte de las regiones del mundo, el uso de condón aumenta en relación directa con el nivel educativo del varón.³³ Las mujeres han sido tanto el grupo ob-

jetivo como las beneficiarias (a veces presuntas) de los programas nacionales e internacionales de planificación familiar y salud reproductiva. En el ámbito de la salud, los formuladores de políticas, los planificadores y los proveedores de servicios han pasado por alto muchas veces el papel influyente que los hombres desempeñan en la salud sexual y reproductiva de sus familias, especialmente de sus parejas sexuales. El no incorporar a los hombres en los programas de promoción, prevención y atención de la salud sexual y reproductiva ha tenido una grave repercusión sobre su propia salud, la salud de las mujeres y el éxito de los mismos programas.²⁷

Persisten todavía inequidades que conspiran contra la libertad de elección de las mujeres. Uno de los factores de mayor impacto es el peso cultural de los prolongados procesos de socialización patriarcal, sexista y jerárquico, que no solamente validan la imposición masculina, sino que internalizan en muchas mujeres la idea de su papel subordinado, con actitudes de sumisión ante los privilegios masculinos.³⁴ Los roles de género se asimilan e incorporan en la infancia, cuando niños y niñas aprenden que la sociedad tiene diferentes expectativas para cada uno de ellos. La “masculinidad”, en la mayor parte de las sociedades latinoamericanas, sigue incluyendo un conjunto estricto de normas que influyen en el comportamiento y las actitudes de los hombres respecto a su vida sexual y reproductiva. Así, su virilidad será medida en gran parte por sus conquistas sexuales, y en algunas comunidades por el número de sus hijos y por el comportamiento de las mujeres en su círculo familiar y social (esposa, novia, hija, madre, etc.).²⁷

Obtención de anticonceptivos y acceso a servicios

Los avances sostenidos en desarrollo de anticonceptivos hormonales los han hecho extremadamente seguros. En América Latina la venta sin prescripción, directamente en farmacias, ha sido una constante. Esa realidad se adecua a las más recientes recomendaciones de liberar el acceso sin prescripción en países donde el requisito existe.³⁵ La razón es que los riesgos de embarazos no planificados son sustancialmente mayores a los de uso de anticoncepción. En tales condiciones, no puede extrañar que las farmacias sean el principal lugar para obtener anticonceptivos por parte de las mujeres latinoamericanas. Sin embargo, es deseable que los lugares donde las mujeres pueden obtener anticonceptivos sean también sitios de información confiable. En este sentido, una experiencia exitosa se desarrolló en México, mediante programas de sensibilización y capacitación de los dependientes de farmacias.³⁶

El personal sanitario ocupa el segundo lugar como prescriptor. Esto no puede llamar la atención, siendo una realidad que grupos numerosos de la población ven dificultado su acceso a los centros de salud, ya sea por razones geográficas, económicas o sociales. Es verdad que varios países han hecho esfuerzos por corregir este problema, acercando los servicios a las poblaciones que los requieren, pero todavía en muchos más lugares es más fácil y menos oneroso acudir directamente a los lugares de expendio. Se requiere un esfuerzo redoblado y un serio compromiso de los Estados por poner al alcance de quienes lo necesiten, no solo servicios, sino personal confiable, adecuadamente capacitado en atención sensible a la cultura, así como variedad amplia de anticonceptivos, que garanticen la libertad

de opción. No será excesivo insistir en que persisten inequidades, ya que las poblaciones indígenas, rurales o de bajo poder adquisitivo en medios urbanos, muestran porcentajes de acceso inferiores a los grupos más privilegiados.³⁷

Continuidad de uso

El cumplimiento (*compliance*) es un factor importante en determinar continuidad y adecuación en el uso de cualquier medicamento, pero para el caso de la anticoncepción adquiere trascendencia porque es causa de embarazos indeseados en personas supuestamente protegidas. En América Latina se ha observado una falta de cumplimiento mayor que en otras regiones del mundo. Se ha demostrado que las causas de este fenómeno son múltiples y varían según edad y estrato socioeconómico. Así, por ejemplo, la toma incorrecta de ACO es más frecuente cuanto más joven es la mujer y cuanto más bajo es su nivel económico y educativo. Otro factor importante es el temor a efectos secundarios, especialmente el aumento de peso, las molestias digestivas, las cefaleas, etc. Sobre esto es necesario trabajar mediante programas de información creíbles. Pese a todo, son mayoría (58%) las mujeres latinoamericanas que están satisfechas con los métodos anticonceptivos que utilizan,³² lo cual abre perspectivas auspiciosas acerca de un uso cada vez más consistente.

PROBLEMAS POR INACCESIBILIDAD DE ANTICONCEPCIÓN

La falta de acceso a anticoncepción atenta contra las convenciones internacionales que exigen proveer a las poblaciones niveles adecuados de servicios que garanticen

la salud sexual y reproductiva. Pero además pone a esas poblaciones en riesgo elevado de morbilidad y mortalidad como consecuencia del proceso reproductivo incontrolado. La mortalidad materna ha descendido en el mundo; las cifras recientes de la Organización Mundial de la Salud muestran que entre 1990 y 2015 la reducción fue de alrededor del 44%.³⁸ Pero el grueso de los casos ocurre en las regiones subdesarrolladas. En 2000 constituía el 98% de las muertes maternas;³⁹ en 2015 se había elevado al 99%.³⁸ Uno de los factores que contribuye con gran peso a las cifras de muertes de mujeres embarazadas es el aborto en condiciones de riesgo. Cuando se expresa la mortalidad por aborto como porcentaje de todas las muertes maternas, América Latina ocupa un lugar intermedio entre los países más desarrollados y los más desfavorecidos.⁴⁰ Pero como siempre, las cifras globales esconden diferencias marcadas. En ellas, la falta de acceso a anticoncepción juega un papel importante, aunque no único. Dos factores vinculados merecen detenimiento. En primer lugar, el aborto clandestino; en segundo lugar, el embarazo adolescente.

En los países en los que el aborto es ilegal, la interrupción clandestina del embarazo se constituye en una de las principales causas de muerte materna. Las consecuencias del aborto en condiciones de riesgo se ven exageradas por la pobreza y la falta de educación. Esta realidad hace que el aborto en condiciones de riesgo sea un problema grave de salud pública en América Latina. Se conocen varias de las razones por las que se recurre al aborto. Entre ellas las más importantes son el no uso de anticonceptivos (por falta de información o por falta de acceso), la falla de anticonceptivos (por uso inconsistente o por utilización de métodos poco seguros), la coacción sexual, la viola-

ción, las relaciones inestables y las dificultades económicas. La prevención de estos problemas resulta imperiosa en la Región. Parte de la solución pasa por lo ya señalado, pero en lo que nunca será excesivo insistir; la difusión amplia de información, la provisión de anticoncepción eficiente y segura, la aplicación de las leyes que sancionen las violaciones a los derechos humanos de las mujeres y la incorporación de programas sanitarios, a cargo de proveedores capacitados, comprensivos y de amplio criterio. El ejemplo de lo ocurrido en los últimos años en Uruguay es ilustrativo. A fines de la primera década del siglo XXI, una de cada cuatro muertes maternas obedecía a aborto en esas condiciones, pero para el nivel socioeconómico más desposeído la relación era de una de cada dos muertes.⁴¹ En 2013 entró en vigor la ley que despenalizó el aborto, dentro de ciertos límites de edad gestacional. Desde entonces, la mortalidad materna cayó sostenidamente, hasta ubicarse 5 años después en el segundo más bajo lugar de todas las Américas, detrás de Canadá.⁴²

El embarazo en adolescentes se asocia asimismo a mayores tasas de mortalidad materna.⁴³ A pesar de que ha habido avances en los últimos dos años, la Organización Panamericana de la Salud indica que se ha progresado poco en prevenir los embarazos, abortos, ITS y muertes maternas en adolescentes.⁴⁴ En Uruguay, la aplicación de programas nacionales de entrega gratuita de anticonceptivos en los niveles de asistencia pública, y de muy bajo precio en los privados, ha conducido a una sostenida declinación del número de embarazos en adolescentes (15 a 19 años), que cayó de 7.779 en 2014 a 4.553 en 2018. Con todo, siguen existiendo casos de niñas de menos de 14 años que han sido madres, muchas veces como víctimas de explotación sexual.⁴⁵

La educación sexual sigue siendo un tema inadecuadamente resuelto en la mayor parte –por no decir todos– los países de la Región. En cierta medida, se ha descuidado la necesidad de involucrar a los varones, desde la niñez, en criterios de equidad, igualdad de derechos y respeto de las mujeres. Es por tanto necesario insistir en que toda declaración de derechos de las mujeres quedará en letra muerta si no se trabaja activamente en involucrar a los varones para su participación en todas las etapas que conducen a la transformación de tales enunciados en hechos concretos. Esto incluye los cambios de percepción sobre la realidad para reconocer las desigualdades e injusticias, los cambios actitudinales necesarios para aceptar como legítimos los enunciados de derechos, los cambios conductuales necesarios para asumir un rol activo en las acciones tendientes a fomentar las iniciativas sanitarias, e implementarlas. El varón desempeña un papel clave en el logro de la igualdad entre los géneros, puesto que en la mayoría de las sociedades latinoamericanas ejerce un poder preponderante en casi todas las esferas de la vida, incluidas las decisiones en materia de políticas y programas en los diversos niveles de gobierno y administración, así como en las decisiones personales y de pareja relativas a la conducta sexual y reproductiva.⁴⁶

Alcanzar los mejores estándares posibles implica invertir recursos, que son muchas veces retaceados en nuestra Región. Es verdad que implica erogaciones importantes, sin embargo, se ha señalado, acertadamente, que podrá no saberse exactamente cuánto costará proveer servicios de salud reproductiva a todos, pero se tiene en cambio una clara idea de cuánto costará, en términos de enfermedad y muerte, no instaurar cuidados a la salud reproductiva

disponibles universalmente. Dentro de esos costos, y en relación específica a anticoncepción y fenómenos vinculados, se cuenta la muerte de una mujer cada minuto como consecuencia de causas relacionadas con el embarazo, una mujer cada tres minutos por falta o falla de anticoncepción y una mujer cada ocho minutos por aborto de riesgo.⁴⁷

Difícilmente un Estado, por sí solo, conseguirá alcanzar los objetivos deseables. Pero es bueno recordar que múltiples instituciones han contribuido en el pasado a abordar estos problemas y muchas lo siguen haciendo. La lista sería muy extensa; solo nos detendremos en una, de corta vida (apenas poco más de una década), pero de fecunda cosecha: el Centro Latinoamericano Salud y Mujer (CELSAM) que puso sobre el tapete las condiciones reales del problema a través de encuestas globales, trabajó con los medios de prensa logrando coberturas informativas extensas, fomentó la creación de grupos nacionales que abogaron en sus países para que las autoridades sanitarias y sociales tomaran medidas adecuadas, realizó acciones especiales, tales como la antes mencionada capacitación de dependientes de farmacia en México, y generó un movimiento que se expandió al mundo, siendo ahora cada año más vigoroso. Ese fue el “Día Nacional de Prevención del Embarazo Adolescente”, una celebración ideada en Uruguay en 2002, adoptada rápidamente por varios países más de la Región y transformada finalmente en el “Día Mundial de la Anticoncepción” (*World Contraception Day*). Este movimiento, hoy global, mantiene el impulso a través de una coalición de ONGs y asociaciones, que ya no celebran meramente un día, sino que trabajan durante todo el año, para lograr un mundo mejor, más digno, más respetuoso y más saludable para las mujeres.⁴⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations. *Report of the International Conference on Population and Development (Cairo, 5-13 September 1994)*. New York: United Nations AI Conf 171/13, 1994.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Estimates and Projections of Family Planning Indicators 2018*. New York; UN, 2018. (http://www.un.org/en/development/desa/population/theme/family-planning/cp_model.asp). (Acceso: 23/2/2019).
3. World Economic Forum. *The Global Gender Gap Report 2018*. Geneva, Switzerland: World Economic Forum, 2018.
4. UNFPA. *Estado de la población mundial 2018*. Nueva York; UNFPA, 17 octubre 2018 (<https://www.unfpa.org/es/press/estado-de-la-poblaci%C3%B3n-mundial-2018>). (Acceso: 11/3/2019).
5. Hobcraft JN. Towards a Conceptual Framework on Population, Reproductive Health, Gender and Poverty Reduction. En: UNFPA. *Population and Poverty: Achieving Equity, Equality and Sustainability (UNFPA Population and Development Strategies Series No. 8)*. New York: UNFPA, 2003.
6. Cook RJ, Dickens BM. *Considerations for Formulating Reproductive Health Laws, 2nd Edition*. Geneva: WHO, 2000.
7. UNICEF. *Niñas de América Latina presentan la tasa de iniciación sexual temprana más alta*. 2 de marzo 2019 (<https://www.infobae.com/2014/10/09/1600630-unicef.ninas-america-latina-presentan-la-tasa-iniciacion-sexual-temprana-mas-alta/>) (Acceso: 10/2/2019).
8. Schutt-Aine J, Maddaleno M. *Salud sexual y desarrollo de adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones en programas y políticas*. 2003, OPS. Washington, DC. (www.paho.org/Spanish/HPP/HPF/ADOL/SSRA.pdf) (Acceso: 11/3/2019).
9. Mendoza Tascón L, Claros Benítez DI, Peñaranda Ospina CB. Actividad sexual temprana y embarazo en la adolescencia: estado del arte. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2016; 81(3) (Versión on line) (https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000300012) (Acceso: 10/2/2019).
10. Mardh PA, Creatsas G, et al. Correlation between an early sexual debut, and reproductive health and behavioral factors: A multinational European study. *Eur J Contraception & Reprod Health Care* 2000; 5:177-182.
11. Pons JE. Sexual coercion in adolescence. Book of Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143(Suppl 3):113.
12. Pons JE. Violencia en el inicio de la vida sexual de mujeres adolescentes. Book of Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143(Suppl 3):64.
13. Uribe-Elias R. Sexual violence and the obstetrician/gynecologist. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82:425-433.
14. Chacón D, Herrera F, Rojas AM, et al. Características de la mujer agredida atendida en el Patronato Nacional de la Infancia. San José, Costa Rica. En: Gioconda B, Claramunt C, ed. *La violencia contra la mujer en la familia costarricense: Un problema de salud pública*. Managua: OPS, 1992.
15. Barragán A, Lourdes A, Zambrano GC. *Proyecto educativo sobre violencia de género en la relación doméstica de pare-*

- ja. Quito: CEPLAES, 1992.
16. Rodríguez F, Flores C, Masena B, et al. Prevalencia de la violencia sexual de las mujeres mayores de 18 años en los Servicios de Ginecología del Hospital Pereira Rossell. *Arch Gynec Obstet* 2009; 47:123-130.
 17. Pons JE. Culturally sensitive gynecologic care in adolescence. In: Sultan C (Editor). *Pediatric and Adolescent Gynecology, 2nd Revised Edition*. Basel (Switzerland): Karger, 2012: pp. 378-383.
 18. Langer A. El embarazo no deseado: Impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Pública / Pan Am J Public Health* 2002; 11:192-204.
 19. OPS/OMS. *América Latina y el Caribe tienen la segunda tasa más alta de embarazo adolescente en el mundo*. Ciudad de Panamá, 28 de febrero de 2018 (OPS/OMS) (https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=996:america-latina-y-el-caribe-tienen-la-segunda-tasa-mas-alta-de-embarazo-adolescente-en-el-mundo&Itemid=1005). (Acceso: 5/12/2018).
 20. National Healthy Marriage Resource Center. *Marriage trends in Latin America: A fact sheet*. (<https://www.healthymarriageinfo.org/wp-content/uploads/2017/12/Marriage-Trends-In-Latin-America.pdf>) (Acceso: 21/1/2019).
 21. Taucher E. Tendencias demográficas en América Latina. En: López G, Yunes J, Solís JA, Omran AR, ed. *Salud reproductiva en las Américas*. Washington DC: OPS/OMS, 1992: 2-32.
 22. Agencia EFE. Bogotá 10 de julio de 2018. *Latinoamérica contrasta baja fecundidad con alta tasa de embarazo adolescente*. (<https://www.efe.com/efe/america/mexico/latinoamerica-contrastaba-baja-fecundidad-con-alta-tasa-de-embarazo-adolescente/50000545-3679552>) (Acceso: 11/3/2019).
 23. United Nations. *World Fertility Report 2003*. New York: Population Division, DESA, United Nations, 2003.
 24. Fagan T, Dutta A, Rosen J, et al. Family planning in the context of Latin America's universal health coverage agenda. *Glob Health Sci Pract* 2017; 5(3):382-398.
 25. Gómez Ponce de León R, Ewerling F, Jacob Serruya S, et al. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: Prevalence and inequalities in 23 countries. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e227-235 (www.thelancet.com/lancetgh Vol 7 February 2019) (Acceso: 1/3/2019).
 26. Santoyo Haro S, Corral Ruíz JL. Factores del no cumplimiento de la paciente en el uso de los anticonceptivos hormonales. En: De La Parra I, Bagnati EP, ed. *Anticoncepción del siglo XXI*. Buenos Aires: Ascune, 2005: 385-399.
 27. Pons JE. Salud reproductiva en América Latina. En: De La Parra I, Bagnati EP, ed. *Anticoncepción del siglo XXI*. Buenos Aires: Ascune, 2005: 905-921.
 28. Guttmacher Institute. Los niveles globales de uso de anticonceptivos por mujeres casadas se han elevado, especialmente en los países en desarrollo. *Perspectivas Internacionales en Salud Sexual y Reproductiva* 2014; Número especial:45-46.
 29. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, et al. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: A systematic and comprehensive analysis. *Lancet* 2013; 381(9878):1642-1652.

30. Pons JE, Lauría W. Anticoncepción en Latinoamérica. En: Bucheli-Terán R, No-boa-Flores E (editores). *Anticoncepción Hormonal*. Quito: Ecuaf offset, 2010: 11-19.
31. Miguez-Baron C, Niedworok N, García-Selgas J, et al. Mujer y fecundidad en Uruguay. Factores determinantes directos de la fecundidad y sus implicancias en salud. *Estudio de las mujeres en edad fértil*. Montevideo: Trilce, 1994.
32. Corral-Ruíz JL, Santoyo-Haro S, Alvarado-Saldívar G, et al. Estudio sobre métodos anticonceptivos en mujeres de 14 países de América Latina. *Aten Fam* 2006; 13(5):104-109.
33. MacQuarrie KLD, Edmeades J, Steinhilber M, Head SK. *Men and Contraception: Trends in Attitudes and Use*. ICF International Rockville, Maryland, USA, September 2015.
34. Aspilcueta-Gho D. Rol del varón en la anticoncepción, como usuario y como pareja. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2013; 30(3):480-486.
35. Grossman D. Over-the-counter access to oral contraceptives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2015; 42(4):619-629.
36. Wolfe K. *Youth Friendly Pharmacies and Partnerships: The CMS-CELSAM Experience*. Bethesda, MD: Private Sector Partnerships-One project, Abt Associates Inc. 2005.
37. Camacho-Hubner AV. Acceso y cobertura de métodos anticonceptivos en poblaciones vulnerables. En: OPS. Centro Latinoamericano de Perinatología. Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR). *La Región adquiere compromisos en el acceso a métodos anticonceptivos modernos ante la alerta del virus Zika*. (https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=389:la-region-adquiere-compromisos-en-el-acceso-a-metodos-anticonceptivos-modernos-ante-la-alerta-del-virus-zika&Itemid=215&lang=es) (Acceso: 28/2/2019).
38. Alkema L, Chou D, Hogan D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: A systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet* 2016; 387(10017):462-474.
39. Donnay F. Maternal survival in developing countries: What has been done? What can be achieved in the next decade? *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:89-97.
40. UNICEF. *Maternal health*. June 2018. (<https://data.unicef.org/topic/gender/maternal-health-gender/>)(Acceso: 19/11/2018).
41. Briozzo L, Rodríguez F, León I, et al. Unsafe abortion in Uruguay. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85:70-73.
42. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. *Tendencias recientes de la fecundidad, natalidad, mortalidad infantil y mortalidad materna en Uruguay*. Marzo 2017 (https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2017/noticias/NO_W441/Presentacion_MSP.pdf). (Acceso: 11/3/2019).
43. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 192:342-349.
44. OPS. *11 countries in Latin America and the Caribbean have reduced maternal mortality, new UN data show* (https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=ar

- article&id=9552:2014-11-countries-latin-america-caribbean-reduced-maternal-mortality-new-data-show&Itemid=1926&lang=pt) (Acceso: 5/11/2018).
45. Uruguay. MSP. *Informe público sobre políticas de género*. Montevideo, 7 de marzo de 2019. (Acceso: 11/03/2019).
 46. Pons JE. Salud reproductiva. En: Dibarboure H, Macedo JC, ed. *Introducción a la Medicina Familiar*. Montevideo: Universidad de la República - Dpto. de Publicaciones, 1998:335-344.
 47. Fathalla MF. Reproductive health for all: A commitment towards the new millennium. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 1999; 4:212.
 48. Pons JE. World Contraception Day. Celebrating a vision of a world in which every pregnancy is wanted. *Gynaecology Forum* 2012; 17:5-8.

Anticoncepción en poblaciones indígenas ecuatorianas

Enrique Noboa Flores, Jeanneth Quinchiguango Córdor, Alexandra Urquiza Guevara, Raquel Yuqui Ortiz

INTRODUCCIÓN

La salud sexual y reproductiva entraña la capacidad de disfrutar de una vida sexual satisfactoria y sin riesgos de procrear, y la libertad para decidir hacerlo o no, cuándo y con qué frecuencia.¹ Por otro lado, está dirigida no sólo a evitar el embarazo o la transmisión sexual de enfermedades, sino también a favorecer el desarrollo de la sexualidad en las parejas. La anticoncepción y la sexualidad son inseparables, e implican libertad para ser practicadas y conocimiento de sus consecuencias, por su influencia directa sobre la salud, el control de la natalidad y la mortalidad. Los métodos anticonceptivos modernos y tradicionales constituyen recursos indispensables para evitar la concepción, cuyo papel es muy importante para la planificación familiar y la protección de su salud. Su elección depende de factores como la edad, estado de salud, etapa reproductiva, estilo de vida, valores morales y culturales, creencias religiosas, aceptación de la pareja, nivel de instrucción y de ingresos, etc. En este sentido, la anticoncepción se entrelaza con la salud materno-infantil a fin de procurar patrones reproductivos caracterizados por retraso en el inicio de la reproducción en la vida de la mujer, un intervalo de al menos dos años entre nacimientos sucesivos y un adelanto en la llegada del último hijo. Todo lo anterior con el propósito de coadyuvar en una mejora en la salud del binomio madre-hijo,

constituyendo la maternidad y la paternidad responsables.²

Las investigaciones sobre salud sexual y reproductiva ignoran la diversidad cultural y étnica de los países. En las publicaciones internacionales y nacionales, la información sobre anticoncepción en la población indígena es escasa, lo que se suma a la débil institucionalidad estatal, dotada de escasos recursos, que ocasiona una evidente ausencia de políticas públicas destinadas al sector indígena, considerado entre los sectores más vulnerables de la sociedad.³ Por lo señalado, el objetivo de este capítulo es analizar y describir las preferencias del uso de métodos anticonceptivos, razones de adopción y condicionantes de su uso, en la población indígena de una parroquia y una comunidad ecuatorianas.

SITUACIÓN DEL EMBARAZO EN LAS MUJERES INDÍGENAS

El Censo de Población y Vivienda del año 2010 estima que la población indígena ecuatoriana corresponde al 7%, repartida en el área urbana el 18% y el área rural el 82%.⁴ En tres de las cuatro regiones del país existen trece nacionalidades indígenas que mantienen sus lenguas y culturas propias.⁵ En los últimos veinticinco años se han reducido en forma sostenida las tasas de fecundidad en América Latina y ha aumentado el nivel de uso de anticonceptivos modernos entre las mujeres que viven en unión, desde

menos de 10% antes de 1970 hasta un nivel actual de 48%, aunque estos progresos han sido desiguales entre las diversas etnias y culturas. Se puede afirmar que la población indígena de la región latinoamericana ha permanecido prácticamente al margen de la revolución anticonceptiva.

En 2010, el estudio *Research unintended pregnancy in the amazon basin of Ecuador: A multilevel analysis* reportó una prevalencia de 62.7% de embarazos no deseados, cuyos dos tercios (73.7%) corresponden a mujeres indígenas. Esta alta tasa de natalidad se traduce en familias integradas hasta por 15 hijos, baja calidad de vida, condiciones precarias e insalubres, desarrollo inadecuado de los niños, malnutrición, etc. Esto coincide con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) que muestra que los escolares y adolescentes indígenas ecuatorianos tienen la mayor tasa de desnutrición (48.8%) comparados con otros grupos étnicos, por lo que están en mayor riesgo de adquirir enfermedades que repercuten en su desarrollo físico e intelectual.⁶ Por otro lado, la población indígena representa un desafío cultural y lingüístico para quienes prestan servicios de planificación familiar, por lo que constituye una población de difícil acceso, pobre, residente en el sector rural y con bajos niveles de educación.⁷

Esto configura las características de los obstáculos que se describen en varios estudios, entre los que se debe destacar, como menos abordado, la heterogeneidad del sector indígena, pues ya lo ha mencionado ONU Mujeres: “el mundo indígena no es homogéneo; más bien, es la expresión de un conjunto de variables endógenas y exógenas resultado de una historia milenaria y de siglos de colonialismo externo e interno”.³ Por ello, las políticas estatales, sobre

todo las relacionadas con la salud sexual y reproductiva, cometerían un grave error al tratar a las diferentes etnias como una sola, por lo que sus programas y proyectos, al ser genéricos, se vuelven ineficaces.⁸ El efecto directo de la baja instrucción sobre la probabilidad del no uso de un método anticonceptivo no debe ser descartado, ya que la educación, junto con otros factores socioeconómicos, tiene un efecto explicativo de esta situación, ya que las mujeres analfabetas que viven en condiciones sociales y económicas de pobreza son, en efecto, las que tienen la mayor probabilidad de no haber utilizado nunca un método anticonceptivo. Se debe resaltar que el analfabetismo, en este sentido, es una variable de pronóstico del no uso de los métodos anticonceptivos.⁹

BARRERAS PARA LA ANTICONCEPCIÓN

Existen múltiples barreras para el uso de anticonceptivos en la población indígena, que provienen tanto de sus características propias, cuanto del fracaso del sistema de servicios de salud dirigidos a ella. Se cuentan entre dichas barreras la pobreza, el analfabetismo, las condiciones de vida de las mujeres y la actitud frente a ellas por parte de los hombres. Los cónyuges de las mujeres indígenas ejercen un control considerable y desempeñan un papel importante en la toma de decisiones relacionadas con la planificación familiar, a la que se oponen con frecuencia por temor a que sus esposas se sientan tentadas a cometer actos de adulterio. Podría también colaborar la difusión de rumores falsos e información errónea sobre los efectos que ciertos métodos anticonceptivos tienen sobre la salud de la mujer, lo que obviamente preocupa a

los esposos, que temen poner en riesgo el bienestar de su pareja.

La posición social de las mujeres indígenas se caracteriza principalmente por su subordinación a los hombres y por su triple carga de trabajo productivo, reproductivo y comunitario. Las mujeres se encargan del cuidado de los niños y del trabajo doméstico en el hogar, pero también participan en tareas “masculinas”, como la agricultura comunitaria, y en otras actividades económicamente productivas, como la venta callejera.¹⁰ Las mujeres también se subordinan a la autoridad de sus esposos y padres, quienes deciden cuántos niños tendrá la familia, cómo se gastarán los ingresos del hogar y si la mujer puede o no salir de la casa. La mujer indígena es frecuentemente privada de su derecho a disponer de medios financieros y de transporte, entre otros, que le impiden buscar atención en salud.¹¹

En este sentido, tanto dentro de la actividad sexual como en las decisiones reproductivas, la mujer se subordina al hombre, hasta el punto en que la satisfacción sexual es primordialmente masculina y, como resultado, el disfrute del sexo en la mujer depende de la iniciativa del varón.³ En la comunidad shuar, un aspecto importante sobre la cultura y la aceptación de los métodos anticonceptivos, es la identidad de la nacionalidad frente al matrimonio; así, según sus tradiciones, la poligamia es socialmente aceptada, por lo que en esta cultura el hombre podría tener varias mujeres y procrear varios hijos, según sean sus cualidades de valiente guerrero y buen cazador. Sin embargo, conforme se han ido adquiriendo mejores niveles de educación en la población, estas tradiciones han ido perdiendo valor, aunque en los miembros de mayor edad de la comunidad permanecen todavía vigentes. Este rasgo patriarcal de esta etnia

podría predisponer a una actitud machista con las mujeres y la negación de sus derechos de salud reproductiva.⁶

La residencia en las zonas rurales determina un acceso difícil a los servicios de planificación familiar, lo que podría redundar en niveles más bajos de conocimiento y uso de los anticonceptivos en las mujeres indígenas, comparadas con no indígenas. La cobertura de los servicios de salud es baja en las zonas rurales, donde vive la mayoría de las indígenas. El personal de salud con frecuencia no explica los tratamientos ni respeta el derecho de las mujeres indígenas al consentimiento informado, pasando por alto muchos conceptos tradicionales como las medicinas indígenas y la necesidad de curar la mente, el cuerpo y el espíritu juntos. Estos son los motivos por los que las mujeres indígenas se sienten más cómodas con el conocimiento de un médico tradicional y las comadronas, quienes comparten sus creencias y cultura, evitando además el examen físico por parte de un proveedor de salud masculino.¹² La insatisfacción de las comunidades indígenas con los servicios de salud resulta entonces del conflicto creado entre el sistema de salud público y el tradicional. Al no tomar en cuenta las creencias de cada comunidad, los prestadores de salud pueden desalentar a los potenciales interesados en la anticoncepción. Las creencias de los indígenas pueden limitar la aceptación de la planificación familiar, fomentando una actitud de fatalismo con respecto al parto. En Guatemala, por ejemplo, muchos creen que una mujer está destinada a tener cierto número de hijos, en cuya situación, tener un número inferior es “asesinar” a los que aún no han nacido. En contraste, las mujeres indígenas en el norte de la Amazonia ecuatoriana parecen estar haciendo la transición hacia una fertilidad

más baja. Sin embargo, el acceso insuficiente a información fidedigna sobre la seguridad y eficacia de los anticonceptivos modernos puede retrasar dicha transición.¹³ Las poblaciones indígenas comparten una larga historia de opresión social y política por parte de la población predominantemente de habla hispana; como resultado, muchos indígenas desconfían de las intenciones de los forasteros. Por esto, no sorprende que en algunos países el mensaje de “tener menos hijos” haya sido interpretado como una estrategia para reducir o eliminar la población indígena.

Los pueblos indígenas consideran la fecundidad en un contexto amplio del “buen vivir indígena”, en el que los hijos representan la posibilidad de la reproducción biológica y cultural y de la continuación de la vida y la naturaleza. Por lo tanto, una fecundidad alta es un valor y un recurso vinculados al tamaño ideal del hogar, el rol económico de los hijos, la supervivencia del grupo y el bienestar en general. En varios países, como Ecuador, Bolivia, México y Perú, el 50% de las mujeres indígenas no usa método anticonceptivo alguno. En tanto, entre aquellas que declaran utilizar algún método, las preferencias se orientan más hacia los métodos anticonceptivos tradicionales, como son la abstinencia periódica o ritmo, retiro, *billings*, collar y otras técnicas folklóricas no especificadas. Se observa un uso muy limitado de los métodos anticonceptivos orales, utilizados preferentemente al final de la vida reproductiva. Poniendo estos datos en contexto, la introducción de los métodos anticonceptivos orales se inserta en una comprensión cultural del funcionamiento del cuerpo de la mujer y de la salud en general. Así, las percepciones sobre la píldora la muestran como un remedio muy “fuerte”, que al ser

tomado por largo tiempo se vuelve tóxico, por lo que las mujeres deben tener un organismo también fuerte y una alimentación nutritiva para soportar su poderoso efecto; esto explica porqué algunas mujeres de estratos económicos bajos no la toman, pues consideran que no pueden costear la alimentación que se requiere, ya sea para “enfriar” el cuerpo o para hacerlo más resistente. Se cree además que la píldora aumenta la temperatura del cuerpo, “seca” el útero y conduce a infertilidad, lo que sustenta la idea de que la píldora puede dañar y desestabilizar el normal funcionamiento del cuerpo de la mujer, y durante la lactancia puede elevar la temperatura de la leche materna y estropear la salud del infante. Finalmente, la creencia de que la píldora bloquea ciertos procesos naturales, como la menstruación, y produce enfermedades y locura, parte de la percepción de la menstruación como una manifestación de un cuerpo saludable, por lo que se puede interferir con el ciclo menstrual normal, pues al dejar de menstruar se piensa que se han bloqueado los conductos femeninos y que la sangre menstrual no puede salir, ocasionando enfermedad y esterilidad. Sobre la base de estos criterios, el beneficio secundario de los métodos anticonceptivos de “liberar a la mujer del peligro de quedar embarazada” no se corresponde con las culturas indígenas tradicionales, en las que el embarazo no es considerado un peligro, sino, por el contrario, un estado muy deseado y buscado.

Finalmente, otros factores importantes serían la religión, el rechazo social, el idioma, el discrimen, la carencia de personal indígena para la toma de decisiones, etc. En este sentido, con la finalidad de reducir la complejidad en la construcción de políticas de igualdad desde la particu-

laridad, es necesario poner en marcha mecanismos que aseguren la participación de las mujeres indígenas en el diseño, implementación y evaluación de planes y programas de salud sexual y reproductiva.³ La mayoría de las investigaciones desarrolladas sobre salud sexual y reproductiva ignoran la diversidad cultural y étnica de los países. La salud reproductiva de las personas debe ser una prioridad nacional; sin embargo, como grupo, las personas indígenas frecuentemente tienen las tasas más altas de morbilidad y el menor acceso a los servicios de salud,¹¹ lo que conduce a que el patrón demográfico predominante en la población indígena esté caracterizado por un inicio temprano de la maternidad, un reducido espaciamiento entre los embarazos y una elevada paridad, que incrementan los riesgos para la salud de las madres y sus hijos,¹⁴ así como determinan que los hijos crezcan en ambientes inadecuados, con una insatisfactoria atención y educación por parte de sus padres, ingresos mínimos e insuficientes para satisfacer sus necesidades, hogares con pequeño espacio físico para un elevado número de integrantes, es decir condiciones precarias e insalubres. Lo anotado puede conducir además al desapego emocional entre madre e hijo y a un incorrecto desarrollo psicológico de los niños.⁶

A la escasez de estudios sobre métodos anticonceptivos y cultura indígena,¹⁵⁻²⁰ se suma la realidad ecuatoriana reflejada en la Encuesta Demográfica de Salud Materna e Infantil (ENDEMAIN) de 2004, publicada por el Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR), que indica que menos de la mitad de las mujeres indígenas casadas o unidas está utilizando algún método de planificación familiar (47%), con un nivel de prevalencia compuesto

por 25% de métodos modernos y 22% de métodos tradicionales.²¹ En el Ecuador no se cuenta con información que describa las preferencias del uso de métodos anticonceptivos por parte de la población indígena, que explique las razones para la adopción de un determinado comportamiento en cuanto a su reproducción o que establezca la eficacia de los métodos que las mujeres indígenas utilizan. Por otro lado, esta falta de información afecta también a la implementación de programas públicos de planificación familiar, como fue la Estrategia Nacional Intersectorial de Planificación Familiar y Prevención del Embarazo en Adolescentes (ENIPLA), que buscaba garantizar los derechos sexuales y reproductivos de las personas, así como de la cantidad de hijos que desea tener cada pareja mediante el uso de métodos anticonceptivos.⁶ Uno de los principales problemas del diseño de estas políticas públicas es su intención de generalización,³ así como su incapacidad para atender a la comunidad indígena, no en términos de acceso a servicios o programas de educación, sino en relación a que no se encuentran orientados a responder desde un enfoque realmente integral, que tome en consideración aspectos culturales de la población. Aunque el sector indígena no fue excluido de la estrategia, si lo fueron ciertos componentes como sus derechos individuales y colectivos, sus saberes y prácticas comunitarias, que conforman el marco conceptual que incluye tradiciones, costumbres y valores comunitarios que moldean las prácticas individuales y aseguran el ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos.³

En el año 2010 llevamos a cabo un estudio para describir las preferencias, conocimientos y razones de adopción, así como los determinantes socioeconómicos, de-

mográficos y culturales que se relacionan con el uso de métodos anticonceptivos en la población indígena de San Juan de Ilumán y La Compañía, en la provincia de Imbabura, Ecuador, cuyos resultados describimos a continuación.

NUESTRA EXPERIENCIA

En el año 2010 llevamos a cabo un estudio analítico de corte transversal,²² ejecutado a través de una encuesta de hogares. El universo de estudio fueron las mujeres en edad fértil (15-49 años) de las comunidades y sus compañeros. Se realizó en las localidades de San Juan de Ilumán y La Compañía, que pertenecen al cantón Otavalo de la provincia de Imbabura, ubicada en la sierra del norte del Ecuador.¹⁰ La parroquia San Juan de Ilumán cuenta con 7.225 habitantes y la población de La Compañía alcanza los 2.605 habitantes.⁴ La población estuvo constituida por las mujeres en edad fértil y sus esposos que habitaban en las dos loca-

Tabla 1. Criterios utilizados para el cálculo del tamaño muestral.

CRITERIOS DE CÁLCULO	LA COMPAÑÍA	ILUMÁN
Población de mujeres en edad fértil	1.000	3.825
Proporción esperada de uso de anticonceptivos	22%	22%
Nivel de confianza	95%	95%
Precisión	12%	12%
Efecto de diseño	2	2
Tamaño estimado	80	120
Número de cluster	17 (16)	25 (24)

lidades. Se analizaron variables demográficas (edad, estado civil, edad de la pareja, con quién vive), socioeconómicas (ocupación, instrucción, religión), conocimientos, prácticas y preferencias de métodos anticonceptivos. Se utilizó un diseño muestral por conglomerados, cada uno de los cuales fue definido para tener un tamaño de 5 mujeres y 1 hombre. El tamaño de la muestra se calculó para cada localidad individualmente, utilizando los criterios anotados en la tabla 1. Se añadió un *cluster* en cada una de las localidades para compensar las no-respuestas. Para la encuesta de hombres se determinó tomar un hombre para cada dos mujeres.

La complejidad de la evaluación y el acercamiento intercultural escogido para este estudio necesitaron una metodología plural, por lo que se utilizó una combinación de técnicas de investigación: una encuesta estructurada para mujeres y para hombres por separado y una entrevista cualitativa a seis informantes calificados. Las encuestas fueron anónimas, previa obtención del consentimiento informado de cada participante, luego de dar información detallada sobre el estudio. Para aplicar la encuesta se obtuvieron los mapas censales de las poblaciones en estudio en el INEC, se enumeraron por lotes cada manzana, se distribuyeron los *cluster* (determinando el tamaño muestral); acto seguido, se aplicó la encuesta a los *cluster* seleccionados en la carta censal de cada lugar, en forma consecutiva de menor a mayor, hasta culminar el tamaño muestral en cada comunidad. Se identificaron seis informantes calificados: la coordinadora de salud intercultural de Imbabura, tres comadronas (parteras), un antropólogo y una enfermera, a quienes se realizaron entrevistas semiestructuradas durante las visitas de campo en el Departamento de Salud

Tabla 2. Características demográficas de mujeres y hombres encuestados en Ilumán y La Compañía (mujeres, n = 200; hombres, n = 100).

VARIABLES	MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
Lugar <ul style="list-style-type: none"> • La Compañía • Ilumán 	80 (40) 120 (60)	40 (40) 60 (60)
Edad (años) <ul style="list-style-type: none"> • 11-20 • 21-30 • 31-40 • 41-45 • 45 o más 	Media 28.32 años (DE = 9.22) 51 (25.5) 78 (39) 39 (19.5) 32 (16)	Media 30.95 años (DE = 10.15) 19 (19) 36 (36) 24 (24) 17 (17) 4 (4)
Vive con <ul style="list-style-type: none"> • Pareja • Padres • Sola/solo • Otros 	135 (67.5) 56 (28) 3 (1.5) 6 (3)	79 (79) 21 (21)

Intercultural de la Dirección Provincial de Salud de Imbabura, Cruz Roja de Cotacachi, Hospital San Luis de Otavalo, Departamento de Salud Intercultural del Ministerio de Salud Pública en Quito, que fueron grabadas y transcritas. Las entrevistas estaban orientadas a obtener información acerca de la cultura indígena y planificación familiar (creencias, tradiciones, costumbres, etc.), para usarla en la formulación de encuestas colectivas.

Las características demográficas de la población estudiada se detallan en la tabla 2. De las 200 mujeres encuestadas, el 60% correspondió a la parroquia rural de San Juan de Ilumán y el 40% a la comunidad de La Compañía; la misma distribución se encontró en los 100 hombres encuestados. El promedio de edad de las mujeres fue 28.32 años (DE = 9.32), encontrándose el 39% entre los 21 y 30 años; en hombres el promedio de edad fue 30.9 años (DE = 10.15). Todos se identificaron como indígenas. El 67.5% de las mujeres convivía con pareja (los hombres lo hacían en un 79%), seguidas por aquellas que vivían con sus padres

y, en un menor porcentaje, las que vivían solas o con otros familiares. Con respecto a la instrucción (tabla 3), se evidencia que en estas comunidades los hombres registraban un mayor nivel de educación, pues el 44% había culminado la primaria, a diferencia de las mujeres que solo lo había hecho el 30%. 7% de hombres carecía de instrucción, porcentaje que se duplica en las mujeres (16%).

Sobre los conocimientos y las preferencias de anticonceptivos (tabla 4), el 56.5% de las mujeres manifestó conocer algún método anticonceptivo, como el condón

Tabla 3. Condiciones educativas de mujeres y hombres encuestados en Ilumán y La Compañía (mujeres, n = 200; hombres, n = 100)

INSTRUCCIÓN	MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
Primaria completa	60 (30)	44 (44)
Secundaria incompleta	52 (26)	20 (20)
Primaria incompleta	50 (25)	25 (25)
Ninguna	32 (16)	7 (7)
Superior incompleta	3 (1.5)	3 (3)
Secundaria completa	2 (1)	1 (1)
Superior completa	1 (0.5)	

(25%), píldora (11.5%) y DIU (11.5%), entre los métodos modernos; y, sobre los tradicionales, el encaderamiento (17.5%) y las plantas (12.5%). Es claro que las mujeres tenían un mayor conocimiento sobre métodos anticonceptivos (56.5%) que los hombres (37%). En las dos poblaciones, el método más conocido era el condón, pero se evidenció una diferencia con respecto al tipo de método: los hombres sabían más sobre métodos modernos, mientras que las mujeres conocían más sobre métodos tradicionales. Esto coincidió con los criterios dados por dos de los informantes calificados entrevistados, quienes resaltaban que el conocimiento sobre anticonceptivos en sus comunidades era de más del 50%.

De las 200 mujeres encuestadas solo 43 (21.5%) usaban un método anticonceptivo; los más utilizados eran el condón (25.6%), píldora (20.9%) y encaderamiento (18.6%) (tabla 5). En las entrevistas, a diferencia de las encuestas, no se mencionó el uso del condón, mientras sí se habló de la píldora y las inyecciones. Pensando sobre todo en la seguridad anticonceptiva, se comentó además que lo mejor es la T de cobre y la inyección. Las personas entrevistadas también mencionaron el ritmo (que no se mencionó en las encuestas) y el encaderamiento. De los 100 hombres encuestados solo el 17% había usado un método anticonceptivo, de ellos el más utilizado era el condón (100%); el 94.1% lo obtuvo en las farmacias. Al momento del estudio, el 6% usaba un método de planificación familiar, el 85.7% correspondía al condón (tabla 5). Solamente el 18% conocía la forma correcta de usar un método anticonceptivo. De las mujeres encuestadas, el 56.5% refirió que le gustaría usar en el futuro algún método anticonceptivo, ya que ellas consideraban que no deberían tener más hijos por razones

económicas (53%), porque tienen suficientes hijos (32%) y por la edad, pues se sienten viejas (13.5%). Sin embargo, el 56.6% no había decidido el método a utilizar en el futuro por desconocimiento (tabla 6). El 27.5% de las mujeres refirió que jamás usaría ningún método anticonceptivo, siendo la razón principal los posibles daños que se podrían producir en su salud (55.8%) (tabla 7). De los entrevistados, la mayoría consideraba que al usar anticonceptivos se podrían ocasionar problemas graves de salud como cáncer o malformaciones. En ningún momento se mencionó la falta de conocimiento de estos. Al preguntar sobre qué método nunca usarían, una entrevistada contestó que el DIU por malas experiencias anteriores. Las encuestas coincidieron con

Tabla 4. Conocimientos sobre anticonceptivos de las mujeres y los hombres encuestados en Ilumán y La Compañía (mujeres, n = 200; hombres, n = 100).

VARIABLES	MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
Conoce		
• Sí	113 (56.5)	37 (37)
• No	87 (43.5)	63 (63)
¿Cuál método? (*)		
Métodos modernos		
• Condón	50 (25)	31 (86.1)
• Píldora	23 (11.5)	10 (29.4)
• DIU	23 (11.5)	8 (25.8)
• Inyectables	16 (8)	10 (30.3)
• Esterilización	5 (2.5)	8 (25.8)
• Píldora de emergencia	0 (0)	1 (3.3)
• Espermicidas	0 (0)	1 (3.3)
Métodos tradicionales		
• Encaderamiento	35 (17.5)	6 (19.4)
• Plantas	25 (12.5)	1 (3.3)
• Retiro	6 (3)	6 (20)
• Lactancia	2 (1)	0 (0)
• Todos	7 (3.5)	0 (0)

*Las respuestas son varias por encuestada.

Tabla 5. *Uso de anticonceptivos por parte de mujeres y hombres encuestados en Illumán y La Compañía (mujeres, n = 200; hombres, n = 100).*

VARIABLES	MUJERES n (%; IC 95%)	HOMBRES n (%)
¿Usa un método anticonceptivo?		
• No	157 (78.5, 72.2-84)	93 (93)
• Sí	43 (21.5, 16-27.8)	6 (6)
• A veces		1 (1)
¿Cuál usa?		
Métodos modernos		
• Condón	11 (25.6, 13.5-41.2)	6 (85.7)
• Píldora	9 (20.9, 10-36)	
• Inyectables	7 (14, 5.3-27.9)	
• DIU	2 (4.7, 0.6-15.8)	
• Esterilización	1 (2.3, 0.1-12.3)	
• Ligadura		1 (14.3)
Métodos tradicionales		
• Encaderamiento	8 (18.6, 8.4-33.4)	
• Retiro	3 (7, 1.5-19.1)	
• Plantas	2 (4.7, 0.6-15.8)	

los entrevistados en relación con la ligadura, quienes afirmaban que nunca la usarían.

Respecto de la historia sexual y reproductiva, se registró una alta frecuencia de embarazos en adolescentes (95%), cerca de la cuarta parte de las encuestadas estuvo embarazada antes de los 15 años y el 74.7% de ellas entre los 16 y 20 años, con una edad promedio de 17.55 años (DE = 2.19), habiendo sido deseado el primer embarazo en el 60.5% de los casos (tabla 8). El 67% de las mujeres encuestadas refirió que el número ideal de hijos a tener sería de 1 a 3 (tabla 9). Según las entrevistas a los informantes calificados, se evidenció que, al existir una alta mortalidad en estas poblaciones, se preferiría tener una mayor cantidad de hijos para reemplazar a los que fallecen. También se pusieron en evidencia ciertas costumbres y tradiciones, como la influencia de la cantidad de propiedades de los padres; así, los hijos eran vistos como mano de obra propia, aparte de que les daba un estatus social. Pero con la situación económica actual y al poseer menos propie-

dades, esto ha ido cambiando y se prefiere tener una menor cantidad de hijos para poder asegurar sus estudios, aunque para los indígenas la educación, en aquel entonces, aún no era tan importante. Un 41.4% refirió haberse embarazado sin desearlo.

Finalmente, en lo atinente a cultura y anticonceptivos, de los encuestados, el 9.5% de mujeres y el 13% de hombres creían que el uso de anticonceptivos influía en la fidelidad de la pareja. El 29% de las mujeres consideraba que la razón era porque no se dan cuenta, el 6.5% porque era un comentario de la comunidad y el 3.2% porque cuando los usan no se pueden embarazar; a diferencia de los hombres (6.7%), quienes afirmaban que la razón era porque las mujeres son más libres (tabla 10). Todos los entrevistados coincidieron con parte de las encuestas, al decir que el uso de anticonceptivos aumenta el riesgo de infidelidad, debido a que los esposos no se dan cuenta y no tienen riesgo de embarazo. Con respecto a tener hijos varones, el 48% de los hombres encuestados opinó que sí es importan-

Tabla 6. Decisiones de planificación familiar para el futuro de las mujeres encuestadas en Ilumán y La Compañía (n = 200).

VARIABLES	n (%)
¿Usaría en el futuro?	
• Sí	113 (56.5)
• No	87 (43.5)
¿Cuál usaría?	
• No sabe	64 (56.6)
• DIU	21 (18.6)
• Condón	12 (10.6)
• Píldora	7 (6.2)
• Inyectables	6 (5.3)
• Esterilización	1 (0.9)
• Otros	2 (1.8)
Razones para no tener más hijos (*)	
• Problemas económicos	106 (53)
• Ya tiene suficientes hijos	64 (32)
• Se siente vieja	27 (13.5)
• Inestabilidad conyugal	17 (8.5)
• Razones de salud	6 (3)
• Su trabajo no lo permite	3 (1.5)
• No puede atender a los hijos	2 (1)
• Otras	4 (2)

*Las respuestas son varias por encuestada.

te, el 24.5% refirió que “les produce orgullo”, junto con el 28% de sus esposas que compartía dicha opinión, pero la razón de ellas era porque los hijos varones trabajan (tabla 10). De forma contradictoria, mientras en las encuestas se mencionó que el tener hijos varones es un apoyo, en las entrevistas de los informantes calificados se anotaba que más bien “es importante por el orgullo del padre y por conservar el apellido”. Al parecer, con el tiempo ha ido cambiando esta forma machista de pensar, en

tanto van tomando mayor valor las mujeres en la sociedad. En relación con el número de hijos, el 38% de la población masculina opinó que es mejor tener una mayor cantidad de ellos, a diferencia de solo el 14% de las mujeres que compartió este criterio. Los dos grupos coincidieron en que “la razón de esta afirmación es porque les produce orgullo y como parte de la tradición indígena”. El 40% de hombres manifestó que serán apoyados en la vejez por sus hijos porque (según el 50%) estarán bien cuidados; el 29.5% de mujeres coincidió con esta opinión, pero la razón para ellas era la obligación (tabla 10).

DISCUSIÓN

Uno de los principales resultados obtenidos en nuestro estudio es aquel que muestra que el 56.5% de mujeres indígenas en edad fértil sabe sobre algún método anticonceptivo; de ellas, el 34% conoce sobre métodos tradicionales y el 66% sobre métodos modernos. Esta condición no ha sido evaluada a nivel internacional; pero, en nuestro país, la ENDEMAIN 2004, que investiga sobre los conocimientos de métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil, encontró que el 96% de mujeres alguna vez ha oído hablar de por lo menos un método,²³ diferencia que es notoria en la población indígena estudiada. Este hallazgo plantea la necesidad de desarrollar un proyecto o programa intensivo de educación y provisión de anticoncepción. En la población masculina, el desconocimiento sobre métodos de planificación familiar es mayor, ya que apenas el 37% tiene algún conocimiento y en su mayoría es acerca de métodos modernos como el condón, aunque los métodos tradicionales no son del todo ignorados por este grupo. Estos datos no se pueden comparar

Tabla 7. Razones para la no adopción de un método anticonceptivo por parte de las mujeres encuestadas en Ilumán y La Compañía (n = 200).

VARIABLES	n (%)
Método que nunca usaría	
• No sabe	76 (38)
• Todos	55 (27.5)
• Píldora	38 (19)
• DIU	20 (10)
• Inyectables	7 (3.5)
• Condón	2 (1)
• Esterilización	2 (1)
¿Por qué?	
• Daños en la salud	76 (55.8)
• Desconoce	14 (10.3)
• Religión	3 (2.2)
• Otros	43 (31.5)

por la ausencia de estudios que tomen en cuenta al género masculino en relación con métodos anticonceptivos en la población indígena.

Con respecto al uso de métodos anticonceptivos, se evidenció que el 21.5% de mujeres utiliza algún método, con preferencia el condón, píldora e inyectables, dentro del grupo de los modernos, y el encaderamiento y retiro, entre los tradicionales. La ENDEMAIN 2004 reporta que el 47% de la población indígena ecuatoriana usa un método anticonceptivo, sin especificar sus preferencias, y en su análisis determina que el porcentaje que nunca ha usado un método es casi cinco veces mayor en la población indígena comparada con la mestiza.²¹ Se observa una clara diferencia con los resultados obtenidos en la ENDEMAIN 2004, posiblemente porque esta abarca varias comunidades indígenas de las diferentes regiones del país, lo cual determina también diferencias muy marcadas entre regiones, en cuanto a educación y creencias. Los re-

sultados anteriores difieren de los obtenidos en hombres, en quienes solo el 6% está usando actualmente algún método de planificación familiar, siendo el más utilizado el condón (85.7%), en tanto el 17% refiere haber usado alguna vez un anticonceptivo, predominando también el condón (100%). Según las entrevistas y encuestas realizadas, esta diferencia se debe a que los hombres presentan un porcentaje alto de rechazo a los anticonceptivos porque no gustan de usarlos y, además, porque los consideran dañinos para su salud y de su pareja.

El 22.4% de usuarias de anticonceptivos refirió haberse embarazado sin desear en algún momento de su vida, a diferencia del 77.6% en las mujeres que no utilizan ningún método. Esto se explica porque la mayoría de estas mujeres desconoce la forma correcta de usar un método anticonceptivo (68.5%). El embarazo no deseado es un problema que también requiere ser manejado oportuna y adecuadamente. Según acotan Nazar y Salvatierra,²³ el conocimiento y el uso de métodos anticonceptivos no son suficientes para disminuir la frecuencia de embarazos no deseados y, por tanto, se requiere del estudio de las circunstancias económicas, culturales, psicológicas y sociales

Tabla 8. Inicio de la vida reproductiva de las mujeres encuestadas en Ilumán y La Compañía (n = 200).

VARIABLES	n (%)
Edad al primer embarazo (años)	Media 17.55 años (DE 2.19 años)
• < 15	33 (20.4)
• 16-20	121 (74.7)
• 21-25	6 (3.7)
• 26-30	2 (1.2)
Primer embarazo deseado	
• Sí	98 (60.5)
• No	64 (39.5)

Tabla 9. Fecundidad deseada de las mujeres encuestadas en Ilumán y La Compañía (n = 200).

VARIABLES	n (%)
Número ideal de hijos	Media 2.56 (DE = 1.29)
• 1-3	134 (67)
• 4-5	36 (18)
• "Los que Dios manda"	30 (15)
Embarazos sin desear	
• No	95 (58.6)
• Sí	67 (41.4)

bajo las cuales ocurre el embarazo. La inestabilidad de las uniones, la posición de las mujeres en el interior de grupos domésticos y frente al mercado laboral son, entre otros, elementos críticos para comprender el porqué un embarazo puede o no ser deseado y, con ello, sus implicaciones en el futuro de este.²³

El nivel de instrucción predominante es la primaria completa; persiste un número importante de mujeres analfabetas (16%), en contraste con solamente 7% en los hombres. Los resultados obtenidos indican que el uso de métodos anticonceptivos está en relación directa con el nivel de escolaridad; así, aquellos con mayor nivel de instrucción prefieren el uso de anticonceptivos modernos, en tanto los métodos tradicionales son preferidos por personas con menor instrucción. Estos datos coinciden con estudios en los que se considera que las barreras culturales, económicas e idiomáticas han limitado el acceso de los jóvenes indígenas al sistema escolar. Esta limitación es una constante, especialmente en las mujeres. A pesar de que los logros educativos de los jóvenes indígenas están mejorando en algunos lugares, aún siguen por debajo en comparación con aquellos jóvenes que no son indígenas. Por ejemplo, en Guatemala, el analfabetismo afecta a más del 80% de

las niñas y mujeres que viven en áreas rurales.²⁴ A. Nazar, et al. (1999), en un estudio realizado en Chiapas, encontró que el hecho de no haber asistido a la escuela permanece como una sólida variable predictiva de nunca haber usado anticonceptivos.¹⁷ Además, la misma fuente en un estudio en poblaciones indígenas (2008) sugiere que la escolaridad desempeña un papel sustancial en la aceptación o rechazo del embarazo y, por lo tanto, en una mayor definición de las expectativas reproductivas probablemente vinculadas a la construcción de un proyecto de vida.²³ La ENDEMAIN 2004 reporta que mientras más alto es el nivel de instrucción, la proporción de usuarias que utiliza anticonceptivos para espaciar los embarazos se incrementa.²¹

El inicio de la vida sexual activa, así como el primer embarazo, ocurrió a una edad promedio de 17 años, más temprano de lo que reporta la ENDEMAIN 2004, a pesar de haber 6 años de diferencia entre encuestas, donde la edad mediana de la primera relación sexual es de 18 años.²¹ Esta situación se corrobora con estudios como el desarrollado en Kenia por A. Erulkar, et al. (2004), que reporta que más del 50% de los adolescentes ha iniciado su vida sexual activa (primera relación sexual) en edades desde los 14 a 18 años, dependiendo de la zona geográfica donde residen.¹⁸ Esta encuesta reportó además un alto índice de embarazos en adolescentes que corresponde al 95% de mujeres. La mayoría de las mujeres no desea tener más hijos por razones económicas y por paridad satisfecha. S. Larkins, et al. (2007), realizó un estudio en Australia que concluyó que los adolescentes indígenas están pasando a ser sexualmente activos a una edad temprana y no practican el sexo seguro.¹⁶ Farrell refiere que la cultura tradicional y los bajos logros

Tabla 10. Influencia de las creencias y tradiciones en la adopción de métodos anticonceptivos por parte de mujeres y hombres encuestados en Ilumán y La Compañía (mujeres, n = 200; hombres, n = 100).

VARIABLES	MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
Fidelidad Porque...	19 (9.5)	13 (13)
• No se dan cuenta	9 (47.3)	
• Rumor	2 (10.5)	1 (7.6)
• No se embarazan	1 (5.2)	
• Son más libres		2 (15.3)
• No pueden tener hijos		1 (7.6)
Hijos varones Por...	56 (28)	48 (48)
• Apoyo	45 (80.3)	11 (22.9)
• Apellido	5 (8.9)	14 (29.1)
• Otros	3 (5.3)	18 (37.5)
Más hijos Por...	28 (14)	38 (38)
• Orgullo	14 (50)	18 (47.3)
• Tradición	5 (17.8)	1 (2.6)
• Apoyo	2 (7.14)	
• Creencias	1 (3.5)	
• Trabajan	1 (3.5)	
• Amor familiar		1 (2.6)
• Cultura		1 (2.6)
• Machismo		9 (23.6)
• Religión		2 (5.2)

educativos hacen a los jóvenes indígenas más propensos a casarse a temprana edad. La fertilidad es generalmente un factor preponderante en las culturas tradicionales y las niñas usualmente sienten mucha presión de quedar embarazadas a una edad temprana para probar su fecundidad.²⁴

En relación con la cultura, se evidenció que esta influye en la población indígena en la decisión de usar o no un determinado método de planificación familiar; sin embargo, cabe resaltar que en las entrevistas todavía prima la cultura como eje para decidir sobre su futuro con respecto a cuándo y cuántos hijos tener, pues el 13% de los hombres de este estudio cree que el uso de anticonceptivos influye en la fidelidad de

la pareja porque considera que las mujeres son más libres. El 48% de estos hombres refiere que es importante tener hijos varones porque representan una razón para sentir orgullo. Estos datos concuerdan con los obtenidos en los indígenas peruanos, en quienes se encontró que persiste la necesidad de demostrar virilidad, tanto al engendrar hijos hombres, cuanto en el control de la sexualidad femenina que se manifiesta en el temor a la infidelidad de sus esposas, con la negativa al uso de anticonceptivos modernos, y a través de la asistencia de las mujeres a los servicios de salud para ser atendidas por profesionales hombres, pues significaría una posibilidad de exposición a la infidelidad.²⁰

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El análisis realizado en este capítulo y la experiencia obtenida en nuestro estudio nos permiten concluir que los métodos anticonceptivos tradicionales son usados en mayor proporción por aquellas mujeres que tienen un nivel de instrucción menor, debido a desconocimiento y temor a daños en su salud provocados aparentemente por los métodos modernos, que son preferidos por las mujeres con nivel de educación mayor. En la población indígena, la tasa de embarazos en mujeres adolescentes es alta con relación al resto de la población. En la población masculina todavía se mantiene la influencia de las creencias culturales sobre la fecundidad de la pareja, la más importante es la infidelidad y el deseo de tener hijos varones. Sobre esta base, es ineludible realizar la recomendación de facilitar el acceso a la educación de hombres y mujeres de las comunidades indígenas, al menos durante los nueve años de educación básica, con

el objetivo de mejorar sus condiciones de vida y su salud sexual y reproductiva. Obviamente, la limitante de esta experiencia al haber sido obtenida en apenas dos localidades indígenas de la sierra norte del país hace necesario llevar a cabo estudios que incluyan más comunidades indígenas del país, ya que entre ellas existen diferencias culturales muy marcadas, aún no bien descritas y que, indudablemente, deben estar influyendo de manera profunda sobre la salud sexual y reproductiva de sus habitantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dides C, Pérea M. Investigaciones en salud sexual y reproductiva de pueblos indígenas en Chile y la ausencia de pertinencia étnica. *Acta Biothica* 2007; 13(2):216-222.
2. Mojarro O, Mendoza D. Tendencias y cambios determinantes en las políticas de atención en México y el mundo: ¿Qué hemos logrado y a dónde se pretende llegar? Evaluación de las políticas y programas de anticoncepción en México. *Revista de Salud Pública de México* 2007; 49 (edición especial, XII Congreso de Investigación en Salud Pública): E238-E240.
3. Aguilar MP, López E. *La inadecuada aplicación de ENIPLA como política pública en materia de derechos sexuales y reproductivos frente a las comunidades indígenas en Ecuador*, 2017.
4. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). *Censo de Población y Vivienda*. Ecuador, 2010.
5. Consejo Nacional de Mujeres (CONAMU). *Situación de las mujeres rurales*. FAO: Ecuador, 2008.
6. Matute R, Salazar K. *Percepción de la ligadura de trompas uterinas como método anticonceptivo en pacientes multigestas de la etnia shuar en la provincia de Morona Santiago en el periodo enero-junio 2017*. Cuenca, Ecuador, 2017.
7. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. *Salud materno-infantil de pueblos indígenas y afrodescendientes de América Latina. Aportes para una relectura desde el derecho a la integridad cultural*. CEPAL: 2010.
8. Salinas V, Castro R, Bilsborrow E. *Diferencias en la fecundidad por etnia indígena en la Amazonia del Ecuador*, 2016.
9. Terborgh A, Rosen JE. La planificación familiar entre las poblaciones indígenas de América Latina. *Perspectivas Internacionales en Planificación Familiar*, 1996.
10. Gobierno del Ecuador. Secretaría Técnica del Frente Social. *Retrato de Mujeres. El desarrollo social en el Ecuador. Indicadores sociales sobre la situación de las indígenas y campesinas del Ecuador rural*. Quito, 1998.
11. Organización Panamericana de la Salud. *Programa Mujer, Salud y Desarrollo. Género, equidad y salud de las mujeres indígenas en las Américas*. Washington DC: OPS, 2003.
12. Quevedo A. *Compromisos del Ecuador en las conferencias mundiales de Naciones Unidas*. Quito, 2000: 174.
13. Davis J, Gray C, Bilsborrow E. Delayed fertility transition among indigenous women: A case study in the Ecuadorian amazon. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 2015; 41(1):1-10. <http://doi.org/10.1363/4100115>.
14. Secretaría de la Gobernación de México. Presentan CONAPO y CDI. *Campaña de salud reproductiva para la población indígena*. Comunicado de Prensa 15/05. México, DF, 2005.
15. Herold J, Westoff C, Warren C, et al. Catholicism and fertility in Puerto Rico.

- AJPH* 1989; 79(9):15-18.
16. Larkins S, Page P, Panaretto K, et al. Attitudes and behaviors of young indigenous people in Townsville concerning relationships, sex and contraception: The "U Mod Yarn Up" project. *Med J Aust* 2007; 186(10):513-518.
 17. Nazar A, Molina D, Salvatierra B, et al. La educación y el no uso de anticonceptivos entre mujeres de bajo nivel socioeconómico en Chiapas. *Perspectivas Internacionales en Planificación Familiar* 1999; 6:9-15.
 18. Erulkar A, ETTYANG L, Onaka C, et al. Behavior change evaluation of a culturally consistent reproductive health program for young Kenyans international family planning perspective. *JIM* 2004; 30(2):58-67.
 19. Lindström D, Herrera C. Internal migration and contraceptive knowledge and use in Guatemala international family planning perspective. *MJA* 2006; 32(3):146-153.
 20. Ramos M. *Masculinidad y reproducción en comunidades indígenas peruanas*. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Salud Pública y Administración. Lima, Perú, 2003.
 21. CEPAR. *Encuesta Demográfica y de Salud Materna e Infantil, ENDEMAIN 2004. Informe Final*. Ecuador, 2005.
 22. Quinchiguango J, Urquizo A, Yuqui R, Noboa-Flores E. Uso de métodos anticonceptivos modernos y tradicionales en dos poblaciones indígenas de Imbabura, Ecuador. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2010; 28(1):35-44.
 23. Nazar A, Salvatierra B. Población y Salud en Mesoamérica: Embarazo no deseado en población indígena y mestiza de asentamientos urbano-marginales en Chiapas. *Revista Electrónica del Centro Centroamericano de Población* 2008; 5(2):1-16.
 24. Farrell R, Terborgh C. Alcanzando a los jóvenes indígenas con información y servicios de salud reproductiva. *Family Health International*, 1999.

Historia de la anticoncepción hormonal

Enrique Noboa Flores, Gabriela Noboa Salgado, Cristina Noboa Salgado

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los anticonceptivos orales en la década de 1950 fue el inicio de una revolución en la salud reproductiva de la mujer. Por primera vez se disponía de un método de anticoncepción confiable e independiente del coito,¹ pues se consiguió la limitación temporal de la fertilidad femenina a través del uso de esteroides sexuales, con el propósito de evitar embarazos no deseados.² A partir de ahí, las expectativas de las usuarias de anticonceptivos han cambiado paulatinamente, destacando la búsqueda de dosis bajas, seguridad anticonceptiva, tasas muy bajas de fracaso, control del ciclo, buena tolerancia, sin impacto sobre las funciones metabólicas, buen cumplimiento y control del peso.^{3,4} La píldora ha permitido satisfacer varias de estas expectativas, por lo que continúa siendo práctica, barata, de fácil control y permite la aplicación del principio bioético de autonomía por parte de las usuarias.

La historia del nacimiento de la píldora debe empezar con un razonamiento que, en palabras de Carl Djerassi dice que “para que nazca un nuevo medicamento (...) primero el químico orgánico debe producir la sustancia; el biólogo debe descubrir sus efectos en animales; y, solo entonces es cuando el clínico la administra a los humanos”.⁵ Estos tres componentes, para el caso del nacimiento de la píldora, deben ser puntualizados en atención a un estricto criterio de justicia para establecer de manera clara

el papel cumplido por cada uno de los científicos involucrados, pues, a menudo, en medicina se suele atribuir el crédito sobre uno u otro acontecimiento científico a solo una parte de quienes lo hicieron realidad.

EL COMPONENTE ESTROGÉNICO

A partir del descubrimiento de la estructura química de los estrógenos,⁶ se ha recorrido un largo camino de desafíos y oportunidades para el desarrollo de la anticoncepción.⁷ En 1929 Allen aisló la estrona, y Marrian y Doisy lograron cristalizar el estriol; tres años más tarde, en 1932 Adolf Butenandt (1903-1995) descubrió la estructura química de la estrona y McCorquodale aisló la equilina y la equilenina; y, en 1933, los químicos Schwenk y Hildebrandt, en el laboratorio principal de Schering AG, obtuvieron estradiol por reducción de la estrona, marcando el inicio de la terapia hormonal moderna. De la mano de estos acontecimientos se dio la síntesis del etinilestradiol por Hans H. Inhoffen (1906-1992) y Walter Hohlweg, investigadores de Schering AG. Ambos, en 1938, hicieron historia al sintetizar el 17 alfa-etinilestradiol mediante la introducción de acetileno en la posición 17 del estradiol, sustancia con intensa actividad estrogénica al ser administrada por vía oral, catalogada por ello como el primer estrógeno efectivo por vía oral que luego de veinticinco años habría de ser el principal componente estrogénico de la píldora anticonceptiva.⁸ Dos años más tarde, en 1940,

Inhoffen y Hohlweg marcaron otro avance importante al conseguir la síntesis parcial de estradiol y estrona a partir de colesterol y dehidroepiandrosterona; en tanto su síntesis total fue alcanzada por Anner y Miescher en 1948.⁹ Sin embargo, el estradiol no era activo oralmente y se debió esperar hasta 1957 para disponer de una preparación de estradiol útil por vía oral, en forma de valerato de estradiol. Hechos posteriores fueron una preparación de estradiol inyectable de efectividad prolongada, estradiol micronizado y preparaciones transdérmicas y percutáneas de estradiol.

La mayoría de los anticonceptivos orales resulta de la combinación de etinilestradiol con algunas progestinas. El etinilestradiol, derivado sintético del estradiol, es el estrógeno más utilizado, de alta eficacia y dosis muy bajas.¹⁰ El mestranol, estrógeno sintético tipo prodroga, un metiléter del etinilestradiol, ha sido empleado en pocos anticonceptivos orales y se transforma en etinilestradiol como forma activa.¹¹ También son utilizados en anticoncepción el valerato de estradiol y el estradiol hemihidrato. Más recientemente se ha propuesto el estetrol para su uso en anticoncepción hormonal, un estrógeno solamente producido en grandes cantidades por el hígado fetal durante el embarazo humano y cuya molécula fue descubierta por Egon Diczfalusy y colaboradores en 1965 en el Instituto Karolinska de Estocolmo.¹²

EL COMPONENTE PROGESTAGÉNICO

La historia de las progestinas parte desde 1910 cuando Ancel y Bouin descubrieron el efecto del cuerpo lúteo sobre el endometrio, pasando por 1928 cuando Corner y Allen establecieron la relación directa en-

tre implantación y embarazo con extractos del cuerpo lúteo, hasta que von Ruschig y Slotta en 1931 obtuvieron la primera preparación cristalina a partir de un extracto lípido del cuerpo lúteo. Pocos años más tarde, cuatro equipos de químicos (von Buttenandt y Westphal [Schering AG], Slotta [IG Farber], Allen y Wintersteiner [Squibb] y Wettstein [Ciba]) aislaron la progesterona pura a partir de fuentes animales.¹³ Su producción resultaba todavía muy complicada y costosa, por lo que Russell E. Marker (1902-1995) (foto 1), a la sazón catedrático de la Facultad de Química de la Universidad del Estado de Pensilvania, a finales de los años treinta, con el objetivo de reducir costos y simplificar su producción, descubrió una forma de sintetizar la progesterona a partir de las sapogeninas, sustancias esteroideas existentes en ciertos tipos de batatas del sur de México, en donde consiguió aislar la diosgenina, esteroide presente en esta hierba tuberosa mexicana conocida también como *cabeza de negro*.¹⁴ Posteriormente, en Estados Unidos este científico aplicó el mismo proceso obteniendo la síntesis de progesterona y, dado el entusiasmo que despertó este logro, se enfocó en el objeti-



Foto 1. Russell E. Marker.

vo de industrializar su producción, para lo cual Marker contrató varios socios en México y constituyó la empresa Syntex que se dedicaría a fabricar progesterona.¹⁵ Marker fue sucedido por George Rosenkranz en la dirección de Syntex, bajo cuya tutela consiguieron sintetizar testosterona a partir de las batatas mexicanas.

La progesterona, en la tercera década del siglo veinte, era una hormona muy popular y útil para el tratamiento de los trastornos menstruales y la prevención de abortos, aunque la presunción de su función inhibidora de la ovulación constituía un aspecto aún poco conocido, pero apasionante por la posibilidad de contar con fármacos anticonceptivos. Por esos años, en 1938, Inhoffen y Hohlweg, mediante el mismo proceso de introducción de acetileno en la posición 17 de la testosterona permitió obtener la 17 alfa-etinil-testosterona, hormona activa por vía oral, con acciones progestacionales en lugar de androgénicas, a la que denominaron etisterona, considerada la primera progestina oralmente efectiva, lamentablemente no se le encontró mayor utilidad médica. En 1944, los científicos Bickenbach y Paulikovics de Göttingen estudiaron la inhibición de la ovulación con progesterona en mujeres, marcando así el soporte científico sobre las acciones de la progesterona como anticonceptivo.

EL DESARROLLO DE LA PRIMERA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA

Aplicando el razonamiento de Carl Djerassi sobre el proceso de “nacimiento” de un nuevo medicamento, se puede resumir el desarrollo de la primera píldora anticonceptiva de la forma como se anota a continuación.

El primer paso: la síntesis de la noretisterona

En 1949, Carl Djerassi (1923) (foto 2) fue contratado por Syntex para dirigir el equipo que se encargaría de la síntesis de varios esteroides, entre ellos la cortisona, descubierta por Edward C. Kendall (1886-1972) varios años antes. Al iniciar su trabajo en Syntex, Djerassi habría comentado que “un anticonceptivo oral no estaba en los planes de nadie” y dedicó sus esfuerzos a la síntesis de cortisona y estradiol. En el proceso de buscar cómo sintetizar una molécula biológicamente similar al estradiol, Djerassi y sus colaboradores de Syntex produjeron una molécula muy parecida a la progesterona, la 19-nor-progesterona, a través de la técnica de remoción del grupo 19-metilo de la progesterona (*nor* significa “menos”) en un proceso conocido como aromatización, caracterizada por contener un átomo de carbono menos que la progesterona y, por ello, más potente que esta; lamentablemente, solo podía ser administrada por vía intravenosa, lo que limitaba su uso. Utilizando la misma metodología química para la síntesis de la 19-nor-progesterona, Luis Miramontes (1925-2004) (foto 3),^{16,17} mexicano y en aquel entonces estudiante de química, quien



Foto 2. Carl Djerassi.



Foto 3. Luis Miramontes.

realizaba su tesis de licenciatura en Syntex, bajo la dirección de George Rosenkranz y Carl Djerassi, el 15 de octubre de 1951 aplicó la remoción del grupo 19-metilo de la etisterona y logró sintetizar la 19-nor-17-alfa-etiniltosterona, más conocida como noretisterona o noretindrona, que disponía de la potencia progestacional de la progesterona y mantenía buenos niveles de estabilidad gástrica que permitirían su administración oral.^{18,19} Esta hormona, la noretisterona, sería el componente progestacional de los futuros anticonceptivos. Su patente fue solicitada el 22 de noviembre de 1951. He aquí el primer paso dado: *la producción de la nueva sustancia*; este es el mérito de Carl Djerassi, Luis Miramontes y su equipo de Syntex en México hace 69 años. Casi dos años más tarde, el 31 de agosto de 1953, Frank B. Colton (1923-2003), de la farmacéutica G. D. Searle & Company, solicitó la patente para el noretinodrel,²⁰ compuesto relacionado químicamente con la noretisterona (tiene una doble ligadura entre las posiciones 5 y 10, en lugar de tenerla entre las posiciones 4 y 5), aunque más débil, y en la que terminaba convirtiéndose luego de someterse a la acción del jugo gástrico.

El segundo paso: las pruebas preclínicas

La noretisterona fue enviada posteriormente a varios investigadores, entre los que destacaban Gregory G. Pincus (1903-1967) (foto 4) de la Fundación Worcester en Shrewsbury, Massachusetts, y Edward Tyler del Centro de Planificación de la Paternidad de Los Ángeles. Este último, en noviembre de 1954, hizo públicos los resultados del uso de la noretisterona en el tratamiento de desórdenes menstruales y problemas de fecundidad. Es interesante anotar, en esta parte, que en 1950, una mujer de 71 años, Margaret Sanger (1879-1966) (foto 5), precursora estadounidense de movimientos feministas a favor de la planificación familiar y fundadora de la Liga Americana para el Control de la Natalidad que luego se convirtió en la Federación Americana para la Planificación Familiar (PPFFA, por su sigla en inglés), y Katharine McCormick (1875-1967), bióloga y filántropa (foto 6), conocieron a Gregory Pincus y lo convencieron sobre la necesidad de un anticonceptivo hormonal, para lo cual recaudaron 50.000 dólares y contribuyeron a financiar sus programas de investigación. Pincus sometió los dos compuestos noretisterona y noretinodrel a pruebas para determinar su capacidad inhibitoria de la ovulación en animales, entre 1953 y 1954; y dirigió el grupo de biólogos que emitió el primer informe sobre las propiedades de estos esteroides como inhibidores de la ovulación en animales. Se ve, entonces, el segundo paso descrito por Djerassi: *descubrir sus efectos en animales*. Se trata del aporte de Pincus y, sin duda alguna, de Sanger y McCormick.



Foto 4. *Gregory G. Pincus.*



Foto 5. *Margaret Sanger.*



Foto 6. *Katharine McCormick.*

El tercer paso: los ensayos clínicos

En los mismos años, John Rock (1890-1984) (foto 7), ginecólogo de la Escuela Médica de Harvard, junto a su equipo de investigación y dado su interés en el uso de inhibidores de la ovulación como posibles anticonceptivos, ejecutó los estudios clínicos que demostraron la eficacia anovulatoria de estas sustancias en seres humanos. Se cumplió así la “predicción” del endocrinólogo austriaco Ludwig Haberlandt (1885-1932) de veinte años atrás, quien, conecador de las funciones biológicas de la progesterona en el mantenimiento del embarazo y como inhibidor de la ovulación, decía que “una sustancia con las propiedades biológicas de la progesterona podría ser un anticonceptivo útil”.^{21,22} Es interesante conocer que Haberlandt no llegó a utilizar la progesterona natural como anticonceptivo, por dificultades farmacocinéticas propias de la sustancia y de difícil solución en su época. En realidad, la noretisterona de Syntex y el noretinodrel de Searle mostraron que la “predicción” de Haberlandt era un extraordinario acontecimiento que vendría a cambiar la visión de la fertilidad en la mujer. Haberlandt se hubiese congratulado al saber que sus palabras fueron ciertas como fruto de una lógica evolución de la ciencia, que habría de concluir en el desarrollo de los primeros anticonceptivos. Acertadamente Djerassi ha considerado siempre a Haberlandt como el “abuelo de la píldora”, ya que él mismo ha sido para muchos el “padre de la píldora”.²³ Cabe en esta parte un comentario respecto de que el descubrimiento de la píldora quizá estuvo siempre en línea con la predictibilidad, y no con el hallazgo casual, que al parecer es consustancial también con la ciencia. Paul Ehrlich defendió la predicción como



Foto 7. John Rock.

resultado de establecer relaciones entre la estructura química y la actividad biológica de los fármacos. Posiblemente el desarrollo de los anticonceptivos tiene mucho de esta doctrina. El tercer paso: *su uso clínico en humanos* fue responsabilidad y crédito de Rock.

LOS PRIMEROS ANTICONCEPTIVOS

A partir de este descubrimiento, la historia es un poco más familiar. Enovid® 10 mg (9.85 mg de noretinodrel y 150 mcg de mestranol), desarrollado por G. D. Searle & Company, estuvo disponible en Estados Unidos en 1957 para el tratamiento de desórdenes menstruales y el 23 de junio de 1960 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su comercialización como anticonceptivo. Se considera, por ello, el primer anticonceptivo oral en ser aprobado por la FDA. Sin embargo, aunque la FDA aprobó Enovid® 10 mg para anticoncepción y uso durante dos años, Searle nunca llegó a comercializarlo como un anticonceptivo por nuevas exigencias de la FDA. Ocho meses más tarde, el 15 de febrero de 1961, la FDA aprobó Enovid® 5 mg (5 mg

de noretinodrel y 75 mcg de mestranol) (foto 8) para uso anticonceptivo y apenas en julio de 1961, más de un año después de la primera aprobación por parte de la FDA, Searle finalmente comenzó a comercializar Enovid® 5 mg como anticonceptivo con los médicos.^{24,25} Esta versión histórica no es compartida por León Speroff, quien afirma que la FDA otorgó una aprobación no condicionada en dicha fecha del 23 de junio de 1960,²⁶ pero, de cualquier manera, su comercialización oficial tardó un año en realizarse. De otro lado, de acuerdo con Carl Djerassi, Syntex habría sufrido un involuntario retraso en la puesta de la noretisterona en el mercado por negociaciones fallidas con Parke-Davis, la compañía que comercializaría dicho anticonceptivo bajo el nombre de Norlutin®, y por problemas logísticos por parte de Ortho, división de Johnson & Johnson, la segunda compañía que decidió comercializar este anticonceptivo con el nombre de Ortho-Novum®. En cualquier caso, Ortho y Parke-Davis (esta última utilizando un derivado de la noretisterona: el acetato de noretisterona) entraron al mercado de los anticonceptivos dos y cuatro años, respectivamente, después de que Searle había puesto a la venta Enovid®. Un mes antes de la comercialización de Enovid® 5 mg como anticonceptivo por parte de Searle, es decir el 1 de junio de 1961, Schering AG introdujo Anovlar® (4 mg de noretisterona y 50 mcg de etinilestradiol) (foto 9) en Alemania del Oeste, el primer anticonceptivo oral en Europa y, por este conflicto de fechas, quizás el primero en el mundo. En el mismo año Australia fue el primer país en Asia Pacífico en poner en el mercado Anovlar®, siendo accesible únicamente para mujeres casadas. Cuatro años más tarde, en 1965, VEB Jenapharm empieza a comercializar Ovosiston®, el primer anticonceptivo hormonal en Alemania del Este.

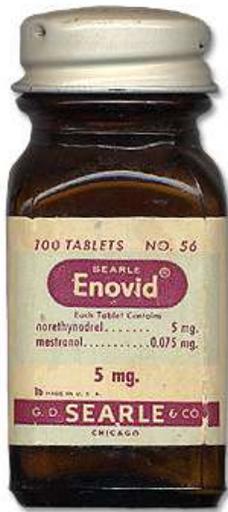


Foto 8. Enovid® 5 mg, G. D. Searle & Company, Chicago, Estados Unidos.

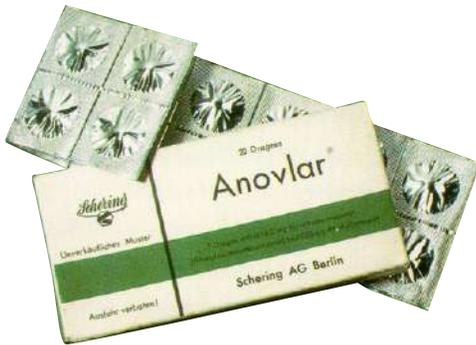


Foto 9. Anovlar®, Schering AG, Berlín, Alemania.

EVOLUCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

En los últimos años de la década de 1960 el *Royal College of General Practitioners* inició un estudio sobre la incidencia y el tipo de enfermedades vasculares en usuarias de la píldora, demostrando la asociación entre

el uso de la píldora y el tromboembolismo venoso. Al respecto, el 25 de abril de 1970 en el *British Medical Journal* se publicó una declaración sobre los anticonceptivos combinados orales por parte del Comité de Seguridad de Drogas, anotando que “El Comité reconoció que, afortunadamente, la incidencia de trastornos tromboembólicos en mujeres que toman anticonceptivos orales es rara. Sin embargo, el número de mujeres que usan estas preparaciones es muy grande y cualquier consejo que reduzca sustancialmente tanto la mortalidad como la morbilidad se debe dar a la primera oportunidad, particularmente dado que la acción requerida podría emprenderse sin reducir la eficacia anticonceptiva”.²⁷ En efecto, los estudios sobre esta relación fueron realizados con estrógeno y progestina a dosis mucho más altas que los modernos anticonceptivos orales, pues no fue hasta 1974 que estuvieron disponibles píldoras con 30 a 35 mcg de etinilestradiol, cuyo desarrollo fue una consecuencia de los resultados de dicho estudio que sugirieron que algunos de los efectos adversos podrían haber estado relacionados con la dosis alta de estrógeno utilizada. Estos hechos marcaron una tendencia que ha sido una constante en las últimas décadas, relacionada con la reducción paulatina de las dosis de estrógeno y progestina, por lo que los resultados de estudios realizados con píldoras de dosis altas deberían ser interpretados con prudencia al considerar los modernos anticonceptivos de dosis bajas disponibles actualmente.²⁸

La anticoncepción hormonal ha experimentado también una innovación permanente a través de la introducción de nuevas progestinas con el propósito de mejorar la tolerancia y asegurar altos niveles de eficacia y buen control del ciclo.²⁹⁻³² Se trata de un fenómeno muy prolífico el desarrollo de

nuevas progestinas, cada una de ellas con características mejoradas, sean derivadas de la 19-nortestosterona, de la 17 α -hidroxiprogesterona o de la 17 α -espirolactona. En otras palabras, ha existido un verdadero *boom* en la síntesis de nuevas progestinas,³³ de cuyas características farmacodinámicas y capacidad de actuar sobre determinados tipos de receptores dependen las propiedades terapéuticas de cada una de ellas. Como se anotó antes, en 1951 Djerassi y su equipo sintetizaron la noretisterona o noretindrona y Colton desarrolló el noretinodrel. En 1953 fue sintetizado el acetato de medroxiprogesterona, muy popular posteriormente por sus aplicaciones en anticoncepción parenteral. A inicios de la década de 1960 hicieron su aparición moléculas derivadas de la 17 α -hidroxiprogesterona como el acetato de clormadinona (1960) y el acetato de ciproterona (1961), cuyas propiedades antiandrogénicas serían un tiempo más tarde identificadas como beneficiosas para los estados de hiperandrogenismo. Luego la atención fue dirigida hacia los compuestos derivados de la 19-nortestosterona, en cuyo grupo se incluyen los estranos como noretisterona y linestrenol, y los gonanos, más nuevos, como norgestrel, levonorgestrel y desogestrel, como opciones válidas para anticoncepción. De esta manera, fueron introduciéndose en el mercado moléculas como levonorgestrel (1963), gestodeno y desogestrel (1975), norgestimato (1977) y dienogest (1995), esta última la más nueva en el campo médico para usos anticonceptivos, combinada con valerato de estradiol, ya no con etinilestradiol.^{34,35} En 1987 fue sintetizada la drospirenona, progestina derivada de la 17 α -espirolactona, como primer representante de una nueva familia.^{36,37} Sus características farmacodinámicas antiminerlocorticoides han hecho

que la anticoncepción hormonal vaya más allá del puro efecto anticonceptivo, adentrándose en áreas que se enfocan a ofrecer a las usuarias nuevos e interesantes beneficios terapéuticos en múltiples campos de la endocrinología ginecológica.

Por otro lado, el número de fases clasifica a los anticonceptivos combinados orales en monofásicos, que contienen una dosis fija de estrógeno y progestina en cada tableta a lo largo del curso de 21 días de píldoras; o preparaciones fásicas, en las que las tabletas por fases tienen dos (bifásicas), tres (trifásicas) o cuatro (tetrafásicas) dosis diferentes de estrógeno y progestina a lo largo de los días de toma, con el propósito de imitar el ciclo menstrual natural. Ha habido una evolución también de los esquemas, desde el tradicional 21/7, que se caracteriza por la toma de 21 píldoras activas, una cada día, seguidas por 7 días sin toma de píldora o, en su defecto, con toma de 7 píldoras con placebo (preparaciones conocidas como CD, con un total de 28 píldoras), hacia los nuevos esquemas de 24/4, cuyo fundamento radica en la toma de 24 píldoras con principio activo, una cada día, seguidas por 4 píldoras con placebo, útil para el manejo de los síntomas premenstruales, pues deja pocos días sin toma, lo cual añadido a la vida media de eliminación prolongada de las hormonas permite que las usuarias se mantengan más tiempo con niveles plasmáticos adecuados, reduciendo la deprivación hormonal, una de las causas para la aparición de los síntomas del síndrome premenstrual.³⁸⁻⁴⁰ Los esquemas de ciclo largo con administración continua del anticonceptivo por 3 o 6 meses, seguida por un intervalo libre de hormona de 7 días, pueden reducir la frecuencia de las menstruaciones y las molestias dependientes del ciclo.⁴¹ Este tipo de esquema ha mostrado una adecuada

eficacia anticonceptiva, pero su real atractivo radica en que la postergación del sangrado por privación puede también reducir o prevenir trastornos asociados a las menstruaciones como la dismenorrea.⁴²⁻⁴⁹ Los anticonceptivos con solo progestina o minipíldoras suelen ser administrados en forma continua, sin pausas, con progestinas en las dosis más bajas posibles y sin estrógeno, de enorme beneficio para la etapa de la lactancia en la que el efecto anticonceptivo final resulta de la combinación de la acción central inhibitoria de la succión mamaria del recién nacido y de los efectos periféricos de la progestina sobre el moco cervical, la movilidad de los espermatozoides y la actividad endometrial.

POR EL CAMINO DE UNA CONCLUSIÓN

El nacimiento de la píldora se debe a los esfuerzos de muchos científicos y actores sociales y políticos que han marcado también su evolución a lo largo de las últimas seis décadas. Aquellos han testificado no solamente los inicios de la píldora, sino también el cumplimiento de las tendencias a reducir la dosis de etinilestradiol y de las progestinas, introducir nuevas y más selectivas progestinas, innovar los regímenes de dosificación, desarrollar vías de administración alternativas e identificar nuevas aplicaciones terapéuticas, junto al beneficio anticonceptivo. Todo esto ha estado orientado a reducir los riesgos e incrementar los beneficios, lo que sin duda ofrecerá la posibilidad de aplicar la anticoncepción bajo un concepto de uso racional por parte de las pacientes y de los proveedores de salud, en función de obtener altos niveles de eficacia y seguridad, que han hecho que, más de medio siglo después, la píldora sea uno de los

métodos anticonceptivos más utilizados en el mundo y en todos los continentes, según un informe de Naciones Unidas de 2009. Un 8.8% de todas las mujeres casadas o en pareja de entre 15 y 49 años la utilizan, y en Europa, Latinoamérica, el Caribe y Norteamérica, es su primer método anticonceptivo.⁵⁰⁻⁵² Finalmente, el aprovechamiento de otras vías de administración hormonal, ha permitido el desarrollo de múltiples opciones de anticoncepción de largo plazo, algunas muy novedosas, como la inyección intramuscular mensual o trimestral, implantes subdérmicos, dispositivos intrauterinos hormonales, parches transdérmicos, anillos vaginales, etc., que han permitido evitar que la eficacia de estos métodos sea dependiente del cumplimiento por parte de las usuarias y reducir la posibilidad de falla terapéutica por olvidos o uso inadecuado. Esto nos lleva a pensar que, como lo han dicho también varios autores, “la tecnología aplicada al desarrollo y administración de nuevas hormonas no constituye un fin por sí mismo, sino es un medio para acceder a un fin: mejor vida para toda la gente”.^{53,54} Este es también el propósito que acompaña permanentemente a quienes se dedican al cuidado de la mujer como especialidad y el manejo de los trastornos endocrinos ginecológicos, pues aquel emerge como la gran meta profesional: ofrecer una mejor vida a todas las pacientes.

Este desarrollo en materia de hormonas, obviamente, no ha sido fácil. Se han requerido varias décadas de experiencia y la puesta en ejecución de múltiples protocolos de investigación para comprobar la eficacia y la seguridad de aquellas.⁵⁵ Pero aún no todo está dicho ni escrito. Así, cada día somos testigos de la aparición de nuevas hormonas, innovadoras vías de administración, nuevos usos clínicos y esquemas de

dosis, nuevas evidencias, etc. En efecto, la anticoncepción hormonal se la consiguió a través de mecanismos hormonales que modifican funciones críticas ováricas o uterinas, dependiendo del tipo y la dosis del esteroide utilizado y del esquema de tratamiento. Las minipíldoras que contienen progestinas solas no reducen consistentemente la secreción de hormona estimulante de los folículos (FSH), por lo cual la ovulación usualmente ocurre,⁵⁶ dependiendo su efecto anticonceptivo de los cambios que ejerce la progestina continua sobre el moco cervical y el endometrio. En tanto, en los anticonceptivos combinados orales, el componente estrogénico sí suprime la secreción de FSH, mientras los dos, estrógeno y progestágeno, inhiben el pico de hormona luteinizante (LH) de la mitad del ciclo.⁵⁷ Este avance entre las minipíldoras y los anticonceptivos combinados orales ha sido complementado en los últimos años con el desarrollo de nuevas progestinas con mejores características farmacodinámicas; por ejemplo, acceso al campo de la manipulación de los receptores aldosterónicos, con hormonas capaces de bloquearlos, como lo hace la drospirenona, mediante lo que hoy se conoce como efecto antiminerocorticoide. De igual manera, se han sintetizado nuevas progestinas con efectos antiandrogénicos, que contribuyen a mejorar la calidad de la piel de las pacientes con la corrección de estados de hiperandrogenismo, como en el caso del síndrome de ovario poliquístico, cuyos usos están rebasando el campo de la anticoncepción, dirigiéndose también hacia sus aplicaciones clínicas en la menopausia y el climaterio. Todo esto facilitado además por la utilización de nuevas vías de administración de progestinas como el endoceptivo o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, con aplicacio-

nes interesantes en anticoncepción, manejo del sangrado uterino anormal y como parte de la terapia hormonal de la menopausia en combinación con terapia estrogénica oral,^{58,59} cuyas dosis han experimentado una reducción importante.⁶⁰

Hasta aquí se ha delineado una conclusión temporal que con toda seguridad deberá ser cambiada en el futuro, cuyo horizonte se muestra muy prometedor en el campo de la anticoncepción hormonal. Pero nada de esto habrá sido útil, si no se consigue también mejorar la situación de la mujer que necesita de métodos anticonceptivos efectivos y seguros, que le permitan obtener también su desarrollo personal y profesional de una forma consistente y sostenible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diczfalusy E. Anticoncepción y sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2003; 22(1):3-9.
2. Ufer J. Trastornos durante la madurez sexual y su tratamiento. *Hormonoterapia en Gineco-Obstetricia: Fundamentos y Práctica, 4ta edición*. Madrid: Alhambra, 1976: 114-187.
3. Short M. ¿Qué esperan las mujeres de un anticonceptivo? *Foro de Ginecología* 2002; 5(4):3-5.
4. Thorneycroft IA. The evolution of OCs. *Contemporary OB/GYN (Supplement)* 2001; Agosto:4.
5. Djerassi C. *El nacimiento de la píldora. La píldora, los chimpancés pigmeos y el caballo de Degas*. México DF: Fondo de Cultura Económica, 1996: 60-77.
6. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone: Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals. *J Am Med Ass* 1923; 81:819-821.

7. Rozenbaum H. History of estrogen-progestogen replacement therapy. En: Lauritzen C, Studd J. *Current Management of the Menopause*. London: Taylor & Francis, 2005:35-40.
8. Ufer J. *Hormontherapie in der Frauenheilkunde*. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1960.
9. Ufer J. *Hormonoterapia en Ginecología y Obstetricia. Fundamentos y Práctica, 4ta edición*. Madrid: Editorial Alhambra, S. A., 1976.
10. Levin ER, Vitek WS, Hammes SR. Estrógenos, progestinas y tracto reproductor femenino. En: Brunton LL, et al. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 13ra edición*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, SA de CV, 2018: 803-831.
11. Sweetman SC. Martindale. *The Complete Drug Reference, 35th edition*. London: Pharmaceutical Press, 2007: 1922-1923.
12. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol* 1965; 49:207-220.
13. Frobenius W. *A Triumph of Scientific Research*. Carnforth: Parthenon, 1990.
14. Glass SJ. Climacteric syndrome. *J Clin Endocrinol* 1950; 10:1616-1621.
15. Royston MR. La píldora. *Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia*. Madrid: Alianza Editorial, 2004: 186-190.
16. Djerassi C. *This Man's Pill: Reflections on the 50th Birthday of the Pill*. Oxford University Press, 2001.
17. Miramontes Lilia. Un invento que cambió al mundo. ¿Cómo ves? Año 8, No. 67, 2004.
18. Djerassi C. *Reunión de la División de Quimioterapia de la Sociedad de Química de Milwaukee*. Abril, 1952.
19. Djerassi C. *Journal of the American Chemical Society* 1954.
20. Colton FB. Steroids and "the pill": Early steroid research at Searle. *Steroids* 1992; 57(12):624-630.
21. Haberlandt Edda. Ludwig Haberlandt. A pioneer in hormonal contraception. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(23-24):746-749.
22. Müller-Jahncke WD. Ludwig Haberlandt (1885-1932) and the development of hormonal contraception. *Z Gesamte Inn Med* 1988; 43(15):420-422.
23. Djerassi C. Ludwig Haberlandt. "Grandfather of the Pill". *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(23-24):727-728.
24. Marks LV. *Sexual Chemistry: A History of the Contraceptive Pill*. New Haven: Yale University Press, 2001: 110-114.
25. Watkins ES. *On the Pill: A Social History of Oral Contraceptives, 1950-1970*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
26. Speroff L. The FDA approves the pill. *A Good Man: Gregory Goodwin Pincus*. Portland, Oregon: Arnica Publishing, Inc. 2009: 228.
27. Committee of Safety of Drugs. Combined Oral Contraceptives. A Statement by the Committee on Safety of Drugs. *British Medical Journal* 1970; 2:231-232.
28. Raeburn JN, Wilkinson C, Manassiev N. Contraception. En: Manassiev N, Whitehead MI. *Female Reproductive Health*. London: The Parthenon Publishing Group, 2004: 35-74.
29. Noboa-Flores EF. Anticonceptivos hormonales, terapia de reemplazo hormonal: Vigencia de una estrategia terapéutica. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 2002; 9(1):9-10.
30. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Contraception. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Lippincott Williams

- & Wilkins, 1999: 867-945.
31. Fruzzetti F, Genazzani AR, Ricci C, et al. A 12-month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 mcg ethinyl-estradiol plus 60 mcg gestodene with respect to hemostasis and cycle control. *Contraception* 2001; 63(6):303-307.
 32. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 mcg ethinylestradiol/60 mcg gestodene. *Contraception* 2004; 69(3):237-240.
 33. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1:S7-S16.
 34. Calaf i Alsina J. After 50 years of ethinyl-estradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2010; 15:1-3.
 35. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecological Endocrinology* 2010; 26(2):109-113.
 36. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: A short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217:255-261.
 37. Noboa-Flores EF. Drospirenona: Revisión sobre una nueva progestina para anticoncepción oral. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 2003; 10(1):101-109.
 38. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421.
 39. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106:492-501.
 40. Motivala A, Pitt B. Drospirenone for oral contraception and hormone replacement therapy. Are its cardiovascular risks and benefits the same as other progestogens? *Drugs* 2007; 67(5):647-655.
 41. Sulak P, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95:261-266.
 42. Rizk DEE, Kumar RM. Congenital afibrinogenemia: Treatment of excessive menstrual bleeding with continuous oral contraceptive. *Am J Hematol* 1996; 52:237-238.
 43. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: Influence of menstruation, contraceptive hormone, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998; 77:13-19.
 44. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:787-792.
 45. Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, et al. Contraceptive and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49:47-55.
 46. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:52-61.
 47. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70:432-439.
 48. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85:631-635.
 49. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, et al. Controversies in endocrinology: A modern medical quandary: Poly-

- cystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927-1933.
50. Bekaert S, White A. *Integrated contraceptive and sexual healthcare. A practical guide*. Oxford: Radcliffe Publishing, 2006.
 51. Pincus G. Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. *Acta Endocrinol* 1956; 28 (suppl.):18.
 52. Diczfalusy E. The history of steroidal contraception: What is past and what is present? En: Michal F (ed). *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1989:1-18.
 53. Diczfalusy E. *The contraceptive revolution. An era of scientific and social development*. Casterton Hall: Parthenon, 1997.
 54. Fathalla MF. The contraceptive technology revolution. En: Raff WK, Fathalla MF, Saad F (ed). *New Pharmacological Approaches to Reproductive Health and Healthy Ageing. Symposium on the Occasion of the 80th Birthday of Professor Egon Diczfalusy*. Berlin: Springer, 2001:69-81.
 55. Martire AL. Estudios clínicos relevantes en el área de la terapia hormonal. En: Martire AL, Bayo JV, Fusaro DJ, et al. *Terapia Hormonal y Medicina Preventiva durante el Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos., 2004: 99-147.
 56. Landgren BM, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 mg norethisterone (NET) minipill. *Contraception* 1980; 21:87-113.
 57. Swerdloff RS, Odell WD. Serum luteinizing and follicle stimulating hormone levels during sequential and non-sequential contraceptive treatment of eugonadal women. *J Clin Endocrinol* 1982; 29:157-163.
 58. Martire AL. Aplicación intrauterina de progestágenos en terapia de reemplazo hormonal. *Rev Iberoamer Educ Méd Cont* 2004; 1(23):20-30.
 59. Dazza D, Seoane J. Anticoncepción hormonal. En: De La Parra I, Cortelezzi ME, Lombardi EP. *Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos., 2004: 775-820.
 60. Magaril C. Baja dosis en terapia hormonal. En: Martire AL, Bayo JV, Fusaro DJ, et al. *Terapia Hormonal y Medicina Preventiva durante el Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos., 2004: 457-466.

Farmacología de los estrógenos utilizados en anticoncepción

10

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

Estrógeno es el término genérico para una familia de sustancias con química similar, que funcionan de manera endógena como hormonas y que afectan la anatomía y la función reproductiva de la mujer,¹ aunque sus efectos biológicos no se limitan solamente a la reproducción. Los estrógenos son hormonas esteroidales y se producen en los ovarios, corteza suprarrenal y por conversión de la androstenediona en la grasa periférica. Como esteroides, los estrógenos se forman primariamente a partir del colesterol, que por cambios en su molécula se transforma en mineralocorticoides, glucocorticoides y gonadocorticoides, grupo este último que incluye estrógenos, progesterona y testosterona, hormonas que pueden ejercer efectos mutuos en la función reproductiva al actuar sobre una amplia variedad de receptores.

A partir de la demostración, por parte de Allen y Doisy en 1923, de la inducción de estro (*oestrus*) vaginal mediante la inyección de fluido folicular -conocido como foliculina- en ratonas castradas, se generalizó el uso del término *estrógeno* para referirse a toda sustancia capaz de provocar estro en animales castrados.^{2,3} Varios acontecimientos fundamentales para el desarrollo de la anticoncepción tuvieron lugar en los años siguientes. En 1929 Allen aisló la estrona a partir del fluido folicular de cerdas, placentas humanas y orina de mujeres embarazadas; en el mismo año, Butenandt

y Schoeller produjeron el primer extracto aceitoso crudo desde ovarios de cerda; en tanto Marrian y Doisy lograron cristalizar el estriol a partir de la orina de mujeres gestantes. En 1932, Butenandt descubrió la estructura química de la estrona; Girard y Sandulesco descubrieron cómo extraer estrona desde la orina; y, en el mismo año, McCorquodale y colaboradores aislaron la equilina y la equilenina en ovarios de cerdas; mientras Girard en 1932 y Zondek, dos años más tarde, consiguieron extraer estos estrógenos conjugados, equilina y equilenina, de la orina de yeguas preñadas; sin embargo, recién en 1942 la *Food and Drug Administration* (FDA) los aprobaron para su uso en seres humanos.⁴

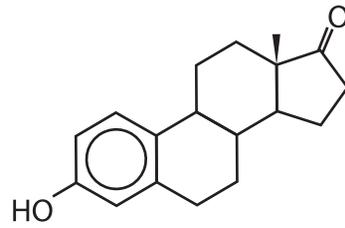
En el año de 1933 Schwenk y Hildebrandt obtuvieron estradiol por reducción de la estrona; y en 1935 Doisy obtuvo 11 mg de estradiol desde 4 toneladas de ovarios de cerdas y lo consideró como el principal producto hormonal de los ovarios. De la mano de estos acontecimientos va la síntesis del etinilestradiol por Inhoffen y Hohlweg en 1938, el primer estrógeno efectivo por vía oral, utilizado ampliamente en anticoncepción oral, aunque se han utilizado también el mestranol y el valerato de estradiol. Un avance importante lo dieron Inhoffen y Hohlweg en 1940, al conseguir la síntesis parcial de estradiol y estrona a partir de colesterol y dehidroepiandrosterona; mientras la síntesis total fue alcanzada por Anner

y Miescher en 1948.⁵ Se sintetizaron varios derivados activos por vía parenteral, como el benzoato de estradiol en 1933, bajo la responsabilidad de Schwenk y Hildebrandt, el propionato de estradiol en 1948, a cargo de Laqueur y colaboradores, y una preparación cristalina de depósito por parte de Miescher. Sin embargo, persistía aún la dificultad de utilizar el estradiol oralmente, pues no era activo por esta vía. Se debió esperar hasta 1957 para disponer de una preparación de estradiol oralmente activo, en forma de valerato de estradiol, junto con una preparación inyectable de efectividad prolongada. Hechos posteriores han sido el desarrollo de estradiol micronizado y preparaciones transdérmicas y percutáneas de estradiol de amplia utilización en la actualidad.

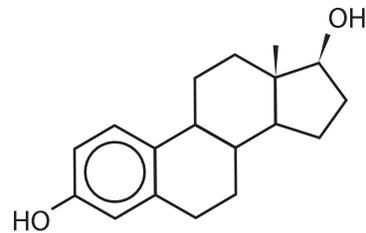
ESTRÓGENOS ENDÓGENOS Y EXÓGENOS

Tres estrógenos son producidos en el organismo de la mujer,⁶ a los que se suma un cuarto estrógeno producido en el hígado fetal durante el embarazo humano (figura 1).⁷ El 17 β -estradiol o estradiol (E₂) producido en los ovarios, es el estrógeno más abundante en la mujer premenopáusica, así como el más potente debido a su alta afinidad por los receptores estrogénicos. Sus niveles circulantes fluctúan entre 40 y 200-400 pg/ml a lo largo del ciclo menstrual en la mujer premenopáusica.⁸ En contraste, después de la menopausia, los niveles de estradiol caen a menos de 20 pg/ml.⁹ La estrona (E₁) es un metabolito del estradiol y menos potente que este, producido por conversión periférica a partir de la androstenediona en el tejido adiposo. Luego de la menopausia, los ovarios dejan de producir estradiol, pero las glándulas adrenales continúan produciendo

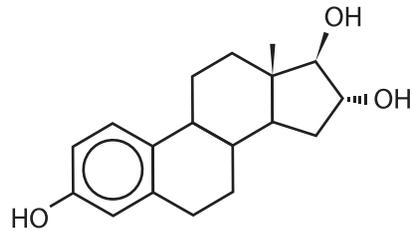
androstenediona, el precursor inmediato de estrona, con lo que los niveles de esta permanecen sin cambios, mientras los niveles



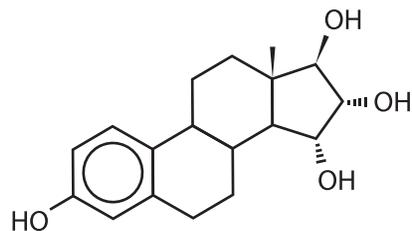
E₁ Estrona



E₂ Estradiol



E₃ Estriol



E₄ Estetrol

Figura 1. Fórmulas estructurales de los estrógenos de origen humano: estrona (E₁), estradiol (E₂), estriol (E₃) y estetrol (E₄).

de estradiol caen de manera significativa. El estriol (E_3) es el tercer estrógeno endógeno y también es un metabolito del estradiol en la sangre periférica, aunque constituye el principal estrógeno producido por la placenta durante el embarazo. Sus niveles en mujeres no embarazadas son marcadamente más bajos que aquellos de estradiol o estrona. Finalmente, el cuarto estrógeno, conocido como estetrol (E_4), es solamente producido en grandes cantidades por el hígado fetal durante el embarazo humano, cuyas características químicas y farmacológicas lo diferencian de manera importante respecto de los tres primeros, lo que abre la posibilidad de aplicaciones clínicas muy prometedoras en anticoncepción hormonal. Se lo describe con mayor detalle más adelante.

Como los esteroides en general, los estrógenos son altamente liposolubles y, por ello, una vez producidos, pueden difundir fácilmente a través de las membranas celulares hacia la circulación sanguínea. Una vez en los órganos blanco sobre los que actuarán, los estrógenos difunden dentro de la célula, en donde se unirán a sus receptores, y luego pasan al interior del núcleo, a través de la membrana nuclear, en donde los complejos ligando-receptor (estrógeno-receptor estrogénico) se unen al ácido desoxirribonucleico (ADN) e inician la transcripción respectiva, para, a continuación, mediante el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), estimular en los ribosomas la producción de proteínas específicas que ejercerán las acciones fisiológicas iniciadas por los estrógenos en los tejidos blanco.¹⁰ En la circulación sanguínea, la mayor parte de los niveles de estrógenos se unen a la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), dejando apenas un 2% de los estrógenos en el plasma

de forma libre. Estos estrógenos libres no unidos son la porción biológicamente activa que ingresa a las células en donde se ejercerán sus acciones, de las que se han descrito al menos 400 (tabla 1).¹¹

Estas acciones son dependientes de la potencia relativa de cada tipo de estrógeno que, a su vez, está directamente relacionada con la afinidad que muestran por los receptores estrogénicos (afinidad que es definida como la capacidad del estrógeno para permanecer unido a su receptor), y de la cantidad de hormona libre que está disponible a través de las membranas celulares que depende de la producción de SHBG en el hígado. Finalmente, los efectos estrogénicos dependen también de la respuesta agonista o antagonista que ocurre después de unirse al receptor estrogénico dentro de las células blanco. Para el efecto, existen dos tipos de receptores estrogénicos: $RE\alpha$ y $RE\beta$,^{12,13} cuya distribución corporal es amplia y diversa en los diferentes tejidos; así, el $RE\alpha$ se expresa en útero, hígado, mama y riñón, en tanto el $RE\beta$ se encuentra en tejidos reproductivos y no reproductivos, incluyendo cerebro, hueso, tracto urinario y sistema vascular (tabla 2). La complejidad de la distribución de los receptores estrogénicos α y β es muy importante de ser considerada, pues ciertos medicamentos, como los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs, *selective estrogenic receptors modulators*), pueden unirse a los $RE\alpha$ o $RE\beta$ y producir en cualquiera de ellos acciones agonistas o antagonistas. Por ejemplo, en el caso de los ovarios, útero, mama, sistema cardiovascular y cerebro, estos disponen de $RE\alpha$ y $RE\beta$ por lo que serán afectados por acciones agonistas o antagonistas, dependiendo del tipo de ligando, sus

Tabla 1. Acciones fisiológicas principales de los estrógenos.

Órgano blanco	Acción	Importancia
Tracto genital	Desarrollo de los órganos reproductivos femeninos Crecimiento del músculo liso y desarrollo del revestimiento epitelial de útero y vagina	Regulación del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas
Mama	Proliferación del tejido glandular y ductal en las mamas y crecimiento alveolar	Desarrollo del tejido mamario en la pubertad secundario al inicio de la ovulación
Piel y músculos	Incremento de las concentraciones de agua y ácido hialurónico Alteración del metabolismo del colágeno y disminución de la proliferación epitelial	Inducción de arrugas y atrofia vaginal por estrógenos disminuidos en mujeres postmenopáusicas
Hueso	Disminución de la reabsorción ósea Incremento de la densidad mineral ósea	Incremento del riesgo de fracturas por estrógenos reducidos en la postmenopausia
Hígado	Estímulo de la producción de SHBG Incremento en la concentración de sales biliares	Estrógeno ligado a SHBG no es biodisponible Mantenimiento del porcentaje de estrógenos biodisponibles en plasma
Cerebro	Facilita la memoria verbal	Posible reducción del riesgo de demencia senil
Lípidos	Incremento de la síntesis de triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y reducción de lipoproteína de baja densidad (LDL) Supresión de la actividad de lipasa hepática que incrementa la HDL	Mejora el perfil lipídico
Coagulación	Estimula protrombina y factores VII, VIII, IX y X Incrementa la adherencia plaquetaria Disminuye antitrombina III	Incrementa factores procoagulantes y el riesgo de eventos tromboembólicos

dosis y propiedades intrínsecas a nivel de los receptores.¹⁴

Los estrógenos son metabolizados a formas menos activas o inactivas, a través de la conversión en estrona o estriol que son formas activas aproximadamente diez veces menos potentes que el estradiol y mediante conjugación que produce metabolitos solubles en agua y

biológicamente no activos, para su excreción respectiva. Los estrógenos que son conjugados en el hígado a formas solubles en agua se vuelven estructuralmente muy similares a los ácidos biliares para ser excretados por las vías biliares hacia el tracto gastrointestinal. Una vez en el intestino, la flora bacteriana normal desconjuga los estrógenos, convirtiéndolos

Tabla 2. Distribución de los receptores estrogénicos.

Órganos blanco	Tipos de receptor estrogénico	
	RE α	RE β
Hígado	x	-
Hueso	x	x
Mama	x	x
Sistema cardiovascular	x	x
Sistema nervioso central	x	x
Tracto gastrointestinal	-	x
Tracto urogenital	x	x

nuevamente en formas activas liposolubles que son reabsorbidas a través de la circulación enterohepática y recicladas hacia la circulación sanguínea como metabolitos activos. Este proceso de circulación enterohepática tiene una enorme importancia clínica por el potencial de los antibióticos para reducir la efectividad de los anticonceptivos combinados orales (ACO).¹⁵ Esto se basa en que cuando la flora intestinal es destruida por la administración de antibióticos, los estrógenos conjugados permanecen como tales y son eliminados por vía fecal, con lo que los niveles plasmáticos de estrógenos se verán reducidos hasta valores tan bajos que los ACO no serán efectivos para bloquear la ovulación. Algo similar puede ocurrir cuando se administran conjuntamente ACO con rifampicina, antibiótico que induce metabolismo acelerado de los ACO a través del citocromo P450, reduciendo también su efectividad anticonceptiva.¹⁶ Por último, es oportuno mencionar que los estrógenos administrados por vía oral son rápidamente metabolizados a estrona en el estómago y el hígado, antes de alcan-

zar la circulación sistémica. Este *efecto de primer paso* reduce de forma significativa la cantidad de estrógenos disponibles y, por otro lado, afecta varias funciones hepáticas, como el impacto sobre el perfil lipídico de cada usuaria, con un incremento de la lipoproteína de alta densidad (HDL), cuando se administran los estrógenos por vía oral, mientras la vía transdérmica la reduce.¹⁷

PREPARACIONES FARMACOLÓGICAS DE ESTRÓGENOS

Las preparaciones farmacológicas de estrógenos deben ser compuestos solubles en agua para entrar y salir del organismo, pero deben ser liposolubles para entrar en las células donde ocurre la transcripción. Por otro lado, el efecto de primer paso modifica la biodisponibilidad de los estrógenos, por lo que sus efectos difieren con las diversas rutas de administración. Los estrógenos naturales, es decir aquellos que no han sido modificados químicamente, son compuestos esteroidales obtenidos de fuentes animales, como es el caso de los estrógenos equinos conjugados (EEC), solos o combinados con progestinas, que fueron ampliamente utilizados para el tratamiento de la menopausia. Otros compuestos estrogénicos obtenidos de plantas, como los esteroides, provienen de granos de soya o de batatas mexicanas blancas, pero son modificados en su estructura para conseguir estrógenos a través de síntesis química, por lo que no son exactamente estrógenos naturales. De cualquier manera, los estrógenos esteroidales sintéticos son estructuralmente iguales que los estrógenos producidos naturalmente, pues tienen también una alta afinidad por los receptores estrogénicos y ejercen funcio-

nes estrogénicas. Pueden existir estrógenos conjugados y no conjugados. Los estrógenos naturales y sintéticos pueden formar parte de productos orales o no orales. Las preparaciones conjugadas son solubles en agua para permitir su administración oral y absorción en el intestino. Los productos micronizados, no conjugados, constituyen otra forma de facilitar la absorción, pues los estrógenos están preparados en microcápsulas solubles en agua, que al disolverse liberan los estrógenos, de tamaño suficientemente pequeño para ser absorbidos directamente.

Se dispone también de compuestos no esteroideos con actividad estrogénica, como son los fitoestrógenos, los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs) y el dietilestilbestrol. Los fitoestrógenos, como se mencionó, son compuestos químicos derivados de plantas y que pueden unirse a los receptores estrogénicos, en donde ejercen una actividad estrogénica menos potente que los estrógenos esteroideos.¹⁸ Los fitoestrógenos incluyen las isoflavonas obtenidas de la soya, lentejas y otras legumbres, de las que se obtienen dos ingredientes activos, genisteína y daidzeína; los lignanos, que provienen de las semillas de lino y otros aceites de semillas, cuyos principios activos son principalmente enterodiol y enterolactona; y los cumestanos, cuyo origen está en el trébol rojo, semillas de girasol y brotes de soya, que contienen como principio activo el coumestrol. En contraste, los SERMs son compuestos producidos de manera sintética, que forman complejos de ligando-receptor con los receptores estrogénicos, sobre los que pueden producir acciones agonistas estimuladoras o acciones antagonistas inhibitorias.¹⁹ Se obtienen así efectos similares a los estrogénicos, que difieren de los producidos por

los estrógenos porque en ciertos tejidos tienen acciones beneficiosas y en otros no. Así, dos SERMs utilizados frecuentemente son el tamoxifeno y el raloxifeno. El tamoxifeno antagoniza los receptores estrogénicos en la mama y sirve para prevenir el cáncer recurrente de mama en mujeres con historia de cáncer de mama dependiente de receptores estrogénicos. También tiene un efecto positivo sobre el perfil lipídico y preserva la densidad ósea. Sin embargo, el tamoxifeno incrementa el riesgo de cáncer endometrial, trombosis venosa profunda e induce sofocos. Por su parte, el raloxifeno es efectivo para prevenir y tratar la osteoporosis por sus efectos agonistas sobre los receptores estrogénicos en el hueso.

En resumen, los estrógenos y los compuestos no esteroideos con actividad estrogénica, en la actualidad, son utilizados en anticoncepción, terapia hormonal en pacientes menopáusicas o hipogonadotrópicas, tratamiento del sangrado uterino anormal disfuncional, prevención del cáncer recurrente de mama dependiente de estrógenos en mujeres con cáncer de mama (SERMs) y prevención y tratamiento de la osteoporosis. En el siguiente acápite se revisará la primera de estas aplicaciones clínicas de los estrógenos.

ESTRÓGENOS EN ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Casi la totalidad de los ACO utiliza como componente estrogénico el etinilestradiol (EE), derivado sintético del estradiol que resulta de la sustitución etinil en la posición C17 de la molécula del estradiol (figura 2), lo que inhibe su metabolismo hepático de primer paso y determina una eliminación mucho más lenta que la del estradiol, por lo que el EE dispone de

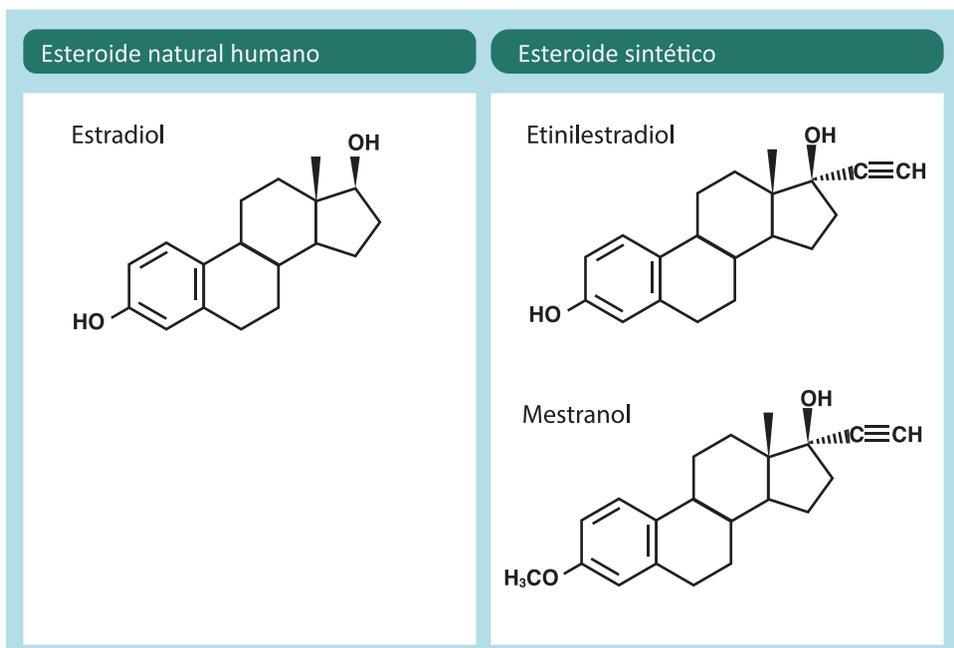


Figura 2. Fórmulas estructurales del estradiol y sus derivados etinilestradiol y mestranol.

una vida media de eliminación de 13 a 27 horas.²⁰ En contraste, el mestranol (3-metil-éter del EE) (figura 2) ha sido empleado en pocos ACO (en dosis usuales de 50 mcg diarios), pues se trata de un estrógeno sintético tipo prodroga que, a pesar de ser absorbido fácilmente desde el tracto gastrointestinal, luego de su paso por el hígado sufre una desmetilación rápida que lo transforma en EE (forma activa) y sus glucuronidos en aproximadamente un 70%. Su excreción se realiza por riñón y bilis y sus metabolitos disponen de circulación enterohepática. Comparado con otros estrógenos, el mestranol tiene un metabolismo lento que determina una vida media biológica de alrededor de 50 horas.^{5,21} Estas características iniciales de los dos estrógenos, EE y mestranol, han hecho que el EE sea el estrógeno más utilizado en anticoncepción oral.

El EE, patentado en 1937,²² luego de la administración oral alcanza su concentra-

ción sérica máxima (C_{max}) entre 1.5 y 2 horas después de la dosis inicial (tiempo para alcanzar la concentración máxima o t_{max}). Así, la C_{max} de EE observada después de la primera tableta en el ciclo 1 (53.5 ng/L) se incrementa en más del 70% hasta 92.1 ng/L al día 21 del primer ciclo. Usualmente, al final del primer ciclo se alcanzan concentraciones estables de EE, cuya exposición sistémica se ve incrementada por la administración repetida. Un aumento de 65% en los valores promedio del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC₂₄), desde el momento cero hasta las 24 horas, ocurre entre los días 1 y 21 del primer ciclo de tratamiento (280 versus 461 ng/h/L), con una relación de acumulación promedio de 2.1. Los valores de AUC₂₄ al final de los ciclos 6, 9 y 13 son similares que los observados en el día 21 del primer ciclo.⁷

Después de la administración de una dosis simple de EE, junto con la progesterona,

tina drospirenona (DRSP), su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 40%, mientras la biodisponibilidad relativa (comparada con una suspensión) es de 117%.²³ El volumen de distribución del EE después de su administración intravenosa es de aproximadamente 4-5 L/kg.⁸ El EE se liga casi completamente a la albúmina sérica (aproximadamente 98.5%) e induce un incremento en las concentraciones de SHBG y globulina ligadora de corticosteroides (CBG, *corticosteroid binding globulin*) séricas.²⁴ El EE es rápidamente metabolizado después de su administración oral. Sus concentraciones séricas declinan rápidamente en los 7 días libres de tableta de cada ciclo. Los niveles más bajos de EE sérico (25 ng/L) se observan en la mayoría de las mujeres dentro de 6 a 9 horas después de la última tableta de cada ciclo.⁷ La vida media de eliminación sérica de la última fase de disposición ($t_{1/2}$) para el EE es aproximadamente de 24 horas.⁸ El EE se somete a una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado, primariamente por hidroxilación aromática. Como resultado se forma un número grande de metabolitos libres y conjugados hidroxilados y metilados, sobre todo a través de hidroxilación en el sistema del citocromo P450 (CYP3A4). El EE sufre circulación enterohepática y se elimina en forma de glucurónido-conjugados y sulfato-conjugados en la orina y las heces.⁸

El E₂ constituye una nueva alternativa en la anticoncepción oral, a la que ha ingresado combinado con dienogest (DNG) en un esquema tetrafásico. El E₂ administrado desde una fuente exógena es químicamente idéntico al 17 β -estradiol endógeno (E₂), el estrógeno natural

más potente.²⁵ Los primeros intentos de uso del E₂ en la anticoncepción hormonal se vieron dificultados por su relativa inactividad cuando se administraba por vía oral, debido a su baja biodisponibilidad de apenas 5%,²⁶ comparado con el EE que dispone de una buena biodisponibilidad oral de 38-48%.²⁷ Para solucionar esta desventaja de la baja biodisponibilidad oral del E₂, se ha recurrido a su micronización y esterificación.²⁸ Para el efecto, se ha desarrollado el valerato de estradiol (VE₂) que es el éster valerato del E₂ natural, cuyos efectos estrogénicos y perfil farmacocinético son comparables con los del E₂, pues el VE₂ se convierte rápidamente en E₂ en el intestino y el hígado.²⁹ Después de la administración oral de VE₂ en combinación con DNG, las concentraciones séricas de E₂ permanecen estables durante 24 horas,³⁰ lo que contrasta con los niveles séricos máximos de EE, después de la administración de EE en combinación con levonorgestrel (LNG), que se alcanzan después de 1.5 horas y luego se reducen.³¹ Dependiendo del órgano objetivo, 2 mg de E₂ tienen efectos biológicos que son equivalentes a 4-20 mcg de EE. Con estas dosis equivalentes, el E₂ ha demostrado tener un impacto menor en los parámetros metabólicos y hepáticos que el EE, lo que se refleja en un efecto más favorable del E₂ sobre los lípidos que el EE³² y un efecto reducido del E₂ sobre la síntesis de proteínas hepáticas, incluida la SHBG y el angiotensinógeno, comparado con el EE,^{33,34} por otro lado, el E₂ parece tener un impacto reducido en los marcadores de la hemostasia, comparado con el EE.^{35,36} Para efecto del componente estrogénico de los anticonceptivos parenterales, las preparaciones intramusculares contienen también ésteres de

estradiol (valerato de estradiol, enantato de estradiol, cipionato de estradiol, etc.) disueltos en aceite, cuya absorción es lenta y progresiva, con una duración de acción prolongada. Los parches transdérmicos utilizan usualmente etinilestradiol en su composición.

ESTETROL

El estetrol (E_4) es un estrógeno solamente producido en grandes cantidades por el hígado fetal durante el embarazo humano. Su molécula fue descubierta por Egon Diczfalusy y colaboradores en 1965 en el Instituto Karolinska de Estocolmo.³⁷ El estetrol dispone de una estructura química con ciertas características que lo diferencian de otros estrógenos naturales; contiene un grupo alfa-hidroxi (OH) adicional en la posición 15 de la molécula, grupo que tiene implicaciones importantes en la determinación de su vida media; así, la presencia de este grupo OH adicional provee al E_4 una vida media de 20-28 horas, bastante más larga si se la compara con la del estriol (E_3): 10 minutos, o con las del 17β -estradiol (E_2) natural y el E_2 micronizado, que se han reducido a 1-2 horas y 10-12 horas, respectivamente.³⁸ La absorción de E_4 por administración oral es mejor que E_2 , pues al parecer E_4 está menos sujeto al metabolismo presistémico y de primer paso. Estas particularidades de E_4 lo erigen como un estrógeno ideal para el desarrollo de un fármaco oral con dosificación de una vez al día, además de que, por ser un estrógeno natural con abundante excreción urinaria en la mujer embarazada, parece bastante seguro.³⁹

Estudios preclínicos

Estudios farmacológicos preclínicos in-

dicen que E_4 actúa como un estrógeno en vagina, útero y hueso,^{40,41} y muestra una interacción limitada con el hígado.⁴² E_4 también ha mostrado capacidad de suprimir síntomas vasomotores (sofocos) en modelos experimentales,⁴³ inhibir la ovulación⁴⁴ y producir relajación vascular.⁴⁵ Estudios *in vitro* han demostrado que E_4 es capaz de unirse tanto al receptor estrogénico (RE) α como al RE β , aunque con una preferencia de cuatro a cinco veces por el RE α . E_4 muestra una afinidad relativamente baja en comparación con etinilestradiol (EE) y E_2 , pero E_4 no se une a otros receptores de esteroides.⁴⁶ El metabolismo de E_4 en las células hepáticas humanas es lento. Hasta la fecha no se han detectado metabolitos activos de E_4 y el hígado y el riñón excretan E_4 de forma inactiva tras la conjugación a sulfato y/o glucurónido, lo que lo hace muy diferente de E_2 que, después de su administración oral, se metaboliza produciendo estrona (E_1), sulfato de estrona (SE $_1$) y muchos otros metabolitos derivados de E_1 y E_2 .⁴⁷ En estudios farmacológicos preclínicos, utilizando dosis de hasta 10 mg/kg/día durante cuatro semanas, E_4 no causó ningún efecto secundario relevante. Sobre la base de una serie de estudios que abordan la interacción de E_4 con hepatocitos humanos, su perfil de seguridad es especialmente importante, particularmente si se lo compara con los efectos secundarios producidos por otros estrógenos en la función hepática. En contraste con EE y E_2 , E_4 no aumenta la síntesis de SHBG ni se liga a ella y no modifica la actividad de las cinco enzimas hepáticas más relevantes relacionadas con el citocromo P-450.⁴⁸

Estudios clínicos

En cuanto a los estudios clínicos con E_4 , se dispone de un estudio de fase IA en mujeres

sanas posmenopáusicas utilizando una sola dosis creciente, que mostró que el E_4 tiene una biodisponibilidad oral alta y proporcional a la dosis, con una larga vida media de eliminación de 28 horas, lo que da soporte suficiente a su potencial como fármaco para administración oral. Este estudio también mostró que el E_4 dispone de un pico dependiente de la dosis dentro de los 15 a 30 minutos después de la administración oral, que fue seguido por un descenso agudo de sus niveles plasmáticos y luego un aumento secundario y una lenta eliminación a partir de entonces, lo que sugiere que E_4 experimenta recirculación gastrointestinal. No se observaron efectos secundarios.⁴⁹ La exposición de 24 horas del feto humano a E_4 en el embarazo a término equivale a una dosis oral humana diaria de 50-55 mg de E_4 , lo que sugiere que tal dosis sería segura para el ser humano. Para confirmar este dato, se realizó un estudio de fase IB/IIA con el uso de dosis múltiples crecientes con E_4 en mujeres posmenopáusicas sanas, en función de evaluar su seguridad, farmacocinética y parámetros farmacodinámicos. Se evaluaron dosis de 2, 10, 20 y 40 mg de E_4 después de su administración oral diaria durante 28 días y la dosis más baja de 2 mg de E_4 se comparó con 2 mg de VE_2 . E_4 a la dosis oral de 10 mg/día durante un corto período de 28 días reduce la frecuencia de bochornos en mujeres con este trastorno y es más efectivo que VE_2 a 2 mg/día, requiriendo periodos de tratamiento de al menos 12 semanas. E_4 a una dosis de 2 mg también muestra efectos estrogénicos de maduración en la citología vaginal, que corresponden a efectos similares con 2 mg/día de VE_2 . Se requieren de 4 semanas de tratamiento para obtener un efecto estrogénico completo en la atrofia vulvovaginal.

Sobre seguridad endometrial, las pers-

pectivas de E_4 son muy prometedoras, pues la medición ecográfica del grosor endometrial no mostró efecto alguno con 2 mg/día de E_4 , en contraste con 2 mg/día de VE_2 y 10 mg/día de E_4 . Las biopsias endometriales tomadas muestran los cambios proliferativos endometriales previsibles, lo que sugiere que el tratamiento de la atrofia vulvovaginal con dosis bajas de E_4 por vía oral no requerirían protección endometrial con progestina añadida, pero las dosis más altas de E_4 sí requerirían el uso concomitante de una progestina. Respecto del riesgo de cáncer de mama relacionado con el uso de progestinas orales, en el caso de que se usen dosis altas de E_4 , se podría optar por el uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) para evitar el aumento del riesgo de cáncer de mama o se podría administrar la progestina didrogestrona, por su perfil muy parecido a la progesterona natural. E_4 muestra una reducción, dependiente de la dosis, de los niveles de osteocalcina y telopéptido de colágeno tipo I (CTX-1), parámetros de formación ósea y resorción ósea, respectivamente. El uso de 10 mg/día de E_4 por vía oral reduce los niveles de CTX-1 de manera similar a cómo lo hace VE_2 a una dosis de 2 mg/día, con una disminución marcadamente menor de osteocalcina, por lo que se registra un efecto neto y una formación ósea positiva, con lo que el E_4 a dichas dosis sería útil para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. E_4 a una dosis de 2 mg/día no muestra efecto alguno sobre la síntesis hepática de SHBG, pero 10 mg/día sí muestran efectos parecidos a los inducidos por 2 mg/día de VE_2 . E_4 no afecta la síntesis de triglicéridos, LDL-colesterol y colesterol total; aumenta ligeramente la HDL-colesterol; reduce la proporción colesterol/HDL-colesterol.

E₄ podría tener un efecto muy limitado sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), pues muestra una mínima influencia sobre factores y actividades hemostáticos, como F1+2, tPA y nAPCr. No se registraron eventos adversos serios con el uso de E₄ a varias dosis y no se observaron cambios en la evaluación clínica de las pacientes.

Aplicaciones clínicas potenciales

Por lo anotado, E₄ se erige como una nueva y adecuada opción para ser utilizada en anticoncepción y terapia hormonal de la menopausia. Así, en anticoncepción oral un estudio clínico de fase II muestra que E₄ inhibe la ovulación de manera efectiva cuando se combina con una dosis estándar de las progestinas DRSP y LNG.⁵⁰ Los estudios muestran un buen control del ciclo, un perfil de seguridad favorable y no efectos secundarios relevantes. E₄ muestra un efecto significativamente menor en los parámetros del hígado y de la hemostasia en comparación con EE y E₂, independientemente de la progestina utilizada en la combinación, lo que sugiere un menor riesgo de TEV en comparación con otros ACO.⁵¹ De manera especial, debe mencionarse que, en cuanto a seguridad mamaria, E₄ parece ser un estrógeno más amigable con las mamas, pues exhibe efectos antagonistas estrogénicos en estudios preclínicos y clínicos, especialmente en presencia de E₂. Además, a diferencia de E₂ administrado por vía oral, E₄ no produce una gran cantidad de SE₁, que constituye una fuente potencial de resíntesis no deseada de E₂ en la mama.

Sobre el uso de E₄ en terapia hormonal (TH) de la menopausia, los estudios preclínicos muestran que la inhibición completa del aumento de temperatura se obtiene a una dosis 10 veces mayor

que EE.⁵² Mientras los estudios clínicos de fase IB/IIA muestran que en mujeres posmenopáusicas con al menos 50 sofocos por semana, el uso de E₄ durante 28 días es tan efectivo como VE₂; sin embargo, se requieren estudios con E₄ por un período de tratamiento de al menos 12 semanas para establecer la dosis óptima de E₄ en mujeres con síntomas vasomotores moderados a severos. De igual manera, en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia, en lo atinente a la atrofia vulvovaginal, los estudios preclínicos muestran que todas las dosis de E₄ inducen una cornificación completa del epitelio vaginal; sin embargo, esto sugiere que, para su uso en humanos, aunque una dosis muy baja de E₄ puede ser efectiva, el tiempo para lograr el efecto total puede ser algo mayor en comparación con dosis más altas de E₄. Los estudios clínicos de fase IB/IIA con múltiples dosis en mujeres posmenopáusicas, por su parte, muestran que E₄ utilizado por 28 días tiene un efecto completo sobre los parámetros de la citología vaginal y es tan efectivo como VE₂. De tal manera que E₄ tiene muy buenas posibilidades de ser utilizado en TH de la menopausia para el manejo de mujeres posmenopáusicas tempranas con cuadros moderados a graves debidos a la deficiencia de estrógenos, como sofocos y sudores, atrofia urogenital, dispareunia causada por sequedad vaginal, artralgia, pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas y reducción de la cognición. Comparado con los estrógenos utilizados actualmente en TH de la menopausia, E₄ tiene como ventajas clínicas una menor incidencia de efectos secundarios y menores riesgos de TEV y enfermedad de

la vesícula biliar. En mama se debe destacar el efecto antagonista estrogénico de E₄, lo que determina un mejor perfil de seguridad en relación con el cáncer de mama. El uso de dosis bajas de E₄ por vía oral para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal, al no estimular el crecimiento del endometrio, permitiría evitar la adición de una progestina, lo que resulta positivo, pues las progestinas sintéticas orales parecen ser más importantes que los estrógenos para el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En tanto, para el manejo de los síntomas vasomotores que requieren dosis más altas de E₄ por vía oral, que podría inducir proliferación endometrial, se podría optar por el uso concomitante del SIU-LNG para proteger el endometrio, con lo que se evita el uso de progestinas orales y se contribuye también a evitar el riesgo de cáncer de mama.⁵³

CONCLUSIONES

La identificación de las acciones fisiológicas y los efectos farmacológicos de los estrógenos han sido de mucha utilidad en diversos campos terapéuticos. Los estrógenos y los compuestos no esteroideos con actividad estrogénica son utilizados en anticoncepción, terapia hormonal en pacientes menopáusicas o hipogonadotrópicas, tratamiento del sangrado uterino anormal disfuncional, prevención y tratamiento de la osteoporosis, entre otras aplicaciones clínicas. En anticoncepción se han utilizado varias moléculas y en dosis cada vez más bajas, procurando optimizar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios. Actualmente existe mucha expectativa sobre los beneficios que se podrían obtener con el uso de nuevos estrógenos como el estetrol, para el que se vislumbra un inte-

resante horizonte de aplicaciones clínicas efectivas y seguras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canez MS, Lee KJ, Olive DL. Progestogens and estrogens. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1992; 3:59-77.
2. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone: Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals. *J Am Med Ass* 1923; 81:819-821.
3. Rozenbaum H. History of estrogen-progesterone replacement therapy. En: Lauritzen C, Studd J. *Current Management of the Menopause*. London: Taylor & Francis, 2005: 35-40.
4. Ufer J. *Hormontherapie in der Frauenheilkunde*. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1960.
5. Ufer J. *Hormonoterapia en Ginecología y Obstetricia*. Fundamentos y Práctica, 4ta edición. Madrid: Editorial Alhambra, S.A., 1976.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Williams, 1999.
7. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol* 1965; 49:207-220.
8. North American Menopause Society. *Menopause core curriculum study guide*. Cleveland (OH): North American Menopause Society, 2000.
9. Jones KP. Estrogens and progestins: what to use and how to use it. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 32:871-883.
10. Clark JH. Mechanism of action of steroid hormones and antagonists. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1992; 3:7-19.

11. Sarrel PM, Lufkin EG, Oursler MJ, et al. Estrogen actions in arteries, bone and brain. *Sci Med* 1994; 32:44-53.
12. Warner M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. The estrogen receptor family. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11:249-254.
13. Gustafsson JÅ. Estrogen receptor — a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999; 163:379-383.
14. Jordan VC. Designer estrogens. *Sci Am* 1998; 279:60-67.
15. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, et al. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98:853-860.
16. Likis FE. Contraceptive applications of estrogen. *J Midwifery Womens Health* 2002; 47:139-156.
17. Hammond C. *Therapeutic options for menopausal health*. Duke University School of Medicine, Office of Continuing Medical Education. Monograph vol. 2, 2000. <http://www2.mc.duke.edu/docme/welcomeframe.html> [Accessed January 15, 2002].
18. Balk J. Phytoestrogens. *Obstet Gynecol Fertil* 2001; 24:53-84.
19. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs* 1999; 57:653-663.
20. Williams CL, Stancel GM. Estrógenos y progestágenos. En: Hardman JG, et al. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 9na edición*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, SA de CV, 1996: 1497-1529.
21. Sweetman SC. Martindale, *The Complete Drug Reference, 35th edition*. London: Pharmaceutical Press, 2007: 1922-1923.
22. Blode H, Wuttke W, Looock W, et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(4):256-264.
23. Berlex Laboratories. Yasmin® 28 tablets (drospirenone and ethinylestradiol) [online]. Disponible en: http://www.yasmin-us.com/Yasmin_Physician_PI.html [Accesado en 2002 Ene 23].
24. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(3):204-213.
25. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
26. 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.
27. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8(Suppl 1):3-63.
28. Kuhn W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: Oettel M, Schillinger E, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology, Estrogens and Antiestrogens II*. Berlin: Springer Verlag, 1999: 261-322.
29. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4:315-324.
30. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14:221-232.
31. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C, et al.

- A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7:79-90.
32. Bostofte E, Hemmingsen L, Møller KJ, et al. Serum lipids and lipoproteins during treatment with oral contraceptives containing natural and synthetic oestrogens. A controlled double-blind investigation. *Acta Endocrinol* 1978; 87:855-864.
 33. Helgason S. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1982; 107:1-29.
 34. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-518.
 35. Toy JL, Davies JA, Hancock KW, McNicol GP. The comparative effects of a synthetic and a 'natural' oestrogen on the haemostatic mechanism in patients with primary amenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:359-362.
 36. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70:97-106.
 37. Hagen AA, Barr M, Diczfalussy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol* 1965; 49:207 - 220.
 38. Gurpide E, Schwens J, Welch MT, et al. Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:1355-1365.
 39. Coelingh Bennink HJT, Foidart JM. Estetrol, a fetal steroid for the treatment of adults. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12(4):399-403.
 40. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh-Bennink HJT. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):22-28.
 41. Coelingh-Bennink HJT, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):2-14.
 42. Visser M, Foidart JM, Coelingh-Bennink HJT. *In vitro* effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):64-68.
 43. Holinka CF, Brincat M, Coelingh-Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):15-21.
 44. Coelingh-Bennink HJT, Skouby S, Boucharde P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an *in vivo* model. *Contraception* 2008; 77:186-190.
 45. Hilgers RHP, Oparil S, Wouters W, Coelingh-Bennink HJT. Vasorelaxing effects of Estetrol (E4) on rat arteries. *J Endocrinol* 2012; 215:97-106.
 46. Visser M, Foidart JM, Coelingh-Bennink HJT. *In vitro* effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):64-68.
 47. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013; 87:706-727.
 48. Hammond G, Hogeveen K, Visser M, Coelingh-Bennink HJT. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):41-46.
 49. Visser M, Holinka CF, Coelingh-Bennink

- HJT. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early post-menopausal women. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):31-40.
50. Duijkers I, Klipping C, Zimmermann Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20(6):476-489.
 51. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 29:1-13.
 52. Holinka CF, Brincat M, Coelingh-Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):15-21.
 53. Coelingh-Bennink HJT, Foidart JM. Estetrol, a fetal steroid for the treatment of adults. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12(4):399-403.

Farmacología de las progestinas utilizadas en anticoncepción

11

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

La progesterona es la hormona secretada por el cuerpo lúteo en el ovario. Su proceso de descubrimiento abarca varios acontecimientos descritos en la *tabla 1*;¹ sin embargo, su historia quizás podría partir desde 1910 cuando Ancel y Bouin descubrieron el efecto del cuerpo lúteo sobre el endometrio; pasando por 1928 año en que Corner y Allen establecieron la relación directa entre implantación y embarazo con extractos del cuerpo lúteo. En 1931 se obtuvo la primera preparación cristalina a partir de un extracto lípido del cuerpo lúteo, por parte de von Ruschig y Slotta. Pero, no fue sino hasta pocos años más tarde que cuatro equipos de químicos (von Butenandt y Westphal [Schering], Slotta [IG Farber], Allen y Wintersteiner [Squibb] y Wettstein [Ciba]) aislaron la progesterona, en una época en que eran necesarios 625 kg de ovarios de 50.000 cerdas para obtener 20 mg de progesterona pura, por lo que este proceso de aislamiento de la progesterona no tuvo aplicaciones para producción a gran escala.² Por las dificultades anotadas para esta extracción, los usos terapéuticos de la progesterona fueron muy pocos, aunque Kaufmann describió su muy conocido “esquema de Kaufmann” aplicado en el tratamiento de la amenorrea secundaria con seis inyecciones de benzoato de estradiol por 20 días, seguido por 5 mg de hormona del cuerpo lúteo.³ En esta forma

se identificaron aplicaciones terapéuticas para la amenorrea severa con “hormona ovárica” y la progesterona comenzó a ser utilizada en una dosis de 1 mg por día a 20 mg por semana como tratamiento para el aborto habitual.⁴

En 1938 se pudo sintetizar la etisterona, la primera progestina oralmente efectiva, por parte de Inhoffen y Hohlweg. Los inconvenientes por una producción a gran escala aún difícil de llevar a cabo fueron superados por Russell E. Marker, quien en 1940 descubrió cómo sintetizar progesterona a partir de diosgenina, esteroide presente en la hierba tuberosa mexicana denominada *cabeza de negro*.⁵ Se dio inicio así a la obtención de “formas sintéticas” de la progesterona, es decir hormonas con acciones similares a esta sobre el endometrio y que, más tarde, serían conocidas como progestágenos o progestinas,⁶ cuyas propiedades anticonceptivas fueron reconocidas por primera vez a mediados del siglo pasado.^{7,8} En 1951, Djerassi sintetizó la noretisterona o noretindrona y Colton desarrolló el noretinodrel.² En 1953 fue sintetizado el acetato de medroxiprogesterona, muy popular por sus aplicaciones en anticoncepción parenteral. En 1957, el noretinodrel, combinado con mestranol, fue aplicado por Pincus en la primera píldora combinada oral, utilizada inicialmente para el tratamiento de trastornos menstruales.

A partir de estos hechos, se produjo un proceso muy prolífico de síntesis de nuevas

Tabla 1. Hechos históricos que marcaron el descubrimiento de la progesterona.

Año	Científicos	Hecho descrito
1891	Herman y Holban	Postularon que las secreciones ováricas eran importantes
1892	Frankel	Importancia fisiológica de la hormona del cuerpo lúteo
1913	Fellner y Herrmann	Intentos para obtener extractos de la hormona lútea a partir del cuerpo lúteo y la placenta
1929	Corner y Allen	Bioensayos para progesterona utilizando endometrio de conejas
1933	Allen y Wintersteiner	Progesterona extraída desde ovarios animales
1934	Butenandt y Westphal	Hormona lútea producida en forma cristalina (625 kg de ovarios de cerdas)
1938	Inhoffen y Hohlweg	Sintetizaron pregneninolona
1944	Ehrenstein	Descubrió los 19 nor-esteroides
1951	Djerassi	Sintetizó la noretisterona
1956	Schering AG	Introdujo Primolut-Nor para terapia progestacional

progestinas,⁹ de cuyas características farmacodinámicas dependen las propiedades terapéuticas de cada una de ellas. A inicios de la década de 1960 hicieron su aparición moléculas derivadas de la 17-hidroxiprogesterona como el acetato de clormadinona (1960) y el acetato de ciproterona (1961), cuyas propiedades antiandrogénicas serían un tiempo más tarde identificadas como beneficiosas para los estados de hiperandrogenismo. De estas dos, la clormadinona fue el primer compuesto clínicamente aplicable que fue sometido a pruebas en México en 1966, aunque posteriormente fue retirada del mercado por asuntos de seguridad mamaria en pruebas preclínicas,¹⁰ corriendo la misma suerte el megestrol; sin embargo, clormadinona está disponible en el campo de anticoncepción.¹¹ Ante esto, la atención fue dirigida hacia los compuestos derivados de la 19-nortestosterona, en cuyo grupo se incluyen los estranos como noretisterona y linestrenol, y los gonanos, más nuevos, como norgestrel, levonorgestrel y desogestrel, como opciones válidas para anticoncepción. De esta manera, fueron introduciéndose en el mercado moléculas

como levonorgestrel (1963), gestodeno y desogestrel (1975), norgestimato (1977) y dienogest (1995). Finalmente, en 1987 fue sintetizada la drospirenona, progestina derivada de la 17 α -espirolactona, como primer representante de una nueva familia.^{12,13}

DEFINICIONES

Los compuestos progestacionales se clasifican en dos tipos: naturales y sintéticos.^{14,15} Al referirse a estos, existe confusión sobre el uso del término *progestina*, ya que a menudo se lo restringe para denominar a los agentes progestacionales sintéticos, excluyendo el compuesto progestacional natural, la progesterona. Willard M. Allen, médico del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, fue quien propuso por primera vez en 1930 el uso del término *progestina* para denominar a la hormona ovárica que hoy conocemos como progesterona.¹⁶ Para efectos prácticos, la palabra progestina significa “hormona que apoya o ayuda al embarazo”. Este hecho, en aquel entonces, estaba alineado con la necesidad

de dar nombres a las hormonas, como se puede apreciar también en la asignación del nombre *estrina* para referirse al estradiol. Sin embargo, en dicho año de 1930 la progesterona aún no había sido aislada, por lo que el término *progestina* se lo utilizaba para referirse a aquella sustancia presente en los extractos alcohólicos del cuerpo lúteo de coneja y que tenía la capacidad de inducir la proliferación del endometrio cuando el extracto se inyectaba en conejas adultas castradas,¹⁷ en una época en que ya estaba suficientemente establecida la relación existente entre el endometrio progestacional y la implantación y crecimiento normales de blastocistos en conejas sometidas a ablación temprana de los ovarios, bajo la influencia de extractos de cuerpo lúteo.^{18,19} En los siguientes cinco años se logró el aislamiento y la identificación química de la sustancia denominada *progestina*. Sin embargo, una vez aislada esta sustancia en forma cristalina e identificada su estructura química, se propuso cambiar el nombre de *progestina* por otros dos: *progesterona* y *luteosterona*. El término progesterona fue seleccionado en la Conferencia Especial de la Organización de la Salud de la Liga de Naciones en 1935 y recomendado para su uso común en la literatura científica para describir la hormona progestacional cristalina pura. De esta manera, el nombre *progesterona* ha sido utilizado desde entonces.²⁰

Posteriormente se comenzó a emplear el término *progestágeno* para referirse a la clase general de agentes progestacionales, incluyendo la progesterona y los compuestos sintéticos. En algún momento se cuestionó este término²¹ y se propuso en su lugar el nombre *gestágeno*, en función de evitar unir el prefijo *pro* y el sufijo *geno* a la misma raíz *gesta* con la misma connota-

ción. Además, se habría de sugerir que el prefijo *pro* debería restringirse a los compuestos que son prohormonas. Se suma a esto el hecho de que se disponen también de otros dos nombres alternativos, como progestógenos y gestógenos, que vienen a complicar aún más el panorama. Aunque el término *progestina* es cada vez más utilizado para referirse a los agentes progestacionales sintéticos, no hay consenso al respecto. Por lo tanto, este nombre también puede aplicarse cuando se hace referencia a la progesterona. Por otro lado, el uso del nombre *progestágeno* al referirse a cualquier agente progestacional ya sea natural (progesterona) o sintético, es consistente con una parte del término *progesterona* y el sufijo de los nombres ya establecidos para las clases de sustancias estrogénicas y androgénicas: *estrógenos* y *andrógenos*, respectivamente. De cualquier manera, es evidente que se necesita disponer de un solo nombre genérico para todos los agentes progestacionales, que sea simple y fácil de utilizar, evitando cualquier posibilidad de ambigüedad.

CLASIFICACIÓN

En anticoncepción se utilizan múltiples progestinas en combinación con estrógenos o solas, administradas por diferentes vías. En la mayoría de los anticonceptivos, las progestinas, administradas en las dosis adecuadas, aseguran la prevención de la fertilización por inhibición de la ovulación y bloqueo de la penetración de los espermatozoides hacia el interior del útero por cambios locales en el moco cervical, sobre todo con el uso de progestinas antiestrogénicas. Además, las progestinas son compuestos que transforman el endometrio proliferativo, previamente preparado con estrógenos,

Tabla 2. Clasificación por familias de las progestinas disponibles para uso terapéutico.

Familias de progestinas	Ejemplos
Progesterona	Progesterona natural
Retroprogesterona	Didrogesterona
Derivados de la progesterona	Medrogestona
Derivados de la 17alfa-hidroxiprogesterona (pregnanos)	Acetato de medroxiprogesterona Acetato de megestrol Acetato de clormadinona Acetato de ciproterona
Derivados de la 17alfa-hidroxinorprogesterona (norpregnanos)	Caproato de gestonorona Acetato de nomegestrol
Derivados de la 19-norprogesterona (norpregnanos)	Demegestona Promegestona Nesterona Trimegestona
Derivados de la 19-nortestosterona (estranos)	Noretisterona (o noretindrona) Acetato de noretisterona Linestrenol Acetato de etinodiol Noretinodrel Tibolona
Derivados de la 19-nortestosterona (gonanos)	Norgestrel Levonorgestrel Desogestrel Etonogestrel Gestodeno Norgestimato Dienogest
Derivado de la espirolactona	Drospirenona

en un endometrio secretorio; sin embargo, las progestinas con alta potencia gonadotrópica son usualmente utilizadas combinadas con estrógenos para un mejor control del ciclo o solas, como es el caso de los anticonceptivos con solo progestina.

Las progestinas sintetizadas en las últimas dos décadas han sido diseñadas con el objetivo de obtener la “progestina ideal”, es decir aquella que ofrecería los beneficios de la progesterona, con potentes efectos pro-

gestacionales y antiestrogénicos en el endometrio, asociados a una potente acción antigonadotrópica, pero sin interacción estimuladora alguna con los receptores androgénicos, estrogénicos o glucocorticoides para prevenir efectos colaterales no deseados. Existe una amplia variedad de progestinas disponibles para uso terapéutico (tabla 2) y difieren en su estructura química, relación estructura-función, metabolismo, farmacocinética, farmacodina-

mia y potencia. Es importante establecer de manera clara las diferencias entre ellas, con el propósito de utilizar el tipo adecuado de progestinas en cada paciente y en dosis óptimas. Para entender su farmacocinética, farmacodinamia y potencia, es indispensable conocer su estructura química y cómo difiere una de otra.

Las progestinas utilizadas en anticoncepción están estructuralmente relacionadas con la progesterona (derivados de la 17-hidroxiprogesterona o pregnanos y derivados de la 19-norprogesterona o norpregnanos) o estructuralmente relacionadas con la testosterona (derivados de la 19-nortestosterona que incluyen estranos y gonanos). En la tabla 3 se muestra la clasificación química de las progestinas. Así, las progestinas se pueden dividir en tipos natural y sintético. Solo hay una progestina natural: la progesterona (figura 1). La acepción dada al término progestina natural implica que la progesterona se encuentra en organismos vivos, como en los humanos y en ciertos animales, pero no en las plantas. Sin embargo, aunque la progesterona no se encuentra en las plantas, se puede sintetizar a partir de esteroides vegetales, como la diosgenina. Las progestinas sintéticas también

pueden ser obtenidas a partir de esteroides vegetales.

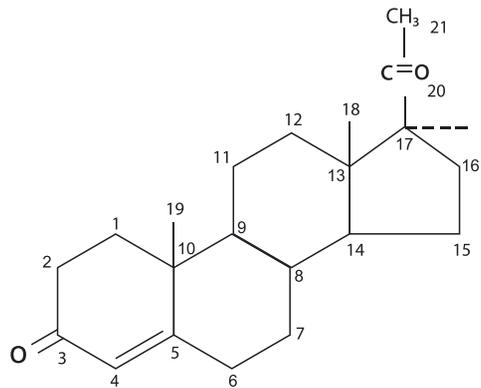


Figura 1. Estructura química de la progesterona.

Las progestinas sintéticas estructuralmente relacionadas con la progesterona disponen de una cadena lateral de dos carbonos en el carbono 17, en tanto las progestinas estructuralmente relacionadas con la testosterona carecen de esta cadena lateral de dos carbonos en la posición 17. Las progestinas relacionadas estructuralmente con la progesterona pueden subdividirse en aquellas que poseen un grupo metilo en el carbono 10 (pregnanos) y aquellas que carecen de este grupo (norpregnanos). Los pregnanos a

Tabla 3. Clasificación química de las progestinas.

Natural	Progesterona		
Sintéticas	Estructuralmente relacionadas con la progesterona	Pregnanos	Acetiladas
			No acetiladas
		19-norpregnanos	Acetiladas
			No acetiladas
	Estructuralmente relacionadas con la testosterona	Etiniladas	Estranos
			13-etilgonanos
No etiniladas			

Tabla 4. Clasificación química de las progestinas y sus compuestos más representativos.

Natural	Progesterona			
	Estructuralmente relacionadas con la progesterona	Pregnanos	Acetiladas	Medroxiprogesterona Megestrol Clormadinona Ciproterona
No acetiladas			Didrogesterona Medrogestona	
19-norpregnanos-Que no		Acetiladas	Nomegestrol Nesterona	
		No acetiladas	Demegestona Promegestona Trimegestona	
Sintéticas	Estructuralmente relacionadas con la testosterona	Etiniladas	Estranos	Noretisterona Noretisterona acetato Etinodiol Noretinodrel Linestrenol Tibolona
			13-etilgonanos	Levonorgestrel Desogestrel Norgestimato Gestodeno
		No etiniladas		Dienogest Drospirenona

su vez pueden disponer o no de un grupo acetato. Los pregnanos con un grupo de acetato incluyen acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona y acetato de ciproterona; los pregnanos sin un grupo de acetato incluyen didrogesterona y medrogestona. De igual manera, los 19-norpregnanos también pueden contener o no un grupo acetato; así, acetato de nomegestrol y nesterona disponen de un grupo acetato, en tanto demegestona, promegestona y trimegestona carecen de él. En contraste, las progestinas relacionadas estructuralmente con la testosterona pueden ser subdivididas en etiniladas y no etiniladas, si es que contienen o no un grupo etinilo en el carbono 17. Las progestinas etiniladas se subdividen a su vez en las que pertenecen al grupo de esteroides con 18

carbonos, denominadas por ello estranos, y aquellas con un grupo etilo en el carbono 13 del núcleo esteroide básico, llamadas 13-etilgonanos. No es adecuado denominar a estas últimas como gonanos, pues todos los esteroides pueden considerarse gonanos, siendo más exacto utilizar el nombre 13-etilgonanos para referirse a aquellas.²² Los estranos incluyen noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (acetato de noretisterona), diacetato de etinodiol, noretinodrel, linestrenol y tibolona. En tanto, los 13-etilgonanos abarcan levonorgestrel, desogestrel, norgestimato y gestodeno. Finalmente, las progestinas no etiniladas relacionadas estructuralmente con la testosterona incluyen dienogest y drospirenona. Con lo anotado, entonces, la clasificación completa puede verse detallada en la tabla 4.

Tabla 5. Progestinas tipo profármacos y metabolitos activos.

Profármacos	Progestinas activas
Acetato de noretisterona	Noretisterona
Diacetato de etinodiol	Noretisterona
Noretinodrel	Noretisterona
Linestrenol	Noretisterona
Desogestrel	3-ketodesogestrel (etonogestrel)
Norgestimato	Levonorgestrel-3-oxima (norelgestromin) Levonorgestrel
Tibolona	7 α -metilnoretisterona 3 α -hidroxitibolona 3 β -hidroxitibolona

METABOLISMO

Los esteroides administrados por vía oral se someten al metabolismo de primer paso hepático. El grado en que este ocurre varía y depende de la estructura química de las progestinas. Las progestinas se someten primero al metabolismo por enzimas bacterianas en el intestino; luego, las progestinas metabolizadas y no metabolizadas se absorben y entran en la sangre de la vena porta en altas concentraciones. En el hígado, las progestinas se someten a una amplia variedad de enzimas esteroideogénicas que son capaces de transformar las moléculas metabolizadas y no metabolizadas de aquellas. En contraste, después de la administración parenteral de una progestina, el sitio de administración es el primer sitio de su metabolismo; aunque, luego el hígado constituye el sitio principal del metabolismo de una progestina circulante y sus metabolitos, con la gran diferencia, respecto de la administración oral, de que en la administración parenteral el hígado recibirá de inicio una alta cantidad de progestina metabolizada y no metabolizada.

Para entender el metabolismo de las progestinas, un buen referente es lo que suce-

de en el metabolismo de la progesterona. Durante el metabolismo de primer paso hepático la progesterona es metabolizada por reductasas e hidroxisteroide-deshidrogenasas que la reducen, pues su estructura contiene dos grupos cetona y un doble enlace (figura 1), con lo que es transformada en dos isómeros de dihidroprogesterona, cuatro isómeros de pregnanolona y ocho isómeros de pregnanodiol. Por otro lado, antes de la reducción, la progesterona puede ser también hidroxilada, dando origen a muchos metabolitos con un grupo hidroxilo, los que además pueden ser conjugados con sulfato o glucurónido para ser eliminados por vías urinaria y fecal. Se han descrito aproximadamente 35 metabolitos para la progesterona.

El metabolismo de las progestinas se ajusta a procesos enzimáticos muy similares a los descritos para la progesterona, produciendo numerosos metabolitos de progestinas (por ejemplo, 14 metabolitos descritos para noretisterona y 18 para levonorgestrel). Su importancia biológica radica en que algunas progestinas son profármacos y requieren una transformación bioquímica a metabolitos activos para actuar (tabla 5), aunque algunos metabolitos de progestinas

activas también pueden mostrar actividad biológica; los metabolitos de progestinas conjugadas, como los sulfatos de noretisterona y levonorgestrel, que son inactivos, pueden formar reservorios circulantes a partir de los cuales se pueden obtener progestinas activas mediante la acción enzimática de sulfatasas; y las características esteroideas de los metabolitos obtenidos después de la administración de una progestina son específicas para cada progestina. Debido a estos procesos enzimáticos, luego de la administración de progestinas se obtendrán diferentes efectos biológicos por la influencia específica de cada progestina y sus metabolitos en la conformación de los receptores de progestina y su posterior activación de transcripción en las células sobre las que actuarán.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral de una progestina y su medición en suero o plasma, junto con sus metabolitos, durante 24 horas, se puede obtener su perfil que incluye los parámetros de absorción, distribución y eliminación, con cuyas concentraciones se puede calcular varios parámetros farmacocinéticos, como la concentración máxima (Cmax), tiempo para alcanzar la Cmax (Tmax), área bajo la curva (ABC), biodisponibilidad y vida media ($t_{1/2}$). Es imprescindible anotar que existe una importante variabilidad entre sujetos e intrasujetos, aunque en menor magnitud, en cuanto a los niveles circulantes y los parámetros farmacocinéticos de todas las progestinas que se administran por vía oral. No es infrecuente una diferencia de cinco veces entre dos mujeres en los niveles en suero de una progestina, después de su administración oral en iguales dosis. La farmacocinética

de los medicamentos en mujeres de edad avanzada (> 65 años) está alterada en comparación con las mujeres adultas y las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Las mujeres ancianas pueden tener aumentada la biodisponibilidad oral de fármacos debido a una disminución del metabolismo de primer paso hepático, un volumen de distribución más amplio de fármacos solubles en lípidos y un menor volumen de distribución de medicamentos solubles en agua. De cualquier forma, la disminución de la depuración renal de los fármacos quizás es la causa más importante para la alteración de la farmacocinética en ancianas.

Progesterona

Después de la ingestión de 100, 200 o 300 mg de progesterona micronizada en mujeres posmenopáusicas,²³ los valores de Cmax fueron 6.5, 13.8 y 32.3 ng/ml, respectivamente, y los valores de Tmax oscilaron entre 2.0 y 2.7 horas. Estos valores de Cmax son similares o superan los niveles promedios encontrados en la fase medio-lútea de un ciclo menstrual espontáneo, lo que sugiere que las dosis administradas alcanzarían niveles circulantes terapéuticos. Después de alcanzar sus Cmax respectivas, los niveles séricos de progesterona caen de manera importante durante las primeras 6 horas, hasta niveles que oscilan entre 2 y 8 ng/ml. A las 24 horas, los niveles se encuentran entre < 1 y < 2 ng/ml. Por lo anotado, se recomienda el uso de una dosis diaria de 200 a 300 mg de progesterona oral, administrada secuencialmente por 10 a 14 días por mes durante el tratamiento con estrógenos.²⁴ Estas dosis son considerablemente más altas que las dosis de otras progestinas. Es muy útil actualmente la progesterona micronizada que mejora su absorción. El proceso de micronización hace que la progesterona cristalina

se descomponga en partículas diminutas, lo que proporciona una mayor área de superficie del fármaco y, por lo tanto, una mejor absorción. De cualquier forma, la progestina estará sujeta a un amplio metabolismo de primer paso hepático.

Acetato de medroxiprogesterona

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) o 6 α -metil-3,20-dioxopregn-4-en-17 α -il acetato; 17 α -hidroxi-6 α -metilpregn-4-ene-3,20-diona acetato (figura 2) es una progestina tipo pregnano, derivada de la 17 α -hidroxiprogesterona. Después de su ingestión oral se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y no se somete al efecto de primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad es cercana al 100%. No se une a la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, *sexual hormones binding globulin*) ni a la globulina ligadora de corticosteroides (CBG, *corticosteroid binding globulin*), en tanto se liga a la albúmina plasmática en un 88%. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en forma de conjugados glucurónidos a través de orina y heces. Su vida media es de 24 a 30 horas luego de una dosis oral y puede ser tan larga como 50 días después de inyección intramuscular.^{9,25,26} La medroxiprogesterona se distribuye en la leche materna cuando es administrada como un anticonceptivo de depósito.²⁷ No se han observado efectos adversos en lactantes cuyas madres estuvieron recibiendo medroxiprogesterona, por lo que se la considera usualmente compatible con la lactancia.²⁸ Ha sido utilizada sobre todo en anticoncepción intramuscular de depósito con solo progestina, en dosis de 150 mg cada 12 semanas. Una forma alternativa de preparación como anticonceptivo

con solo progestina de depósito incluye la medroxiprogesterona en una dosis de 104 mg en 0.65 ml para inyección subcutánea cada 12 a 14 semanas.²⁵ También se la ha utilizado en forma de anticonceptivo combinado intramuscular de depósito en dosis de 25 mg junto con cipionato de estradiol 5 mg para administración mensual.^{26,29}

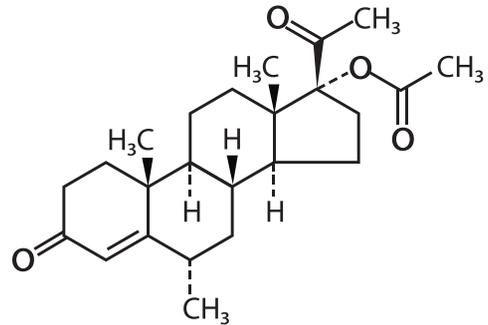


Figura 2. Acetato de medroxiprogesterona.

La administración de un comprimido de 10 mg de AMP en mujeres premenopáusicas determina niveles máximos medios que oscilan entre 3 y 5 ng/ml que se obtienen en 1 a 4 horas; estos niveles disminuyen rápidamente hasta 6 horas después de la administración y luego gradualmente hasta valores de 0.3-0.6 ng/ml a las 24 horas.³⁰ Estos datos son similares cuando se administra 10 mg de AMP en combinación con valerato de estradiol en mujeres posmenopáusicas.³¹ Los niveles de AMP son un poco más bajos después de la dosis con 5 mg de AMP combinado con estradiol. La vida media del AMP después de una dosis oral de 10 mg es de 24 horas.³²

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), su uso actual o reciente podría estar asociado con un pequeño incremento del riesgo de cáncer de

mama.³³ Ha estado asociada con reducción de la densidad mineral ósea, debido a deficiencia estrogénica inducida por la medroxi-progesterona.³⁴ Merecen especial atención sus efectos de tipo glucocorticoide, pues ha habido reportes de síndrome de Cushing inducido por AMP en pacientes que la utilizaron durante largo tiempo en altas dosis para el tratamiento de neoplasias malignas.³⁵⁻³⁸ Estos efectos cushingoides se redujeron cuando el tratamiento fue suspendido. Existe también riesgo de insuficiencia adrenal durante periodos de estrés o después de suspensión súbita del tratamiento. Por lo anotado, las pacientes que reciben medroxi-progesterona deberían ser monitorizadas para intolerancia a la glucosa e insuficiencia adrenal durante el tratamiento.³⁹

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona (ACP) o 6-cloro-1 β ,2 β -dihidro-17 α -hidroxi-3'H-ciclopropa(1,2)pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona acetato (figura 3) es una progestina tipo pregnano, derivada de la 17 α -hidroxiprogesterona. Es lentamente absorbida desde el tracto gastrointestinal y alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas en el lapso de 3 a 4 horas. Su biodisponibilidad es cercana al 100%. No se une a la SHBG ni a la CBG, pero un 93% del compuesto se liga a la albúmina plasmática. Se almacena en el tejido graso y se excreta lentamente, por lo que su vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 38 horas, ideal para fines de usos en anticoncepción y tratamiento del acné. Se metaboliza en el hígado y alrededor de un 35% de una dosis administrada es excretada en la orina como sustancia libre y metabolitos conjugados, en tanto el resto es excretado por la bilis. Su metabolismo se realiza principalmen-

te a través de reacciones de hidroxilación y d-acetilación.^{6,8,9,23-25} Su principal metabolito, la 15 β -hidroxi-ciproterona, tiene también actividad antiandrogénica. La eficacia antiandrogénica de la ciproterona es de 100%, por lo que constituye hasta hoy el *gold standard* para el tratamiento del acné,⁴⁰⁻⁴² ofreciendo una curación de este de 96.7%,⁴³ y constituye un tratamiento eficaz para el hirsutismo.⁴⁴⁻⁴⁷ Es utilizado también en anticoncepción en dosis de 2 mg combinada con etinilestradiol (EE) 35 mcg.

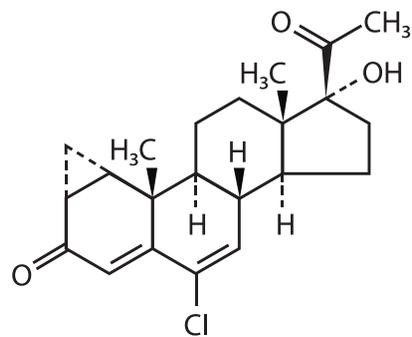


Figura 3. Acetato de ciproterona.

Acetato de clormadinona

El acetato de clormadinona (ACM) o 6-cloro-17-hidroxipregna-4,6-dieno-3,20-diona acetato es una progestina tipo pregnano, derivada de la 17 α -hidroxiprogesterona, que se caracteriza por la presencia de un átomo de cloro en la posición C6 (figura 4). Después de su administración oral es absorbida rápidamente y casi no experimenta metabolismo de primer paso, lo que determina una biodisponibilidad cercana al 100%. Se acumula en el tejido graso y su eliminación es bastante lenta, por lo que luego de 7 días de su administración apenas un 34% de la dosis ha sido excretada. Experimenta fundamentalmente inactivación por reducción de su grupo 3-keto, por lo que el doble enlace en el anillo A es

preservado. Su principal metabolito es el 3-hidroxi-clormadinona que dispone del 70% de la actividad antiandrogénica de la clormadinona, cuya hidroxilación ocurre principalmente en las posiciones C2 α , C3 β y C15 β . La mayor parte de sus metabolitos se excretan fundamentalmente por vía renal en forma de glucurónidos. Los conjugados que se eliminan por vía biliar pueden ser hidrolizados en el colon y experimentar circulación enterohepática; por esta razón, la acción antiandrogénica de su metabolito 3-hidroxi-clormadinona es altamente dependiente de esta reabsorción.⁴⁸⁻⁵² La clormadinona se utiliza en anticoncepción en dosis de 2 mg combinada con EE 20 y 30 mcg.^{53,54} Clormadinona ofrece una eficacia antiandrogénica de 20% y una curación del acné de 53.4%.⁵⁵ Se ha reportado dermatitis autoinmune con clormadinona.⁵⁶

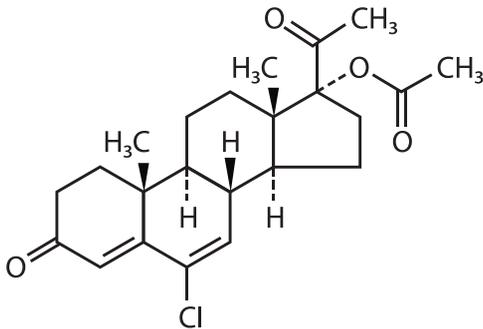


Figura 4. Acetato de clormadinona.

Acetato de noretisterona

El acetato de noretisterona (ANET) (figura 5) es una progestina derivada de la 19-nortestosterona y por ello perteneciente a la familia de los estranos. Esta denominación de acetato de noretisterona es común en Europa y Latinoamérica y equivale a la de acetato de noretindrona más popular en Estados Unidos. Dispone de buena absorción desde el tracto gastrointestinal, se somete al

metabolismo de primer paso hepático y alcanza sus concentraciones plasmáticas pico 1-2 horas después de una dosis por vía oral. Muestra una farmacocinética bifásica, con una fase inicial de distribución seguida por una fase prolongada de eliminación con una vida media de alrededor de 8 horas o más. Se une intensamente a las proteínas, en un 60% a la albúmina y un 35% a la SHBG, porcentaje este último que puede incrementarse cuando el ANET es utilizado junto con un estrógeno. Se metaboliza en el hígado y su excreción se realiza por vía renal de manera variable (50-80%) o por vía digestiva (40%). El ANET puede tener una eliminación más larga que la noretisterona por vía oral; es hidrolizado a noretisterona sobre todo en el tejido intestinal.²³ La noretisterona es utilizada en forma de enantato de noretisterona para administración intramuscular. La noretisterona y sus ésteres acetato y enantato disponen de efectos estrogénicos y androgénicos débiles. Son comúnmente utilizadas en anticoncepción hormonal por vía oral, intramuscular y transdérmica. En Latinoamérica destaca la combinación de 50 mg de enantato de noretisterona con 5 mg de valerato de estradiol para administración intramuscular mensual.

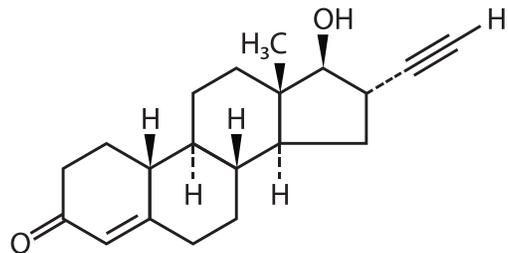


Figura 5. Acetato de noretisterona.

Después de la administración oral de 1 mg de noretisterona (combinada con 120 mcg de EE)⁵⁷ y 500 y 300 mcg de noretisterona administrada sola a mujeres

premenopáusicas,⁵⁸ se alcanzan niveles pico promedio de aproximadamente 16, 6 y 4 ng/ml, respectivamente, dentro de 1-2 horas postratamiento. Los niveles caen precipitadamente durante las primeras 6 horas y luego gradualmente, alcanzando valores de < 0.5 ng/ml a las 24 horas. Después de la administración de una dosis oral única y, posteriormente, una dosis intravenosa de 1 mg de noretisterona combinada con 50 mcg de EE en seis mujeres posmenopáusicas, la biodisponibilidad de la noretisterona varía de 47 a 73% (media \pm SD, $64 \pm 10\%$) y la vida media de eliminación de noretisterona tiene un rango de 5.2 a 12.8 horas (media \pm SD, 8.0 ± 3.3 horas).⁵⁹

Linestrenol

El linestrenol (LET), etinilestrenol o 19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-17 β -ol (figura 6) es una progestina de primera generación, estructuralmente relacionada con la noretisterona y utilizada en anticonceptivos con progestina sola para la lactancia, en cuyo caso la dosis usual ha sido 0.5 mg diarios, en tanto, en algún momento se lo utilizó en dosis de 0.75 a 2.5 mg combinado con un estrógeno. LET ha sido asociado con ataques agudos de porfiria y es considerado inseguro en pacientes porfíricos.²³

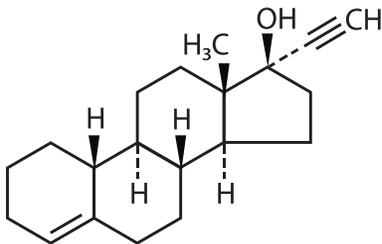


Figura 6. *Linestrenol*.

Levonorgestrel

El levonorgestrel (LNG) o (-)-13 β -etil-17 β -

hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona (figura 7) es una progestina derivada de la 19-nortestosterona, perteneciente a la familia de los gonanos. LNG es rápida y casi completamente absorbido después de una dosis por vía oral, y experimenta un escaso metabolismo de primer paso hepático. Dispone de una alta capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas, 42-68% a la SHBG y 30-56% a la albúmina. La proporción ligada a la SHBG se incrementa cuando es administrado junto con un estrógeno. LNG es metabolizado en el hígado a conjugados sulfatos y glucurónidos que se excretan por vía renal y en menor cantidad por heces.⁶⁰ LNG es el isómero activo del norgestrel y es dos veces más potente que este como inhibidor de la ovulación (37.5 mcg de LNG equivalen a 75 mcg de norgestrel). Las dosis usuales de LNG son de 30 mcg en anticonceptivos orales de progestina sola; 150-250 mcg en anticonceptivos combinados orales (ACO) monofásicos con 30 mcg de EE, aunque una dosis más baja de 100 mcg es usada en nuevas preparaciones; y 50-125 mcg en preparaciones trifásicas. También es popular su uso en implantes subdérmicos de larga duración con progestina sola, sistemas intrauterinos liberadores de LNG y anticonceptivos de emergencia.⁶¹⁻⁶⁷

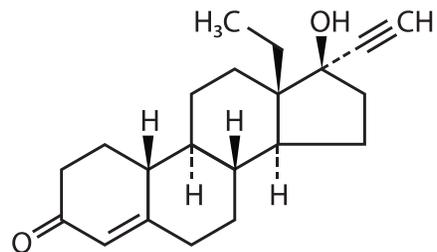


Figura 7. *Levonorgestrel*.

Luego de la administración oral de 250 mcg de LNG solo, así como 150 y 75 mcg

de LNG combinados con 30-50 mcg de EE,⁶⁸⁻⁷⁰ los niveles máximos promedios de LNG son de 6.0, 3.5 y 2.5 ng/ml, respectivamente, después de 1-3 horas de dicha administración. La biodisponibilidad de LNG se ha determinado en dos estudios en mujeres premenopáusicas. Uno de los estudios muestra que la administración de 250 mcg de LNG en combinación con EE, determina una biodisponibilidad de LNG de 72 a 125% (media \pm S.D., $99 \pm 20\%$).⁷¹ De manera similar, cuando se usó una dosis de 150 mcg de LNG, las biodisponibilidades variaron de 65 a 108% (media \pm S.D., $89 \pm 13\%$).⁷² Estos valores obtenidos en estos estudios permiten concluir que, en efecto, el LNG tiene una biodisponibilidad alta. En los dos estudios, la vida media de eliminación de LNG fue de 13.2 ± 6.0 horas y 9.9 ± 0.7 horas con las dosis de 150 y 250 mcg de LNG, respectivamente.

Desogestrel

El desogestrel (DSG) o 13 β -etil-11-metilen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-17 β -ol (figura 8) es un gonano derivado de la 19-nortestosterona. Después de una dosis oral, el DSG experimenta una reacción oxidativa en la mucosa intestinal y en el hígado, para transformarse en su metabolito activo 3-keto-desogestrel o etonogestrel.^{73,74} En la sangre alrededor del 32% de 3-keto-desogestrel se liga a la SHBG y 66% a la albúmina.⁷⁵ Cuando es utilizado en los anticonceptivos con progestina sola, es más común observar sangrado irregular con DSG que con otras preparaciones de progestina sola. DSG ha sido reportado como productor de menos efectos androgénicos y menos efectos adversos sobre los lípidos séricos que otros derivados de la 19-nortestosterona.

Sin embargo, hay evidencia de que los ACO que contienen DSG están asociados con un pequeño incremento del riesgo de tromboembolismo venoso. Se lo utiliza en dosis de 75 mcg en anticonceptivos con progestina sola para la lactancia y 150 mcg en preparaciones combinadas.

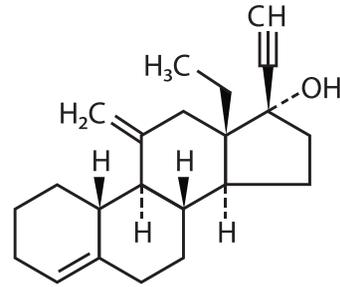


Figura 8. Desogestrel.

En un estudio realizado en mujeres premenopáusicas, en el que se administraron dosis de 150 mcg de DSG a un grupo y 150 mcg de 3-ketodesogestrel (la forma activa del DSG) a otro grupo, cada una combinada con 30 mcg de EE, el DSG no fue detectado en suero obtenido a intervalos frecuentes durante 24 horas, mientras que los niveles plasmáticos medios de 3-ketodesogestrel en ambos grupos de mujeres se superpusieron, incluso con una variabilidad muy alta entre los sujetos.⁷⁶ En otro estudio en el que se administraron 150 mcg de DSG combinado con 30 mcg de EE en una sola dosis oral a un grupo de 25 mujeres premenopáusicas, la C_{max} fue 3.69 ± 0.97 ng/ml (media \pm S.D.) y T_{max} fue 1.6 ± 0.97 horas.⁷⁷ En dos estudios en los que se administró a las mujeres participantes una sola dosis oral o intravenosa de 150 mcg de 3-ketodesogestrel combinado con 30 mcg de EE, la biodisponibilidad absoluta de 3-ketodesogestrel fue de $76 \pm 22\%$ y

62 ± 7% (media ± S.D.), respectivamente en cada estudio.^{78,79} Por otro lado, se determinó también la vida media de eliminación de 3-ketodesogestrel luego de la administración de 150 mcg de DSG combinado con 30 mcg de EE, cuyos valores obtenidos fueron 11.9 ± 4.1 horas y 23.8 ± 5.3 horas, en dos estudios, respectivamente.^{78,80} Estos valores disímiles, particularmente en cuanto a la vida media más larga, podrían ser explicados porque los niveles séricos de 3-ketodesogestrel fueron obtenidos hasta 72 horas después en un estudio, en comparación con 24 horas después en el otro estudio. Cabe recordar que las mediciones de progestinas en largos periodos de tiempo proveen valores de vida media más fiables.

Gestodeno

El gestodeno (GSD) o 13β-etil-17β-hidroxi-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-20-in-3-ona (figura 9) es una progestina derivada de la 19-nortestosterona del tipo de los gonanos. Se absorbe bien cuando es administrado por vía oral, en cuyo caso dispone de una alta biodisponibilidad. Se une de manera importante a las proteínas plasmáticas, 75 a 87% a la SHBG y 13 a 24% a la albúmina.⁸¹ Se lo utiliza en dosis de 60 a 75 mcg en ACO. A diferencia de otros derivados de la 19-nortestosterona, GSD tiene menos efectos androgénicos y menos efectos adversos sobre el perfil lipídico sérico. El uso concomitante de felbamato incrementa significativamente el aclaramiento de GSD, lo que podría reducir su eficacia anticonceptiva.⁸² En un estudio que utilizó la administración de 50, 75 o 100 mcg de GSD, cada dosis combinada con 30 mcg de EE, en seis mujeres premenopáusicas determinó una C_{max} de 1.0, 3.6 y 7.0 ng/ml, res-

pectivamente, luego de 1.4 y 1.9 horas. La vida media de eliminación de las tres dosis de GSD es de 12 a 14 horas,⁸³ con una biodisponibilidad absoluta (media ± S.D.) para la dosis de 75 mcg de GSD de 99 ± 11% (rango 86-111%), corroborada por otro estudio que muestra valores de 87 ± 19% (rango, 64 a 126%).⁸⁴

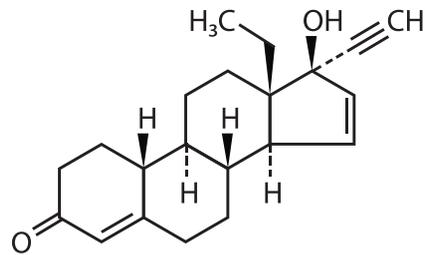


Figura 9. Gestodeno.

Norgestimato

El norgestimato (NGM) o dexnorgestrel acetima (13β-etil-3-hidroxiimino-18,19-dinor-17α-pregna-4-en-20-in-17β-il acetato) (figura 10) es una progestina derivada de la 19-nortestosterona, perteneciente al grupo de los gonanos, que está relacionada estructuralmente con el LNG, pues luego de ser administrada por vía oral se transforma en este; sin embargo, su principal metabolito luego de la administración oral es el norelgestromin (NEGM) utilizado en anticoncepción transdérmica. En este sentido, el NGM es un prófármaco complejo que se convierte en al menos dos metabolitos activos: levonorgestrel 3-oxima (norgestimato desacetilado o norelgestromin) y levonorgestrel. La administración de dosis orales simples y múltiples de 360 mcg de NGM combinado con 70 mcg de EE en mujeres premenopáusicas ocasiona una rápida formación de NEGM en sangre. Los picos séricos promedio de NEGM fueron

de 4 ng/ml luego de aproximadamente 1 hora. Sus niveles séricos permanecen elevados hasta por 36 horas después del tratamiento.⁸⁵ En otro estudio, se demostró que después de una dosis de 250 mcg de NGM combinado con 35 mcg de EE, aproximadamente el 22% de la dosis de NGM administrado está disponible como LNG.⁸⁶ Las dosis diarias de NGM en anticoncepción son de 250 mcg en preparaciones anticonceptivas monofásicas y 180 a 250 mcg en preparaciones trifásicas.²³

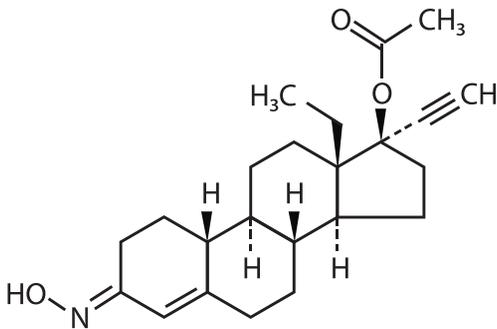


Figura 10. *Norgestimato.*

Dienogest

El dienogest (DNG) o 17-hidroxi-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dieno-21-nitrilo (figura 11) es una progestina no etinilada, relacionada estructuralmente con la nortestosterona, pues es un derivado de la 19-nortestosterona (gonanos); sin embargo, a pesar de su origen, dispone de propiedades antiandrogénicas.^{87,88} Se lo utiliza en dosis diarias de 2 mg combinado con valerato de estradiol (VE₂) en un ACO tetrafásico, por lo que constituye el primer anticonceptivo oral que ya no usa EE como componente estrogénico, si no VE₂ con evidentes efectos favorables sobre el perfil lipídico y sobre las variables hemostáticas.⁸⁹ La administración oral

de cuatro dosis únicas de DNG (1, 2, 4 y 8 mg) en orden aleatorio durante cuatro ciclos consecutivos en mujeres premenopáusicas, muestra que después de la dosis de 1 mg, se obtiene una C_{max} de 23.4 \pm 5.9 ng/ml (media \pm S.D.), T_{max} de 2.2 \pm 1.1 horas y t_{1/2} de eliminación de 6.5 horas. La biodisponibilidad absoluta del DNG, con una dosis de 4 mg de DNG combinado con 30 mcg de EE, es en promedio de 96.2%. No se observa acumulación del fármaco administrado.⁹⁰

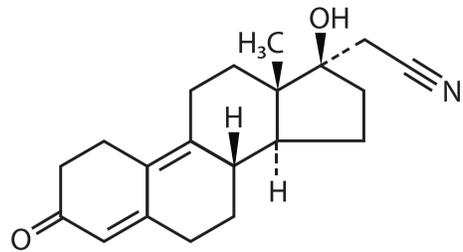


Figura 11. *Dienogest.*

Drospirenona

La drospirenona (DRSP) o dihidrospirenona (6 β -7 β -15 β -16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbo-lactona) (figura 12) es una progestina perteneciente a una nueva familia derivada de la 17 α -espirolactona y, por tanto, análoga del antimineralocorticoide espirolactona. Después de su administración oral DRSP es rápidamente absorbida con una biodisponibilidad de alrededor de 76-85%. Se une a la albúmina sérica en un 96-97%, pero no tiene capacidad alguna de ligarse a la SHBG o a la CBG, lo cual le brinda ciertas ventajas desde el punto de vista farmacocinético. Se metaboliza extensamente con una vida media terminal de alrededor de 30-40 horas. Los metabolitos producidos son inactivos y se excretan por orina y heces.^{91,92} La presencia de un radical carbolactona en la posición C17 le adjudica una alta capacidad

para unirse a los receptores mineralocorticoides renales bloqueándolos, con lo que ejerce un claro efecto antimineralocorticoide que reduce la retención de líquido; además, dispone de efectos antiandrogénicos útiles para el tratamiento del acné.⁹³ En anticoncepción la DRSP es utilizada en ACO en dosis diarias de 3 mg combinada con EE 30 y 20 mcg.⁹⁴⁻⁹⁸ La farmacocinética de la DRSP muestra que la administración oral de 3 mg de DRSP combinada con 30 mcg de EE en mujeres premenopáusicas durante 13 ciclos menstruales consecutivos, permite conocer que esta progestina dispone de una Cmax (media ± SD) de 36.9 ± 4.8 ng/ml en el día 1 del tratamiento y aumenta a 87.5 ± 51.4 ng/ml en el día 21. La vida media de eliminación oscila entre 31.1 y 32.5 horas.⁹⁹ La biodisponibilidad absoluta de la DRSP es, en promedio, de 66% después de su administración oral.⁹²

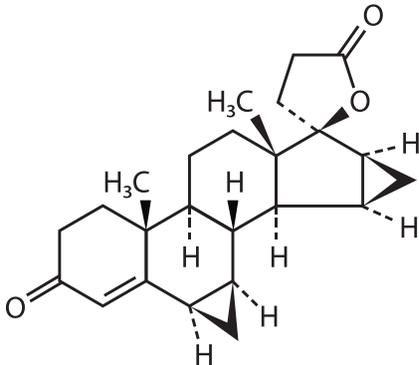


Figura 12. Drospirenona.

POTENCIA

La potencia de las progestinas, considerada como una estimación de su efecto específico, puede ser valorada por la afinidad de unión relativa de cada una de ellas a los receptores progestagénicos

Tabla 6. Progestinas y afinidad de unión relativa a los receptores progestagénicos humanos.

Progestinas	Afinidad de unión relativa a receptores progestagénicos humanos (%)
Progesterona	40
Norgestimato	< 0.1
Desogestrel	1
3-ketodesogestrel	130
Levonorgestrel	120
Gestodeno	85

(tabla 6),^{100,101} cuyo análisis muestra que, comparadas con la progesterona, las progestinas más potentes son 3-ketodesogestrel, levonorgestrel y gestodeno. También se pueden utilizar parámetros bioquímicos endometriales obtenidos de mujeres posmenopáusicas para establecer esta categorización de la potencia de las progestinas (tabla 7);¹⁰² así, tomando como referencia el valor de 1 correspondiente a la noretisterona, se puede apreciar que el levonorgestrel tiene la mayor potencia, en tanto el acetato de medroxiprogesterona, didrogesterona y progesterona muestran una potencia bastante baja, comparadas con la noretisterona. Finalmente, sin lugar a dudas, las dosis de inhibición de la ovulación y de transformación endometrial, medidas en mg/día y mg/ciclo, respectivamente, permiten medir la potencia biológica de las progestinas (tabla 8),¹⁰³ observando claramente que las progestinas más activas pertenecen al grupo de los gonanos de segunda y tercera generaciones; destacando que el gestodeno requiere de la dosis más baja (40 mcg) para inhibir la ovulación, seguido por levonorgestrel (50 mcg), desogestrel (60

Tabla 7. Comparación de la potencia de varias progestinas en función de sus diferentes dosis terapéuticas orales.

Progestinas	Potencia		Dosis terapéutica (mg)
	Experimental	Basada en la dosis	
Levonorgestrel	8	2-6.7	0.15-0.5
Noretisterona	1	1	1
Medroxiprogesterona acetato	0.1	0.1-0.4	2.5-10
Didrogesterona	0.02	0.05	20
Progesterona	0.002	0.01-0.0033	100-300

mcg), norgestimato (200 mcg) y noretisterona (500 mcg) que necesita de la dosis más alta en este grupo.

Sobre la base de estas clasificaciones se puede establecer que las progestinas estructuralmente relacionadas con la testosterona son considerablemente más potentes que la progesterona y las progestinas con estructura relacionada con la progesterona. En este último grupo de progestinas, la progesterona es menos potente que didrogesterona y esta a su vez menos potente que el acetato de medroxiprogesterona. Por su parte, en los grupos de los estranos y 13-etilgonanos, gestodeno, levonorgestrel y desogestrel son más potentes que norgestimato, en tanto la noretisterona y su profármaco, el acetato de noretisterona, son marcadamente menos potentes. El desarrollo de nuevas progestinas sintéticas, con una potencia cien veces mayor que la progesterona natural, ha permitido, como se puede ver, una reducción importante de las dosis utilizadas en anticoncepción. En efecto, mientras los primeros anticonceptivos orales, como Enovid®-10 y Anovlar®, contenían 10 mg de noretinodrel y 4 mg de acetato de noretisterona, respectivamente, los productos orales actuales han podido llegar a contener dosis tan bajas como 65 y 75

mcg de progestina,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ sin perjuicio de su eficacia anticonceptiva, aunque se ha requerido de adherencia y cumplimiento más estrictos por parte de las usuarias para este fin.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las progestinas ejercen su efecto anticonceptivo a través de dos mecanismos de acción: central y periférico, cuya importancia depende de la vía de administración. El mecanismo central, con progestinas a las dosis adecuadas y en sinergismo con el estrógeno pero no dependiente de las cantidades de este, se basa en la inhibición de la ovulación, obtenida mediante una reducción de la liberación de las gonadotropinas, actuando en el hipotálamo para disminuir el número de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con la consecuente reducción también del número de pulsos de la hormona estimulante de folículos (FSH) y luteinizante (LH) y una interacción directa sobre la esteroidogénesis ovárica.¹⁰⁷ El mecanismo periférico tiene lugar sobre el moco cervical y el endometrio, lo que permite que una progestina sea efectiva en anticoncepción incluso cuando

Tabla 8. Potencia biológica comparativa de las progestinas sobre la base de las dosis utilizadas para inhibición de la ovulación y transformación endometrial.

Progestinas	Dosis inhibición ovulación (mg/día)	Dosis transformación endometrial (mg/ciclo)
Progesterona	> 10	200
Medrogestona	10	60
Didrogesterona	> 30	140
Medroxiprogesterona acetato	10	80
Linestrenol	2	70
Clormadinona acetato	1.5	20-30
Ciproterona acetato	1	20
Dienogest	0.6	6.3
Noretisterona	0.5	100-150
Drospirenona	0.5	2
Norgestimato	0.2	2
Desogestrel	0.06	6
Levonorgestrel	0.05	7
Gestodeno	0.04	2

se la utiliza en dosis no inhibitorias de la ovulación.^{108,109} El moco cervical adquiere características similares a las que tiene en la fase lútea del ciclo menstrual natural, al final del embarazo o durante la menopausia, pues las progestinas disminuyen la cantidad, fluidez y filancia del moco, al tiempo de incrementar su viscosidad, que reduce la receptividad para el espermatozoide y su penetración en la secreción cervical.¹¹⁰ Estos efectos periféricos son fundamentales en la administración de progestinas directamente dentro del útero, como es el caso del uso de levonorgestrel por vía intrauterina mediante la inserción del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, cuya efectividad anticonceptiva no depende de una supresión de la ovulación, sino del espesamiento del moco cervical, inhibición de la motilidad de los espermatozoides y prevención de la proliferación endometrial.¹¹¹⁻¹¹³ Las progestinas por vía intrauterina reducen

el contenido de agua en el moco cervical, en relación con la cantidad de mucina presente;¹¹⁴ suprimen la actividad proliferativa endometrial, con una reacción predecidual difusa en el estroma y cambios que conducen a un pobre desarrollo glandular,^{115,116} disminución de la vascularidad, con vasos sanguíneos de luz estrecha o ausente e incremento del porcentaje de vasos pequeños con defectos, y tejido intersticial marcadamente edematoso.^{117,118}

PERFIL FARMACOLÓGICO

La acción y eficacia de las hormonas esteroideas dependen de la interacción entre el complejo hormona-receptor con sus respectivos blancos celulares. Esta interacción, a su vez, depende de la concentración de esteroides intracelulares y la estructura de los esteroides que determina los cambios conformacionales del complejo receptor-esteroide y el complejo diana en las células.¹¹⁹

Tabla 9. Efectos farmacodinámicos de las progestinas.

Progestinas	Actividad progestagénica	Actividad glucocorticoide	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad antimineralocorticoide
Progesterona	+	-	-	(+)	+
Drospirenona	+	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	(+)	-	-
Noretisterona	+	-	(+)	-	-
Gestodeno	+	-	(+)	-	(+)
Norgestimato	+	-	(+)	-	-
Desogestrel	+	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	+	-
Ciproterona	+	(+)	-	++	-
Clormadinona	+	+	-	+	-
Medroxiprogesterona	+	+	-	-	-

+ = actividad a dosis terapéuticas.

(+) = actividad insignificante a dosis terapéuticas.

- = no actividad a dosis terapéuticas.

Sobre esta base, el perfil farmacológico de las progestinas puede ser determinado por los efectos farmacodinámicos de cada una de ellas (tabla 9), que varía según el compuesto y la vía de administración, a lo que se añade la capacidad o no de unirse a ciertos tipos de receptores para estimularlos, en unos casos, o bloquearlos, en otros. En este sentido, resulta muy útil la información presentada en la tabla 9, que, de manera general, orienta sobre los distintos efectos que causan cada una de las progestinas. Estas características deben ser tomadas en cuenta al momento de individualizar el uso de un anticonceptivo hormonal en una paciente.

Para propósitos de inhibición de la ovulación, el gestodeno es la progestina más potente, para lo que se requiere una dosis diaria de 40 mcg. El desogestrel, gestodeno y norgestimato muestran cierta actividad androgénica que, a las dosis utilizadas en los anticonceptivos orales y en combinación con el potente estrógeno etinilestradiol, carece de relevancia clínica. Dienogest no

tiene actividad androgénica sino antianandrogénica. Nomegestrol tampoco tiene propiedades androgénicas, pero sí antianandrogénicas, aunque menores que las de la ciproterona.⁵⁵ Los esteroides sexuales que contienen un grupo etinilo pueden interferir directamente en la esteroidogénesis ovárica por inhibición de las enzimas dependientes del citocromo P450. Estas enzimas, como monooxigenasas y reductasas, participan por su parte en la inactivación de los esteroides sexuales. A través de la inhibición del citocromo P450, la presencia del grupo etinilo puede ralentizar el metabolismo de los derivados de 19-nortestosterona, lo que resulta en una mayor potencia. Por esta razón, la dosis inhibitoria de la ovulación de los derivados de la progesterona, tanto los antiguos como acetato de ciproterona y acetato de clormadinona, así como los más nuevos, como dienogest, al no contener un grupo etinilo, es considerablemente más alta que la correspondiente a la mayoría de los derivados de etinil-nor-testosterona.

Esto lo prueba el hecho de que el gestodeno es el más efectivo inhibidor de monooxigenasas y reductasas hepáticas involucradas en la inactivación de esteroides.⁵⁵ De cualquier forma, los parámetros farmacocinéticos de las progestinas tienen un valor limitado, pues su difusión y transporte transmembrana depende de su unión a las proteínas plasmáticas. Así, su alta afinidad para unirse a la SHBG y su baja afinidad de ligadura a la albúmina pueden restringir su efectividad en la circulación, sobre todo en los órganos en donde actuarán. En contraste, la llegada de esteroides al hígado depende menos de la SHBG y casi nada de la albúmina. En definitiva, la concentración intracelular depende no solamente de los niveles circulantes, sino también de la tasa de degradación local. Solamente una pequeña proporción de los esteroides circulantes podrá penetrar en las células blanco, lo que depende de las constantes de asociación y disociación.⁵⁵

Por lo anotado, no se puede realizar una comparación clínica de los efectos de las progestinas en los diferentes órganos blanco, únicamente sobre la base de sus niveles plasmáticos o afinidades de unión. Es mucho más adecuado y efectivo utilizar para el efecto el índice de selectividad de las progestinas, parámetro calculado con las afinidades de unión a varios receptores, con lo que se puede evaluar y comparar las actividades progestagénicas y antiprogestagénicas, androgénicas y antiandrogénicas, estrogénicas y antiestrogénicas, mineralocorticoides y antimineralocorticoides, glucocorticoides y antiglicocorticoides, etc., cuyas ventajas y desventajas dependerán de las necesidades y características de cada usuaria.⁵⁵ En definitiva, de la tabla 9 se debe destacar que las progestinas incluidas disponen de efectos progestagénicos, de ahí

sus aplicaciones en anticoncepción y como agentes que reducen los efectos de los estrógenos, por ejemplo, en el endometrio; por otro lado, varias progestinas tienen propiedades antiandrogénicas, como drospirenona, dienogest, ciproterona y clormadinona, por lo que son útiles en pacientes que cursan cuadros de hiperandrogenismo de diverso origen, así como para el tratamiento del acné e hirsutismo; en tanto, algunas progestinas ofrecen efectos androgénicos débiles, como levonorgestrel, noretisterona, gestodeno, norgestimato y desogestrel, con beneficios indudables en tejido óseo y sobre la libido. No se debe perder de vista que unas pocas progestinas tienen acciones de tipo glucocorticoide, lo cual podría hacer de ellas las menos adecuadas en ciertos casos de exceso de peso, dislipidemias, factores de riesgo cardiovascular, etc. Finalmente, la drospirenona ha agregado un nuevo campo de beneficios no anticonceptivos que radican en sus acciones únicas de tipo antimineralocorticoide que contribuye fundamentalmente a reducir la retención de líquidos en el organismo, repercutiendo favorablemente con reducción del peso, baja de la presión arterial, disminución de la turgencia y el dolor mamarios y corrección de los síntomas premenstruales.

CONCLUSIONES

El gran desarrollo experimentado por las progestinas ha hecho que la anticoncepción hormonal vaya más allá del efecto anticonceptivo, adentrándose en áreas que se enfocan a ofrecer a las usuarias nuevos e interesantes beneficios y usos terapéuticos. Es ineludible que los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las progestinas utilizadas en anticoncepción deban ser conocidos de manera minuciosa

por parte de los proveedores de salud, en función de realizar una selección acertada del anticonceptivo que se piensa prescribir a sus pacientes. Se hace indispensable también considerar los antecedentes clínicos de cada mujer, con el propósito de cumplir con uno de los preceptos actuales en anticoncepción que se denomina individualización, para maximizar los efectos benéficos y minimizar -y hasta eliminar- los efectos secundarios indeseados. La prescripción y el uso de anticonceptivos ya no son solamente una parte de la ciencia endocrina ginecológica, sino que han devenido también en un verdadero arte, en el que el interés de la paciente, el respeto a sus necesidades y el sentido común marcan lo que debe ser un uso racional y empático de los anticonceptivos hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schering AG. *Hormonal Contraception*. Berlin: Schering, 2001: 101-111.
- Frobenius W. *A Triumph of Scientific Research*. Carnforth: Parthenon, 1990.
- Kaufmann C. Die therapie mit den hormonen der weiblichen keimdruse. *Zeitschrift für arztliche Fortbildung* 1938; 35:425-428.
- Kaufmann C. Die behandlung der eierstockinsuffizienz durch keimdrussenhormone. *Arch Gyn* 1938; 166:113-131.
- Glass SJ. Climacteric syndrome. *J Clin Endocrinol* 1950; 10:1616-1621.
- Kovacs GT. Pharmacology of progestogens used in oral contraceptives: An historical review to contemporary prescribing. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 43:4-9.
- Benagiano G, Primiero PM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen free contraception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:163-173.
- McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50:S1-S195.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1:S7-S16.
- Erkkola R, Landgren BM. Role of progestins in contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:207-216.
- Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception. A new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10(suppl 1):7-11.
- Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: A short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217:255-261.
- Noboa-Flores EF. Drospirenona: revisión sobre una nueva progestina para anticoncepción oral. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia* 2003; 10(1):101-109.
- Henzl MR. Contraceptive hormones and their clinical use. In: Yen SSC, Jaffe RE, editors. *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 643-682.
- Stanczyk FZ. Introduction: Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics, and potency of progestins. *Drugs Today* 1996; 32(Suppl H):1-14.
- Allen WM: Progesterone: How did the name originate? *Southern Med J* 1970; 63:1151-1154.
- Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. *Am J Physiol* 1986; 88:326-330.
- Allen WM, Corner GW. Physiology of the corpus luteum. III. Normal growth and implantation of embryos after very early ab-

- lation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. *Am J Physiol* 1929; 88:340-346.
19. Allen WM. Physiology of the corpus luteum. V. The preparation and some chemical properties of progestin, a hormone of the corpus luteum which produces progestational proliferation. *Am J Physiol* 1930; 92:174-188.
 20. Stanczyk FZ, Henzl MR. Use of the name "progestin". *Contraception* 2001; 64:1-2.
 21. Borth R. Generic names for steroid hormones and related substances. *Contraception* 1975; 12:373-376.
 22. Edgren RA, Stanczyk FZ. Nomenclature of the gonane progestins. *Contraception* 1999; 60:313.
 23. Simon JA, et al. The absorption of oral micronized progesterone: The effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60:26-33.
 24. Sitruk-Ware R. Progestins in hormonal replacement therapy and prevention of endometrial disease. In: Sitruk-Ware R, Mishell Jr DR, editors. *Progestins and anti-progestins in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 2000: 269-287.
 25. Kaunitz AM. Current concepts regarding use of DMPA. *J Reprod Med* 2002; 47(suppl):785-789.
 26. Garza-Flores J, et al. Introduction of Cyclofem® once-a-month injectable contraceptive in Mexico. *Contraception* 1998; 58:7-12.
 27. Schwallie PC. The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on the fetus and nursing infant: A review. *Contraception* 1981; 23:375-386.
 28. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-789.
 29. Kaunitz AM, et al. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle® monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum® 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). *Contraception* 1999; 60:179-187.
 30. Hiroi M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, et al. Radioimmunoassay of serum medroxyprogesterone acetate (Provera®) in women following oral and intravaginal administration. *Steroids* 1975; 26:373-386.
 31. Svensson LO, et al. Plasma concentrations of medroxyprogesterone acetate, estradiol and estrone following oral administration of Klimaxil®, Trisequence®/Provera® and Divina®. A randomized, single-blind, triple cross-over bio-availability study in menopausal women. *Maturitas* 1994; 18:229-238.
 32. Victor A, Johansson ED. Pharmacokinetic observations on medroxyprogesterone acetate administered orally and intravaginally. *Contraception* 1976; 14:319-329.
 33. WHO. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1993; 71:669-676.
 34. Cundy T, et al. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1014-1017.
 35. Siminoski K, et al. The Cushing syndrome induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Intern Med* 1989; 111:758-760.
 36. Donckier JE, et al. Cushing syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990; 335:1094-1099.
 37. Grenfell A, et al. Cushing's syndrome and medroxyprogesterone acetate. *Lancet* 1990; 336:256-263.

38. Shotliff K, Nussey SS. Medroxyprogesterone acetate induced Cushing's syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:304-307.
39. Merrin PK, Alexander WD. Cushing's syndrome induced by medroxyprogesterone. *BMJ* 1990; 301:345-352.
40. Colver GB, et al. Cyproterone acetate and two doses of oestrogen in female acne: A double-blind comparison. *Br J Dermatol* 1988; 118:95-99.
41. Fugère P, et al. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne: A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 42:225-234.
42. Anonymous. Dianette® for women with acne. *Drug Ther Bull* 1990; 28:15-16.
43. Török L, et al. *Dt Derm* 1990; 38:166-182.
44. Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349:191-195.
45. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-2588.
46. Carmina E. A risk-benefit assessment of pharmacological therapies for hirsutism. *Drug Safety* 2001; 24:267-276.
47. Claman P, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines no. 110, January 2002: Hirsutism: Evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:62-67.
48. Schindler AE, et al. Progestins: Present and future. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1996; 59:357-363.
49. Rozenbaum H. *Les Progestatifs*. Paris: ESKA, 2002.
50. Sitruk-Ware R, Michelle DR, editors. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. New York: Marcel Decker, 2000.
51. Kuhl H. Pharmacology of progestins. Basic aspects of progesterone derivatives. *Meno-pause Review* 2001; 6:9-16.
52. Kuhl H. Neue Gestagene-Ihre Vor- und Nachteile. *Therapeutische Umschau* 2001; 58:527-533.
53. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol and chlormadinone acetate. *Drugs* 2004; 64:751-760.
54. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception. A new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10(suppl 1):7-11.
55. Zahradnik HP, et al. *Contraception* 1998; 57:103-109.
56. Katayama I, Nishioka K. Autoimmune progesterone dermatitis with persistent amenorrhoea. *Br J Dermatol* 1985; 112:487-491.
57. Stanczyk FZ, et al. Plasma levels and pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl-estradiol administered in solution and as tablets to women. *Contraception* 1983; 28:241-251.
58. Odland V, et al. Plasma levels of norethindrone after single oral dose administration of norethindrone and lynestrenol. *Clin Endocrinol* 1979; 10:29-38.
59. Back DJ, et al. Kinetics of norethindrone in women. II. Single-dose kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:448-453.
60. Fotherby K. Levonorgestrel: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:203-215.
61. Shoupe D, Mishell DR. Norplant: Subdermal implant system for long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1286-1292.
62. Polaneczky M, et al. The use of levonorgestrel implants (Norplant®) for contraception in adolescent mothers. *N Engl J Med* 1994; 331:1201-1206.
63. Coukell AJ, Balfour JA. Levonorgestrel subdermal implants: A review of contraceptive efficacy and acceptability. *Drugs* 1998; 55:861-887.
64. French RS, et al. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems

- (Mirena®) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1218-1225.
65. Guillebaud J. The levonorgestrel intrauterine system: A clinical perspective from the UK. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:185-193.
 66. Jensen JT. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: An overview. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:604-612.
 67. Noboa-Flores EF. El sistema intrauterino de levonorgestrel. En: López F, Achard A, eds. *Sangrado uterino anormal. Diagnóstico y tratamiento*. Quito: Centro de Publicaciones, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2017: 211-221.
 68. Humpel M, et al. Intraindividual comparison of pharmacokinetic parameters of d-norgestrel, lynestrenol and cyproterone acetate in 6 women. *Contraception* 1977; 16:199-215.
 69. Goebelsmann U, et al. The relative bioavailability of levonorgestrel and ethinylestradiol administered as a low-dose combination oral contraceptive. *Contraception* 1986; 34:341-351.
 70. Stanczyk FZ, et al. Pharmacokinetic comparison of two triphasic oral contraceptive formulations containing levonorgestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 1990; 41:39-53.
 71. Back DJ, et al. Levonorgestrel and ethinylestradiol in women: Studies with Ovran® and Ovranette®. *Contraception* 1981; 23:229-239.
 72. Humpel M, et al. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first pass effect in women. *Contraception* 1978; 17:207-220.
 73. Madden S, et al. Metabolism of the contraceptive steroid desogestrel by the intestinal mucosa. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:295-299.
 74. Madden S, et al. Metabolism of the contraceptive steroid desogestrel by human liver *in vitro*. *J Steroid Biochem* 1990; 35:281-288.
 75. Kuhn W, et al. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *J Steroid Biochem* 1990; 35:313-318.
 76. Hasenack HG, et al. Serum levels of 3-ketodesogestrel after oral administration of desogestrel and 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1986; 33:591-596.
 77. Bergink W, Assendorp R, Koosterboer L, et al. Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2132-2137.
 78. Back DJ, Grimmer SFM, Shenoy N, et al. Plasma concentrations of 3-ketodesogestrel after oral administration of desogestrel and intravenous administration of 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1987; 35:619-626.
 79. Orme M, Back DJ, Ward S, et al. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991; 43:305-316.
 80. Bergink W, Assendorp R, Koosterboer L, et al. Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2132-2137.
 81. Wilde MI, Balfour JA. Gestodene: A review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparations. *Drugs* 1995; 50:364-395.
 82. Saano V, et al. Effects of felbamate on the

- pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:523-531.
83. Tauber U, Tack JW, Matthes H. Single dose pharmacokinetics of gestodene in women after intravenous and oral administration. *Contraception* 1989; 40:461-479.
 84. Orme M, Back DJ, Ward S, et al. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991; 43:305-316.
 85. McGuire JL, Phillips A, Hahn DW, et al. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2127-2131.
 86. Kuhnz W, Blode H, Mahler M. Systemic availability of levonorgestrel after single oral administration of a norgestimate-containing oral contraceptive to 12 women. *Contraception* 1993; 47:283-294.
 87. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998; 56:825-833.
 88. Wellington K, Perry CM. Estradiol valerate/dienogest. *Drugs* 2002; 62:491-504.
 89. Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111(Suppl. 4):12S-15S.
 90. Oettel M, Bervoas-Martin T, Elger W, et al. A 19-norprogesterin without a 17-ethinyl group. I. Dienogest from a pharmacokinetic point of view. *Drugs Today* 1995; 31:499-516.
 91. Blode H, et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(4):256-264.
 92. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62:29-38.
 93. Noboa-Flores EF. Drospirenona: farmacología y aplicaciones clínicas en anticoncepción oral. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2004; 23(2):65-80.
 94. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: A short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217:255-261.
 95. Huber J, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:25-34.
 96. Foidart JM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:124-134.
 97. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin[®], a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000; 61:105-111.
 98. Oelkers W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:204-213.
 99. Blode H, Wuttke W, Loock W, et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:256-264.
 100. Juchem M, Pollow K. Binding of oral contraceptive progestins to serum proteins and cytoplasmic receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 21:71-82.
 101. Phillips A, Demarest DW, Hahn F, et al. Progesterational and androgenic receptor

- binding affinities and *in vivo* activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1990; 41:399-410.
102. King RJB, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986; 46:1062-1066.
 103. Benagiano G, Primiero FM, Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2004; 9(3):182-193.
 104. Düsterberg B, Ellman H, Müller U, et al. Three years clinical experience with a new low-dose oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 75 mg gestodene: Efficacy, cycle control and tolerability. En: Lopes P, Killick SR, eds. *The New Option in Low-dose Oral Contraception: Expanding the Gestodene Choice*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1995: 21-35.
 105. Rekers H. Multicenter trial of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and desogestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:171-174.
 106. Carr BR. Uniqueness of oral contraceptive progestins. *Contraception* 1998; 58:23-27.
 107. Sclusser E, Broeckner T, Brautigam J, et al. Influence of two low dose oral contraceptives on possible gonadotropin secretion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:259-264.
 108. Martinez-Manatou J, Cortez V, et al. Low dose of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 1966; 17:49-57.
 109. Landgren BM, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 mg norethisterone (NET) minipill. 1. Daily steroid level in 43 subjects during a pre-treatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception* 1980; 21:87-113.
 110. Chretien FC, Dubois R. Effect of nomegestrol acetate on spinability, ferning and mesh dimension of midcycle cervical mucus. *Contraception* 1991; 43:55-65.
 111. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1263-1269.
 112. Wan LS, Hsu YC, Ganguly M, et al. Effects of the Progestasert® on the menstrual pattern, ovarian steroid and endometrium. *Contraception* 1977; 16:417-434.
 113. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, et al. Endometrial morphology during longterm use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5:235-241.
 114. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991; 43:447-458.
 115. Hagenfeldt K, Landgren BM. Contraception by intrauterine release of progesterone-effects on endometrial trace elements enzymes and steroids. *J Steroid Biochem* 1975; 6:895-898.
 116. Hagenfeldt K, Landgren BM, Edström K, et al. Biochemical and morphological changes in the human endometrium induced by the Progestasert® device. *Contraception* 1997; 16:183-197.
 117. Shaw ST, Makaulay LK, Aznar R, et al. Effect of progesterone-releasing intrauterine contraceptive device on endometrial blood vessels: A morphometric study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:829-839.
 118. Ermini M, Carpino F, Petrozza V, et al. Distribution and effect on the endometrium of progesterone release from a Progestasert® device. *Hum Reprod* 1989; 4:221-228.
 119. Kuhl H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12:171-197.

Drospirenona y el efecto antimineralocorticoide en anticoncepción hormonal

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

Los beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos han estado limitados a los efectos producidos por las progestinas existentes para mejorar la tolerancia y asegurar la eficacia y un buen control del ciclo. Las progestinas utilizadas en anticoncepción han estado enmarcadas en dos familias, las progestinas derivadas de la 19-nortestosterona (noretisterona, levonorgestrel, gestodeno, desogestrel, norgestimato y dienogest) y las derivadas de la 17 α -hidroxiprogesterona (medroxiprogesterona, megestrol, clormadinona y ciproterona),¹⁻⁴ en búsqueda de una progestina con un perfil farmacológico similar a la progesterona (P) natural. Esto no siempre ha sido posible debido a que estas progestinas convencionales no cumplen con las características de dicho perfil, pues varias de ellas han sido causantes de, por ejemplo, incremento de peso que ha sido un factor determinante para reducir la adherencia y estropear el cumplimiento por parte de las pacientes,⁵⁻¹¹ con las respectivas consecuencias económicas y sociales.¹¹ Sobre la base de estas consideraciones, los principales aspectos a tomar en cuenta al momento de ofrecer un anticonceptivo a una usuaria serían seguridad anticonceptiva, tasas muy bajas de fracaso, control del ciclo, dosis bajas, buena tolerancia,

sin impacto sobre las funciones metabólicas, buen cumplimiento y control del peso.¹² Para llenar estas expectativas de las usuarias ha sido necesario el desarrollo de nuevas progestinas, como es el caso de la drospirenona (DRSP) que dispone de un efecto antimineralocorticoide y que es capaz de reducir los efectos secundarios de las progestinas tradicionales, asegurando un mayor cumplimiento.^{13,14} En este capítulo se revisan los aspectos farmacológicos y clínicos más importantes de la DRSP, con el propósito de fundamentar sus propiedades que la identifican como una alternativa idónea en anticoncepción oral.

FARMACOLOGÍA

La DRSP forma parte de una nueva familia de progestinas, proviene de la 17 α -espirolactona y se la considera análoga de la 17 α -espirolactona, antagonista de la aldosterona.¹⁵ La DRSP posee actividad antimineralocorticoide por la presencia de un radical carbolactona en la posición C17 de su estructura que facilita su unión a los receptores de aldosterona y dispone también de propiedades progestagénica y antiandrogénica. Por su estructura química, afinidad por los receptores de aldosterona y perfil farmacodinámico, la DRSP es la progestina más similar a la P natural (figuras 1, 2 y 3).^{5,16-19}

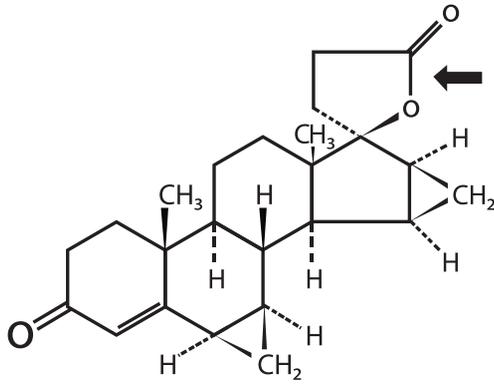


Figura 1. Fórmula estructural de la drospirenona. La flecha indica la presencia de un radical carbolactona en la posición C17 de su molécula.

Farmacodinamia

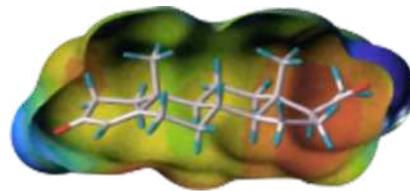
Su capacidad para ligarse a ciertos receptores hace que la DRSP (tabla 1) tenga actividad progestagénica, antiminerocorticoide y antiandrogénica, en tanto carece

de actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide.^{5,6,16-19} Estas propiedades farmacodinámicas le adjudican un perfil muy similar al de la P natural. Por la ausencia de actividad estrogénica, la DRSP no incrementa de manera acumulativa los niveles séricos del sustrato de renina plasmática o angiotensinógeno, acción inducida por el etinilestradiol (EE), y tampoco influye sobre los incrementos de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y globulina transportadora de corticoides (CBG) también inducidos por el EE, pues no se une a ellas.²⁰⁻²⁷

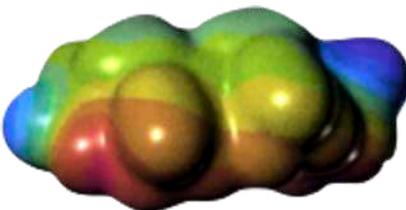
La DRSP tiene una acción de supresión sobre la hormona estimulante de los folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Su actividad progestagénica^{28,29} determina su capacidad de inhibición de la estimulación folicular y de la ovulación, fenómeno dosis-dependiente, siendo la dosis efectiva



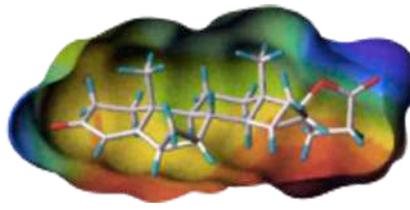
Progesterona



Progesterona



Drospirenona



Drospirenona

Figura 2. Estructuras tridimensionales de la progesterona y la drospirenona obtenidas por modelado digital basado en análisis estructural con rayos X, que muestran las similitudes entre las dos hormonas.

de DRSP de 3 mg para este objetivo. La DRSP también dispone de efectos periféricos que contribuyen a su acción anticonceptiva, a saber, cambios en el cérvix y en el moco cervical,²⁸ haciendo más lento el transporte del espermatozoides;³⁰ y en el endometrio,²⁹ reduciendo la posibilidad de implantación. Estos efectos periféricos sobre la función y el moco cervicales ocurren independientemente de la dosis, en un rango de 0.5 a 3 mg.²⁹ De manera similar a la P en el ciclo menstrual normal,³¹ el antagonismo mineralocorticoide de la DRSP, a las dosis de 2 o 3 mg/día (combinada o no con EE 30 mcg), se traduce en un incremento de la excreción urinaria diaria promedio de aldosterona y sodio y un aumento de la actividad de renina plasmática y de los niveles plasmáticos de aldosterona, de una forma más potente que otras progestinas como desogestrel (DSG) o levonorgestrel (LNG).^{20,21} Esta potente estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por la

DRSP refleja una reacción compensatoria ante el incremento en la excreción urinaria de sodio, merced al efecto antimineralocorticoide o antagonista de la aldosterona ejercido por la DRSP.³² La actividad antimineralocorticoide de 2-3 mg de DRSP es comparable a la provocada por una dosis de 25 mg de espironolactona. En mujeres con daño renal, quienes toman DRSP junto con agentes ahorradores de potasio a largo plazo hay la posibilidad de desarrollar hipercaliemia, con un incremento promedio de potasio de 0.33 mEq/L.²⁷ Se han verificado pequeños incrementos en los niveles promedio de potasio sérico en mujeres hipertensas leves, tratadas con 20 mg de maleato de enalapril, junto con la administración de 3 mg de DRSP más 1 mg de estradiol; sin embargo, este efecto no fue estadísticamente significativo ($p = 0.07$) ni clínicamente importante.³³ No se han observado casos de hipercaliemia evidente (potasio sérico > 5.5 mEq/L).³³ El antiandrogenismo de la

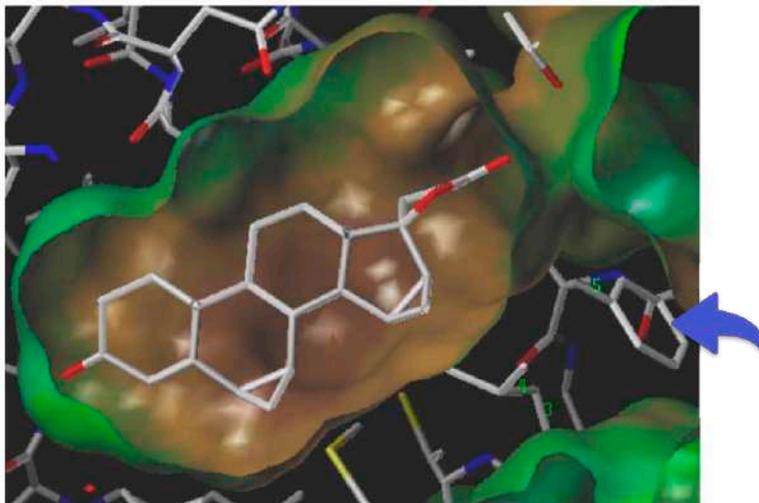


Figura 3. Modelo estructural de la unión de alta afinidad de la drospirenona y el receptor mineralocorticoide humano. La flecha señala el radical carbolactona en la posición C17 de la molécula de drospirenona que determina su capacidad de unión al receptor de aldosterona.

DRSP produce incremento de los niveles de HDL-colesterol sérica en un 9 a 23% y decremento de la LDL-colesterol sérica en un 14 a 20%. También, la combinación de DRSP más EE determina una disminución de la producción ovárica de andrógenos y reducción de la producción de secreción sebácea en mujeres jóvenes saludables con acné leve a moderado, tan efectivamente como la combinación de acetato de ciproterona con EE.^{20,24,34} Por otro lado, la DRSP no ejerce efectos sobre los niveles de glucosa basal sérica ni altera el equilibrio hemostático.^{20,33}

Farmacocinética

La DRSP alcanza su concentración máxima (Cmax) entre 1.5 y 2 horas (tiempo máximo, tmax), aunque para el primer ciclo se han reportado tiempos promedio de 1.7 horas, después de la administración de una dosis simple de EE más DRSP. El tmax des-

pués de la administración de EE y DRSP no cambia entre el primero y el último tratamiento del ciclo ni después de 13 ciclos.²² Después de una dosis oral de 2 mg de DRSP se verifica una biodisponibilidad absoluta promedio de 76%^{27,35} y una biodisponibilidad relativa de 107% después de una dosis simple de EE más DRSP, comparada con una suspensión.²⁷ Las concentraciones plasmáticas de DRSP son alcanzadas del día 7 al 10 de un ciclo de tratamiento, con una relación de acumulación de 2 a 3, sobre la base de los valores promedio del área bajo la curva (AUC).^{27,33-35} Las concentraciones plasmáticas de DRSP no retornan a los valores basales durante el período de 7 días libre de tratamiento, conduciendo a una ligera acumulación del fármaco que alcanza sus concentraciones estables al final del ciclo 6.²² Los valores de AUC para la DRSP calculados en el día 21 del primer ciclo (1889 mcg/h/l) sufren un incremento hacia

Tabla 1. Perfil farmacodinámico de la drospirenona y otras progestinas a dosis terapéuticas.^{5,6,33}

Progestinas	Actividad progestagénica	Actividad glucocorticoide	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad antimineralocorticoide
Progesterona	+	-	-	(+)	+
Drospirenona	+	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	(+)	-	-
Noretisterona	+	-	(+)	-	-
Gestodeno	+	-	(+)	-	(+)
Norgestimato	+	-	(+)	-	-
Desogestrel	+	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	+	-
Ciproterona	+	(+)	-	++	-
Clormadinona	+	+	-	+	-
Medroxiprogesterona	+	+	-	-	-

+ = actividad a dosis terapéuticas

(+) = actividad mínima a dosis terapéuticas

- = no actividad a dosis terapéuticas

el final del sexto ciclo hasta 2228 mcg/h/l y permanecen estables después de eso.²² El volumen de distribución aparente de la DRSP, después de la administración intravenosa de 0.5 mg, es de aproximadamente 4 l/kg.³⁵ Las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos esteroidales son fuertemente dependientes de la magnitud con que se ligan a las proteínas séricas, especialmente a la SHBG y CBG.³⁶ La DRSP se liga casi completamente a la albúmina sérica (entre 95 y 97%),³⁴ diferenciándose del LNG, gestodeno (GSD) y 3-ketodesogestrel (metabolito activo del DSG) al no ligarse a la SHBG ni a la CBG, por lo cual su farmacocinética no se ve afectada por el incremento de estas dos últimas proteínas inducido por el EE.²² Dosis múltiples de EE con DRSP no tienen efecto sobre la fracción libre de DRSP (equivalente a una concentración de 3.25%).³⁵ La Cmax promedio de DRSP después de dosis orales múltiples alcanza rangos de 60-87 mcg/l, con concentraciones inferiores límites de 20-25 mcg/l.³⁴

La DRSP se metaboliza extensamente en el hígado.^{22,27,34} Se producen veinte metabolitos, cuyos dos principales son la forma ácida de la DRSP (formada por la apertura del anillo lactona) y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, farmacológicamente inactivos.^{27,35} La DRSP tiene una influencia inhibitoria sobre los sustratos de CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 *in vitro*. El CYP2C19 demostró la mayor sensibilidad. En estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, la DRSP ha sido metabolizada en poca magnitud solamente por CYP3A4.²⁷ La eliminación de la DRSP es bifásica; aunque la vida media promedio de la fase de distribución de la DRSP es de aproximadamente 2 horas después de su administración oral, su vida media de

eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 30 horas después de dosis simples o múltiples.^{22,27,34} El aclaramiento total promedio de la DRSP es de 1.5 ml/min/kg después de una dosis intravenosa.³⁵ La DRSP es eliminada por heces y orina en proporciones equilibradas.³³ De los veinte metabolitos identificados, 38-47% están en la orina y 17-20% en las heces, en forma de glucurónico-conjugados y sulfato-conjugados.³⁵

Farmacocinética en situaciones especiales

En mujeres con daño renal leve (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min) y que reciben una dieta baja en potasio, la farmacocinética de la DRSP se afecta en forma mínima. En tanto, en mujeres con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), las concentraciones plasmáticas de la DRSP pueden ser 37% más altas que las de mujeres con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min). No se han reportado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de potasio; sin embargo, en pacientes que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio concomitantemente con DRSP podrían registrarse incrementos de los niveles de potasio sérico de 0.33 mEq/l.²⁷ Durante la lactancia no se observan cambios ni alteraciones en la farmacocinética de la DRSP. Aproximadamente un 0.02% de una dosis diaria oral de la combinación EE más DRSP podría ser transferido a través de la leche materna.³⁷

Interacciones farmacológicas

La DRSP tiene la capacidad de inhibir algunas isoenzimas CYP, sobre todo la CYP2C19, y, por otro lado, esta progestina es metabolizada también, aunque en una baja cuantía, por hidroxilación CYP3A4.

De similar manera, el EE es metabolizado, aunque en su caso de manera predominante, por dicha hidroxilación CYP3A4. Puede haber una potencial interacción de la combinación de EE más DRSP cuando se administran concomitantemente con otros fármacos también metabolizados por esta vía enzimática CYP. Sin embargo, no se han evidenciado efectos de la DRSP, por ejemplo, sobre el aclaramiento de omeprazol que es metabolizado principalmente por la enzima CYP2C19.²⁷ Como otros anticonceptivos combinados orales (ACO) que contienen EE, la administración de la combinación de EE más DRSP puede inhibir el metabolismo de ciclosporina y prednisolona, incrementando sus niveles plasmáticos; puede demorar la excreción de teofilina con incremento en sus concentraciones plasmáticas; efectos inducidos por el EE. De igual manera como sucede en todos los ACO, el EE también puede inducir conjugación del acetaminofén y reducción de sus concentraciones plasmáticas; incremento del aclaramiento de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofíbrico.^{27,38} Ciertos inductores enzimáticos como rifampicina, algunos anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato y felbamato) y ritonavir, pueden incrementar el metabolismo del EE y de algunas progestinas, aumentando su depuración. Ciertos fármacos como la atorvastatina pueden incrementar los parámetros farmacocinéticos, como los valores de AUC. Algunos antibacterianos como ampicilina y tetraciclinas pueden reducir la circulación enterohepática del estradiol por inhibición de la hidrólisis intestinal de los derivados conjugados del estradiol excretados por vía biliar³⁹ y la consecuente producción de una menor cantidad de compuestos activos reabsorbibles que determinará nive-

les plasmáticos reducidos de estrógeno.^{27,40} Existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman DRSP junto con fármacos ahorradores de potasio a largo plazo, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos como indometacina, diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona.²⁷

USOS CLÍNICOS

Anticoncepción

La capacidad de supresión sobre la FSH y LH descrita para la combinación de EE más DRSP (EE/DRSP)^{28,29} que determina la inhibición de la estimulación folicular y de la ovulación, junto con los efectos periféricos ejercidos por la DRSP en el cérvix y el moco cervical²⁸ que vuelven más lento el transporte del esperma⁴¹ y en el endometrio mediante un proceso antiproliferativo y de atrofia que reduce la posibilidad de implantación,²⁹ son los elementos fundamentales que determinan la eficacia anticonceptiva de EE/DRSP. Esta eficacia anticonceptiva de EE/DRSP (Yasmín®) ha sido evaluada en más de 2400 mujeres saludables en edad reproductiva, registrando más de 31.000 ciclos. J. Huber et al. en un estudio aleatorizado y abierto orientado a valorar la seguridad anticonceptiva, el control del ciclo y la tolerabilidad de la combinación de 30 mcg de etinilestradiol más 3 mg de drospirenona (EE/DRSP), en comparación con la combinación de 30 mcg de etinilestradiol más 150 mcg de desogestrel (EE/DSG), realizado en 80 centros hospitalarios de 8 países europeos (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Luxemburgo, Portugal, Suiza y Holanda), evaluando a 2069 pacientes, de-

terminaron un índice de Pearl de 0.07 para EE/DRSP y de 0.28 para EE/DSG.⁴² J. M. Foidart et al, en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, dirigido a evaluar la eficacia y la seguridad de EE/DRSP en comparación con EE/DSG, llevado a cabo en 900 pacientes sanas de 26 centros de tres países europeos (13 en Bélgica, 8 en Holanda y 5 en Alemania), encontraron un índice de Pearl corregido de 0.00 para ambas combinaciones anticonceptivas, luego de identificar errores en la toma de la píldora y otros factores dependientes de las usuarias que afectarían la eficacia de las dos combinaciones.¹⁷

Acción antiminerlocorticoide

Es conocido el hecho de que durante la segunda mitad del ciclo menstrual normal los estrógenos estimulan el SRAA, produciendo un incremento de los niveles plasmáticos de renina o sustrato del angiotensinógeno, efecto que es contrarrestado por la actividad antiminerlocorticoide de la P.²¹ En ausencia de P y de su efecto equilibrante, la

estimulación estrogénica del SRAA lleva a un aumento en los niveles de aldosterona que ocasiona incremento de la reabsorción de sodio y agua, que conduce a problemas clínicos como edema, turgencia mamaria, incremento de peso, aumento del volumen plasmático, hipertensión arterial, etc. El EE de los ACO estimula la formación de angiotensinógeno en el hígado, elevando su concentración plasmática entre 3 y 5 veces durante los primeros días de la toma y disminuyendo rápidamente hacia sus niveles normales pocos días después. Esta influencia se observa también sobre la angiotensina II que aumenta entre 2 a 3 veces, fenómeno seguido por un incremento en la concentración de aldosterona, aumento en la retención de sodio y agua, elevación del volumen plasmático e incremento de varios parámetros clínicos como peso corporal, retención hídrica mamaria, presión arterial, edema, etc.¹⁵ Las progestinas disponibles actualmente en los ACO tradicionales poco aportan para compensar esta activación del SRAA, pues no tienen influencia sobre

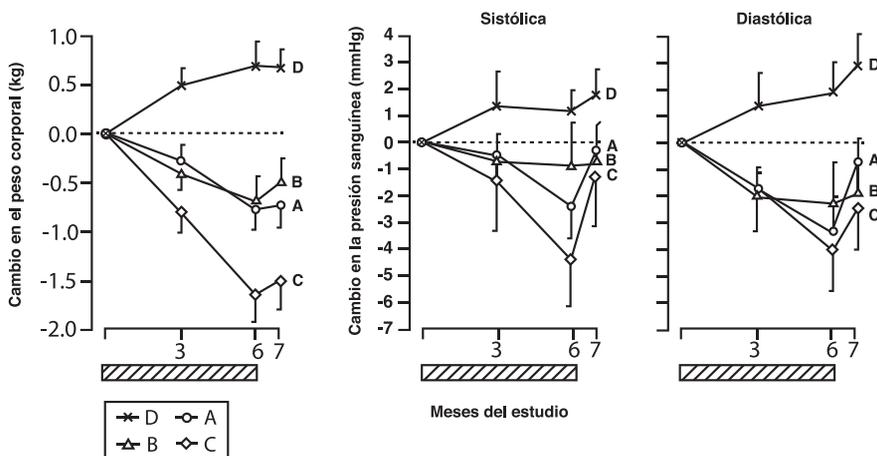


Figura 4. Cambios promedio en el peso corporal y en la presión sanguínea durante el ciclo de tratamiento y postratamiento en mujeres que recibían un anticonceptivo oral convencional (D; 30 mcg de EE más 150 mcg de LNG) o 3 mg de DRSP en combinación con EE en dosis de 30 mcg (A), 20 mcg (B) o 15 mcg (C) por seis ciclos.²⁰

este.¹⁵ Por el contrario, estos principios activos hormonales de los ACO han sido responsables de una mayor retención hídrica, con las consecuencias clínicas descritas.¹⁴

La DRSP por su actividad antiminerocorticoide permite equilibrar el efecto estimulador del EE sobre el SRAA, para alcanzar un balance entre estimulación e inhibición del SRAA y ofrecer una reducción de los problemas clínicos que devienen de una mayor reabsorción de sodio y agua, como aumento de peso, turgencia mamaria, edema, hipertensión arterial, síndrome premenstrual, etc.³⁴ Estos beneficios clínicos de la combinación EE/DRSP han sido puestos en evidencia a través de varios estudios. W. Oelkers et al. en 1995,²⁰ en un estudio realizado en 80 mujeres jóvenes, con edades entre 18 y 34 años, compararon los efectos de la combinación EE/DRSP sobre el peso corporal y la presión sanguínea durante seis ciclos de tratamiento con ciclos de observación antes del inicio y después del retiro de esta combinación. Se utilizaron 3 mg de DRSP como dosis diaria en la

combinación, aunque la dosis umbral para supresión de la ovulación es de 2 mg para DRSP.²⁸ La combinación EE/DRSP fue tomada desde el día 1 hasta el día 21 de los ciclos de tratamiento, seguidos de un intervalo libre de tratamiento de siete días. Por otro lado, cuatro grupos de veinte pacientes cada uno, fueron tratados en una forma aleatorizada, doble-ciego, con uno de los siguientes regímenes: 1) grupo A, 30 mcg de EE más 3 mg de DRSP; 2) grupo B, 20 mcg de EE más 3 mg de DRSP; 3) grupo C, 15 mcg de EE más 3 mg de DRSP y 4) grupo D, 30 mcg de EE más 150 mg de LNG (EE/LNG). Se midió el peso corporal de estas pacientes cada segundo día a lo largo del estudio. La presión arterial fue medida en el día 21 de cada ciclo, después de 5 minutos de descanso, en posición sentada, con un manómetro electrónico Speidel-Heller, utilizando para los cálculos el promedio de tres mediciones subsecuentes. En este estudio se verificó un ligero incremento en el peso corporal (0.7 kg) en el grupo D que utilizaba EE/LNG y una ligera reducción

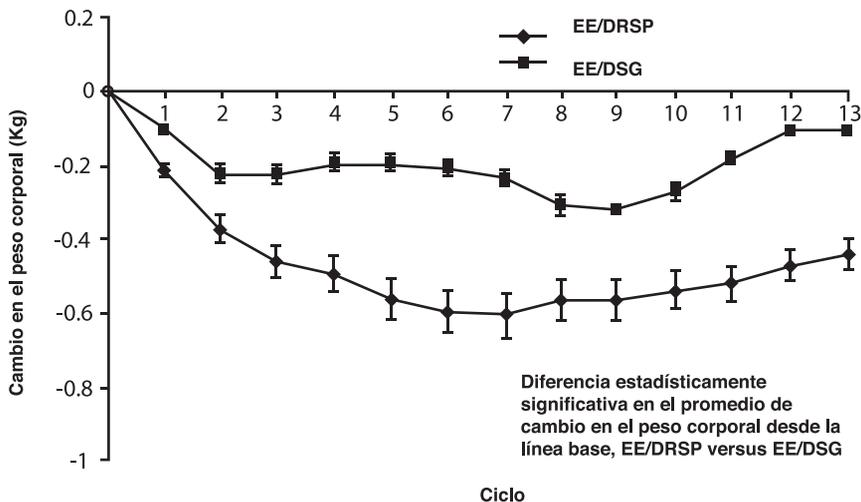


Figura 5. Cambios en el peso corporal durante el uso de la combinación EE/DRSP versus la combinación EE/DSG en trece ciclos de tratamiento ($p < 0.0072$).⁴²

(-0.7 a -1.7 kg) con las tres preparaciones que contenían DRSP. La mayor reducción fue observada en el grupo C que recibía 15 mcg de EE. Esta reducción está relacionada con el hecho de que la DRSP antagoniza el efecto de retención de sodio provocado por el EE (figura 4). En cuanto a las mediciones de la presión arterial pretratamiento y durante los seis ciclos de tratamiento, hubo ligeros incrementos en las presiones sistólica (1.1 mmHg) y diastólica (1.8 mmHg) en el grupo con EE/LNG y ligeras reducciones en ambas presiones sanguíneas sistólica (-0.9 a -4.4 mmHg) y diastólica (-2.3 a -4.1 mmHg) con todas las tres preparaciones que contenían DRSP (figura 4). Las ligeras reducciones simultáneas en el peso corporal y en la presión sanguínea en los grupos A, B y C, comparados con el grupo que recibía EE/LNG, sugieren que son debidas a la reducción del volumen extracelular.²⁰

Por otro lado, J. Huber et al en el año 2000, en un estudio aleatorizado y abierto, orientado a valorar la seguridad anticonceptiva, el control del ciclo y la tolerabilidad

de la combinación de 30 mcg de EE más 3 mg de DRSP (EE/DRSP) en comparación con la combinación de 30 mcg de EE más 150 mcg de DSG (EE/DSG), realizado en 80 centros hospitalarios de 8 países europeos (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Luxemburgo, Portugal, Suiza y Holanda), evaluaron a 2.069 pacientes y encontraron diferencias significativas entre los dos tratamientos en cuanto a los cambios en el peso corporal durante trece ciclos de uso. Hubo una pérdida de peso de -0.46 kg con EE/DRSP y -0.19 kg con EE/DSG, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0072$) (figura 5).⁴²

Otro estudio de J. M. Foidart et al. de 2000),¹⁷ de tipo aleatorizado, abierto, multicéntrico, dirigido a evaluar la eficacia y la seguridad de EE/DRSP en comparación con EE/DSG, llevado a cabo en 900 pacientes sanas de 26 centros de tres países europeos (13 en Bélgica, 8 en Holanda y 5 en Alemania), demostró una mayor incidencia de síntomas premenstruales mantenidos en el grupo con EE/DSG y una dife-

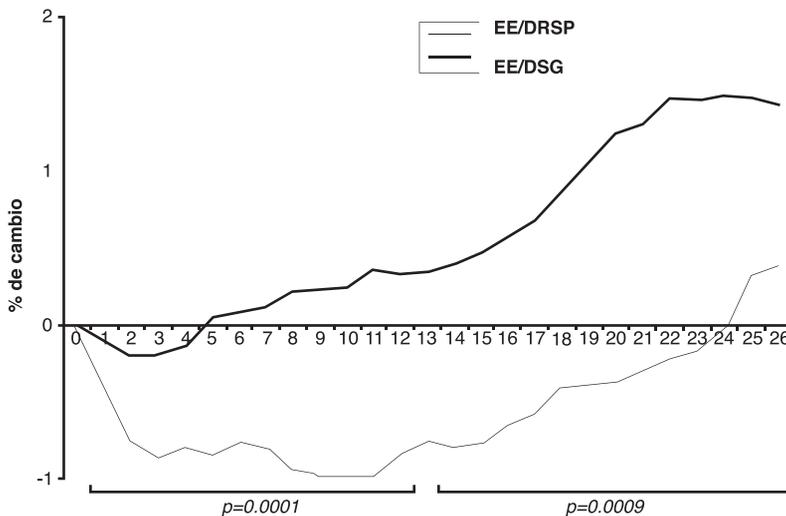


Figura 6. Cambios en el peso corporal durante el uso de la combinación EE/DRSP versus la combinación EE/DSG en veinte y seis ciclos de tratamiento.¹⁷

rencia significativa entre los dos grupos en lo que tiene que ver con el peso corporal, a expensas de una mayor reducción con la combinación EE/DRSP y un retorno más rápido a los niveles basales de peso y aún incrementos con la combinación EE/DSG ($p = 0.0001$) en veinte y seis ciclos de tratamiento (figura 6). Los autores concluyeron que la combinación EE/DRSP provee un favorable efecto en el peso corporal, registrando diferencias estadísticamente significativas frente a la combinación EE/DSG, lo cual tiene implicaciones importantes para la adherencia y la continuación del método en aquellas mujeres que tienen tendencia a ganar peso durante el uso de otros anticonceptivos o que quieren evitar dicho aumento.

La menor retención de sodio y agua producida por la DRSP indudablemente repercute sobre el bienestar general de sus usuarias. D. Apter et al. en un estudio abierto, multicéntrico, no controlado,⁴³

evaluaron los efectos de la formulación combinada que contiene 3 mg de DRSP y 30 mcg de EE sobre el bienestar general y los síntomas relacionados con la retención de líquidos en mujeres que experimentan síntomas premenstruales psicológicos, conductuales y somáticos. El estudio desarrollado a lo largo de seis ciclos de veinte y ocho días incluyó 336 mujeres y mostró que ya en el ciclo 3 se produce un significativo efecto beneficioso sobre el bienestar general psicológico, medido con el *Psychological General Well-Being Index* (PGWBI, Índice de Bienestar General Psicológico), que se mantuvo hasta el ciclo 6. Se registró una reducción significativa tanto en la incidencia como en la severidad de los síntomas somáticos premenstruales, como hinchazón abdominal e hipersensibilidad mamaria, durante el tratamiento. La valoración de los investigadores mostró que el 80% de las mujeres mejoró con el tratamiento y que

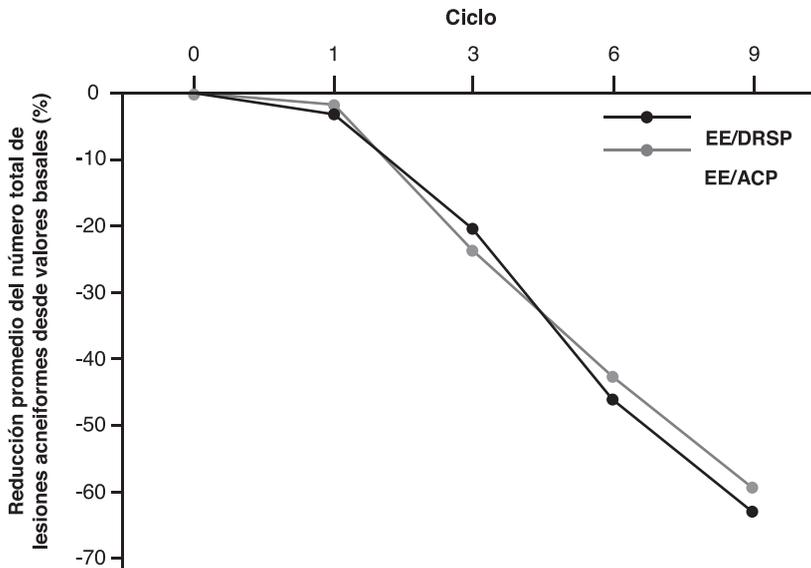


Figura 7. Porcentaje promedio de reducción del número total de lesiones acneiformes desde los valores basales con el uso de EE/DRSP versus EE/ACP.²⁴

el 75% de ellas se consideraba satisfecho con el mismo. Existió una buena correlación entre los clínicos y las mujeres en cuanto a la valoración del tratamiento. El control del ciclo fue muy bueno y el peso corporal permaneció estable o se redujo ligeramente durante este estudio.⁴³

Acción antiandrogénica

La similitud estructural de la DRSP con la espironolactona por ser un análogo de esta permite que la DRSP disponga de una alta afinidad por los receptores androgénicos, bloqueándolos. Este bloqueo se traduce en un efecto antiandrogénico de la DRSP demostrado clínicamente. W. A. van Vloten et al. en 2002, en un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que 58 mujeres recibieron la combinación EE/DRSP y 33 usuarias la combinación de 35 mcg de EE con 2 mg de acetato de ciproterona (ACP) (EE/ACP), después de nueve ciclos de tratamiento ob-

servaron una reducción similar en el conteo total promedio de lesiones acneiformes (62.5 vs. 58.8%; $p < 0.0006$ vs. valores basales para la combinación EE/DRSP) y del hirsutismo en el labio superior y la barbilla (figuras 7 y 8).²⁴ Estos autores concluyeron que la combinación EE/DRSP (Yasmín®) es tan efectiva como la combinación EE/ACP (Diane 35®) usada en el tratamiento del acné, mejorando las condiciones de la piel en pacientes con acné facial leve a moderado.²⁴

CONCLUSIONES

La combinación EE/DRSP es un ACO efectivo, reflejado en un índice de Pearl similar al de otros conocidos ACO de bajas dosis. Esta combinación además ofrece beneficios no anticonceptivos relacionados con el efecto antimineralocorticoide de la DRSP que conduce a un adecuado mantenimiento del peso cor-

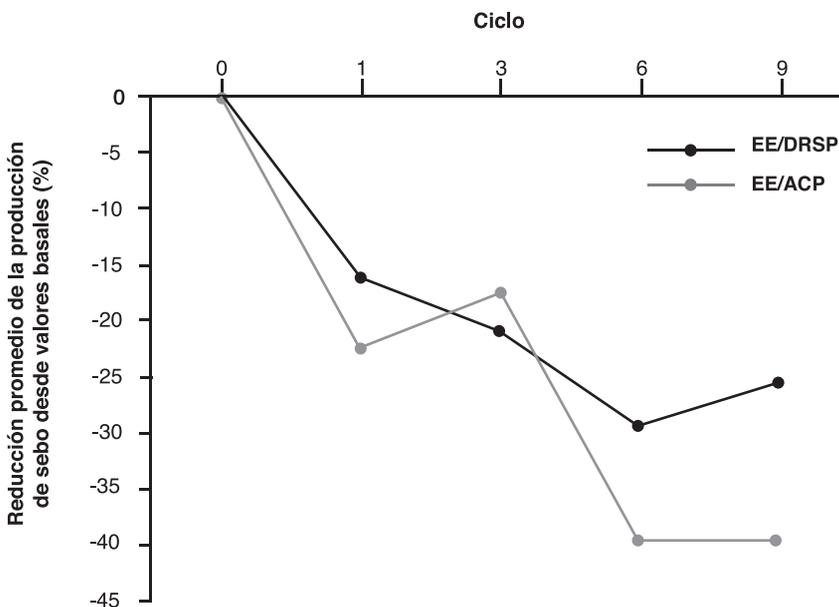


Figura 8. Porcentaje promedio de reducción de la producción de sebo desde los valores basales con el uso de EE/DRSP versus EE/ACP.²⁴

poral, reducción de los síntomas de la retención de líquidos como la turgencia mamaria, edema e hipertensión arterial y mejoramiento del bienestar que incluye una disminución de los síntomas premenstruales y menstruales. En este sentido, la combinación EE/DRSP constituye una alternativa válida para la paciente que desea implementar anticoncepción oral y reducir los riesgos de la retención de líquidos.⁴⁴⁻⁴⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noboa-Flores EF. Anticonceptivos hormonales, terapia de reemplazo hormonal: vigencia de una estrategia terapéutica. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 2002; 9(1):9-10.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Contraception. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:867-945.
3. Fruzzetti F, Genazzani AR, Ricci C, et al. A 12-month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 mcg ethinylestradiol plus 60 mcg gestodene with respect to hemostasis and cycle control. *Contraception* 2001; 63(6):303-307.
4. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 mcg ethinylestradiol/60 mcg gestodene. *Contraception* 2004; 69(3):237-240.
5. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1:S7-S16.
6. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47:277-283.
7. Larsson G, Blohm F, Sundell G, et al. A longitudinal study of birth control and pregnancy outcome among women in a Swedish population. *Contraception* 1997; 56(1):9-16.
8. Fuchs N, Prinz H, Koch U. Attitudes to current oral contraceptive use and future developments: The women's perspective. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1:275-284.
9. Rosenberg MJ, Long SC. Oral contraceptives and cycle control: A critical review of the literature. *Adv Contracept* 1992; 8(Suppl 1):35-45.
10. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynaecol* 1998; 179:577-582.
11. Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: A population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception* 1999; 59:277-286.
12. Short M. ¿Qué esperan las mujeres de un anticonceptivo? *Foro de Ginecología* 2002; 5(4):3-5.
13. Noboa-Flores EF. Drospirenona: revisión sobre una nueva progestina para anticoncepción oral. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 2003; 10(1):101-109.
14. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: A short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217:255-261.
15. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, et al. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: Biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54(4):243-251.
16. Río de la Loza MF, Celis C. Diferencias entre el acetato de medroxiprogesterona y otras progestinas. *Rev Iberoam Menop* 2002; 4(4):3-9.
17. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel.

- Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(2):124-134.
18. Ishida Y, Heersche JN. Pharmacologic doses of medroxyprogesterone may cause bone loss through glucocorticoid activity: A hypothesis. *Osteoporos Int* 2002; 13:601-605.
 19. Elger W, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68:891-905.
 20. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of an oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(6):1816-1821.
 21. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(3):204-213.
 22. Blode H, Wuttke W, Loock W, et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(4):256-264.
 23. Loose-Mitchell DS, Stancel GM. Estrogens and progestins. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
 24. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuur en EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69(Suppl 4):2-15.
 25. Dibbelt L, Knuppen R, Jütting G, et al. Group comparison of serum ethinylestradiol, SBHG and CBG levels in 83 women using two low-dose combination oral contraceptives for three months. *Contraception* 1991; 43(1):1-21.
 26. Kuhnz W, Staks T, Jütting G. Pharmacokinetics of cyproterone acetate and ethinylestradiol in 15 women who received a combination oral contraceptive during three treatment cycles. *Contraception* 1993; 48:557-575.
 27. Berlex Laboratories. Yasmin® 28 tablets (drospirenone and ethinylestradiol) [online]. Disponible en: http://www.yasmin-us.com/Yasmin_Physician_PI.html [Accesado en 2002 Ene 23].
 28. Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(1):16-24.
 29. Lüdicke F, Johannisson E, Helmerhorst FM, et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 µg of ethinylestradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76(1):102-107.
 30. Rauscher H. Die Bedeutung des Zevixfactors im Rahmen des Sterilitätsproblems. *Wien Med Wochenschr* 1966; 42/43:903-909.
 31. Oelkers W, Berger V, Bolik A, et al. Dihydrodrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: Effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(4):837-842.
 32. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001, 675.
 33. Food and Drug Administration. New Drug Application number 21-098: medical reviews part 2 [online]. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin_medr_P2.pdf [Accesado en 2002 Sep 3].
 34. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62(1):29-38.
 35. Blode H. Pharmacokinetics of drospirenone. *Gynaecology Forum* 2002; 7(1):18-22.
 36. Bergink W, Assendorp R, Kloosterboer

- L, et al. Serum pharmacokinetics of orally administered desogestrel and binding of contraceptive progestogens to sex hormone-binding globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(6 Pt 2):2132-2137.
37. Blode H, Foidart JM, Heithecker R. Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 μ g ethinylestradiol to healthy lactating women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6(3):167-171.
 38. British National Formulary (BNF). BNF No. 43: ethinylestradiol [online]. Disponible en: <http://bnf.vhn.net/bnf/documents/bnf.3418.html> [Accesado en 2002 Oct 1].
 39. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology, 8th edition*. McGraw-Hill, 2001, 682.
 40. Jenapharm. Directions for use: Petibelle® coated tablets [online]. Disponible en: http://www.jenapharm.de/fachkreise/uebersetzungen/englisch/pet_eng.pdf [Accesado en 2002 Feb 8].
 41. Rauscher H. Die Bedeutung des Zevixfactors im Rahmen des Sterilitätsproblems. *Wien Med Wochenschr* 1966; 42/43:903-909.
 42. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(1):25-34.
 43. Apter D, Borsos A, Baumgärtner W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8:37-51.
 44. Hatcher RA, Guillebaud J. The Pill: combined oral contraceptives. En: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al (ed.). *Contraceptive Technology*, 17th ed. New York: Ardent Medicine, 1998: 405-466.
 45. Darney PD. OC practice guidelines: Minimizing side effects. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 (Sup. 1):158-169.
 46. Parra M, Carrasco O. Drospirenona: una nueva progestina. *Rev Iberoam Edu Méd Cont* 2003; 22(1):26-30.
 47. Noboa-Flores EF. Drospirenona: farmacología y aplicaciones clínicas en anticoncepción oral. *Rev Iberoam Edu Méd Cont* 2004; 23(2):65-80.

Anticoncepción hormonal oral

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

13

INTRODUCCIÓN

La introducción de los primeros anticonceptivos combinados orales (ACO) en la década de 1960 brindó a las mujeres la capacidad de mantener relaciones sexuales con poca preocupación por el embarazo y el control sobre su propia fertilidad sin la necesidad de métodos anticonceptivos de barrera, pues por primera vez en la historia humana se disponía de un método de anticoncepción confiable e independiente del coito. Esto tuvo implicaciones sociales, políticas y económicas importantes, que configuraron lo que se denominaría la “revolución sexual” producida por la píldora durante los años sesenta y setenta, caracterizada por cambios profundos en la sexualidad, la planificación familiar y los roles de género.¹

En efecto, con los primeros ACO se consiguió limitar temporalmente la fertilidad femenina con esteroides sexuales, con el propósito de evitar embarazos no deseados. Se lo hizo con el empleo de una combinación de estrógeno y progestina por vía oral, en dosis fijas, durante los días 5 a 24 del ciclo, con lo que se logró interrumpir la ovulación y establecer sangrados por privación de aparición cíclica.² Estos regímenes anticonceptivos orales iniciales se basaron en el uso de dosis altas de estrógeno y progestina, en función de dar lugar a un episodio mensual de sangrado uterino por privación que simulase un periodo menstrual. Con el paso del tiempo, las dosis de esteroides sexuales se han re-

ducido y los regímenes se han modificado para disminuir o eliminar la frecuencia y el volumen de los episodios programados de sangrado. Por otro lado, se han desarrollado nuevos estrógenos y progestinas que han permitido mantener un efecto anticonceptivo altamente eficaz y proporcionar nuevos beneficios no anticonceptivos. Las expectativas de las usuarias se han llenado a través del uso de dosis bajas, seguridad anticonceptiva, tasas muy bajas de fracaso, control del ciclo, buena tolerancia, sin impacto sobre las funciones metabólicas, buen cumplimiento y control del peso,³ que han sido cubiertas con la reducción de las dosis de etinilestradiol (EE) y progestinas y la introducción de nuevos estrógenos y progestinas, regímenes de uso, vías de administración y aplicaciones terapéuticas.⁴ Sin embargo, a pesar de la introducción de regímenes de anticoncepción no orales y no diarios, caracterizados por una mayor efectividad en la prevención del embarazo, en razón de su uso más fácil al no requerir de un cumplimiento diario, la vía oral continúa siendo una de las opciones más populares entre las mujeres que buscan beneficios adicionales para su salud, al ser práctica, barata, de fácil control y autónoma.

En este capítulo se realiza una revisión del estado actual de la anticoncepción oral, particularmente en cuanto a los componentes, regímenes, tolerabilidad y efectos no anticonceptivos que han evolucionado a lo largo de las últimas seis décadas, así como algunas de las innovaciones futuras que ofrecerían una anticoncepción segura,

efectiva, confiable y accesible, cuya importancia no puede ser soslayada, pues si bien más de 100 millones de mujeres en todo el mundo usan anticonceptivos orales, los embarazos no planificados siguen prevaleciendo en todas las naciones y entre todos los grupos socioeconómicos, con considerables consecuencias sanitarias, económicas y sociales,⁵ que han hecho que el control del crecimiento poblacional se configure como uno de los mayores desafíos a los que se enfrenta la humanidad.⁶

CLASIFICACIÓN

Los anticonceptivos orales pueden ser de dos tipos: combinados o con progestina sola. Los ACO resultan fundamentalmente de la combinación de EE o valerato de estradiol (VE₂) y una progestina, en tanto los anticonceptivos con progestina sola contienen una hormona de tipo progestacional sin estrógeno. En la tabla 1 se presentan los principales productos farmacéuticos anticonceptivos orales, desde una perspectiva de recopilación histórica y actual. Las dosis de EE están expresadas en mcg y de VE₂ y hemihidrato de estradiol (HE₂) en mg. Las dosis de progestinas están indicadas en mg. En la columna *Presentación (esquema)* se anota el número total de píldoras que contiene cada producto por blíster o paquete; *a* = días con toma de píldoras activas; *f* = días libres (*free*), sin toma de píldoras; *p* = días con toma de píldoras con placebo; para los productos fásicos se incluye además entre paréntesis el número de días de cada una de las fases con píldoras activas, para el efecto se consideran como fases únicamente los días en que se toman píldoras con principio activo, no se consideran fases los días de toma de píldoras con placebo ni los días sin toma de píldoras; se recomienda conside-

rar cada fase en la columna *Presentación (esquema)* junto con las correspondientes composiciones y dosis anotadas en las columnas *E* y *P*. En la columna *Laboratorio* = Laboratorio responsable.

Los ACO se pueden clasificar de tres maneras: por las dosis de estrógeno, por la generación del estrógeno y la progestina y por los esquemas de dosificación, como es el caso de los productos fásicos. Según las dosis, se pueden encontrar productos con dosis altas, que contienen 50 mcg o más de EE por píldora/día, ideales para mujeres que concomitantemente están usando fármacos inductores de enzimas metabólicas hepáticas, aunque actualmente estas dosis altas están cada vez menos disponibles; dosis bajas, es decir 30-35 mcg de EE por píldora/día, constituyen la gran mayoría de ACO actuales; y dosis ultra bajas, con menos de 30 mcg de EE por píldora/día. De acuerdo con la generación, los ACO pueden ser clasificados en tres grupos: a) primera generación, que contenían 50 mcg o más de EE por píldora/día; su estrógeno original fue el mestranol, profármaco del EE, en combinación con progestinas como linestrenol y etinodiol, pero también se ha utilizado el EE directamente; muchos de ellos ya no están disponibles en el mercado; b) segunda generación, los más utilizados, que incluyen aquellos que contienen 30-35 mcg de EE por píldora/día en combinación con noretisterona, acetato de noretisterona y levonorgestrel (con leves efectos androgénicos), y con ciproterona o clormadinona (progestinas con efectos antiandrogénicos); c) tercera generación, que contienen 15, 20 o 30 mcg de EE por píldora/día, en combinación con progestinas como desogestrel, gestodeno y norgestimato, que exhiben menores efectos androgénicos que las progestinas de segunda generación; y, d) cuarta

Tabla 1. Recopilación histórica y actual de los principales preparados farmacéuticos para anticoncepción oral (Enrique Noboa Flores, 2021) (ver detalles en el texto).

Tipos	Nivel de dosis	Productos	E	mcg	P	mg	Presentación (esquema)	Laboratorio
ACO	Dosis altas (EE 50 mcg)	Lindiol®	EE	50	LNT	2.5	21 (21a/7f)	MSD
		Neogynon®	EE	50	LNG	0.25	21 (21a/7f)	BPh
		Neogynon CD®	EE	50	LNG	0.25	28 (21a/7p)	BPh
		Noral®	EE	50	LNG	0.25	21 (21a/7f)	PFZ
		Noral-28®	EE	50	LNG	0.25	28 (21a/7p)	PFZ
	Dosis bajas (EE 35-30 mcg)	Diane-35®	EE	35	ACP	2	21 (21a/7f)	BPh
		Belara®	EE	30	ACM	2	21 (21a/7f)	GRU
		Gynera®	EE	30	GSD	0.075	21 (21a/7f)	BPh
		Gynera CD®	EE	30	GSD	0.075	28 (21a/7p)	BPh
		Marvelon®	EE	30	DSG	0.15	21 (21a/7f)	MSD
		Microgynon®	EE	30	LNG	0.15	21 (21a/7f)	BPh
		Microgynon CD®	EE	30	LNG	0.15	28 (21a/7p)	BPh
		Minulet®	EE	30	GSD	0.075	21 (21a/7f)	PFZ
		Nordette®	EE	30	LNG	0.15	21 (21a/7f)	PFZ
		Yasmin®	EE	30	DRSP	3	21 (21a/7f)	BPh
		Zoely®	HE ₂ (mg)	1.5	NMG	2.5	28 (24a/4p)	MSD
		Dosis ultra bajas (EE < 30 mcg)	Belarina®	EE	20	ACM	2	28 (24a/4p)
	Femiane®		EE	20	GSD	0.075	21 (21a/7f)	BPh
	Harmonet®		EE	20	GSD	0.075	21 (21a/7f)	PFZ
	Mercilon®		EE	20	DSG	0.15	21 (21a/7f)	MSD
	Microgynon Suave®		EE	20	LNG	0.1	21 (21a/7f)	BPh
	Yaz®, Yasminiq®		EE	20	DRSP	3	28 (24a/4p)	BPh
	Minesse®		EE	15	GSD	0.065	21 (21a/7f)	PFZ
	Mirelle®		EE	15	GSD	0.065	21 (21a/7f)	BPh
	Fásicos	Gracial®	EE	40 30	DSG	0.025 0.125	22 (22a/6f: bifásico 7a-15a/6f)	MSD
		Triquilar®	EE	30 40 30	LNG	0.05 0.075 0.125	21 (21a/7f: trifásico 6a-5a-10a/7f)	BPh
		Trinordiol®	EE	30 40 30	LNG	0.05 0.075 0.125	21 (21a/7f: trifásico 6a-5a-10a/7f)	MSD
		Qlaira®	VE ₂ (mg)	3 2 2 1	DNG	0 2 3 0	28 (26a/2p: tetrafásico 2a-5a-17a-2a/2p)	BPh
AOPS	Minipíldoras	Microlut®	-	-	LNG	0.03	35 (35a)	BPh
		Cerazette®	-	-	DSG	0.075	28 (28a)	MSD
		Exluton®	-	-	LNT	0.5	28 (28a)	MSD

ACO = anticonceptivos combinados orales, AOPS = anticonceptivos orales con progestina sola, E = estrógeno, P = progestina, EE = etinilestradiol, HE₂ = hemidrato de estradiol, VE₂ = valerato de estradiol, ACP = acetato de ciproterona, ACM = acetato de clormadinona, DNG = dienogest, DRSP = drospirenona, DSG = desogestrel, GSD = gestodeno, LNG = levonorgestrel, LNT = linestrenol, NMG = nomegestrol, MSD = Merck Sharp & Dohme, BPh = Bayer Pharmaceutical, PFZ = Pfizer, GRU = Grünenthal.

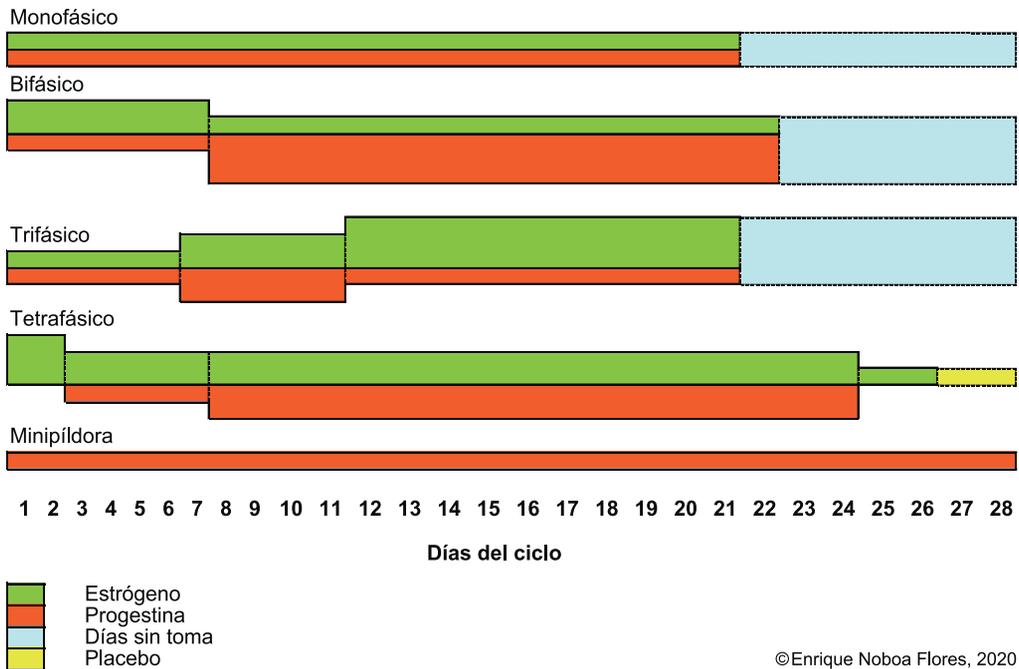


Figura 1. Clasificación de los anticonceptivos orales fásicos según el número de fases utilizadas en sus preparaciones farmacéuticas. Se consideran como fases únicamente los días en que se toman las píldoras con principio activo, no se consideran fases los días de toma de las píldoras con placebo ni los días sin toma de píldoras. Las líneas punteadas verticales separan las respectivas fases.

generación, por las nuevas progestinas que contienen, como drospirenona, dienogest, nesterona y nomegestrol, en razón de sus particulares propiedades y beneficios metabólicos, así como por su tolerancia, en combinación con 20-30 mcg de EE por píldora/día o con dosis variables de 1-3 mg de VE₂ en un esquema tetrafásico o 1.5 mg de HE₂ por píldora/día, junto con dienogest y nomegestrol, respectivamente (tabla 1). Finalmente, según el número de fases que contienen, los ACO pueden ser monofásicos, en cuyo caso contienen una dosis fija de estrógeno y progestina en cada tableta a lo largo del curso de 21 días de píldoras; o pueden ser preparaciones fásicas, en las que las tabletas por fases tienen dos (bifásicas), tres (trifásicas) o cuatro (tetrafásicas) dosis diferentes de estrógeno y progestina a

lo largo de los días de toma, con el propósito de imitar el ciclo menstrual natural (tabla 1, figura 1).⁷

Los primeros anticonceptivos orales comercializados fueron monofásicos, pues el tipo y la dosis de los ingredientes contenidos en cada píldora activa fueron los mismos. Luego se introdujo un preparado bifásico, cuyo contenido hormonal varió durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento con píldoras activas. Estas píldoras bifásicas iniciales no demostraron una ventaja sobre las monofásicas, por lo que nunca tuvieron mucho uso. Las píldoras trifásicas se introdujeron posteriormente, caracterizadas por contener tres dosis diferentes de estrógeno y/o progestina a lo largo del ciclo. Estas preparaciones alcanzaron gran popularidad; sin embargo, una revi-

sión Cochrane de 18 estudios de 2006 no identificó diferencias en la efectividad entre las preparaciones monofásicas y trifásicas. Aunque varios de estos ensayos controlados aleatorios sugirieron menos manchado, sangrado por privación o amenorrea con las preparaciones trifásicas, las tasas de discontinuación no fueron significativamente diferentes entre ellas.⁸

Las primeras píldoras comercializadas contenían 21 días de píldoras activas seguidas de 7 días sin píldoras. Este esquema permitió a las usuarias tener un sangrado por privación e imitar los ciclos menstruales naturales. El ciclo tradicional de 28 días producido por las píldoras anticonceptivas no se diseñó por una necesidad médica, sino que fue una respuesta a las prácticas culturales y sociales de la década de 1950.⁸ De hecho, la semana libre de hormonas a menudo se asocia con un aumento de los síntomas adversos en algunas usuarias, como dolor pélvico, cefalea, sensibilidad e hinchazón mamarias, que requieren en ocasiones el uso de analgésicos.⁹ La semana libre de hormonas en cada ciclo también puede aumentar la tasa de fracaso de un anticonceptivo oral, pues la sensibilidad hipofisaria a la hormona estimulante de folículos (FSH) retorna rápidamente después del cese de los anticonceptivos orales, como en los anticonceptivos orales con dosis cíclicas.^{10,11} Un pequeño estudio piloto sobre farmacocinética y farmacodinámica en mujeres con peso normal (IMC < 25 kg/m²) versus mujeres obesas (IMC > 30 kg/m²) a las que se les administró la combinación de levonorgestrel 100 mcg con EE 20 µg durante dos ciclos, encontró que ambos grupos mostraron activación hipotalámica-pituitaria al final del intervalo libre de hormonas de 7 días.¹² Este estudio constituye una adecuada respuesta a la preocupa-

ción de que las mujeres con un IMC alto puedan tener un mayor riesgo de falla con los ACO más nuevos de baja dosis; sin embargo, no se debe perder de vista que estas pacientes también tienen el riesgo de presentar comorbilidades médicas que podrían explicar ciertas diferencias en la farmacocinética de los ACO. De cualquier forma, esto obliga a insistir en la necesidad de un cumplimiento satisfactorio en la toma de los ACO, en función de reiniciar oportunamente dicha toma luego del intervalo libre de hormonas de 7 días.

Los regímenes de ciclo extendido han demostrado una mayor eficacia anticonceptiva que los regímenes de 21 días. En un ciclo extendido, las píldoras activas se toman durante 24 días, seguidas de 4 días de placebo. Este régimen tiene un índice de Pearl más bajo en comparación con las preparaciones de hormonas similares de 21 días y tiene las ventajas de mejorar la dismenorrea, el síndrome premenstrual, el trastorno disfórico premenstrual, la anemia por menorragia, entre otras; así como ofrece los beneficios adicionales de disminución del sangrado, seguridad y tolerabilidad similares a los regímenes de 21 días.¹³ En este sentido, los anticonceptivos orales monofásicos han evolucionado desde los esquemas 21/7, que se caracterizan por la toma de 21 píldoras activas, una cada día, seguidas por 7 días sin toma de píldora o, en su defecto, con toma de 7 píldoras con placebo (preparaciones conocidas como CD, con un total de 28 píldoras), hacia los esquemas 24/4, cuyo fundamento radica en la toma de 24 píldoras con principio activo (una cada día) seguidas por 4 píldoras con placebo (figura 2). Los productos Yaz® y Yasminiq® (Bayer Pharmaceutical), Belaria® (Grünenthal) y Zoely® (MSD) contienen este esquema 24/4, que dejan pocos días sin toma de hor-

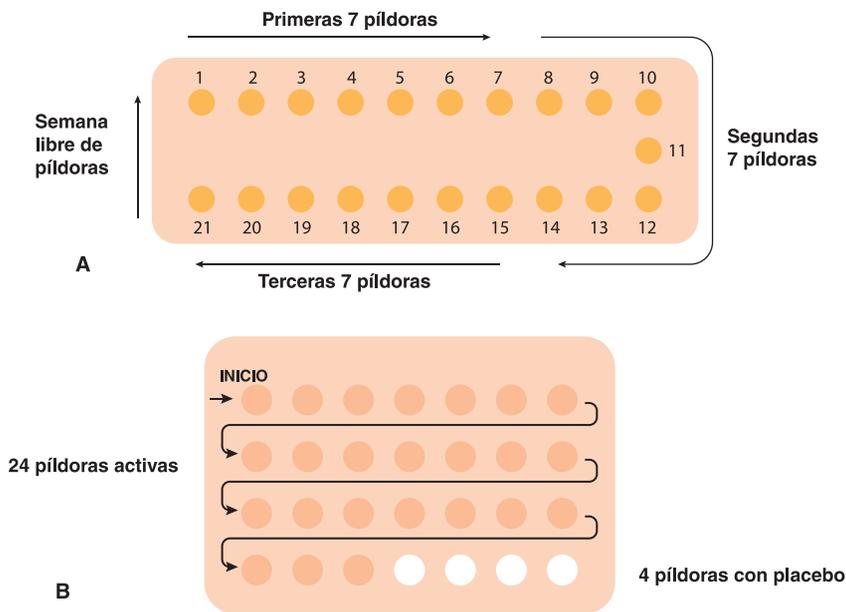


Figura 2. Esquemas 21/7 (A) y 24/4 (B).

mona, lo que permite que las usuarias se mantengan más tiempo con niveles hormonales adecuados, reduciendo el impacto de la privación hormonal, una de las causas para la aparición de los síntomas del síndrome premenstrual. Yaz® y Yasminiq® han demostrado su eficacia en el manejo de los síntomas premenstruales a través de varios estudios.¹⁴⁻¹⁶

Los esquemas 21/7 y 24/4 imitan los ciclos naturales al provocar un sangrado mensual regular por privación causado por el intervalo libre de hormonas que se repite cíclicamente; por lo que dicho sangrado puede ser evitado por la omisión de este intervalo libre de hormonas. Bajo este criterio, los esquemas de ciclo largo con administración continua de ACO por 3 o 6 meses, seguida por un intervalo libre de hormona de 7 días, pueden reducir la frecuencia de las menstruaciones y las molestias dependientes del ciclo.^{9,17} Este tipo de esquema ha mostrado una adecuada eficacia

anticonceptiva, pero su real atractivo radica en que la postergación del sangrado por privación puede también reducir o prevenir trastornos asociados a las menstruaciones como hipermenorrea y dismenorrea, así como ofrece efectos benéficos en pacientes con diátesis hemorrágica,¹⁸⁻²⁰ endometriosis,^{21,22} leiomioma uterino^{23,24} y síndrome de ovario poliquístico.²⁵ El uso continuo de ACO previene las fluctuaciones cíclicas de los niveles séricos de EE y progesterona y, de esta manera, las variaciones cíclicas de los parámetros metabólicos plasmáticos. Aunque los esquemas de ciclo largo están inicialmente asociados a una elevada tasa de sangrado irregular, el número total de días de sangrado que requiere de protección con toallas sanitarias es menor que con el uso de ACO con esquemas convencionales. Sin embargo, este nuevo esquema se ha popularizado para posponer la menstruación o para reducir la frecuencia de sangrado regular. Estos regímenes de

ciclo continuo también pueden ser implementados mediante la toma de una píldora monofásica durante 84 días, seguida de un intervalo libre de hormonas de 7 días, lo que permite a las usuarias evitar tener un período menstrual, un mejor cumplimiento, el mantenimiento de las actividades de rutina y menos tiempo de trabajo, así como la reducción de gastos por el uso de productos de higiene femenina.²⁶ El uso continuo de la progestina contenida en el anticonceptivo oral produce un endometrio atrófico y delgado. Por otro lado, varios síntomas relacionados con la menstruación mejoran con las píldoras de ciclo continuo, que incluyen menorragia, endometriosis, dismenorrea y trastorno disfórico premenstrual.⁹ Por su parte, los anticonceptivos orales con solo progestina o minipíldoras suelen ser

administrados en forma continua, sin pausas (figura 1), mediante el empleo de progestinas en las dosis más bajas posibles y sin estrógeno.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los ACO actúan a través de los siguientes mecanismos: a) supresión de la ovulación al reducir la maduración y el crecimiento folicular ovárico, como consecuencia de la interrupción en la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), FSH y hormona luteinizante (LH), y del bloqueo del *feed-back* positivo mediado por estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisario, con lo que se previene el pico de LH; b) reducción de la penetrabilidad espermática en el moco cervical, al volverlo más viscoso, ad-

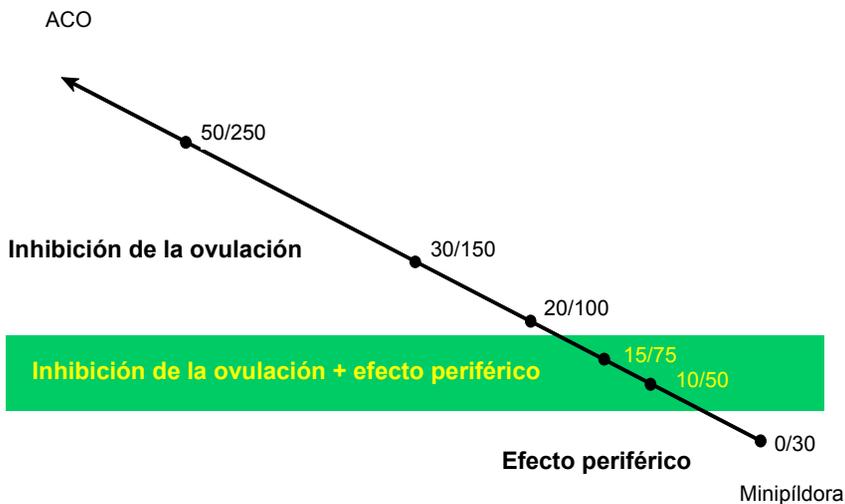


Figura 3. Relación dosis/efectos de los anticonceptivos combinados orales y los anticonceptivos orales con progestina sola o minipíldoras. Se anotan las dosis de EE sobre las de la progestina (por ejemplo, 20/100).

herente y hostil por efecto de la progestina; c) disminución de la motilidad tubárica; y d) alteración del endometrio y reducción de la posibilidad de implantación.²⁷ De lo anotado se puede deducir que existen efectos centrales y periféricos, cuya predominancia de unos u otros depende de las dosis de las hormonas utilizadas. A mayores dosis predominan los efectos centrales de inhibición de la ovulación, en tanto a menores dosis sobresalen los efectos periféricos descritos. Los anticonceptivos con solo progestina o minipíldoras ejercen efectos sobre todo periféricos, los que se juntan con la supresión de la ovulación provocada por la succión de la lactancia que reduce la producción de GnRH, FSH y LH, ocasionando anovulación y amenorrea (figura 3).²⁸

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Tradicionalmente, las usuarias han sido instruidas para iniciar los anticonceptivos orales con las subsecuentes menstruaciones. Sin embargo, existen formas alternativas para ello. El prospecto de los anticonceptivos orales describe varios métodos para comenzar una nueva píldora. Las opciones incluyen comenzar en el día 1 (primer día de sangrado), el día 4 o el día 7 del ciclo menstrual; empezar el primer domingo después del día 1; y comenzar rápidamente, es decir, iniciar el mismo día de la prescripción. Existe cierta evidencia de que retrasar el inicio de la píldora hasta los días 4 y 7 del ciclo puede aumentar el riesgo de desarrollo de un folículo dominante; sin embargo, no se ha relacionado con una ovulación real.²⁹ Otra opción es comenzar un domingo, lo que puede ayudar a las usuarias a recordar mejor cuándo deben comenzar a tomar la píldora; además, algunas mujeres prefieren este método como un medio para evitar la

presencia de menstruación en los fines de semana. El inicio rápido o el inicio en el mismo día de la prescripción es otro método que se considera que aumenta el cumplimiento en el uso de la píldora.³⁰ Las usuarias a las que se les pide que aplacen el inicio de la píldora hasta la siguiente menstruación pueden olvidar las instrucciones recibidas sobre cómo usar correctamente el anticonceptivo oral.³¹ Hasta el 25% de usuarias que reciben instrucciones para retrasar el inicio de la píldora, nunca comienzan a tomarla.³² Para el efecto, es indispensable realizar una prueba de embarazo en orina; sin embargo, siempre persiste la preocupación de que un embarazo precoz no pueda ser descartado, en cuyo caso se debe evaluar el real riesgo de teratogenicidad por exposición a los ACO.³³⁻³⁵

De manera general, los ACO deben ser iniciados según las pautas anotadas en la tabla 2. Se recomienda tomar una píldora cada día, procurando hacerlo a la misma hora del día y evitando retrasos de más de 3 horas. Para el caso de los esquemas 21/7, se toma una píldora cada día por 21 días, dejando los siguientes 7 días sin toma o en el caso de los esquemas CD (constituidos por 21 píldoras con principio activo y 7 píldoras con placebo) se continúa 7 días con la toma de las píldoras con placebo. Los 7 días sin toma o con toma de las píldoras con placebo permitirán la aparición de la menstruación por privación hormonal. Al cabo de los 7 días libres de hormona, se deberá iniciar un nuevo paquete. En los esquemas 24/4 ocurre algo similar, con la diferencia de que se trata de 24 días con toma de píldoras con principio activo, seguidos por 4 días con toma de píldoras con placebo. Para los ACO fásicos se recomienda revisar la información de cada producto, pues los días de toma de píldoras activas pueden ser

Tabla 2. Consideraciones para el inicio de los anticonceptivos orales.

Situación	Día de inicio	Precauciones extras
Con menstruaciones	Día 1 o 2 del ciclo Más allá del día 2 del ciclo	Ninguna 7 días (preservativo)
Otro momento en el ciclo	Cualquier día, siempre que se descarte embarazo temprano	7 días (preservativo)
Posparto - Lactancia - No lactancia	Minipíldora. No se recomienda ACO Día 21 o esperar por el siguiente ciclo	Ninguna
Después de terminación de embarazo o aborto	El mismo día o al siguiente	Ninguna
Cambio desde otro ACO	<i>Switch</i> inmediato, omitir descanso de 7 días	Ninguna
Cambio desde minipíldora	<i>Switch</i> inmediato	Ninguna
Cambio desde inyectable o implante	Iniciar ACO mientras exista aún cobertura de método anterior o en cualquier momento siempre que se excluya embarazo	Ninguna
Después de anticoncepción de emergencia	Día 1 o 2 de la menstruación (flujo verdadero, no solo <i>spotting</i>)	Ninguna

variables. En contraste, los anticonceptivos orales con progestina sola o minipíldoras se deben tomar diariamente, una píldora por día, sin pausas.

Es necesario haber tomado al menos siete píldoras consecutivas para asegurar una adecuada inhibición de la ovulación. La actividad folicular puede reiniciarse hacia el final del descanso de siete días, por lo que es imprescindible evitar el alargamiento de la semana libre de toma más allá de siete días. Si se produce un olvido de una o más píldoras en los primeros siete días de toma, los ovarios no habrán tenido el efecto de siete píldoras consecutivas para asegurar la supresión de la ovulación, después de la semana libre de toma inmediata anterior. Si fuese necesario se podría optar por anticoncepción de emergencia y otras medidas (métodos de barrera) hasta que siete píldoras más hayan sido tomadas sin descanso. Si las píldoras olvidadas provienen del segundo grupo de siete días del paquete, los ovarios habrán tenido el efecto de al menos siete píldoras para asegurar la supresión de

la ovulación. En este sentido, podría no necesitarse anticoncepción de emergencia ni otras medidas, a menos que más de siete píldoras hayan sido olvidadas. Finalmente, si las píldoras olvidadas pertenecen al tercer grupo de siete días de toma, la medida a tomar será iniciar el siguiente paquete de píldoras sin la semana libre de toma. Esto permitirá asegurar la toma de píldoras por al menos siete días consecutivos antes de permitir siete días libres de toma. En la práctica es más conveniente finalizar el segundo paquete antes de tener un intervalo libre de píldoras.

En casos de olvidos de la toma de una o más píldoras más de 12 horas tarde, en los primeros siete días del paquete se recomienda considerar el uso de anticoncepción de emergencia y precauciones adicionales por siete días; en los segundos siete días del paquete, no son necesarias otras acciones a ser tomadas mientras no haya más de siete píldoras perdidas; en los terceros siete días del paquete, se puede considerar la administración de anticoncepción de emergencia

y precauciones adicionales por siete días, si se ha iniciado ya la semana libre de píldoras, o de otra manera, se puede omitir la semana libre de píldoras y continuar como de costumbre. Un esquema simplificado de estas recomendaciones podría resumirse de la siguiente manera: si se lleva más de 12 horas de retraso con una o más píldoras, se debería tomar la píldora del día tan pronto como se lo recuerde y continuar el paquete de píldoras. Podría ser necesario valorar si se necesita administrar anticoncepción de emergencia y utilizar precauciones adicionales, como el preservativo, durante los siguientes siete días. Si restan menos de siete píldoras en el paquete, se sugiere continuar directamente con el siguiente paquete, sin hacer una pausa.³⁶

Si no existen contraindicaciones, se podría continuar el uso de ACO hasta la llegada de la menopausia, debiendo discutirse permanentemente sobre sus riesgos y beneficios. Es importante tomar en cuenta que, en presencia de ciclos regulares y niveles normales de estrógenos, la menopausia podría enmascarse. Debe considerarse la edad de 50 años como edad límite para el uso de ACO, debiendo optarse por otros

métodos de ser necesarios hasta que haya evidencia de suspensión definitiva de las ovulaciones. Al continuar la toma de un ACO se pueden enmascarar también los marcadores sanguíneos de la menopausia (estradiol y FSH), efecto que desaparecerá después de 6 semanas. Si un ACO es suspendido antes de los 50 años, después de dos años de amenorrea se podría asumir que se ha producido ya la pérdida de la fertilidad, en cuyo caso podría suspenderse el anticonceptivo. Si el anticonceptivo se suspende después de los 50 años, será necesario solamente un año de amenorrea como criterio.

EFFECTOS CLÍNICOS

La anticoncepción oral ha demostrado caracterizarse por alta eficacia, reversibilidad, no dependencia del coito, reducción del flujo sanguíneo menstrual, menos dismenorrea, menstruaciones predecibles, disminución de los síntomas del síndrome premenstrual, reducción del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, disminución de la tasa de embarazo ectópico por la supresión de la ovulación, reducción de la

Tabla 3. Factores de riesgo para enfermedad venosa y uso de anticonceptivos combinados orales.

Factores de riesgo mayores para EV	Factores de riesgo menores para EV
<p>No se deberían usar ACO</p>	<p>Los ACO deberían usarse con cautela si es que están presentes múltiples factores de riesgo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de TEV • Historia familiar de TEV en parientes en primer grado < 45 años • Cirugía mayor con inmovilización prolongada • Inmovilidad a largo plazo • Drepanocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mayor sin inmovilización prolongada • IMC > 30

EV = enfermedad venosa; ACO = anticonceptivos combinados orales; TEV = tromboembolismo venoso; IMC = índice de masa corporal.

Tabla 4. Factores de riesgo para enfermedad arterial y uso de anticonceptivos combinados orales.

Factores de riesgo mayores para EA	Factores de riesgo menores para EA
<i>No se deberían usar ACO</i>	<i>Los ACO deberían usarse con cautela si es que están presentes múltiples factores de riesgo</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Fumadoras ≥ 35 años • Hipertensión (PA > 140/90) • Enfermedad circulatoria pasada o actual • Historia familiar de enfermedad arterial en parientes en primer grado < 45 años • Enfermedad valvular cardíaca • Historia de accidente cerebrovascular isquémico • Enfermedad vascular • Hiperlipidemia • Migraña con aura 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 40 años • Fumadora ≤ 35 años • Obesidad (IMC ≥ 30) • Historia de accidente cerebrovascular hemorrágico • Diabetes insulino dependiente • Migraña sin aura

EA = enfermedad arterial; ACO = anticonceptivos combinados orales; PA = presión arterial; IMC = índice de masa corporal.

enfermedad mamaria benigna, disminución del cáncer ovárico y endometrial y reducción de los quistes ováricos funcionales. Estos efectos clínicos configuran lo que se conoce como beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos orales que han abierto nuevas perspectivas terapéuticas para el uso de la anticoncepción oral. Sin embargo, se debe también comentar que luego de la introducción de los primeros anovulatorios orales para uso anticonceptivo, Norlutin® y Enovid® (10 mg de noretinodrel y 0.15 mg de mestranol) de Searle, en Estados Unidos (EE. UU.) en 1960, y Anovlar® (4 mg de noretisterona y 0.05 mg de etinilestradiol) de Schering AG, en Europa en 1961, el *Royal College of General Practitioners* (RCGP), durante los últimos años de la década de 1960, inició un estudio sobre la incidencia y el tipo de enfermedades vasculares en usuarias de la píldora, demostrando la asociación entre el uso de la píldora y el tromboembolismo venoso (TEV). Este estudio se realizó con dosis más altas de estrógeno y progestina que las utilizadas actualmente;

pues, recién en 1974 estuvieron disponibles píldoras con 30-35 mcg de EE, dosis bajas que serían desarrolladas como una consecuencia de los resultados de dicho estudio, cuyos efectos adversos podrían haber estado relacionados con las dosis altas de estrógeno utilizadas. Estos hechos marcaron una tendencia que ha sido una constante en las últimas décadas, relacionada con la reducción paulatina de las dosis de estrógeno y progestina, por lo que los resultados de estudios realizados con píldoras de dosis altas deberían ser interpretados sobre esta base, no siempre extrapolables a los anticonceptivos de dosis bajas disponibles actualmente.³⁷ Esto determinó que el uso de esteroides sexuales para fines anticonceptivos también se haya relacionado con efectos clínicos no beneficiosos, como los efectos cardiovasculares, lo que obliga a la búsqueda de las usuarias adecuadas para su prescripción, que de manera general deberían ser mujeres sanas y sin factores de riesgo cardiovascular (tablas 3 y 4), en función de reducir el riesgo de TEV, infarto de

miocardio, accidente cerebrovascular e hipertensión arterial. Se ha estudiado también el riesgo incrementado de cáncer de mama y cérvix, así como de adenoma o carcinoma hepático, colestasis y cálculos biliares, durante el uso de anticonceptivos orales, cuyos detalles se revisan más ampliamente en otros capítulos.

En cuanto al uso de ACO en presencia de comorbilidades médicas, a pesar de su inmensa popularidad, sus riesgos incluyen náuseas, sensibilidad mamaria y, como se mencionó en párrafos anteriores, un aumento relativo hacia un estado de hipercoagulabilidad, lo que conlleva un riesgo raro de accidentes vasculares que incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).³⁸ No se recomienda la administración de ACO en mujeres que tienen una contraindicación para el uso de estrógenos y progestinas, como mujeres con cáncer de mama o endometrio, o en aquellas que pueden tener un riesgo mayor de una complicación por un estado de hipercoagulabilidad, como en las mujeres mayores de 35 años que fuman o tienen diabetes.³⁹ En la tabla 5 se describe el riesgo de TVP entre mujeres no fumadoras para varias condiciones, destacando que los anticonceptivos de uso común

tienen un perfil de efectos secundarios relativamente más bajo que el embarazo.⁴⁰

La toma de decisiones para iniciar o continuar un método anticonceptivo, sobre la base de la individualización de los riesgos y beneficios de una usuaria, debe partir de los criterios de elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que proporcionan pautas basadas en la evidencia más actual.⁴¹ Estos riesgos y beneficios deben considerarse frente a los efectos secundarios de los métodos anticonceptivos alternativos y los riesgos de un embarazo no deseado cuando no se utiliza ningún método anticonceptivo. Para el efecto, la OMS desarrolló un sistema de categorías estandarizado, mediante el cual el uso de métodos anticonceptivos se clasifica según las condiciones médicas subyacentes de la mujer (tabla 6). Por su parte, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU. también han publicado recomendaciones basadas en gran medida en los criterios de elegibilidad médica de la OMS de 2008.⁴² Debido al estado de hipercoagulabilidad relativa inducido por los estrógenos, podría existir un mayor riesgo de coagulación en pacientes con comorbilidades médicas. Por otro lado, como consecuencia del metabolismo he-

Tabla 5. Riesgo de trombosis venosa profunda durante el uso de anticonceptivos orales o el embarazo.

Población	Riesgo de TVP (por 10.000)
Mujeres no embarazadas que no usan hormonas	1
Usuaris de anticonceptivos orales con 20-35 mcg de EE	3-4
Usuaris de parches anticonceptivos	3-6
Mujeres con mutación del Factor V de Leiden que no usan hormonas	6.5
Mujeres embarazadas	7

TVP = trombosis venosa profunda; EE = etinilestradiol.

Tabla 6. Categorías según los criterios de elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5ta edición, 2015).

Categoría	Descripción de la condición médica
1	Una condición para la que no hay restricción para el uso del método anticonceptivo
2	Una condición en la que las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados
3	Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas de usar el método
4	Una condición que representa un riesgo de salud inaceptable si se usa el método anticonceptivo

pático de los estrógenos administrados por vía oral, también hay preocupación por las pacientes con función hepática alterada. Es oportuno destacar que la administración de estrógenos por otras vías no orales no se asocia con un perfil más favorable en el metabolismo de los lípidos y no muestra efectos reducidos sobre las proteínas hepáticas.⁴³ En consecuencia, en la tabla 7 se detallan las condiciones médicas de categoría 4 o 3, en las que el uso de ACO con estrógenos usualmente no es aconsejable, según lo determinan la OMS y los CDC.

Sobre el uso de ACO en el posparto, se debe considerar que el riesgo de TEV aumenta después del parto debido a un aumento en los factores de coagulación y fibrinógeno, junto con una disminución en los anticoagulantes endógenos;⁴⁴ por lo que el riesgo de TEV en mujeres posparto es 22 veces mayor que en otras mujeres con edad reproductiva similar y retorna a los valores iniciales a los 42 días después del parto.⁴⁵ Pueden sumarse otros factores de riesgo concomitantes, como la obesidad y el parto por cesárea. Por otra parte, las mujeres que tienen menos de 21 días después del parto no deben usar ACO (categoría 4); en las mujeres con 21 a 42 días después del parto con otros factores de riesgo, los riesgos a me-

nudo superan los beneficios, por lo que los ACO no deben utilizarse en general (categoría 3); las mujeres que se encuentran en 21 a 42 días después del parto sin otros factores de riesgo pueden usar ACO (categoría 2); en tanto, no hay restricciones en el uso de ACO después de 42 días después del parto (categoría 1). La lactancia materna sigue siendo de categoría 3 a menos de un mes después del parto, debido a las preocupaciones en cuanto a los efectos de los ACO sobre la lactancia materna.

La efectividad de los ACO en mujeres obesas debe ser evaluada. La obesidad está asociada con anovulación, subfertilidad y síndrome de ovario poliquístico, y el metabolismo de los esteroides puede ser diferente en las mujeres obesas, lo que da como resultado concentraciones farmacológicas más bajas y una mayor probabilidad de ovulación. Para esta evaluación, los datos más sólidos y recientes provienen de los estudios *International Active Surveillance of Women Taking Oral Contraceptives* (INAS-OC) y *European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives* (EURAS-OC), que realizaron un seguimiento de más de 100.000 mujeres cada 6 meses por más de 5 años, quienes estuvieron tomando anticonceptivos orales desde 2000 hasta 2008.^{46,47} El estudio EURAS-OC no encontró ningún

Tabla 7. Clasificación de seguridad OMS/CDC para los anticonceptivos combinados orales.

Condición médica	Categoría OMS/CDC: uso de ACO
Advertencias basadas principalmente en un estado de hipercoagulabilidad	
Historia de TVP/EP	4
TVP/EP aguda	4
TVP/EP en terapia anticoagulante establecida	4
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4
LES con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos	4
Fumadora ≥ 15 cigarrillos por día y edad ≥ 35 años	4
Hipertensión: PSS ≥ 160 mmHg o PSD ≥ 100 mmHg	4
Enfermedad vascular	4
Enfermedad cardíaca isquémica actual o anterior	4
Accidente cerebrovascular actual o anterior	4
Enfermedad cardíaca valvular complicada (incluyendo hipertensión pulmonar, riesgo de fibrilación auricular e historia de endocarditis bacteriana subaguda)	4
Cardiomiopatía periparto < 6 meses	4
Función cardíaca dañada moderada o severamente (clase III o IV <i>New York Heart Association</i>)	4
Migraña con aura a cualquier edad	4
Migraña sin aura a una edad de 35 años o más	4
Diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía	4
Diabetes de más de 20 años de duración o con enfermedad vascular	4
Trasplante de órgano sólido complicado (fracaso del injerto, rechazo, vasculopatía por aloinjerto cardíaco)	4
Múltiples factores de riesgo para enfermedad arterial cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, diabetes, hipertensión)	3/4
Lactancia materna menos de un mes posparto	3
Posparto menos de 21 días	4
Posparto 21-42 días	3
Fumadora < 15 cigarrillos por día y ≥ 35 años	3
Hipertensión adecuadamente controlada	3
Hipertensión: PSS 140-159 mmHg o PSD 90-99 mmHg	3
Cardiomiopatía periparto ≥ 6 meses	3
Advertencias basadas en el metabolismo de los estrógenos orales por vía hepática o intestinal	
Hepatitis viral aguda	4
Cirrosis hepática severa descompensada	4
Adenoma o adenocarcinoma hepatocelular	4
Terapia con rifampicina o rifabutina	3
Terapia con lamotrigina	3
Terapia anticonvulsiva	3
Inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir	3
Cirugía bariátrica con procedimientos malabsortivos	3
Advertencias basadas en la potenciación de los estrógenos sobre tumores sensibles a los estrógenos	
Cáncer de mama actual	4
Historia de cáncer de mama sin evidencia de enfermedad por 5 años	3

OMS = Organización Mundial de la Salud; CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*; ACO = anticonceptivos combinados orales; TVP = trombosis venosa profunda; EP = embolia pulmonar; LES = lupus eritematoso sistémico; PSS = presión sanguínea sistólica; PSD = presión sanguínea diastólica.

efecto del índice de masa corporal (IMC) y el peso sobre la eficacia anticonceptiva general. Hubo poca variación en la falla anticonceptiva, estratificada por el IMC y el tipo de progestina para desogestrel, dienogest, drospirenona y levonorgestrel. La única excepción fue una asociación significativa de la falla anticonceptiva en el grupo con ACO que contiene acetato de clormadinona, que es altamente lipófilo, entre las mujeres con un IMC alto (≥ 30 kg/m²; $p=0.028$). El IMC promedio de las mujeres reclutadas en el estudio EURAS-OC fue de 22.1 ± 4.1 kg/m² en comparación con 26.3 ± 7.3 kg/m² en el brazo estadounidense del estudio INAS-OC. Es importante destacar que la cohorte de EE. UU. del estudio INAS-OC incluyó un mayor porcentaje de mujeres con obesidad II y III de la clasificación de la OMS (IMC 35 kg/m² o más).⁴⁶ El estudio INAS-OC, por su parte, consistió en un seguimiento de una cohorte de usuarias de anticonceptivos orales en los EE. UU. (73.629 mujeres/años) cada 6 meses durante 5 años para estimar la eficacia del uso típico de las píldoras anticonceptivas orales, con respecto al IMC, el régimen de dosificación (21 versus 24 días) y la progestina utilizada (drospirenona versus otras progestinas). La tasa general de fracaso anticonceptivo para la cohorte de EE. UU. en este estudio se reflejó en un índice de Pearl de 2.2 (IC 95%, 2.1-2.3), con el 86% de los fallos de anticonceptivos orales asociados a olvidos en la toma de las píldoras. El régimen de 24 días que contiene drospirenona, una progestina con una vida media más larga mostró tasas de fracaso más bajas, después de ajustar los datos por edad, IMC, nivel de educación, paridad y consumo de tabaco. Al parecer el intervalo de cuatro días de

placebo y la vida media larga de 30 horas de la drospirenona serían más adecuados para casos de píldoras olvidadas, que el intervalo de placebo de 7 días. Las mujeres con obesidad mórbida (IMC ≥ 35 kg/m²) tuvieron un aumento significativo en las tasas de falla, independientemente del producto, con un índice de riesgo de 1.5 (IC 95%, 1.3-1.8; ajustado por edad, paridad y nivel educativo). Estos resultados permiten concluir que en las mujeres obesas, las concentraciones más bajas de fármacos, debido a un mayor volumen de distribución, pueden hacer que incluso un régimen de 24 días sea inadecuado para un uso imperfecto de los anticonceptivos orales.⁴⁷ Las cohortes de estos estudios INAS-OC y EURAS-OC no tuvieron poder estadístico para examinar los puntos finales opuestos específicos de la anovulación asociada a la obesidad versus el metabolismo farmacológico en mujeres obesas versus delgadas, pero sí muestran que estos factores opuestos determinan un aumento de las fallas anticonceptivas entre las mujeres con un IMC ≥ 35 en la cohorte INAS-OC.

Finalmente, un aspecto muy importante del uso de anticonceptivos orales es el impacto que estos pueden tener sobre la densidad mineral ósea. Los ACO son muy populares entre adolescentes y mujeres jóvenes, quienes pueden no haber alcanzado su pico de masa ósea. Las dosis de menos de 30 mcg de EE podrían ocasionar una disminución de la masa ósea en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos orales de dosis bajas.^{48,49} Este riesgo potencial de disminución de la masa ósea puede no aumentar el riesgo de una fractura y debe ser considerado en el contexto de los riesgos asociados con un embarazo no deseado.

Los datos sobre los efectos de los estrógenos exógenos de los anticonceptivos orales en la masa ósea no han sido concluyentes.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Para el análisis de las interacciones farmacológicas es importante, en primer lugar, revisar las características de la administración de fármacos por vía oral. De manera general, la absorción de los fármacos por esta vía depende de la preparación farmacéutica que, a su vez, determina los grados de disgregación y disolución. Dicha absorción puede tener lugar en el estómago y sobre todo en el duodeno, principalmente por difusión, o en el caso de ciertas sustancias pueden ser necesarios el transporte activo y la filtración a través de poros intercelulares. La vía oral es barata, cómoda y unipersonal, adecuada para el uso a largo plazo de ciertos fármacos; sin embargo, la contraparte es que esta vía requiere de voluntad y capacidad de deglución, y no es la mejor opción en casos de irritación de la mucosa o cuando la paciente no dispone de un buen nivel de conciencia, se haya sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos y/o diarrea que reducen su efectividad o contraindican su uso.⁵⁰ Por otro lado, la concentración activa de un fármaco disminuye como consecuencia de su metabolismo y eliminación. Muchos fármacos se transforman en metabolitos que pueden ser activos o inactivos. La velocidad de este metabolismo, los metabolitos producidos, así como su concentración, dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada sujeto y de la influencia que pueden ejercer factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos. Un punto crítico en la vía oral es, entonces, el efecto de primer

paso hepático, del cual depende la biodisponibilidad de un fármaco, es decir la cantidad de fármaco disponible en el sitio en el que debería actuar. Para propósitos del uso de anticonceptivos por vía oral, las preparaciones disponen de diferentes curvas de biodisponibilidad al ser metabolizadas en mayor o menor medida por el hígado, lo que influiría en sus efectos farmacológicos y en su seguridad. La principal vía de excreción de los fármacos es la renal, que adquiere enorme importancia cuando los fármacos se eliminan exclusiva o preferentemente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. La excreción biliar sigue en importancia a la renal; en esta es fundamental tomar en cuenta la posibilidad de que los fármacos -como es el caso del estradiol- experimenten circulación enterohepática, lo que significa que los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden ser reabsorbidos en forma pasiva en el intestino a favor de un gradiente de concentración, o ciertos metabolitos pueden contribuir a la reabsorción de un fármaco mediante la acción de la flora intestinal, pues ciertas bacterias poseen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. En este sentido, la circulación enterohepática así establecida permite que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal sea reabsorbido, retrasando la caída de sus concentraciones plasmáticas y alargando la duración de los efectos buscados.

Las interacciones entre los ACO y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales, por

ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, posiblemente también, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). La circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de estrógeno plasmático (por ejemplo, penicilinas, tetraciclinas). Por otro lado, los ACO pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos; así, es posible que se observen alteraciones de las concentraciones plasmáticas y tisulares de estos agentes (por ejemplo, ciclosporina).

En este sentido, se pueden describir dos principales vías por las que la ingestión concomitante de otros fármacos puede reducir la eficacia de los ACO. La primera tiene que ver con la inducción de enzimas hepáticas, lo que conduce a un incremento en el metabolismo y eliminación del estrógeno y la progestina.⁵¹ Esta interacción tiene mucha relación sobre todo con anticonvulsivos,⁵² antibióticos antituberculosos como rifampicina,⁵³ y griseofulvina. Así, los antiepilépticos que han sido identificados como inductores del metabolismo de los componentes estrogénicos y progestagénicos de los ACO son carbamazepina, felbamato, oxcarbazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona y topiramato.^{54,55} En mujeres que toman estos anticonvulsivos, la eficacia del ACO puede reducirse, aunque la magnitud de la interacción puede variar según el tipo y la dosis del anticonvulsivo utilizado. Por ejemplo, topiramato no afecta los niveles séricos de noretisterona ni EE a dosis de 100 mg por día, tiene un pequeño efecto o ninguno a dosis de 200 mg por día y disminuye consistentemente la noretisterona plasmática a dosis más altas.^{56,57} Lamotri-

na, por su parte, a una dosis de 300 mg por día ha mostrado ocasionar únicamente una modesta reducción de un 19% en los niveles de levonorgestrel.⁵⁸ En comparación, la reducción de los niveles de EE y progestina con carbamazepina a una dosis de 600 mg por día es del orden del 50%.⁵⁹ Gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, valproato, vigabatrina y zonisamida no han sido reportadas para interactuar con los ACO. Las benzodiacepinas y etosuximida son consideradas también como no interactuantes con los ACO. De esta forma, los fármacos anticonvulsivos que no interactúan con los ACO son el tratamiento de elección para mujeres con epilepsia, en quienes se ha considerado el uso de anticoncepción hormonal. Si los ACO se usan concomitantemente con anticonvulsivos que inducen su metabolismo, la dosis de EE debería ser incrementada desde 20 y 35 mcg a 50 mcg, lo cual se complica por la no disponibilidad actual de ACO con 50 mcg de EE. Podría ser deseable el uso simultáneo de métodos de barrera o espermicidas para incrementar el nivel de protección anticonceptiva. En contraste, también se debe considerar la posibilidad de que los ACO afecten las concentraciones plasmáticas de los fármacos anticonvulsivos. Así, la administración de ACO produce disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina en alrededor de 50%,⁶⁰ lo que puede conducir a una pérdida del control de crisis convulsivas en algunas mujeres.⁶¹ Por el contrario, cuando el ACO es suspendido, se puede observar un incremento de rebote en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, pudiendo llegar a niveles tóxicos; situación que sigue un patrón cíclico, con marcada disminución en los niveles plasmáticos de lamotrigina durante los 21 días de toma de píldoras y un incremento en las concentraciones de la-

motrigina durante la semana libre de toma. Una interacción cíclica similar ha sido observada durante los 21 días de toma de ACO con valproato, que experimenta disminuciones de sus concentraciones séricas.⁶² La segunda vía se relaciona con los efectos sobre la circulación enterohepática, pues el EE es sujeto de un extenso metabolismo de primer paso hepático, cuyos metabolitos glucurónidos producidos a ese nivel, una vez que reingresan a la luz del intestino delgado, se ven enfrentados a la flora intestinal capaz de remover los grupos glucurónidos y restaurar el EE para reabsorción, con lo que ayuda a mantener sus niveles plasmáticos. Ciertos antibióticos de amplio espectro pueden alterar la flora intestinal y reducir la reabsorción del EE restaurado, reduciendo sus niveles plasmáticos y pudiendo eventualmente afectar la efectividad del ACO.⁶³ Este efecto solamente aplica para cursos cortos de terapia antibiótica o para cambios en la terapia antibiótica a largo plazo, ya que al cabo de dos semanas es previsible el desarrollo de resistencia bacteriana. Los metabolitos de algunas progestinas que son reabsorbidos desde el intestino son biológicamente inactivos y, de esta manera, los antibióticos de amplio espectro no tienen efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos con progestina sola o minipíldoras.

CONCLUSIONES

Los anticonceptivos administrados por vía oral constituyen un método de anticoncepción confiable e independiente del coito. La introducción de los primeros anticonceptivos orales marcó el inicio de un proceso intenso de desarrollo de nuevos métodos de anticoncepción hormonal en general y de administración oral en particular. La vía oral ha sido complementada por reducción

de la dosis de EE y progestinas, introducción de nuevos estrógenos y progestinas, estructuración de innovadores regímenes de dosificación e identificación de nuevas aplicaciones terapéuticas, junto al beneficio anticonceptivo, lo que ha permitido que esta vía sea práctica, barata, de fácil control y afín al cumplimiento del principio de autonomía por parte de las usuarias. La evaluación de los distintos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticonceptivos administrados por vía oral, así como sus preparaciones, dosis y esquemas utilizados, además de sus ventajas y desventajas, ofrecerá la posibilidad de utilizar esta vía bajo un concepto de uso racional, por parte de las pacientes y de los proveedores de salud, y de un adecuado cumplimiento, en función de obtener altos niveles de eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diczfalusy E. Anticoncepción y sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2003; 22(1):3-9.
2. Ufer J. Trastornos durante la madurez sexual y su tratamiento. *Hormonoterapia en Gineco-Obstetricia: Fundamentos y Práctica, 4ta edición*. Madrid: Alhambra, 1976: 114-187.
3. Short M. ¿Qué esperan las mujeres de un anticonceptivo? *Foro de Ginecología* 2002; 5(4):3-5.
4. Thorneycroft IA. The evolution of OCs. *Contemporary OB/GYN (Supplement)* 2001; Agosto:4.
5. Speidel JJ, Grossman RA. Family planning and access to safe and legal abortion are vital to safeguard the environment. *Contraception* 2007; 76(6):415-417.
6. Hardee K. Population, gender, and climate change. *BMJ* 2009; 339:4703.

7. Webberley H, Mann M. Oral contraception. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13:21-29.
8. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: Systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006; 21(3):573-578.
9. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95(2):261-266.
10. Hemrika DJ, Slaats EH, Kennedy JC, et al. Pulsatile luteinizing hormone secretion during the first and the fourth cycle on two different oral contraceptives containing gestodene. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1993; 129(3):229-236.
11. Dericks-Tan JS, Koch P, Taubert HD. Synthesis and release of gonadotropins: Effect of an oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 1983; 62(6):687-690.
12. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception* 2009; 80(2):119-127.
13. Nelson AL. Extended-cycle oral contraception: A new option for routine use. *Treat Endocrinol* 2005; 4(3):139-145.
14. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421.
15. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106:492-501.
16. Motivala A, Pitt B. Drospirenone for oral contraception and hormone replacement therapy. Are its cardiovascular risks and benefits the same as other progestogens? *Drugs* 2007; 67(5):647-655.
17. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinylestradiol: Phase 3 study results. *Contraception* 2006; 74(6):439-445.
18. Rizk DEE, Kumar RM. Congenital afibrinogenemia: Treatment of excessive menstrual bleeding with continuous oral contraceptive. *Am J Hematol* 1996; 52:237-238.
19. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: Influence of menstruation, contraceptive hormone, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998; 77:13-19.
20. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:787-792.
21. Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, et al. Contraceptive and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49:47-55.
22. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:52-61.
23. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70:432-439.
24. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85:631-635.
25. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, et al. Controversies in endocrinology: A modern medical quandary: Poly-

- cystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927-1933.
26. Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC. The trimonthly combination oral contraceptive regimen: Is it cost effective? *Contraception* 1999; 60(5):263-267.
 27. Ufer J. *Hormontherapie in der Frauenheilkunde*. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1976.
 28. Guillebaud J. *Contraception, Your Questions Answered, 2nd edn*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
 29. Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC, et al. Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):177-182.
 30. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, et al. Quick start: Novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002; 66(3):141-145.
 31. Lara-Torre E. 'Quick Start', an innovative approach to the combination oral contraceptive pill in adolescents. Is it time to make the switch? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(1):65-67.
 32. Oakley D, Sereika S, Bogue EL. Oral contraceptive pill uses after an initial visit to a family planning clinic. *Fam Plann Perspect* 1991; 23(4):150-154.
 33. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, et al. Oral contraceptives and estrogen combinations (excluding progestogens) during the first trimester –clearly increased the risk of overall birth defects. *Teratology* 1998; 58(2):29-36.
 34. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):141-149.
 35. Lammer EJ, Cordero JF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986; 255(22):3128-3132.
 36. Webberley H, Mann M. Oral contraception. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13:21-29.
 37. Raeburn JN, Wilkinson C, Manassiev N. Contraception. En: Manassiev N, Whitehead MI. *Female Reproductive Health*. London: The Parthenon Publishing Group, 2004: 35-74.
 38. ACOG. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Practice Bulletin* 2006; Washington, DC, USA, 73.
 39. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinylestradiol. *Contraception* 2006; 73:223-228.
 40. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(20):1527-1535.
 41. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, 2015.
 42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. MMWR Recomm. Rep. 59(RR-4), 1-86 (2010).
 43. Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell DR Jr. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(7):868-877.
 44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 60(26), 878-883 (2011).
 45. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk

- of venous thromboembolism during the postpartum period: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3):691-703.
46. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1):33-40.
 47. Dinger JC, Cronin M, Mohner S, et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3): 263.e1-e9.
 48. Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception* 2010; 81(1):35-40.
 49. Karck U, Breckwolfdt M. Low-dose oral contraception and bone density. *Ther Umsch* 2001; 58(9):547-551.
 50. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics. En: Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition*. New York: McGraw-Hill, 1996: 3-27.
 51. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32:554-563.
 52. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(3):246-255.
 53. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352:2211-2221.
 54. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: Interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2:473-481.
 55. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16:263-272.
 56. Doose DR, Wang SS, Padmanabham M, et al. The effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethisterone and ethinyl estradiol in healthy obese and non-obese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44:540-549.
 57. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethisterone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:317-323.
 58. Sidhu J, Bulsara S, Job S, Philipson R. A bidirectional pharmacokinetic interaction study of lamotrigine and the combined oral contraceptive pill in healthy subjects. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 7):330-337.
 59. Crawford P, Chadwick DJ, Maryin C, et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:892-896.
 60. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61:570-571.
 61. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47:151-154.
 62. Herzog AG, Farina EL, Blum AS. Serum valproate levels with oral contraceptive use. *Epilepsia* 2005; 46:970-971.
 63. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999; 59:71-78.

Anticoncepción hormonal parenteral

Alejandro Morales del Olmo, Ricardo Muñoz Soto, Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

14

INTRODUCCIÓN

Incrementar el acceso a la anticoncepción y garantizar la demanda mediante el otorgamiento de métodos anticonceptivos eficaces, son aspectos esenciales para lograr la cobertura universal a los servicios de salud reproductiva, como se solicita en la Agenda 2030 para Desarrollo Sostenible. Esta Agenda 2030 reafirma los compromisos adquiridos en el Programa de Acción de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo (CIPD), adoptado por 179 gobiernos en El Cairo, Egipto en 1994. El Programa de Acción de la CIPD reconoció el derecho básico de todas las parejas e individuos a decidir libre y responsablemente sobre el número, espaciamiento y el momento para tener sus hijos, así como lograr la información correcta y el derecho para alcanzar el más alto nivel de salud sexual y reproductiva. Si bien se han logrado muchos progresos en la ampliación del acceso a la anticoncepción desde 1994, persisten desafíos importantes, ya que actualmente viven en el mundo aproximadamente 1.9 billones de mujeres en edad reproductiva (15-49 años), de las que 1.1 billones tienen una necesidad insatisfecha de planificación familiar, existiendo 842 millones de usuarias de métodos anticonceptivos modernos y 80 millones de usuarias con métodos anticonceptivos tradicionales.¹

De acuerdo con los reportes recientes de la Organización de las Naciones Unidas

(ONU), actualmente la esterilización femenina es el método anticonceptivo más utilizado en todo el mundo, con 219 millones de mujeres usuarias (23.7%); le siguen otros tres métodos: el condón masculino, con 189 millones (21%) de usuarios; el DIU con 159 millones (17%) y la píldora con 151 millones (16%); y con menos de 100 millones de usuarios están los hormonales inyectables con 74 millones (8%) y los implantes subdérmicos con 23 millones (2%) de usuarias.¹ Gran parte de las 17 metas del desarrollo sostenible y 169 objetivos de la Agenda 2030 están relacionados con el empoderamiento de las mujeres y las niñas, la igualdad de género y la salud.¹ Si bien la planificación familiar es importante para alcanzar la mayoría de los objetivos, en el Objetivo 3 se incluyen referencias específicas a la planificación familiar sobre la garantía de una buena salud y bienestar para todos y en el Objetivo 5 sobre la promoción de la igualdad de género y el empoderamiento de las mujeres y las niñas.

Este mundo globalizado necesita de métodos anticonceptivos versátiles, que ofrezcan a las mujeres una fácil aplicación, alta eficacia y mínimos efectos colaterales. Con estas ventajas, la adherencia y continuidad del uso del método se incrementan en forma directa. Otros factores que aumentan la aceptabilidad son la accesibilidad, confidencialidad, conveniencia de uso, beneficios adicionales y reversibilidad. Los métodos anticonceptivos hormonales se pueden administrar por vía oral y parente-

ral. Estos últimos incluyen los inyectables (intramuscular y subcutáneo), parches y geles transdérmicos, anillos vaginales, implantes subdérmicos y sistemas intrauterinos con liberación hormonal. Una de las ventajas más importantes del uso de la anticoncepción hormonal parenteral, es evitar el metabolismo hepático con la posible reducción en la incidencia de efectos colaterales y posibles riesgos mayores.^{2,3} Los métodos hormonales con progestina sola son de alta eficacia y una muy buena opción para mujeres que no pueden usar anticonceptivos que contengan estrógenos. En este capítulo se revisarán cada uno de ellos, a excepción de los sistemas intrauterinos liberadores de progesterona, los cuales serán analizados en el capítulo correspondiente. El desarrollo de nuevos métodos hormonales parenterales se enfoca en esquemas de larga acción, con baja dosis de estrógenos combinados con progestina, con progestina sola y sus vías alternativas de administración, como se muestra en la tabla 1.

ANTICONCEPCIÓN INYECTABLE

En la actualidad existe la necesidad de ofertar métodos anticonceptivos de larga acción, administración mensual, bimensual o trimestral, que faciliten la aplicación, continuidad y alta satisfacción. Están disponibles anticonceptivos inyectables con progestina sola e inyectables combinados con estrógeno y progestina, también denominados de segunda generación. Los métodos inyectables con progestina sola ofrecen varias ventajas, además de su alta eficacia; sin embargo, pueden dar origen a irregularidades del ciclo menstrual.^{4,5} Por otro lado, su acción de larga duración puede ser una desventaja en aquellas mujeres que presentan efectos colaterales, ya que el método

Tabla 1. Métodos anticonceptivos hormonales de administración parenteral.

Métodos anticonceptivos hormonales parenterales
Inyectables <ul style="list-style-type: none"> • Intramuscular • Subcutáneo
Implantes subdérmicos
Sistemas intrauterinos liberadores de progestina
Sistemas transdérmicos <ul style="list-style-type: none"> • Parches • Geles • Cremas • Espray
Anillos vaginales

es irreversible de forma temporal, es decir, mientras dura la actividad de una dosis. Así, con el uso de medroxiprogesterona de depósito, el retorno de la función ovárica ocurre de 9 a 10 meses después de la última inyección; es decir, mucho más tiempo del que se requiere para que regrese la fertilidad luego del uso de anticonceptivos orales combinados.^{5,6}

Anticonceptivos inyectables combinados mensuales

Los anticonceptivos inyectables combinados con estrógeno y progestina de aplicación mensual fueron introducidos desde los años 1960 con la finalidad de tratar las irregularidades menstruales ocasionadas por los anticonceptivos inyectables con progestina sola. Se utilizan en varios países de América Latina, África y Asia, y son la primera opción anticonceptiva para muchas mujeres adolescentes y adultas.⁶ En los últimos 25 años, se han desarrollado dos nuevos preparados combinados para administración mensual, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS): enantato de noretisterona (EN-NET) 50 mg

Tabla 2. Anticonceptivos inyectables combinados mensuales.

Anticonceptivos inyectables combinados mensuales	
Componentes	Nombres comerciales
Enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg	Mesigyna® (Bayer Pharmaceutical) Dahlia® (Carnot) Meslart® (Bruluart)
Acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg	Cyclofemina® (AF)
Acetofénido de dihidroxiprogesterona (acetofénido de algestona o alfasona) 150 mg + enantato de estradiol 10 mg	Patector® (Carnot)
Acetofénido de dihidroxiprogesterona 150 mg + benzoato de estradiol 10 mg	Perluta®/Topasel® (Boehringer Ingelheim)
Acetofénido de dihidroxiprogesterona 75 mg + enantato de estradiol 5 mg	Patector NF® (Carnot)
Caproato de dihidroxiprogesterona 250 mg + valerato de estradiol 5 mg	Gravidinona® (Bayer Pharmaceutical)

Nota: No todos los preparados mencionados se encuentran disponibles en todos los países.

con valerato de estradiol (VAL-E₂) 5 mg en 1 ml de solución oleosa (Mesigyna®, Bayer Pharmaceutical) y acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) 25 mg con cipionato de estradiol (CIP-E₂) 5 mg en 0.5 ml de solución acuosa microcristalina (Lunelle®, Upjohn, USA; Cyclofemina®, AF, México), cuya característica más importante es permitir un episodio de sangrado único, definido y predecible cada mes, además de una eficacia extremadamente alta. Hasta la fecha se encuentran disponibles varios preparados anticonceptivos inyectables combinados para aplicación mensual (tabla 2).⁷

La progestina en estos preparados proporciona eficacia anticonceptiva mediante la supresión de la ovulación y modificaciones en el moco cervical, mientras que el estrógeno mejora el patrón de sangrado menstrual. La proporción de la progestina con respecto al estrógeno induce la inhibición de la ovulación.⁸ Los cambios sobre el endometrio son similares a los ocasionados

por los anticonceptivos orales combinados. El esquema de administración de los inyectables mensuales puede resultar más conveniente para muchas mujeres, si se compara con el esquema diario de la anticoncepción oral. Debido a que la administración de inyectables combinados requiere de una mayor frecuencia que los inyectables de progestina sola, el esquema mensual permite un rápido retorno a la fertilidad, sin efecto sobre la duración del uso o el peso corporal.^{9,10} De igual forma que con los preparados de progestinas solas, los inyectables mensuales proporcionan un alto grado de confidencialidad. Las indicaciones de uso, contraindicaciones y precauciones son similares para ambos compuestos y, a su vez, a las de los anticonceptivos orales combinados.¹¹ Además de proporcionar protección contra el embarazo, están asociados a efectos favorables adicionales, como la reducción de la frecuencia de mastopatía benigna, quistes ováricos y cáncer de endometrio y ovario.

Los componentes estrogénicos de ambos preparados son ésteres de un estrógeno natural y sus niveles plasmáticos alcanzan concentraciones en rangos normales, como en el ciclo menstrual. Las progestinas utilizadas en los dos preparados anticonceptivos de baja dosis, enantato de noretisterona y acetato de medroxiprogesterona, son derivados de la 19-nortestosterona y de la 17 α -hidroxiprogesterona, respectivamente. Ambas cuentan con diferencias específicas en sus efectos farmacológicos, pero tienen acciones propias de las progestinas en la mujer, como el efecto antigonadotrópico, transformación secretora del endometrio y espesamiento y disminución de la cantidad del moco cervical.

Todos los anticonceptivos inyectables dan lugar a cambios en el patrón de sangrado menstrual, que pueden variar desde el manchado o sangrado por privación estrogénica hasta la amenorrea. Estos cambios ocurren principalmente durante los primeros meses de uso en el caso de los inyectables mensuales, de tal forma que una adecuada evaluación de las eventuales alteraciones menstruales deberá realizarse después de 3 o 4 meses de uso. Con la combinación de EN-NET y VAL-E₂ se ha observado una frecuencia de sangrados irregulares menor al 8% y de amenorrea menor al 3% de los casos; en tanto, con la combinación de AMPD y CIP-E₂ se ha registrado una discreta mayor tendencia hacia la amenorrea con su uso prolongado. Después de la primera administración de cualquiera de estos inyectables, ocurre un sangrado por privación estrogénica entre 15 y 20 días después de la aplicación; no obstante, las siguientes aplicaciones deberán realizarse 30 días después de la anterior, con una ventana de +/- 3 días, independientemente de la presencia de sangrado; de tal forma

que, con la continuación del tratamiento, los episodios de sangrado ocurren de forma cíclica, cada 30 días. En algunas mujeres puede no presentarse el sangrado por privación dentro de los 30 días posteriores a la inyección, en cuyo caso debe descartarse la presencia de un embarazo mediante una prueba adecuada; no obstante, si el inyectable se ha aplicado en los lapsos correctos, es poco probable que la mujer esté embarazada.

De acuerdo con la última edición de los Criterios Médicos de Elegibilidad (CME) para el Uso de Anticonceptivos, publicada por la OMS en 2015,^{12,13} las recomendaciones para el uso de la anticoncepción hormonal combinada (AHC) oral, inyectable, parche y anillo vaginal, incluyen a todas las mujeres desde la menarca hasta los 40 años (categoría 1); mujeres mayores de 40 años en general pueden usar AHC (categoría 2); mujeres que están amamantando con menos de 6 semanas posparto no deben usar este método (categoría 4); mujeres que están amamantando con más de 6 semanas a menos de 6 meses posparto (principalmente con lactancia materna), en general, no deben usar AHC (categoría 3); y mujeres que están amamantando con más de 6 meses posparto, en general, pueden usar este método (categoría 2).

Las recomendaciones para el uso de AHC en mujeres posparto se resumen así:^{12,14} a) mujeres con < 21 días posparto con o sin otros factores de riesgo para tromboembolismo venoso (TEV), en general, no deben usar AHC (categoría 3 y 4, respectivamente); b) mujeres con \geq 21 días a 42 días posparto sin otros factores de riesgo de TEV, en general, pueden usar AHC (categoría 2), mientras que en este mismo rubro, pero con factores de riesgo para TEV, en general, no deben usar AHC (categoría 3). Las reco-

recomendaciones para el uso de AHC en mujeres con trastornos venosos superficiales se resumen así:¹² a) mujeres con várices pueden usar AHC sin restricciones (categoría 1) y mujeres con trombosis venosa superficial, en general, pueden usar este método (categoría 2); b) mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, en general, pueden usar AHC (categoría 2). En cuanto a las mujeres con infección por VIH y aquellas que usan terapia antirretroviral (TAR), pueden usar AHC independientemente del estadio clínico de la enfermedad: 1-4 de la OMS (categorías 1 y 2 de los CME).¹²

La eficacia de los anticonceptivos combinados inyectables puede verse afectada y disminuida en caso de un intervalo prolongado entre las inyecciones o si la mujer recibe medicación concomitante. Las tasas de continuidad con el uso de preparados inyectables combinados varían de acuerdo con los diferentes estudios reportados. El estudio introductorio con la combinación AMPD 25 mg + CIP-E₂ 5 mg realizado en México y en el que participaron 3.457 usuarias con más de 20 mil ciclos evaluados,¹⁵ demostró una tasa de continuidad promedio de 26.1% (36.6% en población rural y 26.7% en población urbana); el 15% de las discontinuaciones se relacionó con el inyectable. Otro estudio reciente reportó una tasa de continuidad de 56.7% con la combinación EN-NET 50 mg + VAL-E₂ 5 mg;¹⁶ cuya razón más importante para su aceptación es la confiabilidad, en tanto su discontinuación se relaciona más frecuentemente con el deseo de embarazo. En efecto, las tasas de continuación son significativamente más altas al compararse con las de los inyectables de progestinas solas debido, seguramente, a los mejores patrones de sangrado menstrual.¹⁷

El retorno de la fertilidad ocurre rápidamente, en un periodo no mayor a 90 días, luego de discontinuar el uso de inyectables mensuales. No se han observado efectos inhibitorios a largo plazo sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en mujeres que usaron EN-NET + VAL-E₂ por un tiempo de 2-3 años. Al suspender el preparado, el 19% de las mujeres presentó ovulación en el primer ciclo postratamiento y 67% en el segundo ciclo postratamiento.¹¹ Un estudio reciente realizado con usuarias y no usuarias de 20 a 45 años, con EN-NET 50 mg + VAL-E₂ 5 mg y AMPD 25 mg + CIP-E₂, no mostró diferencias en la densidad mineral ósea en el antebrazo, en relación con los controles pareados de acuerdo con la edad e índice de masa corporal. Las interacciones entre los anticonceptivos inyectables combinados y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado interacciones para los anticonceptivos orales combinados, que pueden ser relevantes para los anticonceptivos inyectables combinados. Se conoce bien que los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos, ocasionando alteraciones de sus concentraciones plasmáticas y tisulares, como en el caso de la ciclosporina.¹¹

Anticonceptivos inyectables con progestina sola

Diversos programas gubernamentales de planificación familiar en todo el mundo han demostrado que los inyectables con progestina sola sintética representan una opción efectiva y aceptable para el control de la fertilidad.^{3,18} Esta vía parenteral proporciona alta eficacia anticonceptiva en diferentes rangos de tiempo, debido a la acción farmacológica a largo plazo propia de algunas progestinas sintéticas. Las presentaciones

Tabla 3. Anticonceptivos inyectables con progestina sola.

Anticonceptivos inyectables con progestina sola				
Componente	Presentación	Vía	Aplicación	Nombre comercial
Acetato de medroxiprogesterona depot (AMPD-IM) 150 mg/ml	Ampolla 0.5 ml	Intramuscular	Trimestral	Depo Provera® (Pfizer, México, USA)
Acetato de medroxiprogesterona-subQ (AMPD-SC) 104 mg/0.65 ml	Suspensión inyectable 0.65 ml	Subcutánea	Trimestral	Sayana® Press (Pfizer, México)
Enantato de noretisterona (EN-NET) 200 mg/ml	Ampolla 1 ml	Intramuscular	Bimensual	Noristerat® (Bayer Pharma, Alemania)

disponibles actualmente en el mercado pueden proporcionar anticoncepción con muy baja posibilidad de falla durante dos o tres meses continuos (tabla 3); se administran fácilmente y ayudan al contacto periódico de la usuaria con su médico o servicio de salud. Sin embargo, las irregularidades en el patrón de sangrado endometrial son la mayor causa de discontinuación con este tipo de inyectables.

Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD-IM). La medroxiprogesterona es una progestina sintética derivada de la 17 α -hidroxiprogesterona. El acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) es una de las progestinas más estudiadas como anticonceptivo;¹⁹ también ha sido utilizada en la prevención del aborto, el manejo de la endometriosis, pubertad precoz y acromegalia, y como terapia coadyuvante en algunos tumores mamarios, renales o endometriales que dependen de hormonas. El AMPD ha estado en el mercado desde mediados de los años 60's y estuvo aprobado para su uso como anticonceptivo hasta 1992, cuando fue retirado después de nueve años de investigaciones sobre los riesgos probables de generar cáncer de mama, endometrio, ovario y cérvix. Su aprobación en los Estados Unidos (EE. UU.) es reciente

(1992), aunque ha estado disponible en varios países desde mediados de la década de 1960. Un gran aporte al conocimiento sobre la seguridad, eficacia y aceptabilidad del AMPD como anticonceptivo proviene de México, Indonesia y Tailandia; diversos estudios demuestran que 150 mg de AMPD administrados cada tres meses proporcionan gran eficacia anticonceptiva,²⁰ de tal forma que la tasa de embarazos debidos a falla del método es menor a uno por 100 años-mujer después de doce meses de uso.

El AMPD induce la inhibición de la ovulación, mediante la supresión de los niveles plasmáticos de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), al eliminar el pico de esta última, y posee también efectos sobre el endometrio, trompas uterinas y moco cervical.^{3,21} El AMPD está disponible como microcristales suspendidos en una solución acuosa y su dosis con fines anticonceptivos es de 150 mg por vía intramuscular (glútea o deltoidea) cada 3 meses. La eficacia anticonceptiva se mantiene hasta por 14 semanas. Durante su uso, el AMPD disminuye ligeramente la densidad mineral ósea, de forma temporal y reversible; de acuerdo con estudios observacionales, la OMS ha llegado a la conclusión de que esta disminución de la densidad mineral ósea no limita la edad ni

los plazos en el uso del AMPD.^{6,12,22} Debido a su baja solubilidad en agua, la inyección intramuscular de AMPD determina un período prolongado de liberación de acetato de medroxiprogesterona (AMP) en el sitio de depósito. La duración del efecto progestacional depende en forma importante de la dosis y el tamaño de los microcristales. Se han reportado tasas de continuidad de 26-53% a un año;²³ en México se han documentado tasas de continuidad de hasta 83% en mujeres que recibieron consejería estructurada.²⁴

Acetato de medroxiprogesterona de depósito subcutánea (AMPD-SC). En diciembre de 2004, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) aprobó el preparado de 104 mg de AMP en 0.65 ml de suspensión inyectable para administración subcutánea trimestral (AMPD-SC), envasado en Uniject, un sistema de inyección subcutánea precargada, estéril y no reutilizable (Sayana Press[®]). Los sitios para su administración subcutánea incluyen el abdomen y el muslo anterior; sin embargo, la administración subcutánea en el brazo puede también proporcionar suficiente protección anticonceptiva. La administración subcutánea puede ser menos dolorosa que la intramuscular y ofrece la ventaja de la potencial autoadministración, lo que contribuye a mejorar la continuidad de uso del método.^{6,23}

La absorción del AMP es inmediata después de la inyección de AMPD-SC, obteniendo niveles mayores de 0.2 ng/mL a las 24 horas, un umbral conservador suficiente para la protección anticonceptiva. Los niveles de AMP máximos se observan en aproximadamente 8 días después de la inyección, siendo superiores a

0.2 ng/mL durante 91 días. Su aplicación es cada tres meses, similar al AMPD-IM. Existen dos grandes revisiones, no comparativas, que se realizaron en más de 100 centros de Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia, con un total de casi 2.000 participantes, que demostraron que el uso de AMPD-SC es altamente eficaz, seguro y con buena aceptabilidad para las usuarias. AMPD-IM y AMPD-SC se administran aproximadamente cada 3 meses (13 semanas). La OMS recomienda que las inyecciones repetidas se puedan administrar 2 semanas antes o hasta 2 semanas de retraso para EN-NET y 2 semanas antes o hasta 4 semanas de retraso para AMPD.^{6,23}

El retorno a la fertilidad después de un promedio de inyecciones de AMPD-IM varía entre 9 y 10 meses (es decir, 6 a 7 meses más que la duración esperada del efecto; un estudio informó un rango de 4 a 31 meses). El tiempo desde el cese de la inyección hasta el retorno de la fertilidad no está asociado con el número de años de uso de AMPD. Un estudio reportó una mediana de 30 semanas para volver a la ovulación después de suspender AMPD-SC. No se requiere protección anticonceptiva adicional, aunque este “período de gracia” (para uso tardío) para AMP puede variar según el país.^{6,23} Los nuevos criterios médicos de elegibilidad (CME) incluyeron al AMPD-SC como nuevo método anticonceptivo y las recomendaciones no varían en función de la vía de administración.^{12,13}

Enantato de noretisterona (EN-NET). El enantato de noretisterona (EN-NET), genéricamente conocido como noretisterona, es una progestina derivada de la 19-nortestosterona que ha sido utilizada ampliamente como anticonceptivo de depósito y en la

terapia de reemplazo hormonal durante el climaterio. Se presenta como un preparado de 200 mg en 1 ml de solución oleosa (benzil-benzoato: aceite de castor, 4:6), para aplicación intramuscular mensual (Noristerat®, Bayer Pharma, Alemania). El efecto anticonceptivo se debe a cambios del moco cervical que impiden el paso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina, a la inhibición de la ovulación a las 5-7 semanas que siguen a la inyección debido al elevado nivel plasmático de noretisterona obtenido y a las modificaciones en el endometrio que dificultan la nidación. Se debe recalcar que la protección frente al embarazo comienza el día de la primera inyección.²⁵ Debido a su vida media de eliminación plasmática (alrededor de 2.5 semanas) y al régimen posológico, cabría esperar una ligera acumulación del fármaco tras múltiples administraciones. Después de la segunda administración se alcanza un estado de equilibrio.²⁵

El enantato de noretisterona no debe utilizarse en casos de embarazo, flebitis o enfermedades tromboembólicas, hipertensión arterial, hepatopatías agudas y crónicas severas con y sin ictericia, cáncer de mama o de útero existente o tratado, diabetes severa con alteraciones vasculares, trastornos del metabolismo de los lípidos, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, tumores hepáticos previos o actuales, antecedentes de herpes gravídico, ictericia idiopática del embarazo o prurito severo del embarazo, otosclerosis con deterioro durante el embarazo, doce semanas antes de intervenciones quirúrgicas programadas y en caso de inmovilización, por ejemplo, por accidentes.¹²

A pesar de que pequeñas cantidades de esteroides pueden pasar a la leche materna, el EN-NET carece de efecto inhibitorio sobre los mecanismos de lactación o sobre

los lactantes. Los únicos efectos secundarios relativamente frecuentes son trastornos del ciclo menstrual en forma de manchado, hemorragia por disrupción y amenorrea de corta duración; tales trastornos rara vez constituyen un motivo para suspender el tratamiento.^{25,26} Se han observado casos aislados de cefalea, mareos, estado de ánimo depresivo y náuseas de corta duración como efectos secundarios subjetivos. Rara vez se producen aumentos marcados de peso.^{25,26} Son muy raras las reacciones en el sitio de la inyección o reacciones de hipersensibilidad. Durante el uso del inyectable, puede aparecer un manchado intermenstrual o con la intensidad de la menstruación. Estas alteraciones no deben ser motivo de preocupación para la paciente y no reducen la seguridad anticonceptiva. No suele ser necesario instaurar un tratamiento.²⁵ La primera inyección intramuscular se administra dentro de los 5 primeros días del ciclo. Las inyecciones siguientes se administran con intervalos de 8 semanas. Después de la tercera aplicación, las restantes pueden realizarse cada 12 semanas.²⁵ Tras la suspensión, el retorno a la fertilidad suele reaparecer al cabo de unos 4 a 5 meses después de la última inyección.

Características de los inyectables que contienen progestina sola. Los mecanismos de acción involucrados con el uso de preparados anticonceptivos con progestina sola incluyen el espesamiento del moco cervical, alteraciones en el endometrio y bloqueo del pico de la LH. La eficacia de este grupo de métodos anticonceptivos es ligeramente más elevada comparada con los métodos definitivos como la oclusión tubárica bilateral.^{6,27} De acuerdo con los Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos,¹² las indicaciones

para el uso de preparados inyectables con progestina sola son, entre otras, espaciamiento del periodo intergenésico, anticoncepción prolongada eficaz, mujeres que desean privacidad en su método, mujeres que desean anticoncepción libre de estrógenos, lactancia (categoría 3), epilepsia y anemia de células falciformes. Las contraindicaciones son embarazo, hemorragia uterina sin causa explicable, trastornos severos de la coagulación, enfermedad hepática, enfermedad cardiovascular severa y depresión severa. Los inyectables cuentan con beneficios importantes adicionales a los anticonceptivos, como la protección para la aparición de cáncer de endometrio hasta en 80%,⁶ disminución en el riesgo de presentar anemia al reducir la cantidad de sangrado, disminución de enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, adenomiosis, miomatosis y embarazo ectópico. Por otro lado, los trastornos menstruales son el efecto secundario más frecuente en mujeres usuarias de EN-NET y AMPD, aunque generalmente el sangrado es escaso, se reporta hasta un 25% de discontinuación durante el primer año de uso. En la mayoría de las usuarias el manchado intermenstrual disminuye progresivamente con cada inyección subsiguiente. Otros efectos secundarios son mastalgia, incremento de peso y depresión.

En cuanto a la forma de aplicación, es muy importante que la primera inyección se administre dentro de los primeros 5 días del ciclo menstrual espontáneo, con la finalidad de evitar el surgimiento de un folículo dominante, por vía intramuscular profunda, seguida de un masaje posaplicación. En EE. UU. las tasas de embarazo no deseado con AMPD con uso típico alcanzan el 6% de las mujeres y con uso perfecto el 0.2% dentro del primer año de uso. Las tasas de embarazo con uso típico pueden variar según el

contexto y la población, así varios estudios informan de la eficacia anticonceptiva equivalente entre AMPD-IM y AMPD-SC y tasas de embarazo similares (0.2 por cada 100 mujeres) para AMPD administrado a intervalos de 90 días y EN-NET administrado a intervalos de 60 días.^{6,27} AMPD dispone también de beneficios no anticonceptivos como disminución del flujo menstrual, disminución del dolor secundario a la endometriosis, protección endometrial en el síndrome de ovario poliquístico, disminución del número de crisis de células falciformes y aumento del umbral de convulsiones en mujeres con epilepsia.

Implantes subdérmicos

La observación de que las hormonas esteroides pueden ser liberadas a una tasa constante a través de cauchos de silicona por largos periodos de tiempo, llevó al desarrollo de implantes subdérmicos para anticoncepción en humanos.²⁸ Durante los últimos 25 años se han desarrollado diversos tipos de sistemas de implantes subdérmicos. El primero en ser introducido en el mercado fue el implante subdérmico con levonorgestrel (Norplant[®], Leiras Oy, Finlandia), cuya eficacia y aceptabilidad fue el punto de partida para el desarrollo de otros implantes subdérmicos. Norplant[®] consistía en 6 cápsulas de silastic que contenían levonorgestrel (LNG), cada una medía 3.4 cm de longitud por 2.4 mm de diámetro y contenía 36 mg de cristales de LNG. Producía una protección anticonceptiva hasta por 5 años de uso continuo, con una liberación inicial de progestina de 85 mcg/día los primeros 9 meses, 50 mcg/día hasta por 18 meses y 35 mcg/día durante los siguientes 36-40 meses. En la actualidad ya no se fabrica.²⁸⁻³⁰ El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ovulación; sin embar-

go, se han encontrado patrones que reflejan desarrollo folicular sin ovulación y fases lúteas insuficientes.^{23,29} El LNG también produce cambios en las características del moco cervical, de tal forma que se ve impedida la penetración espermática hacia la cavidad uterina.^{23,29-33} El efecto colateral más importante, y causa más común de discontinuación de los implantes subdérmicos, es la disrupción en el patrón de sangrado endometrial, que ocurre con mayor frecuencia entre los 3 y 10 primeros meses de uso, luego de lo que se esperaría una mejoría del patrón de sangrado. Solamente el 9.1% de las mujeres abandonan el método por esta razón durante el primer año de uso.^{6,23,34}

En el mercado europeo y en algunos países de América ha hecho presencia la segunda generación de implantes subdérmicos con LNG (Jadelle[®], Bayer Pharmaceutical, Alemania, y Sino Implant II[®], Shanghai Dahua Pharmaceutical Co. Ltd.), que consisten en dos implantes que contienen 150 mg de LNG, 75 mg en cada implante, y se insertan con un trocar desechable de un solo uso.^{6,13,32,35} Jadelle[®] y Sino Implant II[®] están etiquetados como eficaces durante 5 y 4 años de uso, respectivamente. La tasa acumulada de embarazo durante los ensayos clínicos de Jadelle[®] fue de 0.3% a los 3 años y 1.1% a los 5 años, comparable a la tasa de 5 años de esterilización femenina (1.3%). La tasa de embarazo durante el primer año de uso de Sino Implant II[®] es de 0.0-0.1% y la tasa acumulada a 4 años es de 0.9-1.06%.²⁷ Los efectos secundarios de Jadelle[®] y de Sino Implant-II[®] no difieren de los otros implantes subdérmicos y los CME los agregan a la guía con las recomendaciones actuales para los implantes de LNG.^{12,13,23,32,35}

Otro sistema disponible en Europa desde 1998 y en el continente americano (Suda-

mérica y México) desde 2003 es el implante subdérmico con 68 mg de etonogestrel (ENG) en una sola varilla de silastic (Implanon[®], Implanon[®] NXT, Nexplanon[®]), cuyo metabolito activo es el desogestrel (DSG), con una tasa de liberación de 40 mcg/día, durante un periodo de uso de 3 años; es radiopaco y se suministra en un aplicador desechable precargado, de un solo uso, que facilita la correcta inserción subdérmica. Su tasa de falla de uso perfecto y típico es de 0.05%. Algunos estudios han reportado modificaciones en los patrones de sangrado, como amenorrea en un 22.4%, manchado en 33.6% y sangrado prolongado en 17.7%. Los patrones de sangrado que se presentan durante los primeros tres meses predicen el comportamiento que tendrán durante el tiempo de uso. Otro estudio sobre irregularidades menstruales en adolescentes con implante de ENG demostró una tasa de interrupción del 22.4%,^{32,35} por lo que se debe informar a las usuarias que el implante continúa siendo altamente eficaz, independientemente de los cambios en el patrón de sangrado, y que deben acudir a la consulta médica si persiste el trastorno menstrual, en función de descartar otras causas. Finalmente, está disponible también el implante de una sola cápsula que contiene nesterona, cuya investigación en un estudio con 300 mujeres latinoamericanas ha demostrado una adecuada eficacia.³⁶

La efectividad de los implantes subdérmicos no se ve afectada en pacientes con sobrepeso y obesidad, aunque se ha reportado que en los años posteriores de su uso pueden tener una menor eficacia, pues las concentraciones séricas de las progestinas utilizadas están inversamente relacionadas con el peso corporal y disminuyen con el tiempo después de la inserción. Existen estudios que evaluaron Jadelle[®] e Implanon[®]

en este tipo de pacientes y no mostraron tendencia alguna relacionada con el peso corporal; sin embargo, la OMS ha recomendado que las mujeres que pesan 80 kg o más consideren la posibilidad de reemplazar el implante de LNG a los 4 años de uso, debido a preocupaciones sobre la reducción de su eficacia. Las indicaciones y contraindicaciones de los implantes subdérmicos son las mismas que los anticonceptivos inyectables con progestina sola.^{12,13}

Sistemas de liberación transdérmica

Los sistemas de liberación transdérmica de estrógeno y progestina con fines anticonceptivos se caracterizan por una alta eficacia y gran aceptación en poblaciones de mujeres jóvenes, debido a su administración menos frecuente y los efectos benéficos potenciales por la ausencia del primer paso hepático. Estos sistemas incluyen esprays, geles y cremas.^{7,37-39} El sistema de liberación transdérmica más utilizado es el parche con 6 mg de norelgestromin y 600 mcg de etinilestradiol (Evra®, Janssen-Cilag, USA), que consiste en un sistema de matriz compuesto por tres capas: la más externa consiste en una película flexible de color beige que brinda apoyo estructural y protege del ambiente a la capa adhesiva intermedia; la intermedia contiene el adhesivo de poli-isobutileno/polibuteno, crosprovidona, y los componentes activos; y la interna es el revestimiento de liberación que protege la capa adhesiva durante el almacenamiento y se retira justo antes de la aplicación.

Cada parche transdérmico tiene una superficie de contacto de 20 cm² de área y libera 150 mcg de norelgestromin y 20 mcg de etinilestradiol hacia la sangre cada 24 horas. Este sistema se basa en un ciclo de

cuatro semanas (28 días): cada semana se aplica un nuevo parche durante tres semanas (21 días), en la cuarta semana no se emplea parche alguno y se espera el sangrado por privación. Al día siguiente de la finalización de la semana cuatro se comienza un nuevo ciclo de cuatro semanas, aplicando un nuevo parche en la forma descrita. No debe haber un intervalo de más de 7 días sin parche entre ciclos de dosificación. La paciente se debe aplicar su primer parche en las primeras 24 horas de su periodo sobre piel sana, intacta, limpia y seca, en la nalga, abdomen, parte exterior del brazo o torso superior, donde no vaya a ser frotado por ropa ceñida. No debe colocarse sobre piel enrojecida, irritada o cortada ni en las mamas. Para prevenir la interferencia con las propiedades adhesivas del parche, no debe aplicarse maquillaje, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en el área de la piel donde el parche está colocado actualmente o donde está por aplicarse.

Todos los anticonceptivos combinados de estrógeno y progestina (píldora, parche, anillo) tienen un mecanismo anticonceptivo similar. El mecanismo más importante para proporcionar anticoncepción es la inhibición inducida por estrógeno y progestina de la oleada de ciclo medio de la secreción de gonadotropina, por lo que la ovulación no se produce. Otro mecanismo potencial es la supresión de la secreción de gonadotropina durante la fase folicular del ciclo, evitando así la maduración folicular. Los mecanismos relacionados con la progestina también contribuyen al efecto anticonceptivo, estos incluyen cambios en el moco cervical, motilidad de las trompas de Falopio y receptividad endometrial. Los efectos secundarios más frecuentes son síntomas mamarios (22%), cefalea (21%), reacciones en el sitio de aplicación (17%),

náuseas (17%), infección del tracto respiratorio superior (10%) y dismenorrea (10%). El parche está asociado con altas tasas de satisfacción en adolescentes, aunque tiene una mayor tasa de interrupción en comparación con los anticonceptivos combinados orales, las razones más comunes de interrupción entre los adolescentes son el costo, irritación de la piel y desprendimiento del parche adhesivo.

Otros desarrollos en anticoncepción transdérmica incluyen tres tipos de parches con duración de 7 días. El primero de ellos (Agile Therapeutics Inc.) completó un estudio de fase II en 2005 con buenos resultados, reportando una tasa de eficacia anticonceptiva de 96% en 23 mujeres estudiadas.⁴⁰ Se trata de un parche anticonceptivo transparente de segunda generación, que contiene esteroides bien conocidos: etinilestradiol y levonorgestrel. Agile argumenta que la demanda del mercado para el uso de anticoncepción transdérmica es muy alta y que este nuevo producto es una opción atractiva para las mujeres que prefieren un parche pequeño con la misma combinación de hormonas de los más populares anticonceptivos combinados orales. Este parche es prácticamente invisible una vez que ha sido colocado sobre la piel y requiere del esquema de un parche por semana durante tres semanas y una semana sin parche.³⁷ Otro parche para el control de la fertilidad que contiene gestodeno y etinilestradiol para aplicación semanal (FC Patch, Bayer Pharmaceutical, Alemania) se encuentra en estudios de fase III.³⁹

El *Population Council* también ha evaluado el uso clínico de un gel para aplicación transdérmica con nestorona.^{39,41} Los estudios de dosis han mostrado que con este producto se puede obtener una tasa de

liberación adecuada para inhibir la ovulación. Los estudios también han demostrado que este gel es de fácil aplicación y bien aceptado. Se han iniciado, además, estudios con un preparado en gel con nestorona y estradiol para un mejor control del ciclo. Por otra parte, la misma organización colabora con Acrux Ltd., una empresa farmacéutica australiana enfocada en el desarrollo de un novedoso sistema de liberación transdérmica de nestorona en spray, denominado sistema transdérmico de dosis cuantificada de nestorona (*nestorone metered dose transdermal system*[®], MDTS[®]). Un estudio clínico de fase I ha determinado las concentraciones plasmáticas de nestorona después de una o varias dosis del spray y sus resultados preliminares indican que este libera nestorona en dosis que inhiben la ovulación.³⁹ Se trata de una alternativa útil en la lactancia, cuando no se toleran los anticonceptivos orales con estrógenos, mayor flexibilidad en la dosificación que las píldoras con progestina sola, menor irritación dérmica que los parches y ausencia de residuos visibles sobre la piel.

Anillo vaginal

El primer anillo vaginal liberador de un éster de estradiol fue desarrollado para su uso en mujeres climatéricas (Estring[®]), en tanto otros han sido dirigidos para utilizarse durante la lactancia y como parte del tratamiento hormonal en protocolos de reproducción asistida. Desde inicios de la década de 1960 se han realizado investigaciones sobre la eficacia de los anillos vaginales como anticonceptivos hormonales; sin embargo, no fueron aprobados por defectos en el mantenimiento de los niveles séricos de esteroides y efectos negativos sobre las lipoproteínas. El tiempo ha mostrado que la vía vaginal es una de las mejores vías de ad-

ministración de hormonas en la mujer para anticoncepción. Las principales ventajas de los anillos vaginales son la absorción rápida a través de la mucosa vaginal, mantenimiento de una tasa de liberación constante y autonomía de la mujer para controlar su inserción, acomodación y remoción. Por el momento están disponibles menos productos anticonceptivos para aplicación vaginal que para uso oral o transdérmico, debido a que se requiere tecnología avanzada para su producción y un tamaño pequeño acorde a las necesidades del mercado.

En 2001 se aprobó el primer anillo vaginal para anticoncepción, que combina etonogestrel y etinilestradiol (Nuva-Ring®, AkzoNobel Organon, Holanda). Está diseñado para permanecer en la vagina durante tres semanas seguidas en cada ciclo, se remueve en la cuarta semana del ciclo para permitir el episodio de sangrado menstrual por privación durante 3 a 7 días. Se trata de un anillo vaginal suave, transparente, flexible, que no contiene látex, elaborado con acetato de vinil etileno, con un diámetro externo de 54 mm y un diámetro seccional de 4 mm. Dispone de una tasa de liberación diaria, lenta y continua, de 15 mcg de etinilestradiol y 120 mcg de 3-keto-desogestrel (etonogestrel). Los niveles hormonales plasmáticos necesarios para inhibir la ovulación se alcanzan durante el primer día de uso del anillo vaginal, por lo que no existe un retraso en el inicio de la protección anticonceptiva, como se observa con el parche transdérmico. La tasa de fracaso, definida como el número de embarazos por cada 100 años-mujer de exposición en el primer año de uso, es equivalente a la de los anticonceptivos combinados orales y el parche: 0.3% para uso perfecto y 9% para uso típico).

Las adolescentes son más propensas a informar el uso perfecto con el anillo vaginal anticonceptivo, lo que lo hace más aceptado que el parche o los anticonceptivos combinados orales, al asociarse con satisfacción y comodidad.

Están disponibles anillos vaginales con diferentes combinaciones hormonales y nuevas moléculas. El anillo vaginal con etinilestradiol y segesterona (EE/SA), reutilizable, con una duración de un año, tiene un diámetro de 56 mm y 8.4 mm de grosor. Se usa durante tres semanas y se retira durante una semana para permitir el sangrado menstrual por privación hormonal, patrón de uso que se repite durante 13 ciclos. El anillo contiene dos canales internos: uno con EE y SA y otro con SA, libera 13 mcg/día de EE y 150 mcg/día de SA durante el período de uso de 21 días. Los ingredientes inactivos incluyen elastómeros de silicona, dióxido de titanio, dilaurado de dibutiltina y adhesivo médico de silicona. No contiene látex. Luego de su inserción vaginal, el tiempo medio de liberación de ambas hormonas es de dos horas luego de su inserción vaginal y sus concentraciones se vuelven constantes 96 horas después de la inserción. No requiere refrigeración y puede utilizarse durante la lactancia. La tasa de embarazo no intencional (índice de Pearl) es de 2.98 por cada 100 años-mujer. La eficacia por uso típico del anillo vaginal con EE/ENG es 99.1%, menor que la de métodos menos dependientes del usuario, como son el endoceptivo y los implantes subdérmicos. El *Population Council* en los últimos años ha estudiado el anillo vaginal que contiene nestorona, un potente derivado de la 19 nor-testosterona que no es activa por vía oral, pero efectiva por vía transdérmica. También está en desarrollo

el anillo vaginal de progesterona (Progering®), comercializado por el momento solamente en Chile, Perú, Bolivia, República Dominicana y Ecuador. En México se encuentra en trámite de registro.¹³ Cada anillo libera 10 mg de progesterona (nestorona) al día, difunde a través de las paredes vaginales y alcanza la circulación general a lo largo de 90 días. Es un método anticonceptivo de larga acción, indicado para mujeres que amamantan y desean extender el efecto anticonceptivo de la amenorrea de la lactancia. Actúa mediante el espesamiento del moco cervical para prevenir la penetración del espermatozoide, inhibición de la ovulación y de la receptividad endometrial. Los anillos con progestina sola pueden ser menos eficaces a largo plazo que los anillos que contienen estrógeno y progestina, pero son muy eficaces durante la lactancia. El sangrado no programado, que es un efecto secundario común de todos los métodos con progestina sola, es menos probable que ocurra en mujeres lactantes debido a la amenorrea por lactancia prolongada. Su efectividad anticonceptiva es superior a 98.5%, no modifica el volumen de la leche ni el desarrollo del infante. Sus efectos secundarios más frecuentes son leucorrea, molestias urinarias, manchado e infecciones vaginales. La OMS considera que puede ser utilizado sin restricciones en mujeres que no estén amamantando y en la lactancia materna después de la sexta semana.^{12-14,42-46}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *Contraceptive Use Method 2019*. Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
2. Morales del Olmo A, Burgos N, Parra M, Pardo L. Uso de la vía parenteral en anticoncepción. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2006; 25(1):37-41.
3. Schivone G, Dorflinger L, Halpern V. Injectable contraception: Updates and innovation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28:504-509.
4. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, et al. Combination injectable contraceptives for contraception [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. The Cochrane Collaboration.
5. Wu WJ, Bartz D. Injectable contraceptives. In: Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21th ed*. New York: Ardent Media; 2018:195-226.
6. Jacobstein R, Polis Ch. Progestin-only contraception: Injectables and implants. *Best Pract & Res Clin Obstet and Gynaecol* 2014; 28:795-806.
7. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, edición 64. PLM: México, S.A. de C.V., 2018.
8. Garza-Flores J, Hall PE, Perez-Palacios G. Long-acting hormonal contraceptives for women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1991; 40:697-704.
9. Bassol S, Garza-Flores J. Review of ovulation return upon discontinuation of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception* 1994; 49:441-453.
10. Bahamondes L, Lavin P, Ojeda G, et al. Return of fertility after discontinuation of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. *Contraception* 1997; 55:307-310.
11. Mesigyna®, Texto para Médicos. CECLA, Schering AG, mayo 23, 2006.
12. Organización Mundial de la Salud. *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, quinta edición*, 2015.

13. Cravioto M. Nuevas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de los métodos anticonceptivos. *Gac Med Mex* 2016; 152:601-603.
14. Kennedy KI, Goldsmith C. Contraception after pregnancy. In: Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21th ed.* New York: Ardent Media; 2018:227-262.
15. Garza-Flores J, Morales del Olmo A, Fuziwara JL, et al. Introduction of Cyclofem once-a-month injectable contraceptive in Mexico. *Contraception* 1998; 58:7-12.
16. Goenenc I, Tuzcular-Vural EZ, Koese G, Aka N. Factors affecting continuation rates in users of monthly contraceptive injections in Turkish women. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2006; 11(Suppl. 1):60-61, Abstr. No. P013, the 9th Congress of the European Society of Contraception, Istanbul, Turkey, 3-6 May 2006.
17. Garza Flores J, et al. Steroid injectable contraception: Current concepts and perspectives. En: Sitruk-Ware R, Bardin CW (ed). *Contraception. Newer pharmacological agents, devices and delivery systems.* New York: Marcel Dekker, 1992:41-70.
18. Garza Flores J, Cravioto MC, Pérez-Palacios G. Injectables. En: Van Look P, Pérez-Palacios G (ed.). *Contraceptive Research and Development 1984-1994.* World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1994.
19. Hall PE, Garza Flores J. Long-acting injectable contraceptives. En: Pérez-Palacios G, et al. *Avances recientes en regulación de la fertilidad.* México City: Piensa, 1987:75-93.
20. Ortiz A, et al. Serum MPA concentrations and ovarian function following intramuscular injections of Depo-provera. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977; 44:32-38.
21. Canto TE, Canto P, Luna MO. Effect of counseling to improve compliance in Mexico women receiving depot medroxy-progesterone acetate. *Contraception* 2001; 63:143-146.
22. Cromer B, Blair JM, Mahan JD, et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depo medroxy-progesterone acetate (Depoprovera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-676.
23. Nelson AL, et al. Contraceptive Implant. In: Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21th ed.* New York: Ardent Media, 2018:129-156.
24. Segal S, et al. A new delivery system for contraceptive steroids. *Am Journal Obstet Gynecol* 1987; 158:1090-1092.
25. Noristerat®, Texto para Médicos. CECLA, Schering AG, abril 19, 2005.
26. The Population Council. *Norplant®, levonorgestrel implants. A summary of scientific data.* New York: The Population Council, 1990: 30.
27. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83(5):397-404.
28. The Population Council. *Norplant®, levonorgestrel implants. A summary of scientific data.* New York: The Population Council, 1990: 30.
29. Brache V, et al. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant® subdermal contraceptive implants. *Contraception* 1990; 41:169-177.
30. Brache V, et al. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31:261-278.
31. Thau R, Robbins A. New implant systems for men and women. En: Van Look P, Pérez-Palacios G (ed.). *Contraceptive Research and Development 1984-1994.*

- World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1994.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Adolescents and long-acting reversible contraception implants and intrauterine devices. *Comm Op* 2018; 735.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Prac Bull* 2019; 206.
 34. Drug Development. Disponible en: <http://organon.com>. Accesado en: septiembre 3, 2006.
 35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Prac Bull* 2017; 186.
 36. Sivin I, Croxatto H, Bahamondes L, et al. Two-year performance of a nesterone-releasing contraceptive implant: A three-center study of 300 women. *Contraception* 2004; 69(2):137-144.
 37. Population Council. 1. *Transdermal delivery systems for women*. Disponible en: http://www.popcouncil.org/projects/BIO_TransdermWomen.html. The Population Council. Accesado el 15 de agosto de 2006.
 38. Population Council. 2. *News Release. Clinical Trial of the World's First Contraceptive Spray for Women: Acrux and Population Council Announce Positive Data*. 20 jun 2005. Disponible en: <http://www.popcouncil.org/mediacenter/newsreleases/AcruxPhase1.html> Accesado el 15 de agosto de 2006.
 39. Nanda K, Burke A. Contraceptive patch and vaginal contraceptive ring. In: Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21th ed*. New York: Ardent Media; 2018: 227-262.
 40. Agile. Agile Press Releases. Disponible en: <http://agiletherapeutics.com> Accesado el 15 de agosto de 2006.
 41. Biomedicine. Product Development. Disponible en: <http://www.popcouncil.org>. Accesado el 15 de agosto de 2006.
 42. Bahamondes L, Juliato CT, Villarreal M, et al. Bone mineral density in users of two kinds of once-a-month combined injectable contraceptives. *Contraception* 2006; 74:259-263.
 43. Croxatto HB, et al. Plasma progesterone levels during long-term treatment with levonorgestrel implants. *Acta Endocrinológica* 1982; 101:307-311.
 44. Reape KZ. Current contraceptive research and development. *Adolescent Medicine Clinics* 2005; 16:617-633.
 45. Schering Research and Development. Disponible en: <http://www.schering.de> Accesado el 15 de agosto de 2006.
 46. Delivering contraceptive vaginal rings to breastfeeding women. Project Brief 2016. Disponible en <http://www.popcouncil.org> Accesado el 13 de mayo de 2019.

Anticoncepción hormonal con implantes subdérmicos

Enrique Noboa Flores, María Alejandra Alvear Loachamín, Mónica Inca Rea, Liliana Cevallos Vera

INTRODUCCIÓN

Los métodos anticonceptivos con progestina sola fueron desarrollados con el propósito de evitar los efectos secundarios y riesgos asociados con el uso de estrógenos en los anticonceptivos combinados orales (ACO). Las píldoras con progestina sola (PPS), conocidas como minipíldoras, tienen una eficacia anticonceptiva limitada y dependiente del cumplimiento por parte de las usuarias,¹ cuyos efectos se basan en cambios del moco cervical y anovulación en más del 50% de las mujeres que las utilizan.²⁻⁴ En función de aumentar la eficacia anticonceptiva de estos métodos con progestina sola, sin que sea necesario un incremento importante de las dosis, se han desarrollado sistemas no orales para la liberación sostenida de progestinas. Los implantes subdérmicos anticonceptivos con progestina sola han sido investigados y desarrollados desde hace más de 50 años, con el objetivo de obtener métodos anticonceptivos eficaces, de larga duración, con bajo contenido hormonal, libres de estrógenos e independientes del cumplimiento por parte de las usuarias.⁵⁻⁷

Folkman y Long en 1964 y Dziuk y Cook en 1966 descubrieron que los fármacos cardiográficos y las hormonas esteroides, respectivamente, podían difundir desde una cápsula de polidimetilsiloxano (Silastic®), a una tasa baja pero constante. Este concepto fue rescatado, propuesto y utilizado

por primera vez en anticoncepción por Segal y Croxatto, cuya experiencia fue presentada en abril de 1967 durante el XXIII Congreso de la *American Fertility Society* (Sociedad Americana de Fertilidad), realizado en Washington D.C.⁸⁻¹⁰ A partir de este trabajo pionero, el *International Committee for Contraception Research* (ICCR, Comité Internacional para la Investigación en Anticoncepción) del *Population Council* (Consejo de Población) en Nueva York, continuó con la investigación en este campo para disponer de métodos anticonceptivos eficaces y seguros a bajo costo. Este importante empeño dio como resultado el desarrollo de sistemas de implantes para uso subdérmico, cuyo primer representante fue Norplant®, que consistía en seis cápsulas de silastic para ser implantadas por vía subdérmica y que liberaban la progestina levonorgestrel (LNG) a una tasa constante durante al menos 5 años.

Este fue el punto de partida para la investigación y el desarrollo de nuevos implantes subdérmicos para anticoncepción, con mejores características y que, excepto por algunos trastornos iniciales de sangrado, tienen pocos efectos secundarios y ofrecen el beneficio adicional de ser reversibles.¹¹ En efecto, los implantes subdérmicos con progestina sola son métodos anticonceptivos altamente efectivos, seguros y convenientes para muchas mujeres, mediante el uso de dosis bajas, que requieren de poco esfuerzo para su cumplimiento, por lo que

pueden ser métodos de planificación familiar de primera elección, incluso para adolescentes.¹²⁻¹⁴ Así, las adolescentes en puerperio usuarias de implantes subdérmicos tienen mayor probabilidad de continuar con el método por dos años, en comparación con el uso de ACO o acetato de medroxi-progesterona de depósito (AMPD), lo que se refleja en un intervalo promedio entre el embarazo que termina y un nuevo embarazo de 24.8 meses para las usuarias de implantes subdérmicos y 18.1 meses para las usuarias de ACO o AMPD.¹⁵

HISTORIA

Los estudios de laboratorio iniciales de Segal y Croxatto (1967), realizados en ratas y conejos, mostraron que diferentes esteroides como estradiol, testosterona y progesterona se liberaban a diferentes tasas desde cápsulas de silastic insertadas por vía subdérmica. Encontraron que la tasa de liberación de progesterona fue 75 veces mayor que la del estradiol, que los efectos hormonales podían mantenerse durante más de un año y que la tasa de liberación aumentaba proporcionalmente con el área de superficie de las cápsulas, en tanto disminuía al aumentar el grosor de su pared.¹⁰ Fue de gran importancia también el antecedente del uso de tubos de drenaje de polidimetilsiloxano en más de 100.000 pacientes con hidrocefalia, sin reacciones graves a cuerpos extraños o evidencia de neoplasia.¹⁶ Esta amplia experiencia del uso de silastic en humanos sin efectos secundarios facilitó la conceptualización de que sería posible desarrollar un implante subdérmico que pudiera liberar esteroides para su uso en anticoncepción.

El primer ensayo clínico con implantes de silastic tuvo lugar en Santiago de Chile, a cargo de Croxatto y col., con el uso

de la progestina acetato de clormadinona (ACM).¹⁶ El estudio fue suspendido poco tiempo después debido al hallazgo de nódulos mamarios en perras Beagle que recibieron esta hormona.¹⁷ Este estudio fue demasiado pequeño para establecer cualquier evidencia de eficacia anticonceptiva, pero confirmó el principio de un efecto hormonal prolongado a través de esta vía subdérmica con el uso de cápsulas de silastic. Después de 1968 se iniciaron estudios con acetato de megestrol (AMG) en Brasil y Chile. Durante los años subsiguientes se realizaron estudios adicionales con AMG en muchos otros países, con el uso de entre uno y seis implantes, obteniendo la mayor eficacia anticonceptiva con seis implantes.¹⁸⁻²¹ Hubo algunos informes de embarazos ectópicos y masas anexiales entre las usuarias de progestinas a dosis bajas continuas.^{22,23} Por otro lado, aparecieron informes de malformaciones congénitas en fetos expuestos a progestinas;²⁴ sin embargo, estos informes se referían a dosis mucho más altas de progestinas administradas como tratamiento para la amenaza de aborto.

En este contexto, el ICCR del *Population Council* decidió concentrarse en estudiar los implantes anticonceptivos que liberaban dosis suficientes de esteroides para inhibir la ovulación, lo que minimizaría los riesgos mencionados anteriormente. Se inició entonces una búsqueda de esteroides adecuados para este método de implantes, para lo que en muchos ensayos clínicos se examinaron diferentes esteroides como candidatos para ser utilizados en implantes anticonceptivos de acción prolongada. Entre los posibles agentes evaluados, fueron elegidos el AMG, LNG y norgestrona (NGT) para pruebas adicionales debido a sus pocos efectos secundarios, larga acción de duración y alta eficacia.^{25,26} Estos tres

esteroides fueron utilizados en un estudio comparativo realizado en 1975, mediante su administración en seis cápsulas de silastic, con el objetivo de determinar cuál era el más adecuado para el desarrollo futuro de anticonceptivos de este tipo. Poco después de comenzar el estudio, el AMG fue retirado ya que se descubrió que también causaba nódulos mamarios en perras Beagle,¹⁷ en comparación con un grupo que utilizaba el dispositivo intrauterino (DIU) TCu-200, en lugar de AMG. Al cabo de un año de estudio, las tasas de embarazo por 100 años-mujer de uso fueron 0.6 con seis cápsulas de LNG, 3.5 con implantes de NGT y 1.6 con el DIU. Los problemas menstruales fueron la razón más frecuente para interrumpir el uso de los implantes con LNG (12.3%) y NGT (4.3%). Los dos principales problemas menstruales de las usuarias de LNG fueron el sangrado irregular frecuente y los períodos de sangrado prolongado. Sin embargo, la tasa de continuación al año fue alta, con un rango de 60 a 91%.^{16,27,28} Se decidió que el método con seis cápsulas de silastic de 30 mm de largo y con un contenido de 36 mg de LNG debía ser desarrollado más ampliamente para fines anticonceptivos. La base de esta decisión fueron los datos incluidos en el informe sobre farmacocinética y farmacodinámica de seis cápsulas de silastic con LNG de Weiner y Johansson (1976),²⁹ que mostró que, durante el primer año de uso, la mayoría de los ciclos fueron anovulatorios y los niveles plasmáticos de LNG se mantuvieron estables. Además, se consideró también la demostración de la mayor eficacia anticonceptiva y la duración de acción más prolongada del LNG, en comparación con los implantes de NGT, al parecer porque durante el año de uso, los implantes de LNG perdieron aproximadamente el 11%

de su carga hormonal inicial, mientras que los implantes de NGT perdieron aproximadamente el 44%.¹⁶

En 1983 se iniciaron otros estudios clínicos de fase III con seis cápsulas de silastic subdérmicas con LNG en Chile, Brasil, Jamaica, República Dominicana, Finlandia y Dinamarca, cuyos resultados mostraron que la tasa neta de embarazo al año fue de 0.3% (3 en 992 usuarias); los reportes muestran que dos de estos embarazos se diagnosticaron durante el primer mes de uso, por lo que se piensa que estas mujeres probablemente ya se encontraban embarazadas cuando ingresaron al estudio.³⁰ Otros estudios con estos implantes liberadores de LNG confirmaron los buenos resultados iniciales, con una tasa de fracaso de 4 a 5 por 1.000 usuarias continuas por año. Este método recibió el nombre de Norplant[®], como marca registrada del *Population Council* para los implantes de silastic con LNG, y fue aprobado por las autoridades reguladoras de varios países en la década de 1980, entre ellos nuestro país, Ecuador, junto con Finlandia, Suecia, Indonesia y Tailandia. Sin embargo, la inserción y extracción de seis implantes representaron una dificultad para el buen uso de este método, por lo que fue necesario desarrollar implantes liberadores de LNG de segunda generación, con menor número de implantes y una mayor tasa de liberación por implante. Se investigaron dos sistemas: las barras homogéneas y las barras cubiertas. Las barras homogéneas contienen 25% de LNG disperso en forma homogénea en elastómero de silastic; en tanto, las barras cubiertas consisten en un núcleo en forma de barra que contiene LNG 50% y silastic 50%. Estas varillas están selladas dentro de un tubo de silastic de pared delgada con adhesivo médico de silastic tipo A.³¹ Las barras homogéneas se rompían fácilmente

durante la extracción, lo que constituía un grave inconveniente en la práctica clínica. Por otro lado, el sistema de barras cubiertas liberaba el fármaco a una velocidad constante, considerablemente más baja que la velocidad inicial de liberación de las barras homogéneas. La delgada membrana de silastic que las cubre controla la tasa de liberación, siempre que el núcleo que contiene 50% de LNG y 50% de silastic proporcione una concentración constante del fármaco en la superficie interior de la cubierta, cuya velocidad de disolución y difusión a través de la membrana contribuyen también a controlar la liberación.³¹ También se realizaron estudios clínicos con cuatro o seis varillas cubiertas de 3 cm de largo, cuyos resultados permitieron establecer la tasa de liberación, caracterizada por ser constante durante el período de estudio y correlacionada linealmente con el tiempo. Otros estudios establecieron que dos barras cubiertas de 4 cm de largo tenían tasas de liberación de LNG similares a las del sistema de seis cápsulas, cuya vida teórica se calculó en 8 años.³² Se estableció así el buen desempeño y los resultados satisfactorios de Norplant® y el sistema de dos barras cubiertas, inicialmente llamado Norplant®-2 y conocido actualmente como Jadelle®. Se requirieron algo más de dos décadas para identificar la progestina ideal, el LNG (1977), registrar Norplant® (1979), desarrollar Norplant®-2 o Jadelle® (1980) y obtener la aprobación de Jadelle® por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) (1995) para su uso por tres años, aunque en algunos países se ha aprobado hasta por 5 años.³³ Finalmente, en 1998 fue desarrollado Implanon® y utilizado por primera vez en Indonesia; se trata de un implante anticonceptivo subdérmico de barra única elaborado con el copolímero vinil acetato de etileno, con un núcleo

que contiene 68 mg de etonogestrel (ENG), aprobado para su uso por 3 años como anticonceptivo.³⁴

MECANISMO DE ACCIÓN

Existen dos mecanismos de acción anticonceptiva demostrados para los implantes subdérmicos: inhibición de la ovulación o disfunción ovulatoria e interferencia con la migración espermática a través del moco cervical.^{35,36} Los niveles continuos de progestinas potentes, como es el caso del LNG, en la circulación alteran el equilibrio oscilante de las señales de retroalimentación positiva y negativa que controlan la secreción gonadotrópica. Como consecuencia, la estimulación gonadotrópica del ovario también se altera, por cambios en la capacidad de respuesta de las células ováricas a las gonadotropinas, lo que conduce a diversos grados de crecimiento folicular anormal, anovulación o función lútea insuficiente. Estos cambios se ven reflejados en los resultados de estudios clásicos que mostraban una ausencia de niveles plasmáticos de progesterona durante la fase lútea en 50-80% de los ciclos en usuarias de Norplant®, lo que se interpreta de manera retrospectiva como una alta incidencia de anovulación. En el 20% de los casos, cuyos resultados eran compatibles con presencia de ovulación, de cualquier manera, los niveles de progesterona fueron subnormales.^{29,37-40} En contraste, los niveles plasmáticos de estradiol revelaron un aumento significativo en todo el ciclo menstrual.^{41,42} En lo posterior, múltiples estudios examinaron en detalle la función ovárica en usuarias de Norplant® con sangrado menstrual regular después del primer año de tratamiento.⁴³⁻⁴⁵ Ninguna de ellas mostró un perfil esteroide y gonadotrópico propio del ciclo menstrual ovulato-

rio normal y la monitorización ecográfica de sus folículos reveló una falta de ruptura folicular en el 68% de ellos. Por otro lado, aquellas usuarias que tuvieron ciclos bifásicos o evidencia de rotura folicular mostraron niveles significativamente más bajos de pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH) y de progesterona en fase lútea media. En el 50% de los ciclos no hubo actividad lútea. Por lo tanto, la anovulación explica el efecto anticonceptivo de Norplant® en al menos la mitad de los ciclos, independientemente de su regularidad. Aunque los estudios con Implanon® sugieren una inhibición de la ovulación más fuerte que con Norplant®, el único estudio comparativo entre estos dos implantes no mostró diferencias en la incidencia de actividad lútea por ovulación en los primeros tres años de uso, aunque el crecimiento folicular y los niveles de estradiol fueron mayores en las usuarias de Norplant® que en aquellas de Implanon®.⁴⁶ Se debe resaltar también que la acción sostenida del LNG en las células diana de esteroides sexuales, interfiere con los cambios estructurales y funcionales normales del tracto genital normalmente provocados por los estrógenos durante el ciclo. El desarrollo endometrial está parcialmente suprimido o es irregular con la maduración asíncrona de las glándulas y el estroma. Como el efecto de preparación celular de los estrógenos es defectuoso, los cambios progestacionales se vuelven lentos e incompletos.⁴⁷ Se han reportado cambios endometriales;^{48,49} sin embargo, no se han encontrado trazas de actividad embrionaria en usuarias de implantes, lo que sugiere que los eventos posfertilización no tienen papel alguno en su mecanismo de acción.⁵⁰

Finalmente, por el uso de progestinas de manera continua, las células secretoras de moco del cuello uterino carecen de la esti-

mulación estrogénica adecuada, incluso si los niveles de estrógeno en la circulación están elevados. Este efecto progestagénico conduce a la presencia de un moco cervical escaso, espeso e impermeable a los espermatozoides.^{51,52} La inhibición de la penetración de los espermatozoides y de la fertilización explica el efecto anticonceptivo de los implantes subdérmicos con progestina sola en los ciclos ovulatorios, lo que es corroborado por la ausencia de gonadotropina coriónica humana (hCG) en las usuarias de Norplant® sometidas a un estudio para el efecto.⁵⁰

FARMACOCINETICA

Jadelle® consiste en dos varillas que miden 2.4 mm de diámetro y 43 mm de longitud, que contienen 75 mg de LNG cada una, para un total de 150 mg de LNG. El LNG se libera desde los implantes directamente al tejido en donde han sido insertados, en una cantidad de 80 mcg/día en el primer mes, 50 mcg/día a los 9 meses y posteriormente 25-30 mcg/día. Esta disminución progresiva de la liberación a lo largo de los años de uso determina que las concentraciones sanguíneas de LNG también se reduzcan desde unas concentraciones plasmáticas máximas de 772 pg/ml a las 48 horas después de la inserción, a 435 pg/ml en el lapso de un mes, 355 pg/ml a los seis meses, 341 pg/ml en el lapso de un año y 277 pg/ml a los cinco años. Las concentraciones plasmáticas de LNG se relacionan inversamente con el peso corporal, cuya diferencia es de, aproximadamente, el doble entre las mujeres que pesan 50 y 70 kg; sin embargo, debido a la gran variación en las concentraciones plasmáticas de LNG y en la respuesta individual, las concentraciones plasmáticas solas no son predictivas del riesgo de em-

barazo en una mujer en forma individual. Estas concentraciones plasmáticas de LNG en usuarias de este implante están sustancialmente por debajo de las observadas en mujeres que utilizan anticonceptivos orales con LNG. El perfil de toxicidad del LNG está bien establecido y no revela ningún riesgo particular para la salud en seres humanos. Las pruebas de mutagenicidad y de biocompatibilidad no muestran indicios de genotoxicidad ni tolerancia local inaceptable para el LNG o los componentes poliméricos no activos de este implante. El LNG se une principalmente a la globulina ligadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG). El LNG disminuye las concentraciones de SHBG en el lapso de unos pocos días, lo que reduce las concentraciones plasmáticas totales de LNG. La tasa de depuración metabólica del LNG varía ampliamente de forma interindividual, lo que ocasiona un importante cambio en los niveles plasmáticos de LNG en diferentes usuarias. La vida media de eliminación del LNG es de 13 a 18 horas. El LNG y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina (40-68%) y parcialmente por las heces (16-48%). Después de la extracción de los implantes, las concentraciones plasmáticas de LNG disminuyen por debajo del límite de detección en el lapso de 5 a 14 días.⁵³⁻⁵⁵

Los niveles plasmáticos de ENG suficientes para inhibir la ovulación son de 90 pg/ml, que se consiguen dentro de las primeras horas luego de la inserción del implante. De cuatro a seis meses luego de la inserción, los niveles plasmáticos permanecen casi constantes con una disminución gradual, lo que es importante en el manejo de los efectos adversos, pues si una mujer tiene síntomas durante los primeros meses de uso, estos mejorarán, ya que los niveles hormo-

nales disminuirán gradualmente durante los primeros cuatro a seis meses, y con un tratamiento de apoyo se podría prevenir y evitar la remoción prematura del implante.⁵⁶ Este implante liberador de ENG, con 68 mg de ENG como ingrediente activo, libera, en promedio, 60-70 mcg/día en las semanas 5-6, disminuyendo a aproximadamente 35-45 mcg/día al final del primer año, 30-40 mcg/día al año 2 y luego a 25-30 mcg/día al final del tercer año.⁵⁷ La biodisponibilidad permanece constante y cercana al 100% y la vida media de eliminación del compuesto original es de alrededor de 25 horas.⁵⁸ Los datos existentes sugieren que es necesaria una concentración de ENG > 90 pg/ml para prevenir eficazmente la ovulación.⁵⁹ En mujeres de peso normal (es decir, índice de masa corporal [IMC] = 18.5-24.9 kg/m²), las concentraciones promedio de ENG a los 2 y 3 años después de la inserción son 194 y 156 pg/ml, respectivamente, muy por encima de los niveles plasmáticos para prevenir la ovulación.

EFICACIA

Todos los implantes utilizados actualmente tienen una eficacia muy alta para la prevención del embarazo. El uso de los implantes liberadores de LNG durante cinco años provee una tasa anual de embarazo que oscila entre 0.0 y 0.84/100 años-mujer y una tasa acumulada de embarazo a 5 años menor de 1.5/100 años-mujer.⁶⁰⁻⁶² Se debe aclarar que estos implantes liberadores de LNG han sido estudiados bajo dos variantes ligeramente diferentes en cuanto al tubo externo de silicona de la cápsula. El antiguo modelo de “tubo duro” (Norplant®), por contener más relleno de sílice inerte, se utilizó en la mayoría de los estudios iniciados antes de 1990, incluido el denominado *Postmarketing Surveillance*

Study (Estudio de Vigilancia Poscomercialización), mientras que el modelo actual (Norplant®-2 o Jadelle®) está estructurado por un “tubo blando”. Este detalle es muy importante, pues la efectividad asociada con el modelo de tubo duro fue algo menor, especialmente entre las mujeres con un mayor peso corporal.⁶³ No se han reportado embarazos en los estudios clínicos de tres años publicados del implante liberador de ENG (Implanon®). Sin embargo, las mujeres obesas fueron excluidas deliberadamente de estos estudios y casi el 90% de las mujeres pesaron ≤ 70 kg.^{64,65} Estos implantes son tan o más efectivos que la ligadura de trompas^{66,67} y varias veces más efectivos que otros anticonceptivos reversibles. La eficacia en mujeres obesas ha sido una preocupación en varias investigaciones, ya que los niveles de ENG podrían estar reducidos, con lo que disminuiría la eficacia del método, especialmente durante el tercer año de uso. El número de fallas en mujeres obesas es bajo y no se han informado sobre fallas definitivas en mujeres obesas. Los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no identifican la obesidad como una condición para la restricción del uso de implantes subdérmicos anticonceptivos, por lo que no habría evidencia directa para respaldar el reemplazo temprano del implante subdérmico en pacientes obesas. El estudio Proyecto Anticonceptivo CHOICE comparó usuarias de implante subdérmico y dispositivo intrauterino (DIU), con un registro de sobrepeso y obesidad en el 28 y 35%, respectivamente, en el grupo de implante subdérmico, y en el 27 y 35%, respectivamente, en las usuarias de DIU. A los tres años de estudio, las tasas de falla en los grupos de implante subdérmico y DIU fueron menores a 1 por 100 años-mujer y no variaron según su IMC.⁶⁸

DURACIÓN DE USO Y REVERSIBILIDAD

Los implantes subdérmicos comparten con los dispositivos intrauterinos y la esterilización quirúrgica las ventajas que caracterizan a los métodos anticonceptivos de larga duración, como son la facilidad de uso y la libertad que proporcionan, al no requerir de los altos niveles de atención y motivación que necesitan los ACO y los anticonceptivos inyectables para un buen cumplimiento y evitar la interrupción involuntaria de su uso, como ocurre al iniciar su administración en el día incorrecto, omitir dosis o no disponer del método en ciertas situaciones como viajes o eventos inesperados.⁶⁹ Los implantes subdérmicos ciertamente tienen la ventaja de que no se ven expuestos a incumplimiento, que es la causa principal de falla anticonceptiva y embarazo no deseado,⁷⁰ y requieren solamente de la decisión de la paciente y la intervención efectiva de un profesional médico durante su inserción para garantizar una protección anticonceptiva continua por períodos prolongados. Los tiempos de uso aprobados para los implantes disponibles son: 5 años para Norplant®, con posibilidades de extensión hasta por 7 años;⁶⁶ 5 años para Jadelle®⁷¹ y 3 años para Implanon®,⁶⁴ con un uso extendido de hasta 5 años.⁷² Se observa una rápida reversibilidad del efecto anovulatorio luego del retiro de los implantes subdérmicos, en relación también con una rápida disminución de los niveles plasmáticos de LNG y ENG,^{73,58} con la consiguiente reanudación de la función ovulatoria. En efecto, la recuperación de la fertilidad es similar a la que ocurre luego de la interrupción de otros métodos anticonceptivos y se encuentra dentro del rango esperado para poblaciones sin anticonceptivos.⁷⁴⁻⁷⁶

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La eficacia anticonceptiva de los implantes subdérmicos con progestinas se reduce con el uso de fármacos inductores enzimáticos, como algunos antiepilépticos, ciertos antibióticos y terapias antirretrovirales. El uso concomitante de rifampicina, fármacos anticonvulsivos y fenilbutazona puede reducir su eficacia al estimular la actividad de las enzimas hepáticas.^{77,78} Se han descrito también potenciales interacciones farmacológicas con barbitúricos, bosen-tán, carbamazepina, felbamato, fenitoína, fosamprenavir, griseofulvina, hierba de San Juan, oxcarbazepina, primidona, rifabutin, ritonavir y topiramato.⁷⁹ Por lo anotado, no se recomienda su uso en pacientes que toman este tipo de tratamientos a largo plazo, en tanto que en pacientes que los toman a corto plazo se deben implementar precauciones adicionales durante su uso y hasta 28 días después de terminar el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las dosis bajas y la ausencia de estrógenos determinan que los implantes subdérmicos no incrementen el riesgo de eventos adversos graves, como enfermedad cardiovascular, enfermedad tromboembólica o cáncer.⁸⁰ Una revisión que evaluó los efectos metabólicos de los implantes con progestina sola disponibles actualmente, concluyó que los efectos en conjunto eran mínimos y que los cambios generalmente estaban dentro del rango normal y, por lo tanto, es poco probable que tengan importancia clínica; sin embargo, se debe resaltar que estos estudios fueron realizados en poblaciones sanas.⁸¹ Otra revisión de varios estudios sobre eventos adversos no mens-

truales relacionados con implantes subdérmicos reportó la aparición con frecuencia de cefalea, acné, aumento de peso, mareos y cambios de humor, posiblemente relacionados con los esteroides utilizados. Fueron menos frecuentemente reportados pérdida de la libido, fatiga, caída del cabello y otras afecciones en la piel.⁸² Los eventos adversos no menstruales más frecuentes durante el uso de implantes subdérmicos, con un rango de 15-25% en estudios clínicos, son cefalea, dolor abdominal inferior, aumento de peso y acné.^{83,84} La cefalea y el acné probablemente estén relacionados con los esteroides, mientras que el aumento de peso (0.4-1.5 kg/año) posiblemente esté relacionado con la administración de esteroides.⁸⁵ Los mareos, sensibilidad en los senos, náuseas y cambios en el estado de ánimo son frecuentes en el 5-12%. Los mareos y los cambios de humor posiblemente estén relacionados con el uso de esteroides. Como ya se mencionó, otros eventos adversos menos frecuentes que pueden estar relacionados con el uso de implantes son la pérdida de la libido, fatiga, pérdida de cabello y otras afecciones de la piel. Los eventos adversos informados en la literatura médica han sido similares con los tres sistemas de implantes anticonceptivos actualmente disponibles.⁸⁵

Varios estudios han demostrado que los implantes subdérmicos no tienen efectos perjudiciales sobre la densidad ósea en mujeres en edad reproductiva, como podría sospecharse por una eventual supresión de los niveles de estradiol endógeno.⁸⁶⁻⁸⁸ Un estudio multicéntrico, transversal, que incluyó a 610 usuarias de Norplant®, 819 usuarias de ACO y 350 usuarias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), comparadas con 695 mujeres control que nunca utilizaron anticonceptivos hormonales, sugiere que el uso de anti-

conceptivos hormonales en mujeres adultas jóvenes se asocia con pequeños cambios en la densidad mineral ósea de aparición temprana después del inicio de su uso y reversibles.⁸⁹ En tanto, otro estudio realizado en usuarias adolescentes de Norplant® mostró que se asoció con un efecto más positivo sobre la masa ósea, en comparación con el AMPD, en este grupo de edad vulnerable en el que se alcanza la masa ósea máxima óptima.⁹⁰

El *Norplant Surveillance Study* no muestra un exceso significativo de riesgo de morbilidad grave para las usuarias en comparación con los controles, resaltando aumentos marginales pero significativos en la prevalencia de hipertensión arterial (RR 1.81; IC 95% 1.12-2.92) y enfermedad de la vesícula biliar (RR 1.52; IC 95% 1.02-2.92); reportando además un mayor riesgo de enfermedad respiratoria y un menor riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica en usuarias de Norplant® comparadas con mujeres que utilizan el DIU y mujeres esterilizadas.⁹¹ Se han identificado pocos cambios metabólicos mínimos, dentro de rangos normales y probablemente sin importancia clínica. El impacto metabólico de los anticonceptivos con progestina sola es menor que el atribuido a los ACO; ninguno parece tener efectos sobre las funciones hepática, renal o tiroidea, aunque se ha observado un ligero aumento en la bilirrubina, dentro del rango normal. En mujeres normales, los implantes pueden incrementar de forma leve la resistencia a la insulina, sin cambios significativos en la glucemia; pueden disminuir el colesterol total y los triglicéridos; y pueden producir una pequeña disminución o ningún cambio en los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL). No se han observado cambios en los sistemas de coagulación y fibrinolítico.⁹² Los eventos

adversos descritos son leves e infrecuentes, de acuerdo con los estudios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio publicados, cuyos hallazgos sugieren que los implantes son seguros y que sus usuarias no experimentan eventos adversos a tasas más altas que las mujeres que no los usan.⁹³

Se han descrito folículos persistentes con un diámetro máximo de 35 mm, en el 56-63% de los ciclos en usuarias con diferentes implantes subdérmicos.⁹⁴⁻⁹⁷ Su formación responde a que el uso de implantes con dosis bajas continuas de progestinas no suprime completamente la función ovárica, por lo que los folículos dominantes continúan desarrollándose por el estímulo de cantidades bajas de hormona foliculoestimulante (FSH), aunque este proceso ovulatorio normal se ve interrumpido y no ocurre la ruptura del folículo, por lo que este continúa creciendo hasta tener al menos 30 mm de diámetro; sin embargo, estos folículos persistentes tienden a desaparecer espontáneamente en los siguientes uno a dos meses.⁹⁸ Un folículo persistente no es una indicación para ningún tipo de intervención, excepto para una evaluación de seguimiento un mes más tarde. Se han reportado quistes ováricos en el 2-3% de usuarias de Norplant®, Jadelle® e Implanon®, cuya persistencia por más de dos meses, podría requerir de un estudio más profundo por la posibilidad de que no sea solamente un trastorno funcional transitorio.

En cuanto al patrón de sangrado menstrual durante el uso de implantes subdérmicos, se puede mencionar que los trastornos menstruales son el efecto adverso más frecuente. Durante los primeros meses y años de uso, es usual la aparición de sangrados más frecuentes y prolongados, sangrados infrecuentes y escasos o episodios de amenorrea.^{99,100} Sin embargo, un estudio

muestra que, en el primer año de uso, hay ciclos irregulares en el 66% de las mujeres, ciclos regulares en el 26% y amenorrea en el 7%; en tanto, para el quinto año de uso, las cifras correspondientes son 38, 6 y 2%, respectivamente.¹⁰¹ De manera general, a partir del segundo años de uso, la menstruación tiende a ser normal. El 70% de las usuarias de Norplant® experimentan más de 18 días de sangrado o manchado en los primeros 3 meses de uso, 50% en el resto del primer y segundo años de uso y 40% durante el tercer año. En mujeres con ciclos regulares normales, sin anticonceptivos, el promedio de días de sangrado o manchado por 90 días es en promedio 16.1-19.3 días. Por otro lado, el 55% de las usuarias tiene más de cuatro episodios de sangrado en los primeros 3 meses de uso, 20% al final del primer año y 10% en el segundo y tercer años de uso.¹⁰² Aproximadamente el 20% de las usuarias de Norplant® puede presentar más de 60 días consecutivos sin sangrado ni manchado durante los primeros tres años de uso. Es llamativo que las usuarias con bajo peso corporal tienden a experimentar oligomenorrea y/o amenorrea, mientras que aquellas que pesan más de 60 kg tienen más probabilidades de experimentar sangrado irregular o frecuente.¹⁰² Los patrones de sangrado de Norplant® y Jadelle® son similares.

Las usuarias de Implanon® tienden a tener una mayor incidencia de amenorrea (17.9-24.8%) que las usuarias de Norplant® (2.0-7.0%) entre el cuarto y el vigésimo cuarto meses de uso, mientras que las usuarias de Norplant® tienen un número ligeramente mayor de días de sangrado/manchado por período de referencia (19.4-21.6 días versus 15.9-19.3 días para Norplant® e Implanon®, respectivamente); sin embargo, aunque las usuarias de Implanon® tienen

más amenorrea, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la interrupción del método debido a los patrones de sangrado entre los dos sistemas. La razón más frecuente para la interrupción de un método es la alteración menstrual; así, el porcentaje de mujeres que suspenden el uso de Norplant® e Implanon® es de 19 y 29% debido a frecuentes irregularidades de sangrado, respectivamente, y de 3.1 y 1.6% por amenorrea, respectivamente.¹⁰³ En estudios comparativos de tres años de duración con Norplant® y Jadelle®, la tasa de interrupción acumulativa a los 36 meses por problemas de sangrado es de 10-12% para ambos sistemas, mientras que menos del 1.7% de usuarias los suspende por amenorrea;¹⁰⁴ resultados corroborados por un estudio clínico comparativo de fase III con 1052 mujeres de seguimiento durante 3 años, que concluyó que Norplant® y Jadelle® son igualmente efectivos, seguros y aceptables.¹⁰⁵

Los mecanismos implicados en estas alteraciones del sangrado no están claramente establecidos, pero podrían estar relacionados con cambios moleculares y celulares en el entorno endometrial y sus vasos sanguíneos.¹⁰⁶ Existe un ambiente endometrial anormal, por cambios en la hemostasia local causados por una reducción del factor tisular, que es el iniciador primario de la homeostasis; capacidad incrementada de ruptura de los vasos y la matriz extracelular endometriales; cambios en la perfusión y oxigenación endometrial y modificaciones de la capacidad de respuesta endometrial frente a los esteroides sexuales, por disminución de los receptores progestagénicos A y B.¹⁰⁷ Por otro lado, están presentes vasos endometriales anormales, a causa de integridad estructural vascular reducida y angiogénesis endometrial alterada, lo que

conlleva un aumento de la fragilidad vascular endometrial, que precipita la ruptura vascular y el sangrado por disrupción.¹⁰⁸ Se han investigado diferentes tratamientos para las irregularidades del sangrado asociadas con el uso de anticonceptivos hormonales con progestina sola; sin embargo, aún no se dispone de un tratamiento efectivo que proporcione una solución a largo plazo. Se ha informado que el uso de estrógenos, ACO que contienen estrógeno y LNG, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y mifepristona son eficaces para reducir los episodios de sangrado y manchado en las usuarias de Norplant® y, por extensión, de implantes subdérmicos en general.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ Sin embargo, la adición de un tratamiento complementario desvirtúa el sentido de la vía subdérmica y podría resultar inconveniente, pues habría que evaluar su posible efecto sobre la efectividad anticonceptiva.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA INSERCIÓN Y REMOCIÓN

Las complicaciones por la inserción de implantes subdérmicos son relativamente infrecuentes. Las más importantes son las infecciones, que ocurren en 0.0-1.4% de los casos y se asocian con su expulsión, aunque esta puede ocurrir también en ausencia de infección en 0.0-0.6% de las usuarias.¹¹⁵ Por su lado, las complicaciones por la extracción de implantes subdérmicos han sido reportadas en 0.2-14.8% de las usuarias y se relacionan principalmente con la formación de una vaina fibrosa pericapsular que rodea el implante, así como rotura, inserción demasiado profunda o migración de los implantes, circunstancias que pueden conducir a una extracción más difícil y prolongada.¹¹⁶ Los estudios comparativos entre

Norplant® y Jadelle®, así como Norplant® e Implanon®, han demostrado un número significativamente reducido de complicaciones con los dos sistemas más nuevos, debido al número menor de cápsulas a retirar. Las complicaciones se presentan en el 0.2% de las extracciones de Implanon®, en comparación con el 4.8% de las extracciones de Norplant® ($p = 0.001$);¹¹⁵ en tanto, el 6.9% de las extracciones de Jadelle® tienen complicaciones frente al 14.8% de las extracciones de Norplant® ($p = 0.009$).¹¹⁷ No son infrecuentes el fracaso en la extracción de uno o más implantes o pedazos de un implante roto dejados en su lugar. Se debe evitar el insistir cuando la extracción ha sido difícil, por lo que es preferible programar un segundo procedimiento de remoción, después de que la paciente se haya recuperado totalmente del trauma causado por el primer intento, o derivar a la paciente a proveedores de salud experimentados en retiros difíciles. De cualquier manera, se debe tener presente también que, si los implantes no se extraen después de su vida útil, esta circunstancia puede ser un riesgo adicional, ya que, si disminuye la tasa de liberación de las progestinas, las usuarias se verán cada vez más expuestas a un embarazo.

En este sentido, a pesar de que la inserción de los implantes subdérmicos es un procedimiento relativamente simple, se requiere un entrenamiento del personal de salud para evitar su ubicación incorrecta, ya sea demasiado profunda, a nivel subcutáneo o muscular debajo de la piel, o demasiado superficial, lo que conlleva implicaciones estéticas. Se debe también tomar la precaución de una adecuada limpieza y esterilización de los trócares, sobre todo en instituciones que acostumbran a reutilizarlos para inserciones múltiples en diferentes mujeres, particularmente en donde hay una

alta prevalencia de infecciones transmitidas por la sangre.¹¹⁸ Por su parte, la extracción de un implante requiere aún más entrenamiento y destreza que para su inserción; sin embargo, es obvio que una extracción fácil y exitosa depende de una inserción adecuada. Antes de intentar una remoción es indispensable conocer la localización exacta del implante mediante la palpación previa de la cápsula, aunque en ciertas ocasiones se podría recurrir también a la ubicación ecográfica o radiológica del implante, sobre todo en casos de un segundo intento de extracción.^{119,120} Se han descrito pocos casos de lesión del nervio cubital durante una extracción difícil de implantes colocados muy profundamente. Por lo tanto, es importante la colocación adecuada de los implantes sobre la superficie medial del bíceps braquial y no sobre el surco braquial, ya que este último favorece la posibilidad de traumatismo en los nervios cubital y mediano.¹²¹

Los eventos adversos locales a largo plazo no son frecuentes y rara vez obligan a la extracción de un implante. Apenas el 0.7-7.1% de las usuarias de implantes subdérmicos ha reportado dolor en el sitio de inserción o en todo el brazo, parestesias y entumecimiento en el brazo.¹¹⁶ Se han observado también decoloración (10.6% de usuarias),¹²² hiperpigmentación y vaciamiento de la piel en el sitio de inserción.¹²³ Estos efectos locales podrían despertar sentimientos de incomodidad en las usuarias, pero parece que no son lo suficientemente graves como para proceder con la extracción de los implantes.

CONTRAINDICACIONES

El cáncer de mama actual o reciente de menos de 5 años constituye la única condición de categoría 4 que contraindica el uso de

Tabla 1. Contraindicaciones para el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos.

Contraindicaciones	Categoría U.S. MEC
Embarazo conocido o sospechado	2
Historia actual o pasada de trombosis o enfermedad tromboembólica	2
Tumor hepático <ul style="list-style-type: none"> • Benigno • Maligno 	2 3
Enfermedad hepática activa	1
Sangrado genital anormal no diagnosticado	3
Cáncer de mama conocido o sospechado <ul style="list-style-type: none"> • En los últimos 5 años • Más de 5 años 	4 3
Historia familiar de cáncer de mama	1
Cáncer actual o en el pasado sensible a progestinas	No enlistado
Reacción alérgica a alguno de los componentes	4 (asumido)

implantes. Otras condiciones incluidas en categoría 3 incluyen lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolipídicos positivos o desconocidos, sangrado vaginal anormal no diagnosticado, cáncer de mama antiguo de más de 5 años, adenoma hepatocelular y hepatoma. Otras condiciones médicas más comunes como hipertensión, diabetes y cefalea migrañosa no son contraindicaciones para el uso de implantes. Son contraindicaciones de categoría 2 embarazo conocido o sospechado, historia actual o pasada de trombosis o enfermedad tromboembólica y tumor hepático benigno (el tumor hepático maligno se enlista como categoría 3). Las condiciones de categoría 1 son enfermedad hepática activa, historia

familiar de cáncer de mama. Finalmente, cáncer sensible a progestina actual o en el pasado no consta enlistado según estas categorías y las reacciones alérgicas a los componentes del implante se asume como una categoría 4.⁷⁹ Los detalles de estas contraindicaciones se presentan en la tabla 1.

USO DE IMPLANTES SUBDÉRMICOS EN ADOLESCENTES

El Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador aborda los derechos sexuales y reproductivos en el marco del derecho a la salud integral, reconociendo que son derechos humanos fundamentales que deben ser garantizados y efectivizados por parte del Estado, como lo mencionan la Constitución y los instrumentos internacionales. Estos derechos reproductivos abarcan los derechos a recibir información y tener acceso a métodos de planificación familiar que se hayan elegido libremente, que sean seguros, efectivos, económicamente asequibles y aceptables.¹²⁴ Sin embargo, en la sociedad actual persisten aún muchas inequidades, cuyos efectos se reflejan en diferencias en la tasa de fecundidad, desequilibrio en la fecundidad deseada y observada, embarazo en adolescentes, mortalidad materna, falta de acceso a métodos anticonceptivos, incremento de infecciones de transmisión sexual (ITS) y violencia de género.¹²⁵

En cuanto al embarazo en adolescentes, es dramático observar que la tasa global de fecundidad (que ha evolucionado desde 5.4 en 1975-1979 a 3.0 en 2007-2012) y las tasas específicas de fertilidad han experimentado una reducción importante, con excepción de la tasa específica de fecundidad

para el grupo de 15-19 años de edad, que más bien se ha incrementado, retornando a los valores correspondientes al quinquenio de 1975-1979.¹²⁶ Se ha escrito mucho sobre los factores que estarían influyendo para este fenómeno del embarazo en adolescentes, entre los que se pueden anotar los siguientes: bajos ingresos, hijos de padres adolescentes, grupos étnicos en los que el embarazo puede considerarse la norma, muerte en la familia, problemas maritales entre padres, rendimiento escolar deficiente, baja autoestima y potencial de vida, problemas psicológicos y emocionales, como la necesidad de algo para amar y la necesidad de rebelión, y mala asistencia escolar.¹²⁷ Por otro lado, es claro que las mujeres que tienen su primer hijo a una edad temprana, tendrán hijos posteriores más rápidamente, más partos no deseados y fuera del matrimonio, mayor inestabilidad matrimonial y menor nivel educativo; en tanto, lo que está menos claro es qué proporción de estas mujeres podría haber abandonado la escuela antes de tiempo, incluso si no hubieran quedado embarazadas, debido al aburrimiento o al bajo rendimiento. En contraste, el embarazo en adolescentes en Ecuador estaría en relación con que el 67.7% de adolescentes no utilizó anticoncepción en su primera relación sexual, pues no esperaba tener relaciones sexuales, no conocía los métodos o no pudo conseguirlos; situación que conlleva agravantes como que el 7.5% de los embarazos termina en aborto, así como que el 44.3% de las adolescentes interrumpen sus estudios y no los retoma, dos de cada tres adolescentes sin educación son madres o están embarazadas por primera vez y hay un mayor riesgo en mujeres pertenecientes a los grupos de mayor pobreza y sin protección.¹²⁶

Adicionalmente, podría también influir

Tabla 2. Factores que influyen sobre la anticoncepción en la adolescencia.

Factores	Características
Madurez sexual	Física Psicológica
Situación social	Modelos para seguir Unidad familiar Percepción de objetivos Potencial de vida Presión de los pares Habilidades para relacionarse
Educación sobre sexualidad y anticoncepción	ITS Método anticonceptivo apropiado
Acceso	Ubicación del servicio Horarios disponibles Conciencia de servicio Actitud de los proveedores
Consentimiento informado	Aspectos médicos Entorno legal Derechos sexuales y reproductivos Confidencialidad
Costo	Servicios y suministros de bajo costo o gratuitos

que la prevalencia de uso de métodos anticonceptivos es alta en el Ecuador, con porcentajes que llegan al 80.1% de las parejas estables, casadas o unidas; sin embargo, el 41% de los embarazos no planificados son resultado del uso inconsistente o irregular de un método anticonceptivo, pues casi 3 de cada 4 mujeres (71%) incurren en olvidos para tomar la píldora o en tomas fuera del horario establecido.¹²⁸ Muchos factores influyen en la sexualidad de los adolescentes y determinan el uso de anticonceptivos, como la madurez física y psicológica, entre otros (tabla 2).¹²⁹ Ciertos factores sociales involucrados son complejos y específicos para cada adolescente, sin embargo la autoestima y la confianza son elementos que deben ser fomentados, sobre todo en las

mujeres adolescentes. De no ser así, un comportamiento sexual de riesgo podría ser asumido por los adolescentes como una parte normal del proceso de desarrollo de su capacidad para tomar decisiones en forma independiente; en consecuencia, este comportamiento a su vez podría resultar en embarazos no planificados o ITS.

De manera general, el uso de ACO no está contraindicado en adolescentes, pero se requiere de consejería adecuada para optimizar su cumplimiento. La anticoncepción de emergencia necesita también un enfoque más certero y un uso más racional entre los adolescentes, particularmente porque no se ha conseguido aceptar que la anticoncepción regular es efectiva y brinda tranquilidad, lo que incluye la necesidad de estar informados y preparados para la primera relación sexual, en la que generalmente no se utiliza método alguno o, en su defecto, se utiliza algún método poco confiable. Se requiere además de un mejoramiento del uso de los preservativos, no solamente como método de prevención de ITS, sino también como un recurso efectivo para anticoncepción, combinado por ejemplo con métodos hormonales. Para ello se hace indispensable el diseño de estrategias y campañas de información y educación sobre sexualidad, pues en ciertos lugares se registra una disminución en el uso del preservativo y un incremento en el número de parejas, lo que expone a los adolescentes a tasas más altas de ITS, como la gonorrea y la clamidiasis. Esta realidad muestra que se necesita más investigación para evaluar la recomendación de un enfoque combinado, mediante el uso de métodos anticonceptivos hormonales y preservativos, en función de disponer de anticoncepción efectiva y protección oportuna frente a las ITS. El objetivo final será conseguir un cambio de comporta-

miento en los adolescentes, mediante estrategias que involucren a los adolescentes masculinos en la anticoncepción y la prevención de ITS, así como la provisión a todos los adolescentes de habilidades para negociar en situaciones específicas, como la posposición del coito, uso de formas alternativas de intimidad y corresponsabilidad en el uso del preservativo. De no ser así, los adolescentes continuarán viéndose expuestos a un alto riesgo de embarazos no planificados e ITS.

Frente a esta situación, los métodos más adecuados, seguros y eficaces para los adolescentes podrían ser los implantes subdérmicos y los dispositivos intrauterinos, hormonales y no hormonales, conocidos como métodos reversibles de larga duración (LARC, por su sigla en inglés: *long acting reversible contraceptives*). De manera general, los implantes subdérmicos anticonceptivos son una buena opción para las mujeres en edad reproductiva que son sexualmente activas y desean una anticoncepción continua a largo plazo, y deben considerarse para mujeres que desean un método anticonceptivo altamente efectivo a largo plazo, que experimentan efectos secundarios graves o menores relacionados con el estrógeno de los anticonceptivos combinados con estrógeno y progestina, que prefieren un método que no requiera adherencia repetida, desean un método anticonceptivo no relacionado con el coito, han completado su parto pero aún no están listas para someterse a una esterilización permanente, tienen antecedentes de anemia con sangrado menstrual abundante, desean amamantar y tienen enfermedades crónicas, en las que la salud se verá amenazada por el embarazo.¹³⁰ Por lo anotado, las adolescentes son candidatas ideales para el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos, pues ellas utilizan con ma-

yor frecuencia métodos con altas tasas de fracaso, como los preservativos y los ACO, ante lo cual, los implantes subdérmicos devienen en una opción válida, pues no requieren adherencia repetida, son discretos y altamente eficaces, tienen una gran aceptación entre las adolescentes, los eligen con mayor frecuencia las más jóvenes y son bien aceptados por las adolescentes después del parto; además, en mujeres menores de 18 años no hay contraindicación médica para su uso sobre la base de la edad y muchas sociedades médicas recomiendan los implantes como un método de primera línea para adolescentes que buscan anticoncepción. Sin embargo, a pesar de los beneficios y la aceptabilidad de los implantes subdérmicos, menos del 1% de usuarias actuales de anticonceptivos y solo el 0.5% de las adolescentes que necesitan anticoncepción los eligen como método de anticoncepción, lo que constituye una oportunidad única para contribuir a reducir la alta prevalencia de embarazos en adolescentes, más aún cuando la experiencia con el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos está en aumento¹³¹ y los principales organismos de salud globales los categorizan como métodos sin restricciones en adolescentes.^{132,133}

Una revisión sistemática de *Cochrane Database of Systematic Reviews* (J. Power, et al, 2007), que incluyó todos los ensayos aleatorios y controlados para evaluar la efectividad anticonceptiva, tolerabilidad y aceptabilidad de los implantes subdérmicos en comparación con otros métodos anticonceptivos reversibles, mostró que Implanon[®], Norplant[®] y Jadelle[®] son métodos anticonceptivos altamente efectivos, no se encontraron diferencias significativas en la efectividad anticonceptiva o la continuación en su uso, el efecto secundario más común con todos los implantes fue el sangrado vaginal impredecible y el tiempo necesario para retirar Implanon[®]

y Jadelle® fue menor que el de Norplant®.¹³⁴ Aplicada esta observación a la población adolescente, el Proyecto de Anticoncepción CHOICE (R. Mestad, et al., 2011) evaluó la asociación de edad y preferencia por LARC o no LARC en usuarias adolescentes (divididas en dos grupos, uno de 14-17 años que se comparó con otro de 18-20 años) y la asociación de edad y elección de implante o DIU en adolescentes. Fueron incluidas 5.086 mujeres de 14-45 años, de las que el 70% ($n = 3.557$) eligió LARC. El grupo de adolescentes de 14-20 años tuvo preferencia por LARC, en un 69% de 14-17 años y un 61% de 18-20 años, RR 1.16 (IC 95% 1.03-1.30). En el grupo de adolescentes que eligieron LARC, los métodos seleccionados fueron los implantes en un 63% en las edades de 14-17 años y el DIU en un 71% en el grupo de 18-20 años. Este estudio concluyó que el uso de LARC es aceptable y común en adolescentes del Proyecto de Anticoncepción CHOICE, cuyo grupo más joven está más interesado en implantes.¹³⁵ Otros estudios posteriores también han demostrado que la edad no es un impedimento para el uso de implantes subdérmicos. Así, E. López del Cerro, et al, 2018, llevaron a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional en 221 mujeres con implantes anticonceptivos insertados en un hospital español entre 2006 y 2015, cuya edad media fue de 31.2 ± 7.5 años. Se obtuvieron resultados como efectividad de 100% y tolerabilidad de 86.5%; el patrón de sangrado más frecuente fue sangrado infrecuente y amenorrea; se necesitó de remoción de los implantes en el 47.5% de usuarias por expiración (54.3%) y alteraciones del sangrado y otros efectos adversos (25.7%). La nuliparidad y el aumento de peso se asociaron con mayor probabilidad de extracción del implante. Este estudio muestra que los implantes fueron altamente efectivos,

seguros y bien tolerados; además, se recalca en que la edad no tuvo influencia en ninguna de las variables de estudio analizadas.¹³⁶

Como una experiencia local, en 2012 llevamos a cabo un estudio en el Hospital Gineco-Obstétrico “Isidro Ayora” de la ciudad de Quito, Ecuador, sobre la prevalencia de efectos adversos de los implantes subdérmicos anticonceptivos en adolescentes y adultas de este hospital, con el objetivo de determinar dicha prevalencia de efectos adversos relacionados con el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos y su relación con la edad de las usuarias.¹³⁷ Se trató de un estudio descriptivo, con diseño analítico epidemiológico transversal, mediante encuestas a 261 pacientes mujeres (133 adultas y 128 adolescentes) que solicitaron la colocación de un implante subdérmico anticonceptivo como método de planificación familiar. Se observó la preferencia del implante de LNG (56%) frente al implante de ENG (44%) en mujeres adultas, en tanto esta relación se invierte para el caso de adolescentes que prefirieron el implante de ENG (72%) frente al implante de LNG (28%), lo que podría estar en relación con la perspectiva reproductiva diferente según la edad ($t = -5.403$; $gl = 253$; $p = 0.000$; IC $-5.0434/-2.3479$). Por otro lado, entre los resultados principales destacan que el 0.8% (un caso) de las pacientes adultas presentó complicaciones por la inserción (infección), pero no las adolescentes; no existe relación entre eventos adversos y tiempo de uso; altos niveles de satisfacción y adherencia al método; los motivos de elección más prevalentes para implantes fueron seguridad y comodidad; 4.8% de adultas y 3.1% de adolescentes se retiraron el implante por cefalea, aumento de peso, náusea, alteraciones menstruales, acné y deseo de embarazo; los efectos adversos más prevalentes fueron cambios en el

carácter, cambios en la cantidad y el número de días de sangrado menstrual y cefalea. Cefalea, náusea y nódulos mamarios son más frecuentes en adultas; en tanto, acné y dismenorrea se registran más frecuentemente en adolescentes; las diferencias son estadísticamente significativas. Concluimos que la edad no es un factor para desmotivar el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos; el método es altamente eficaz, pues no se reportó ningún embarazo durante el período de uso de los implantes; el retiro de los implantes es bajo en ambos grupos, en razón de la buena adherencia por parte de las usuarias; la satisfacción de las usuarias es alta, no obstante los efectos adversos reportados por ambos grupos; los implantes subdérmicos anticonceptivos son adecuados como método de planificación familiar en mujeres adultas y adolescentes.

Se ha planteado también la disyuntiva de utilizar implantes subdérmicos o dispositivos intrauterinos hormonales. N. D. Goldstuck y H. P. Le (2018) compararon la farmacología y resultados clínicos de los sistemas liberado-

res de progestina por vía subdérmica e intrauterina,¹³⁸ mediante una revisión de estudios comparativos con alto grado de evidencia, planteando las siguientes preguntas: ¿qué método es preferible y en qué circunstancias particulares, utilizando criterios objetivos? ¿Sistemas de liberación de progestina subdérmica o intrauterina? En esta revisión se encontró que la satisfacción de las usuarias parece ser ligeramente mayor con la administración de progestina intrauterina en lugar de subdérmica; después de un embarazo o una evacuación del útero posaborto, los implantes funcionan mejor; la progestina intrauterina es preferible con fines terapéuticos. La paridad y la edad son elementos importantes al momento de determinar la vía de liberación de progestina, observando que los implantes subdérmicos son más adecuados en mujeres jóvenes y el sistema intrauterino hormonal en mujeres adultas, sin embargo, los dos métodos pueden ser utilizados independientemente (figura 1).

Sobre el uso de métodos anticonceptivos posparto, un estudio observacional y retros-

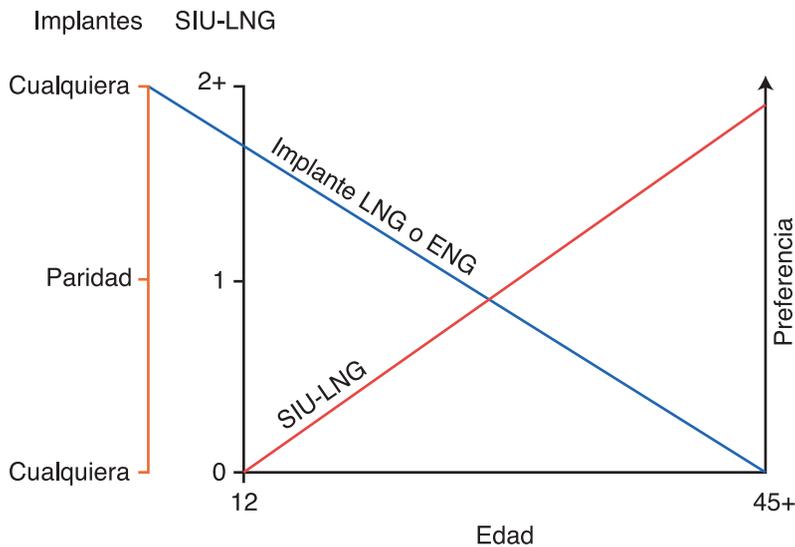


Figura 1. Relación de la edad y la paridad con la probabilidad de que sea preferible el uso de un implante subdérmico o el sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG).

pectivo de E. Garza-Padilla, et al (2018),¹³⁹ realizado en 894 pacientes obstétricas menores de 19 años, evaluó la aceptación de un método anticonceptivo en adolescentes después de un evento obstétrico y su relación con la edad, vía de parto, número de embarazos previos y consultas de control prenatal. Se identificó una amplia aceptación del DIU de cobre en el 77% de las usuarias, método que se ofrece de forma gratuita al ingreso y se coloca después del parto. Por otro lado, la disponibilidad de otros métodos LARC, como el implante subdérmico o el SIU-LNG, después de un evento obstétrico puede aumentar el número de pacientes que eligen un método anticonceptivo, pero solo están disponibles en las consultas de seguimiento durante el puerperio. Se concluyó que una educación temprana sobre la sexualidad es el primer paso hacia la reducción del índice de embarazos en adolescentes. El uso de implantes posparto también debe estar orientado a no afectar la lactancia. Para el efecto, S. Averbach, et al., (2019),¹⁴⁰ evaluaron el efecto del uso en el posparto inmediato del implante subdérmico anticonceptivo de LNG sobre la lactancia y el crecimiento del infante. Se trató de un estudio aleatorizado en 183 mujeres en Uganda que recibieron la inserción del implante subdérmico anticonceptivo de LNG de dos barras de manera inmediata (dentro de 5 días posparto, $n = 96$) o tardía (6-8 semanas después del parto, $n = 87$). No se encontró asociación entre el momento del inicio posparto del uso de los implantes subdérmicos anticonceptivos de LNG y cambios en el crecimiento de los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses, el inicio de la lactogénesis o la continuación de la lactancia materna a los 3 o 6 meses después del parto. De igual manera, C. A. F. Guazzelli, et al., (2010),¹⁴¹ evalua-

ron el patrón de sangrado, la eficacia y la tasa de interrupción del implante de ENG insertado en adolescentes después del parto, en un estudio en 44 adolescentes posparto, con implante insertado en promedio 102 días después del parto, con un seguimiento por cuatro períodos de 90 días. Los resultados mostraron una tasa de interrupción de 0% (no se quitaron los implantes), no hubo embarazos durante el estudio; las hemorragias fueron frecuentes y prolongadas en $< 5\%$, se reportaron amenorreas en el 38.6%; hubo un aumento significativo de hemoglobina y hematocrito en los controles realizados. Estos hallazgos sugieren que el implante de ENG es un método anticonceptivo seguro, eficaz y bien aceptado por adolescentes posparto.

Respecto de los eventuales efectos metabólicos de los implantes subdérmicos posparto en adolescentes, C. A. F. Guazzelli, et al., (2011),¹⁴² realizaron un estudio prospectivo sobre los efectos metabólicos de un implante de ENG utilizado durante un año posparto por 47 adolescentes. Se evaluaron a los 0 y 12 meses: colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos, biometría hemática, urea, creatinina, sodio, potasio, glucosa, SGOT, SGPT y bilirrubina. El estudio mostró un aumento de hemoglobina, hematocrito, bilirrubina indirecta, HDL-C/TC y HDL-C/LDL-C; y una disminución de colesterol total, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos, SGOT y SGPT. Estos resultados sugieren que el implante no interfiere con el riesgo de enfermedades cardiovasculares en adolescentes, pues mejora el perfil lipídico.

Finalmente, en lo que tiene que ver con el uso de implantes subdérmicos anticonceptivos y salud ósea, X. Di, et al., (1999),¹⁴³ realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado de los efectos a largo plazo de Nor-

plant® y otros implantes similares sobre la densidad mineral y el metabolismo óseos en mujeres durante un año. Se midieron densidad mineral ósea (DMO) y contenido mineral óseo (CMO) a nivel lumbar 2-4 y femoral proximal en 61 mujeres normales en edad fértil por DEXA antes y 12 meses después de la inserción de los implantes en ambos grupos. DMO y CMO lumbar 2-4 aumentaron en ambos grupos 12 meses después de la inserción del implante ($p < 0.01$); Norplant® determinó un aumento promedio de 2.40% y 3.34%, respectivamente; en tanto, los implantes similares a Norplant® produjeron un aumento de 2.75% y 4.47%, respectivamente. Se concluyó que los implantes subdérmicos liberadores de LNG no fueron perjudiciales para el hueso en mujeres en edad fértil.

CONCLUSIONES

Los métodos anticonceptivos con progestina sola fueron desarrollados con el propósito de evitar los efectos secundarios y riesgos asociados con el uso de estrógenos en los ACO. Los implantes subdérmicos anticonceptivos con progestina sola han sido investigados y desarrollados desde hace más de 50 años, con el objetivo de obtener métodos anticonceptivos eficaces, de larga duración, con bajo contenido hormonal, libres de estrógenos e independientes del cumplimiento por parte de las usuarias, características que podrían ser adecuadas para usuarias adolescentes.

El embarazo en adolescentes se caracteriza por una tendencia creciente y sostenida relacionada con que la población adolescente no tiene acceso adecuado a la información y a los servicios de anticoncepción necesarios para proteger su salud y sus derechos sexuales y reproductivos, por

aspectos legales, políticos y culturales restrictivos, agravados por la falta del derecho a la privacidad y a la confidencialidad en cuestiones de salud sexual y reproductiva. Por el contrario, las leyes, políticas o prácticas de un país deberían facilitar el acceso a los servicios de salud sexual y reproductiva y de anticoncepción, sin necesidad de autorización de padres, madres o personas a cargo.

Las adolescentes son elegibles para usar los mismos métodos anticonceptivos que las mujeres adultas y deben tener acceso a una variedad de opciones anticonceptivas. La edad en sí no constituye una razón médica para negar cualquier método a la población adolescente, aunque se deben sopesar los posibles efectos adversos y las ventajas de evitar un embarazo no deseado. En efecto, la elección del método depende de la tolerancia con respecto a los efectos secundarios, la existencia de relaciones sexuales esporádicas, así como el ocultamiento de la actividad sexual y del uso de anticonceptivos. La ampliación de la cantidad de opciones de métodos ofrecidos puede conducir a una mayor satisfacción, aceptación y prevalencia del uso de anticonceptivos, entorno en el que la educación y la orientación pueden ayudar a la población adolescente a satisfacer sus necesidades específicas y a tomar decisiones informadas y voluntarias.

Los métodos anticonceptivos que no requieren de un régimen diario ni de un alto nivel de atención, como los implantes subdérmicos y el SIU-LNG, son más convenientes para la población adolescente.¹⁴⁴ Los implantes subdérmicos anticonceptivos en adolescentes tienen varias ventajas, como su uso a largo plazo e independiente del cumplimiento, con alta eficacia y reversibilidad; no contienen estrógenos exógenos; las dosis de las progestinas utilizadas

son más bajas que en píldoras e inyectables y muestran una adecuada estabilidad de sus niveles sanguíneos, lo que se refleja en una disminución de la pérdida total de sangre menstrual. En contraste, sus desventajas se relacionan con la necesidad de disponer de personal de salud entrenado para iniciar y finalizar su uso, el requerimiento de una cirugía menor para la inserción y remoción, la alta prevalencia de trastornos de sangrado endometrial durante su uso y el alto costo del método en casos de discontinuaciones tempranas.¹⁴⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fotherby K. The progestogen-only contraceptive pill. *Br J Fam Plann* 1982; 8:7-10.
2. Rudel HW, Martinez-Manautou J, Maqueo-Topete M. The role of progestogens in the hormonal control of fertility. *Fertil Steril* 1965; 16:158-169.
3. Martinez-Manautou J, Cortez V, Giner J, et al. Low doses of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 1966; 17:49-57.
4. Landgren BM, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 ug norethisterone (NET) minipill. *Contraception* 1980; 21:87-113.
5. Boyce J, Fawcett JW, Noall EW. Coronary thrombosis and Conovid. *Lancet* 1963; 1:111-118.
6. Vessey MP. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Am Heart J* 1969; 77:153-157.
7. Sartwell PE, Masie AT, Arthes FG, et al. Thromboembolism and oral contraceptives: An epidemiologic case control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90:365-380.
8. Folkman J, Long DM. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J Surg Res* 1964; 4:139-142.
9. Dziuk PJ, Cook B. Passage of steroids through silicone rubber. *Endocrinology* 1966; 78:208-211.
10. Segal SJ, Croxatto HB. Single administration of hormones for long term control of reproductive function. Presentation at the XXIII Meeting of American Fertility Society, April 14-16, 1967, Washington D.C.
11. Memorandum from a WHO Meeting: Facts about an implantable contraceptive. *Bulletin of the World Health Organization* 1985; 63:485-494.
12. González C, Fernández J. Manejo de los implantes subdérmicos de etonogestrel en atención primaria. *Rev Clin Med Fam* 2011; 4(2):238-243.
13. Silvin I, Nash H, Waldman S. Jadelle levonorgestrel rod implants: A summary of scientific data and lessons learned from programmatic experience. www.popcouncil.org/pdfs/jadelle_monograph.pdf. Consultado en Julio 22, 2012.
14. Whitaller A, Gilliam M. Contraceptive care for adolescents. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008; 51(2):268-280.
15. Espey E, Ogburn T. Long-acting reversible contraceptives intrauterine devices and the contraceptive implants. *ACOG* 2011; 117(1):36-42.
16. Segal SJ. Contraceptive subdermal implants. In: Mishell DR, Jr (ed.). *Advances in Fertility Research*. New York: Raven Press, 1982; vol. 1:117-127.
17. Hill R, Dumas K. The use of dogs for studies of toxicity of contraceptive hormones. In: Briggs MH, Diczfalusy E (eds.). *Pharmacological models in contraceptive development*. WHO Symposium, Geneva, 1973.
18. Croxatto H, Diaz S, Vera R, et al. Fertility control in women with a progestin released in microquantities from subcutaneous capsules. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:1135-1139.

19. Coutinho EM, Mattos CER, Sant'Anna ARS, et al. Long-term contraception by subcutaneous silastic capsules containing megestrol acetate. *Contraception* 1970; 2:313-317.
20. Croxatto HB, Dim S, Atria P, et al. Contraceptive action of megestrol acetate implants in women. *Contraception* 1971; 4:155-159.
21. Tejuja S. Use of subcutaneous Silastic capsules for long-term steroid contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107:954-958.
22. Bergsj CLP, Langenen H, Aas J. Tubal pregnancies in women using progestin-only contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1974; 53:377-381.
23. Diaz S, Pavez M, Robertson DN, Croxatto HB. A three-year clinical trial with levonorgestrel silastic implants. *Contraception* 1979; 19:557-573.
24. Heinonen OP, Slone D, Monson RR, et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 1977; 296:67-70.
25. Croxatto HB, Diaz S, Quinteras E, et al. Clinical assessment of subdermal implants of megestrol acetate, d-norgestrel, and norethindrone as a long-term contraceptive in women. *Contraception* 1975; 12:615-619.
26. Coutinho E. Clinical experience with implant contraception. *Contraception* 1978; 18:411-427.
27. Population Council, the International Committee for Contraception Research. Contraception with long-acting subdermal implants: I. An effective and acceptable modality in international clinical trials. *Contraception* 1978; 18:315-333.
28. Population Council, the International Committee for Contraception Research. Contraception with long-acting subdermal implants: II. Measured and perceived effects in international clinical trials. *Contraception* 1978; 18:335-353.
29. Weiner E, Johansson EDB. Plasma levels of d-norgestrel, estradiol and progesterone during treatment with silastic implants containing d-norgestrel. *Contraception* 1976; 14:81-92.
30. Sivin I. Findings in phase III studies of Norplant® implants. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ (eds.). *Long-Acting Contraceptive Delivery Systems*. Philadelphia: Harper and Row, 1983: 488-500.
31. Robertson DN. Implantable levonorgestrel rod systems: *In vivo* release rates and clinical effects. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ (eds.). *Long-Acting Contraceptive Delivery Systems*. Philadelphia: Harper and Row, 1983: 133-144.
32. Robertson DN, Sivin I, Nash H, et al. Release rates of levonorgestrel from Silastic capsules, homogenous rods and covered rods in humans. *Contraception* 1983; 27:483-495.
33. Blumenthal P, Edelman A. Hormonal Contraception. *ACOG* 2008; 112(3):45-49.
34. Huber J. Pharmacokinetics of Implanon®: An integrated analysis. *Contraception* 1998; 58:85-90.
35. Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002; 65:21-27.
36. Dunson TR, Blumenthal PD, Alvarez F, et al. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Norplant® implant users: I. Changes in cervical mucus. *Fertil Steril* 1998; 69:258-266.
37. Moore DE, Roy S, Stanuik FZ, Mishell DR. Bleeding and d-norgestrel, estradiol and progesterone patterns of women using d-norgestrel subdermal polysiloxane capsules for contraception. *Contraception*

- 1978; 17:315-328.
38. Croxatto HB, Diaz S, Pavez M, et al. Plasma progesterone levels during long-term treatment with levonorgestrel silastic implants. *Acta Endocrinol* 1982; 101:307-311.
 39. Shaaban MM, El-Nashar IM, Chanelmah SA, et al. Hormonal changes during the first year of use of subdermal levonorgestrel implants, Norplant®. *Contraception* 1984; 30:391-405.
 40. Brache V, Faúndes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31:261-273.
 41. Croxatto HB, Diaz S, Pavez M, Brandels A. Estradiol plasma levels during long-term treatment with Norplant® subdermal implants. *Contraception* 1988; 38:465-475.
 42. Brache V, Alvarez-Sánchez F, Faúndes A, et al. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant® subdermal contraceptive implants. *Contraception* 1990; 41:169-177.
 43. Alvarez F, Brache V, Tejada AS, Faúndes A. Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long-term Norplant® use. *Contraception* 1986; 33:111-119.
 44. Faúndes A, Brache V, Tejada AS, et al. Ovulatory dysfunction during continuous administration of low-dose levonorgestrel by subdermal implants. *Fertil Steril* 1991; 56:27-31.
 45. Shoupe D, Horensteln J, Mishell DR, et al. Characteristics of ovarian follicular development in Norplant® users. *Fertil Steril* 1991; 55:766-770.
 46. Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon® compared with Norplant®. *Fertil Steril* 1998; 69:714-721.
 47. Croxatto HD, Diaz S, Pavez M, Croxatto HB. Histopathology of the endometrium during continuous use of levonorgestrel. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ (eds). *Long-acting contraceptive delivery systems*. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1984: 290-295.
 48. Population Council. *Norplant, levonorgestrel implants: A summary of scientific data*. New York, USA, 1990.
 49. Varma R, Mascarenhas L. Endometrial effects of etonogestrel (Implanon®) contraceptive implant. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(3):335-341.
 50. Segal S, Alvarez F, Brache V, et al. Norplant® implants: The mechanism of contraceptive action. *Fertil Steril* 1991; 56(2):273-277.
 51. Brache V, Faúndes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31:261-273.
 52. Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, et al. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus *in vitro*. *Contraception* 1987; 36:193-201.
 53. Croxatto H. Progestin implants. *Steroids* 2000; 65:3-6.
 54. Wan L, et al. The levonorgestrel two-rod implant for long-acting contraception: 10 years of clinical experience. *ACOG* 2003; 102(1):68-75.
 55. Sivin I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Safety* 2003; 26(5):303-335.
 56. Rowlands S, Searle S. Contraceptive implants: Current perspectives. *Journal of Contraception* 2014; 5:73-84.
 57. Merck & Co., Inc. Implanon® Prescribing

- Information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/implanon/implanon_pi.pdf.
58. Huber J, Wenzl R. Pharmacokinetics of Implanon®: An integrated analysis. *Contraception* 1998; 58(6):85-90.
 59. Diaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, Bardin CW, Croxatto HB. Clinical trial with 3-ke-to-desogestrel subdermal implants. *Contraception* 1991; 44(4):393-408.
 60. International Collaborative Postmarketing Surveillance of Norplant®. Postmarketing surveillance of Norplant® contraceptive implants: I. Contraceptive efficacy and reproductive health. *Contraception* 2001, 63:167-186.
 61. Gu SJ, Du MK, Zhang LD, et al. A 5-year evaluation of Norplant® contraceptive implants in China. *Obstet Gynecol* 1994; 83:673-678.
 62. Sivin I, Mishell DR Jr, Diaz S, et al. Prolonged effectiveness of Norplant® capsule implants: A 7-year study. *Contraception* 2000; 61:187-194.
 63. Sivin I. Contraception with Norplant® implants. *Hum Reprod* 1994, 9:1818-1826.
 64. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, et al. A multicenter efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon®. Implanon® Study Group. *Hum Reprod* 1999; 14:976-981.
 65. Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon®. An overview of the data. *Contraception* 1998; 58(Suppl.):S91-S97.
 66. Sivin I, Mishell DR Jr, Diaz S, et al. Prolonged effectiveness of Norplant® capsule implants: A 7-year study. *Contraception* 2000; 61:187-194.
 67. Peterson HB, Zia Z, Hughes JM. The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1161-1168.
 68. Mestad R, et al. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception* 2011; 84:493-498.
 69. Ortayli N. Users' perspectives on implantable contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:107-112.
 70. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive non-compliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:276-279.
 71. Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant® contraceptive implants: A 5-year randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13:3371-3378.
 72. Ali M, Bahamondes L, Landoulsia SB. Extended effectiveness of the etonogestrel-releasing contraceptive implant and the 20 mcg levonorgestrel-releasing intrauterine system for 2 years beyond U.S. Food and Drug Administration product labeling. *Global Health: Science and Practice* 2017; 5(4):534-549.
 73. Croxatto HB, Diaz S, Pavez M, et al. Clearance of levonorgestrel from the circulation following removal of Norplant® subdermal implants. *Contraception* 1988; 38:509-523.
 74. Glasier A. Implantable contraceptives for women: Effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 2002; 65:29-37.
 75. Sivin I, Stern J, Diaz S, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant® capsules, Norplant® II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1208-1213.
 76. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive

- failure, method-related discontinuation and resumption of use: Results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31:64-72.
77. Population Council. *Norplant, levonorgestrel implants: A summary of scientific data*. New York, USA, 1990.
 78. Odland V, Olsson SE. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenytoin treatment in a woman with Norplant® implants. *Contraception* 1986; 33(3):257-261.
 79. Nelson AL, et al. Contraceptive implant. *Contraceptive Technology, 21st Edition*. New York: Ayer Company Publishers, Inc., 2018: 129-155.
 80. Meirik O, Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implants, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001; 97:539-547.
 81. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:47-62.
 82. Brache V, Faúndes A, Alvarez F, Cochon L. Non-menstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: Data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65:63-75.
 83. Sivin I, Viegas O, Campodónico I, et al. Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: A three-year randomized study with Norplant® implants as controls. *Contraception* 1997; 55:73-80.
 84. Urbancsek J. An integrated analysis of non-menstrual adverse events with Implanon®. *Contraception* 1998; 58:109-115.
 85. Brache V, Faúndes A, Alvarez F, Cochon L. Non-menstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: Data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65:63-75.
 86. Naessen T, Olsson SE, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception* 1995; 52:35-39.
 87. Di X, Li Y, Zhang C, et al. Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. *Contraception* 1999; 60:161-166.
 88. Beerthuisen R, van Beek A, Massai R, et al. Bone mineral density during long term use of the progestogen contraceptive implant Implanon® compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000; 15:118-122.
 89. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: A cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 2000; 95:736-744.
 90. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera®), levonorgestrel (Norplant®) or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-676.
 91. Meirik O, Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implants, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001; 97:539-547.
 92. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:47-62.
 93. Curtis KM. Safety of implantable contraceptives for women: Data from observational studies. *Contraception* 2002; 65:85-96.
 94. Olsson SE, Bakos O, Lindgren PG, et al. Ovarian function during use of subdermal implants releasing low doses of levonorgestrel. *Br J Fam Plann* 1990; 16:88-93.
 95. Shoupe D, Horenstein J, Mishell DR Jr, et

- al. Characteristics of ovarian follicular development in Norplant® users. *Fertil Steril* 1991; 55:766-770.
96. Shaaban MM, Ghaneimah SA, Segal S, et al. Sonographic assessment of ovarian and endometrial changes during long-term Norplant® use and their correlation with hormonal levels. *Fertil Steril* 1993; 59:998-1002.
 97. Alvarez F, Brache V, Faúndes A, et al. Ultrasonographic and endocrine evaluation of ovarian function among Norplant® implants users with regular menses. *Contraception* 1996; 54:275-279.
 98. Faúndes A, Brache V, Alvarez F. Functional life-span of the dominant follicle in pharmacologically induced anovulatory cycles. *Hum Reprod* 1995; 11:114-116.
 99. Du MK, Chen CH, Zheng HM. An analysis of vaginal bleeding patterns in users of Norplant® implants. *Reprod Contraception* 1998; 9:11-18.
 100. Faúndes A, Sivin I, Stern J. Long acting contraceptive implants. An analysis of menstrual bleeding patterns. *Contraception* 1978; 18:355-365.
 101. Shoupe D, Mishell DR Jr, Bopp BL, et al. The significance of bleeding patterns in Norplant® implant users. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2):256-260.
 102. Sivin I. Contraception with Norplant® implants. *Hum Reprod* 1994; 9:1818-1826.
 103. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon®. *Contraception* 1998; 58:99-107.
 104. Sivin I, Viegas O, Campodónico I, et al. Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: A three-year randomized study with Norplant® implants as controls. *Contraception* 1997; 55:73-80.
 105. Cravioto MC, Alvarado G, Canto-De-Cetina T, et al. A multicenter comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of the contraceptive subdermal implants Norplant® and Norplant®-II. *Contraception* 1997; 55:359-367.
 106. Rogers P, Salamonsen L. Steroids and endometrial breakthrough bleeding. *Hum Reprod* 2003; 15(3):207.
 107. Lockwood CJ, Runic R, Wan L, et al. The role of tissue factor in regulating endometrial haemostasis: Implications for progestin-only contraception. *Hum Reprod* 2000; 15(3):144-151.
 108. Hickey M, D'Arcanges C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65:75-84.
 109. Diaz S, Croxatto HB, Pavez M, et al. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of Norplant® implants. *Contraception* 1990; 42(1):97-109.
 110. Witjaksono J, Lau TM, Affandi B, Rogers PA. Oestrogen treatment for increased bleeding in Norplant® users: Preliminary results. *Hum Reprod* 1996; 11(2):109-114.
 111. Alvarez-Sánchez F, Brache V, Thevenin F, et al. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant® implant users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):919-922.
 112. Boonkasemsanti W, Reinprayoon D, Pruk-sananda K, et al. The effect of transdermal oestradiol on bleeding pattern, hormonal profiles and sex steroid receptor distribution in the endometrium of Norplant® users. *Hum Reprod* 1996; 11(2):115-123.
 113. Kaewrudee S, Taneapanichskul S, Jaisamraun U, et al. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding secondary to Norplant® use. *Contraception* 1999; 60(1):25-30.
 114. Archer DF, Philput CA, Weber ME. Management of irregular uterine bleeding

- and spotting associated with Norplant®. *Hum Reprod* 1996; 11(2):24-30.
115. Klavon SL, Grubb GS. Insertion site complications during the first year of Norplant® use. *Contraception* 1990; 41:27-37.
 116. Brache V, Faúndes A, Alvarez F, Cochon L. Non-menstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: Data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65:63-75.
 117. Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant® contraceptive implants: A 5-year randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13:3371-3378.
 118. Chikamata DM, Miller S. Health services at the clinical level and implantable contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:97-106.
 119. Thomsen RJ, Pasquale S, Noshier J. Ultrasound visualization of Norplant® subdermal contraceptive devices. *Int J Gynaecol Obstet* 1985; 23:223-227.
 120. Thurmond AS, Weinstein AS, Jones MK, et al. Localization of contraceptive implant capsules for removal. *Radiology* 1994; 193:580-581.
 121. Smith JM, Conwit RA, Blumenthal PD. Ulnar nerve injury associated with removal of Norplant® implants. *Contraception* 1998; 57:99-101.
 122. Sivin I, Mishell DR Jr, Darney P, et al. Levonorgestrel capsule implants in the United States: A 5-year study. *Obstet Gynecol* 1998; 92:337-344.
 123. Alvarez F, Brache V, Faúndes A, et al. Local side effects observed among long term users of Norplant® contraceptive implants. *Contraception* 2003; 68:111-115.
 124. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Plan Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva 2017-2021. Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública, marzo, 2017. Quito, Ecuador.
 125. Ministerio de Coordinación de Desarrollo Social. Estrategia Nacional Intersectorial de Articulación para la Promoción de los Derechos Sexuales y Reproductivos, 2014.
 126. INEC, MSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2012. Demografía, salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva.
 127. Shaw D. Adolescent sexuality and contraception. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9(2):9-16.
 128. CEPAL. América Latina y el Caribe. La fecundidad en América Latina: Un descenso acelerado y heterogéneo con profundas transformaciones demográficas y sociales. *Observatorio Demográfico* N° 5.
 129. Shaw D. Adolescent sexuality and contraception. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9(2):9-16.
 130. Frenche VA, et al. Implantable contraception. In: Shoupe D, Mishell DR, Jr (eds.). *The Handbook of Contraception. A Guide for Practical Management, Second Edition*. New York: Humana Press, 2006: 141.
 131. Frenche VA, et al. Implantable contraception. In: Shoupe D, Mishell DR, Jr (eds.). *The Handbook of Contraception. A Guide for Practical Management, Second Edition*. New York: Humana Press, 2006; 143.
 132. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use, fifth edition*, 2015.
 133. Centers for Disease Control and Prevention. *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2010.
 134. Power J, et al. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3, Art. No.: CD001326, DOI: 10.1002/14651858.CD001326.pub2.

135. Mestad R, et al. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception* 2011; 84:493-498.
136. López del Cerro E, et al. Influence of age on tolerability, safety and effectiveness of subdermal contraceptive implants. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018; 38(7):979-984.
137. Alvear MA, Inca M, Noboa-Flores E. *Prevalencia de efectos adversos de los implantes subdérmicos anticonceptivos en adolescentes y adultas del HGOIA de Quito*. Tesis de Grado. Escuela de Graduados, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, 2012.
138. Goldstuck ND, Le HP. Delivery of progestins via the subdermal versus the intrauterine route: Comparison of the pharmacology and clinical outcomes. *Expert Opinion of Drug Delivery* 2018; 15(7):717-727.
139. Garza-Padilla E, et al. Contraceptive methods after an obstetrical event in adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2018; 31(2):198-199.
140. Averbach S, et al. The effect of immediate postpartum levonorgestrel contraceptive implant use on breastfeeding and infant growth. *Contraception* 2019; 99:87-93.
141. Guazzelli CAF, et al. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: Bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception* 2010; 82:256-259.
142. Guazzelli CAF, et al. Metabolic effects of contraceptive implants in adolescents. *Contraception* 2011; 84:409-412.
143. Di X, et al. Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. *Contraception* 1999; 60:161-166.
144. Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. *Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, tercera edición*, 2018.
145. Croxatto H. Progestin implants. *Steroids* 2000; 65:681-685.

Anticoncepción hormonal intrauterina: Endoceptión

Enrique Noboa Flores, Luis Bahamondes, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

La anticoncepción debe asegurar el acceso de cada usuaria a diferentes métodos que se ajusten a sus creencias, aspectos culturales, efectos secundarios, etc., y el derecho de mujeres y hombres a una sexualidad libre y sin temores de un embarazo no planificado o no deseado. Los métodos anticonceptivos hormonales y los dispositivos intrauterinos (DIU) son los más utilizados, particularmente por su alta eficacia, escasos efectos colaterales y, en algunos de ellos, larga duración. Las píldoras y los anticonceptivos inyectables requieren de la toma diaria o la inyección mensual o trimestral, respectivamente; de manera similar, los parches y los anillos vaginales requieren también de un reemplazo frecuente. En contraste, los implantes subdérmicos disponen de una larga duración sin necesidad de cambios frecuentes y alta eficacia, pero provocan trastornos menstruales que pueden comprometer la tasa de continuación. Ante esta realidad, es indispensable el desarrollo de métodos de uso prolongado, con alta eficacia y pocos efectos secundarios. En efecto, la larga duración de los nuevos métodos, como son los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel o endoceptivos, es beneficiosa para las mujeres que precisan de anticoncepción por alrededor de tres décadas, en la medida en que las relaciones sexuales empiezan cada vez más temprano, a los 18

años o antes, y la menopausia ocurre alrededor de los 50 años.

EL SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

El concepto del sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) para contracepción fue desarrollado por Tapani Luukkainen y colaboradores (Bayer Oy, Turku, Finlandia), con el soporte del *Population Council* y su red de investigación, el *International Committee for Contraception Research*.¹ Este dispositivo fue lanzado al mercado primero en Finlandia en 1990 con el nombre comercial de Mirena® (Bayer Pharmaceuticals, Berlín, Alemania), consistiendo en un dispositivo liberador de la progestina levonorgestrel (LNG) en una cantidad de 20 mcg/día, para una duración de uso de cinco años.²

Este endoceptivo consiste en un dispositivo intrauterino conformado por un cuerpo de polietileno en forma de T de 32 x 32 mm, con su rama vertical estructurada por un cilindro de 19 mm de dimetilpolisiloxano que contiene 52 mg de LNG, cuya membrana de control permite la salida de la hormona a una tasa de liberación diaria de 20 mcg, útil para anticoncepción por 5 años, para lo que es indispensable la ubicación del dispositivo en el fondo uterino, en íntimo contacto con el endometrio, sobre el que ejercerá uno de sus importantes efectos (figura 1).^{3,4}

La liberación del LNG es dentro del útero

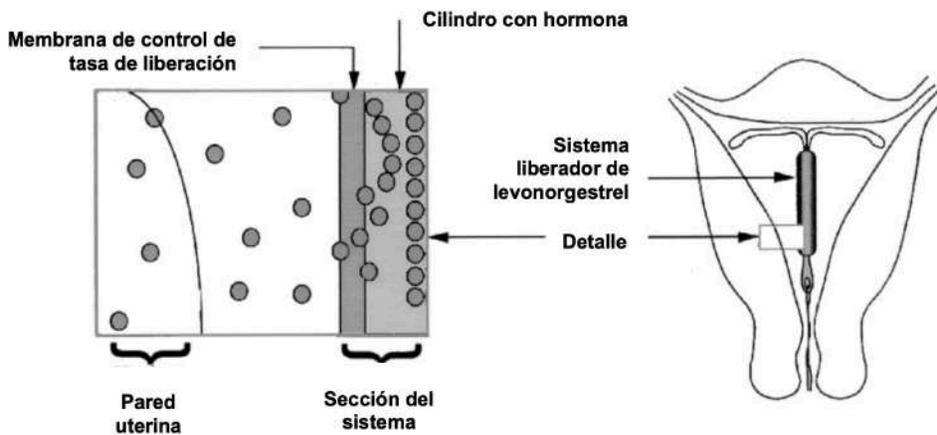


Figura 1. Representación esquemática del sistema intrauterino de levonorgestrel ubicado en el fondo uterino y la liberación de la hormona desde el cilindro de su rama vertical hacia el endometrio.¹

a razón de 20 mcg por día el primer año, con ligera reducción a lo largo de los 5 años de uso, presentando tasas de liberación de alrededor de 12 a 15 mcg de LNG/día. El SIU-LNG ha sido aprobado para su uso por 5 años en más de 100 países como anticonceptivo, aunque también está aprobado en numerosos países como terapéutica para mujeres con metrorragia, para terapia hormonal en la posmenopausia como protección endometrial y como tratamiento de la endometriosis.^{4,5} La aprobación para el uso por 5 años significa que en el sexto año debe sustituirse por otro; sin embargo, el mismo ha sido utilizado hasta por 7 años,⁶ lo que muestra que tiene un gran margen de seguridad, al momento del vencimiento, para permitir la sustitución por otro sistema.

MECANISMO DE ACCIÓN

La liberación intrauterina local de LNG hace que las concentraciones endometriales sean muy altas, del orden de 700 a 1.000

veces mayores que los niveles plasmáticos.^{7,8} Esto lleva a que el endometrio sea el órgano blanco más afectado por el uso del SIU-LNG, haciendo que aquel se decidualice primero y luego, en muchos casos, se atrofie.⁹ A pesar de que los niveles de estradiol son normales durante todos los años de uso, el endometrio se torna insensible a la hormona y, además, existe un profundo efecto antiproliferativo; esto en razón de que el LNG local inhibe la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona en el endometrio humano.⁹ El uso del SIU-LNG induce la producción continua del *insulin-like growth factor-binding protein-1* por el endometrio y esto lleva a un efecto antimitótico en el endometrio. Estos cambios se observan a los pocos meses de uso y no cambian durante todo el tiempo en que el sistema permanece en el útero.¹⁰

La liberación directa local permite alcanzar concentraciones bastante elevadas de esta hormona en el tejido endometrial adyacente (470-1500 ng/g de endometrio), en

tanto estas cantidades tienden a reducirse hacia el miometrio (1.8-2.4 ng/g de miometrio) y hacia el plasma (150-200 pg/ml de plasma), en una suerte de “efecto de primer paso uterino” que asegura que las concentraciones sistémicas de LNG sean bajas, lo que permite en la mayoría de casos disminuir los efectos adversos sistémicos en las usuarias de este método (figura 2). Esta liberación continua de LNG evita que se observen “picos” y “caídas” en sus niveles plasmáticos, como ocurre con la administración oral de progestinas, y sus niveles endometriales de LNG bastante elevados contrastan con las concentraciones alcanzadas cuando el LNG es administrado por vía oral en una cantidad de 250 mcg (apenas 3.5 ng/g de tejido).¹¹

Las altas concentraciones de LNG intrauterinas son determinantes para que el SIU-LNG provea protección anticonceptiva, cuyo mecanismo depende de una combinación de tres diferentes acciones: a) espesamiento del moco cervical que dificulta el paso de los espermatozoides, b) inhibición

de la motilidad y la función de los espermatozoides dentro del útero y las trompas y c) supresión del crecimiento endometrial al convertir el endometrio en un tejido sin respuesta frente a los estrógenos. Se ha descrito también una débil reacción a cuerpo extraño y en algunas mujeres la ovulación podría verse inhibida.¹² Más allá del evidente beneficio de su uso como anticonceptivo, este SIU-LNG induce profundos cambios morfológicos y bioquímicos en el endometrio, principalmente como resultado de las altas concentraciones endometriales de LNG. En el endometrio normal, el estradiol estimula los receptores estrogénicos, tal como lo hace también el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) sobre sus receptores específicos (RIGF-1), de cuya acción sinérgica estimuladora se produce proliferación endometrial, crecimiento que, si no es controlado por la acción de la progesterona en la segunda fase del ciclo menstrual, el endometrio podría experimentar hiperplasia y crecimientos anormales (figura 3).

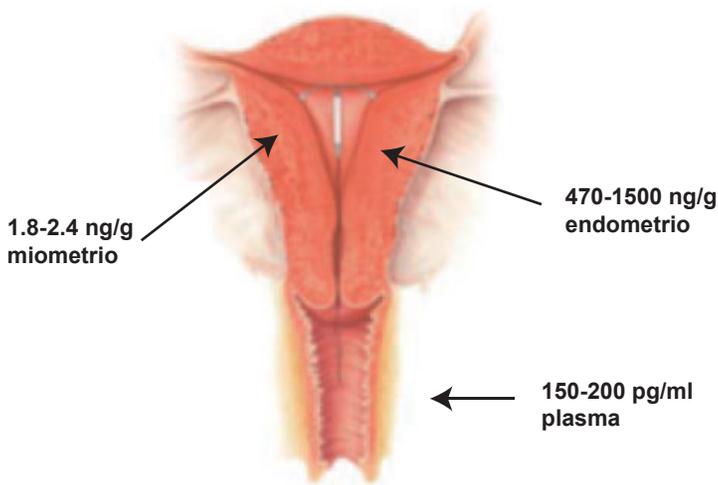


Figura 2. Concentraciones de levonorgestrel en endometrio, miometrio y plasma durante el uso del sistema intrauterino de levonorgestrel.¹¹

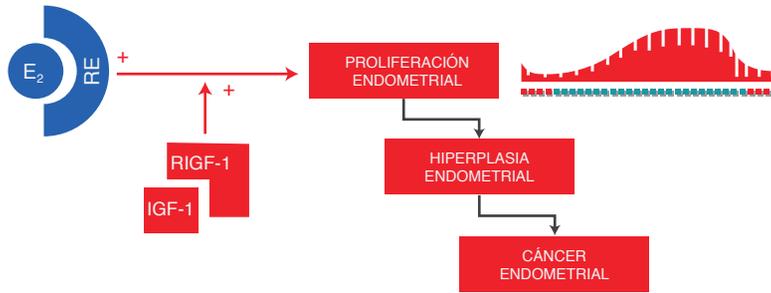


Figura 3. Efectos endometriales del estradiol y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 sin protección progestagénica (E_2 = estradiol, RE = receptor estrogénico, IGF-1 = factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, RIGF-1 = receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) (Enrique Noboa Flores, 2021).

Durante el uso del SIU-LNG, se observan tres efectos importantes por acción del LNG: a) inhibición de la síntesis y formación de receptores estrogénicos; b) estimulación de la síntesis de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1), que se une al IGF-1 evitando que este actúe sobre sus receptores específicos (RIGF-1), consiguiendo así una inhibición del crecimiento endometrial; y c) estimulación del LNG sobre los receptores progestagénicos endometriales, que determina decidualización estromal, atrofia glandular e inactivación endometrial. Estos tres efectos juntos ocasionan una atrofia endometrial que es la característica histológica que explica los resultados clínicos obtenidos de reducción de la cantidad, número de días y frecuencia del sangrado menstrual (figura 4).¹³

Además del efecto producido por el LNG sobre el endometrio provocando una depleción de los receptores estrogénicos y de progesterona, e inhibición de la síntesis y la expresión de los receptores estrogénicos con un efecto antiproliferativo, atrofia glandular y decidualización, también ha sido descrito un incremento en la apoptosis y una reducción de la proteína Bcl-2, que es inhibidora de la apoptosis en el estroma

endometrial.^{4,5}

Después de apenas unas pocas semanas de utilizar el SIU-LNG, las glándulas del endometrio se vuelven atroficas, el estroma se decidualiza y el epitelio se torna inactivo. También se describen cambios vasculares como engrosamiento de las paredes arteriales, supresión de las arterias espirales y trombosis capilar a ese nivel. Una débil respuesta a cuerpo extraño puede también ocurrir y se caracteriza por un incremento de la infiltración de células sanguíneas blancas. En esta forma, el endometrio deviene uniformemente atrofico y suprimido en los tres primeros ciclos menstruales después de su inserción y persiste en este estado delgado e inactivo, sin desarrollo histológico futuro, a lo largo de su uso continuo a largo plazo. Este poderoso efecto del LNG intrauterino lleva a una fuerte supresión del endometrio y modifica dramáticamente el patrón de sangrado. Al final del primer año de uso, las pacientes presentarán amenorrea en alrededor del 60% y oligomenorrea en un 30%. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, durante los seis primeros meses de uso, alrededor de un 25% de las mujeres podrá presentar *spotting*, lo cual puede incomodar y aumentar las posibilidades de remociones precoces, por lo que la conseje-

ría permanente es crucial (figura 5).¹⁴

Se han descrito alteraciones que ocurren en el endometrio de usuarias que sangran y entre aquellas que no sangran, sobre todo cuando el sangrado es anormal e imprevisible. Las biopsias de endometrio obtenidas de mujeres en amenorrea y entre aquellas con algún patrón de sangrado mostraron que la mayoría presentaba un aspecto de modificación causado por el uso de progestinas. El mayor diámetro y el perímetro glandular fueron significativamente mayores entre las mujeres en amenorrea. Sin embargo, no hubo correlación significativa en la densidad microvascular o en el calibre y el patrón de sangrado. Hubo un número significativamente mayor de leucocitos en las mujeres que sangraban. Con respecto a la *matrix metaloproteinasas* (MMP-3) hubo un número significativamente mayor de células reaccionadas en el grupo de las mujeres sangradoras y esto podría dar elemen-

tos para entender el porqué del sangrado anormal entre estas mujeres.¹⁵ Otro estudio, también con mujeres en amenorrea y con otras que mantenían algún patrón de sangrado, mostró que las células *uterine natural killer* (uNK) eran significativamente mayores en el grupo de mujeres que sangraban, y si bien tanto los mastocitos como los mastocitos activados eran similares en ambos grupos, había una mayor área extracelular para ellos. Estos elementos celulares podrían tener un rol en el sangrado impredecible causado por este sistema.¹⁶

En cuanto a la función ovárica, sería necesaria una liberación de 50 mcg/día de LNG para inhibir totalmente la ovulación, y este sistema libera solamente 20 mcg/día. Con esta tasa de liberación son observados cuatro patrones diferentes de función ovárica: 1) anovulación con cierto grado de hipoprogesteronismo, 2) anovulación con cierto grado de hiperestrogenismo, 3) fase lútea

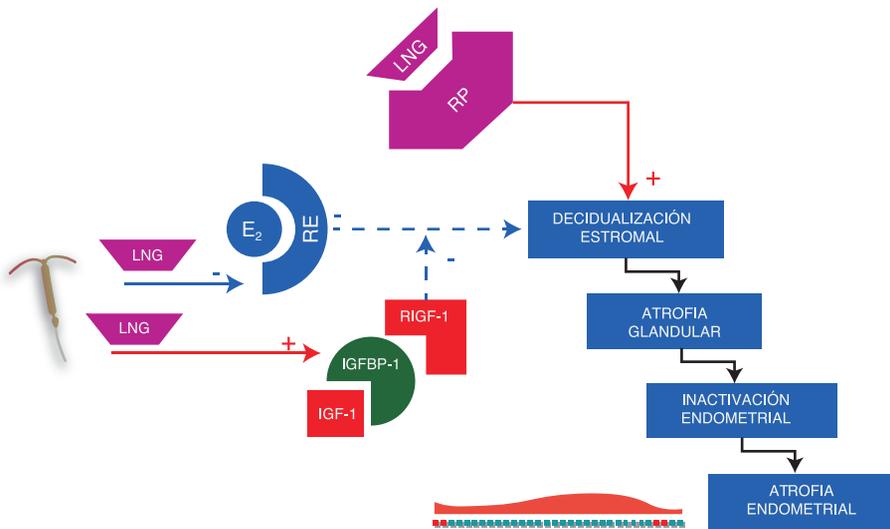


Figura 4. Efectos endometriales del levonorgestrel (LNG = levonorgestrel, RP = receptor progestagénico, E₂ = estradiol, RE = receptor estrogénico, IGF-1 = factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, RIGF-1 = receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, IGFBP-1 = proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) (Enrique Noboa Flores, 2021).

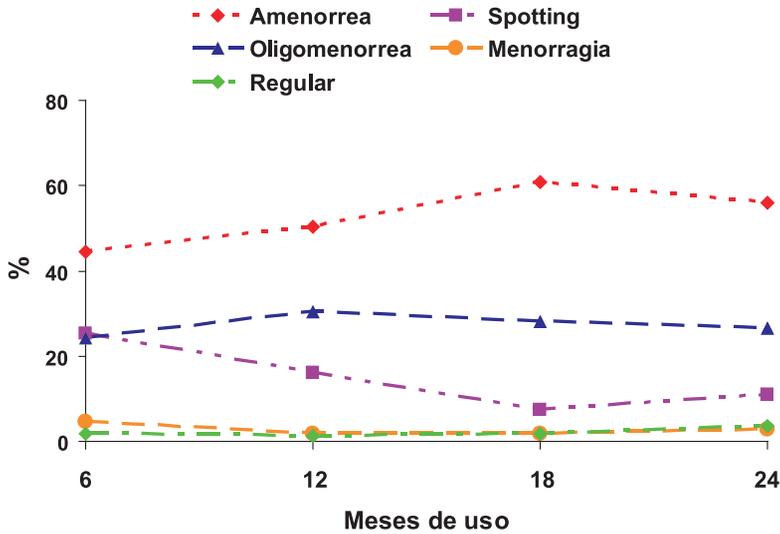


Figura 5. Patrones de sangrado en usuarias del SIU-LNG por dos años.¹⁴

inadecuada y 4) ciclos ovulatorios normales. Los dos primeros patrones han sido observados más frecuentemente en aquellas mujeres con niveles plasmáticos mayores de LNG,¹⁷⁻¹⁹ con lo que al final del primer año de uso la mayoría de los ciclos serán ovulatorios.¹⁷⁻¹⁹ Una evidencia de que ocurre desarrollo folicular son los niveles de progesterona observados, que son compatibles con función ovulatoria normal, a pesar de que no se puede asegurar de que ocurra ruptura folicular. También se han observado niveles normales de estradiol plasmático, los cuales han sido similares entre mujeres que sangran y aquellas en amenorrea,⁵ y estos valores normales se han mantenido a lo largo de los 5 años de uso aprobados, con un margen amplio de seguridad (tabla 1).⁵ Se debe notar que el patrón de sangrado no puede ser utilizado para evaluar si el patrón de función ovárica es ovulatoria o no, ya que se han observado niveles de progesterona compatibles con ovulación entre mujeres en amenorrea y ciclando.

Estos valores normales de estradiol plasmático son muy importantes para evitar que

haya pérdida de masa ósea y consecuente osteoporosis. Como muchas de las mujeres estarán en amenorrea ya al final de un corto período de uso, esto puede ofrecer alguna preocupación, tanto para usuarias como para médicos, sobre la seguridad de uso al respecto. Se han publicado datos sobre la densidad mineral ósea (DMO) en usuarias del SIU-LNG por largo tiempo, a partir de un estudio en que cada usuaria fue pareada con una mujer con la misma edad y masa corpórea que no era usuaria de ningún método anticonceptivo hormonal. Sus resultados mostraron que la DMO fue similar en ambos grupos, aunque son necesarios estudios con mayor número de casos y de tipo longitudinal.²⁰

El efecto del SIU-LNG sobre la función ovárica y ovulatoria ha sido evaluado también mediante el desarrollo folicular en las usuarias. Se ha observado que un número importante de mujeres, que llega casi a un 20%, presenta folículos persistentes o quistes de ovario funcionales.²¹ Se debe destacar que este hallazgo en el ovario no es un verdadero quiste de ovario y que no requie-

Tabla 1. Niveles plasmáticos de estradiol (E_2) ($\mu\text{g/ml}$) en mujeres usuarias del SIU-LNG.

Duración de uso					
	3 meses	1 año	2 años	5 años	6 años
$E_2 \pm \text{ESM}^*$	168.4 \pm 28.5	104.6 \pm 10.0	128.4 \pm 10.4	109.6 \pm 13.5	105.6 \pm 15.8
n	33	53	42	32	27

* ESM: Error estándar de la media.⁵

re de una intervención médica o quirúrgica, ya que en la mayoría de los casos los mismos van a desaparecer espontáneamente dentro de las primeras dos a tres semanas después de observados. Debido al amplio uso de la ultrasonografía en ginecología, es necesario alertar a los médicos sobre este hecho.

Otro mecanismo de acción del SIU-LNG tiene lugar sobre el moco cervical, que se vuelve escaso y poco filante, impidiendo o dificultando la penetración de los espermatozoides al tracto genital superior.^{18,22} También ha sido descrito que concentraciones de LNG similares a las encontradas en plasma tienen acción *in vitro* sobre la reacción acrosomal de espermatozoides y otras funciones espermáticas, lo que podría contribuir a su mecanismo de acción.²³

EFICACIA ANTICONCEPTIVA Y RETORNO DE LA FERTILIDAD

La eficacia del SIU-LNG ha sido evaluada y probada en numerosos estudios multicéntricos, que han concluido que es uno de los métodos anticonceptivos más seguros. La tasa de embarazo reportada en la mayoría de los estudios ha sido de un índice de Pearl entre 0.0 y 0.3 por 100 mujeres/año.²⁴⁻³⁰ Esta tasa ha sido similar inclusive cuando el uso del SIU-LNG se ha extendido por mayor

tiempo que los cinco años aprobados, hasta por siete años en ciertos estudios. Así, un estudio brasileño evaluó el uso de este método anticonceptivo durante siete años sin ningún embarazo⁶ y en otro estudio ocurrió solamente un embarazo en el primer año de uso por una expulsión inadvertida,³⁰ lo que refuerza el concepto de que una adecuada inserción en el fondo uterino es fundamental para un buen desempeño y muestra que las tasas de embarazo son similares o menores que las obtenidas con la esterilización quirúrgica femenina, con el beneficio adicional de la reversibilidad. A esto se añade que el SIU-LNG tiene la ventaja adicional frente a los anticonceptivos orales de no depender de la falla de la usuaria, como ocurre con los olvidos de la toma de la píldora. Muchas mujeres aprecian gratamente la conveniencia de protección anticonceptiva por cinco años mediante el uso de un solo sistema. El temor al desarrollo de infección pélvica y una eventual esterilidad tubárica posterior por el uso de un dispositivo intrauterino ha sido una constante; sin embargo, la posibilidad de infección es muy baja,³¹ si se sigue un procedimiento aséptico de inserción. Por otro lado, los estudios muestran que la menstruación se restaura en el mes posterior al retiro del SIU-LNG, ya que el endometrio recupera su aspecto anterior a la inserción, con lo que el retorno

a la fertilidad es rápido, con tasas de embarazo de alrededor del 80% al final del primer año de discontinuación, similares a las observadas luego del uso de otros métodos anticonceptivos.^{32,33}

En función de alcanzar estas expectativas en cuanto a eficacia anticonceptiva y retorno de la fertilidad, es indispensable ejecutar una adecuada técnica de inserción del SIU-LNG. Esta técnica es simple y está al alcance de cualquier médico bien capacitado. Sin embargo, es necesario una buena y suficiente práctica en la misma, para evitar la posibilidad de falla del método y de expulsiones, más factibles entre el personal no capacitado.⁶ El procedimiento de inserción del SIU-LNG es diferente de aquel correspondiente a otros dispositivos intrauterinos y procura que dicha inserción sea fúndica para garantizar un excelente efecto anticonceptivo, baja tasa de expulsión, bajo número de remociones por disturbios de sangrado o por dolor,³⁰ y excelente atrofia endometrial, necesaria cuando el SIU-LNG es utilizado como tratamiento de la metrorragia. Además, con buena técnica de inserción las perforaciones de útero son muy raras, excepto cuando la inserción es realizada bajo anestesia general.

USOS TERAPÉUTICOS

Como resultado de la supresión mucosa potente causada por la liberación local de LNG, el endometrio se vuelve no respondedor frente al estradiol, independiente de la función ovárica. La supresión del crecimiento endometrial ocasiona una menor pérdida menstrual que la normal, conduciendo a una sustancial disminución en el número de días de sangrado y en la cantidad de sangre menstrual perdida. En algunas mujeres se describe el desarrollo de

amenorrea. Después de retirar el SIU-LNG, el endometrio retorna a los ciclos normales en 30 días.

En un estudio de mujeres con paridad ($n = 20$), con sangrado menstrual abundante (definido como pérdida de sangre menstrual ≥ 80 ml, determinada por análisis de todos los tampones/toallas mediante el método de hematina alcalina), con edad ≤ 45 años, con ciclos regulares, sin sangrado o manchado intermenstrual y con úteros normales o ligeramente crecidos sin patología pélvica, se encontró que la mediana de pérdida de sangre menstrual se redujo significativamente 86%, 91% y 97% a los 3, 6 y 12 meses después de la colocación del SIU-LNG, respectivamente ($p < 0.001$), en comparación con la mediana de dos ciclos consecutivos basales antes de la colocación. Durante los primeros 3 ciclos después de la colocación del SIU-LNG fue usual el sangrado o manchado intermenstrual, pero su frecuencia disminuyó gradualmente con el tratamiento. En este estudio también se demostró que la disminución del sangrado menstrual con el uso del SIU-LNG en mujeres con sangrado menstrual abundante (SMA) se acompañó de aumento significativo de los niveles séricos de hemoglobina y ferritina ($p < 0.01$ y 0.001 , respectivamente, en comparación con los niveles previos al uso del SIU-LNG).³⁴ En general, estos datos sugieren que el SIU-LNG es efectivo para normalizar la hemoglobina plasmática y los depósitos de hierro en mujeres con SMA. Otros estudios han confirmado que el SIU-LNG reduce efectivamente el sangrado menstrual y mejora los niveles plasmáticos de hemoglobina y ferritina en casos de SMA idiopático,³⁵ así como en SMA causado por patologías subyacentes como leiomiomas uterinos y adenomiosis.^{36,37}

El SIU-LNG ha sido ampliamente usado

como terapéutica en la metrorragia con resultados muy favorables. La reducción en la pérdida de sangre menstrual varió entre 80% al sexto mes y 90 a 97% a los 12 meses, y la amenorrea fue entre 40 y 52% y entre 49 a 66% a los seis y 12 meses de uso, respectivamente, acompañado de una mejoría en la anemia.³⁸⁻⁴⁴ Cuando se compara el uso del SIU-LNG con la ablación del endometrio, ambos tratamientos fueron efectivos en el control del sangrado con casi 80% de pacientes satisfechas al final del primer año de seguimiento, a pesar de que la pérdida de sangre fue ligeramente mayor entre usuarias del SIU-LNG,⁴⁴⁻⁴⁶ así como las fallas de tratamiento fueron mayores entre las usuarias de SIU-LNG (25%) que entre las de ablación de endometrio (15%).⁴⁴⁻⁴⁶

En una revisión de diez estudios controlados,⁴⁷ nueve mostraron que el uso del SIU-LNG llevaba a una reducción significativa de la pérdida de sangre (entre 74 y 97%), siendo ligeramente menos efectivo que la ablación de endometrio en la mejoría de la metrorragia, pero más eficaz que los antiinflamatorios y altamente efectivo en la cancelación de las cirugías de histerectomía.⁴⁸ Los resultados entre el uso del SIU-LNG y la histerectomía como tratamiento de la metrorragia,^{42,44,47,49} fueron similares con un grupo considerable de mujeres que cancelaron la decisión de hacer la cirugía. En el seguimiento a 5 años, 67.4% de las mujeres evitó la cirugía y 50% de ellas aún estaba utilizando el sistema después de este periodo.

En un estudio con seguimiento a mujeres con metrorragia durante 5 años, que por sorteo recibieron un SIU-LNG o se sometieron a histerectomía, la satisfacción y la calidad de vida fueron similares en los dos grupos; sin embargo, el menor costo del tratamiento

con el uso del SIU-LNG y el alto riesgo de una cirugía hacen del SIU-LNG una alternativa válida y atractiva en la metrorragia y el tratamiento quirúrgico podría ser evitado por muchas mujeres preservando aún la fertilidad.⁵⁰ En esta parte, es oportuno destacar que aunque la histerectomía es el tratamiento definitivo del SMA, en efecto, aquella constituye un procedimiento quirúrgico que implica diversos riesgos. EL SIU-LNG ha sido evaluado como una alternativa de tratamiento frente a la histerectomía en mujeres con SMA. Un estudio en mujeres programadas para histerectomía por SMA mostró que el 64.3% de las mujeres a las que se les colocó un SIU-LNG canceló la cirugía a los 6 meses;⁵¹ en tanto, en un estudio mayor, 58% de las mujeres del grupo SIU-LNG evitaron la histerectomía durante los 5 años de seguimiento.⁵² El SIU-LNG es considerablemente más costo-efectivo que la histerectomía como tratamiento de primera línea del SMA. La histerectomía se está convirtiendo en un último recurso para mujeres sin patología pélvica significativa, por lo que debe reservarse para mujeres con patología pélvica importante y para aquellas en las que ha fallado el tratamiento médico.⁵³

Al disminuir significativamente el sangrado uterino, los niveles de hemoglobina se mejoran reduciendo la anemia. Un estudio con mujeres con metrorragia,⁴³ mostró que la hemoglobina cambió a valores normales antes de que ocurriera la amenorrea. Esta observación ha llevado a otros investigadores a postular que el uso del SIU-LNG puede ser útil para mujeres que deseen usarlo como anticonceptivo y que sufran de anemia y/o presenten sangrado uterino abundante.^{14,30} Otro estudio prospectivo realizado en Brasil y República Dominicana durante 5 años de uso del SIU-LNG, en

una población con altos índices de anemia, se observó mejoría en el contenido de hierro y en los niveles de hemoglobina. Este estudio mostró que las usuarias presentaron anemia en un 70% con DIU de Lippes, 55% con DIU de cobre, 43% con DIU y solamente 14% de las usuarias del SIU-LNG.⁶

El SIU-LNG también ha sido utilizado con éxito en el manejo de la tensión premenstrual y la dismenorrea,^{54,55} en razón de su capacidad de supresión del endometrio;⁵⁶ así, en un ensayo clínico se reportó que el 56% de las mujeres tratadas informó que mejoraron o curaron de la tensión premenstrual y 80% de la dismenorrea.⁵⁷ En contraste, es necesario anotar que alrededor del 19% de usuarias presenta dolor en el bajo vientre provocado principalmente por la persistencia de folículos ováricos, que desaparecen espontáneamente en aproximadamente 5 semanas,^{21,58} aunque esto puede constituir una causa de discontinuación prematura de este método.

La endometriosis es otra área interesante de aplicación clínica del SIU-LNG. Esta patología es una causa común de dolor pélvico crónico (DPC) que afecta hasta al 10% de las mujeres en edad reproductiva y se ha estimado en 70-90% las mujeres con endometriosis y DPC.⁵⁹⁻⁶¹ Para el manejo de la endometriosis se han utilizado muchos tratamientos médicos y quirúrgicos. Los análogos de GnRH (GnRH-a) pueden ser utilizados solamente hasta por seis meses y ocasionan diversos efectos secundarios, por lo que el SIU-LNG ha sido probado como una nueva alternativa, de manera especial en mujeres que requieren de un tratamiento a largo plazo o que ya no desean tener más hijos.⁶² El LNG, al ser una progestina derivada de la 19-nor-testosterona, tiene una profunda actividad progestacional y provoca atrofia e inactividad endometrial,

aunque no ocasiona anovulación.^{7,63} Varios estudios han sugerido que el SIU-LNG es una terapia para controlar y aliviar el DPC y la dispareunia en mujeres con endometriosis,^{64,65} y para mejorar la dismenorrea asociada a la adenomiosis.⁶⁶ Adicionalmente, dos estudios mostraron una mejoría en el estadio de la endometriosis, posteriormente a 6 meses de uso del SIU-LNG,⁶⁷ y en los síntomas dolorosos durante 3 años posteriores a la inserción,⁶⁸ respectivamente.

El primer estudio clínico aleatorizado controlado que comparó el SIU-LNG con un GnRH-a,⁶⁹ fue realizado en mujeres con DPC y endometriosis (estadios I a IV)⁷⁰ que usaron el SIU-LNG ($n = 39$) y fueron comparadas con mujeres que usaron GnRH-a ($n = 43$). Se evaluó el control del dolor, sangrado y calidad de vida durante 6 meses. Ambos tratamientos fueron efectivos por igual para controlar el dolor y reducir el sangrado desde el primer mes de seguimiento, aunque las usuarias del GnRH-a presentaron amenorrea más tempranamente. El dolor se redujo desde un puntaje de 7 o más hasta un nivel de 2, en ambos grupos. El índice de calidad de vida mejoró, pero no de forma significativa, en ambos grupos, lo que pone en evidencia que el dolor no es la única causa que altera la calidad de vida de estas mujeres.⁷¹ La principal ventaja del SIU-LNG sobre otros tratamientos en la endometriosis es que no provoca hipostrogenismo,⁷ sin el consecuente riesgo de osteoporosis ni síntomas vasomotores, a pesar de provocar amenorrea en más del 60% de las mujeres.¹⁴ Además, con una única intervención se puede ofrecer protección hasta por 5 años. El mecanismo de acción del SIU-LNG en la endometriosis aún no ha sido establecido de manera clara, aunque se piensa que podría ser debido a que los focos endometriósicos poseen alto contenido

de estrógenos y, de manera más plausible, a que el SIU-LNG tiene un poderoso efecto antiproliferativo sobre el endometrio.^{4,5,56}

En cuanto al uso del SIU-LNG en el tratamiento de la adenomiosis, aunque su etiología es poco clara, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma heterotópicos dentro del miometrio, con hiperplasia del músculo liso adyacente, lo que hace que sus principales síntomas sean sangrado uterino anormal y dismenorrea, que se presentan en aproximadamente el 65% de las mujeres que la sufren.^{72,73} Varios estudios han reportado un adecuado control de los síntomas de la adenomiosis con el uso del SIU-LNG.⁷⁴⁻⁷⁶ Estas experiencias en el control de los síntomas de la adenomiosis se complementan con un estudio que evaluó la efectividad del SIU-LNG en el tratamiento de la adenomiosis, usando resonancia magnética nuclear para monitorizar el tamaño de las lesiones al inicio y a los 6 meses de tratamiento, y la eficacia del método para el control del dolor durante 6 meses de tratamiento. Durante el tiempo de uso del SIU-LNG se observó una mejoría significativa de los síntomas de la adenomiosis, específicamente de la menorragia y la dismenorrea, hallazgos consistentes con estudios previamente publicados. El estudio mostró también la eficacia del SIU-LNG para el tratamiento de las lesiones adenomióticas asociadas con menorragia y dismenorrea, sobre la base de la liberación de altas concentraciones de LNG en el endometrio, cuyo efecto directo sobre la zona de unión, particularmente sobre el endometrio, reduce el proceso de invasión y la hipertrofia o hiperplasia del miometrio, disminuyendo de este modo el grosor de dicha zona de unión. Los autores concluyeron que el SIU-LNG puede ser efectivo

para reducir las lesiones, controlar el dolor y disminuir el sangrado en pacientes con adenomiosis, con pocos efectos colaterales; por lo que constituye una opción para mujeres con adenomiosis sintomática que no desean embarazarse.⁷⁷

El SIU-LNG ha sido utilizado en el tratamiento hormonal en la posmenopausia como protección del endometrio en mujeres que se encuentran usando estrógenos continuos, sobre la base de su efecto profundo sobre el endometrio, para evitar la posibilidad de hiperplasia de endometrio en estas pacientes.⁵⁶ Se ha observado que la administración intrauterina de LNG es efectiva para oponerse a la proliferación del epitelio causada por el uso de los estrógenos,⁷⁸⁻⁸⁰ pues, por su efecto antiproliferativo, es capaz de mantener el endometrio inactivo, incluso en presencia de niveles normales de estrógenos circulantes, sean endógenos, en la edad reproductiva, o exógenos, en la posmenopausia.^{4,5,56} Además de mantener el endometrio inactivo, otra ventaja de este método es que consigue inducir un estado de no sangrado en estas mujeres, lo que no siempre se obtiene con otros métodos, especialmente si la terapia hormonal es administrada de forma cíclica.^{81,82} De cualquier forma, es necesario investigar el endometrio de estas mujeres ante un aumento de su espesor o si presentan sangrado uterino anormal.¹⁰

El tratamiento hormonal con progestinas para la hiperplasia y el cáncer de endometrio está ampliamente relatado en la literatura.⁸³⁻⁸⁵ Dado el poderoso efecto antiproliferativo del SIU-LNG sobre el endometrio, ha sido utilizado, aunque de forma limitada, en el tratamiento de la hiperplasia endometrial con su remisión completa, independientemente del tipo de hiperplasia.^{86,87} En relación al cáncer de endometrio, las

observaciones son menores y aunque no se propugna este método como tratamiento, puede ser una alternativa a la histerectomía hasta que haya condiciones de cirugía o en mujeres muy jóvenes que desean preservar su fertilidad.^{88,89} Se precisan estudios a largo plazo y con mayor número de casos para confirmar estos hallazgos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El principal efecto secundario y causa de discontinuación es la alteración en el patrón de sangrado, sobre todo amenorrea en alrededor del 60% de los casos al final del primer año. Este hecho puede ser interpretado como benéfico por muchas mujeres; sin embargo, otras pueden pensar que es peligroso para la salud. El otro patrón de sangrado frecuente es el *spotting* o manchado, que ocurre en una de cada cuatro mujeres aún en el sexto mes de uso. Es necesario resaltar que, a medida que el tiempo de uso avanza, la amenorrea y la oligomenorrea son más frecuentes, en tanto el *spotting* y el sangrado abundante son cada vez más raros.¹⁴ La reducción en el sangrado lleva a una mejoría de la anemia y de las reservas de hierro sérico en el tercer mes de uso.⁶

A pesar de que la dosis diaria de LNG es muy baja y sin picos en la concentración plasmática, no se puede ignorar que los principales efectos secundarios son de tipo hormonal. Los más comunes son acné, problemas de piel, cambios en el peso corporal, náusea, cefalea, depresión, cambios de humor y tensión mamaria.⁹⁰ Entre los tres efectos secundarios más frecuentes, y que constituyen las mayores causas de discontinuación, se pueden citar depresión, acné y cefalea. Sin embargo, el estudio europeo ha reportado tasas de discontinuación bajas, entre 0.8 y 2.9, pero mayores que entre

usuarias de DIU con cobre.²⁷

Uno de los temores entre médicos frente al uso de dispositivos intrauterinos es la infección pélvica y endometritis. El estudio europeo mencionado mostró que las tasas al final del primer año de uso eran similares entre usuarias del SIU-LNG y usuarias de DIU con cobre.²⁷ En tanto, al final de tres años de uso las tasas eran menores entre las usuarias del SIU-LNG que el grupo de control, y se observaron tasas similares que entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados.³¹ Este efecto puede ser atribuido a la escasez de moco cervical y sangrado, lo que disminuiría la posibilidad de ascensión de gérmenes.

El SIU-LNG está en el mercado desde hace muchos años en la mayoría de países a nivel global, por lo que es muy importante una adecuada capacitación de los médicos y profesionales que serán los encargados de insertar el sistema, pues está claramente establecido que una buena inserción disminuye las expulsiones y las remociones por sangrado y dolor.⁶ Por otro lado, los profesionales que brindan atención a estas mujeres deben ser alertadas para no entregar a ellas información equivocada sobre los efectos del método, como el aumento de las tasas de amenorrea, tampoco asumir este efecto como una eventual ventaja o considerarla “normal” ante las quejas de efectos secundarios presentadas por las usuarias. Las mujeres deben ser informadas cordial y verazmente sobre los cambios menstruales (inclusive la amenorrea) y los efectos hormonales que pueden ocurrir durante el uso. La amenorrea debe ser presentada únicamente como un hecho, evitando que sea interpretada como algo peligroso para la salud o como un síntoma de embarazo.⁹¹ Es fundamental advertir a las usuarias que al encontrarse en amenorrea y si retornan

los sangrados, es posible que haya ocurrido una expulsión.

CONCLUSIONES

El SIU-LNG es un método anticonceptivo muy eficaz con algunas propiedades terapéuticas que resultan de su acción potente sobre el endometrio, inductora de amenorrea en muchos casos. Por lo anotado, este método es útil para el tratamiento de la endometriosis, metrorragia, hiperplasia endometrial y anemia, y como adyuvante de la terapia estrogénica en la posmenopausia. La consejería oportuna es muy importante para mantener buenas tasas de continuación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lähteenmäki P, et al. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000; 65:693-697.
2. Wildemeersch D, et al. Miniature, low-dose, intrauterine drug-delivery systems. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997:174-184.
3. Bahamondes L. Anticoncepción hormonal intrauterina: Endocepción. Bucheli JR, Noboa EF. *Anticoncepción Hormonal*. Quito: Ecuoffset, 2010.
4. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626:43-49.
5. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.
6. Faúndes A, Alvarez F, Diaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993; 25:149-153.
7. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980; 21:225-233.
8. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Robertson DN, Luukkainen T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intrauterine devices. *Acta Endocrinol* 1980; 93:380-384.
9. Nilsson CG, Haukkama M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17:529-536.
10. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: Therapeutic aspects. *Steroids* 2000; 65:699-702.
11. Neilsson CG, Haukkama M, Vierola H, et al. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982; 17:529-536.
12. Trussell J. Contraceptive efficacy. En: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al., eds. *Contraceptive Technology, seventeenth revised edition*. Irvington Publishers: New York, 1998.
13. Pekonen F, et al. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:660-664.
14. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129-132.
15. Oliveira-Ribeiro M, Petta CA, De Angelo Andrade LA, Bahamondes L, Hidalgo MM. Correlation between endometrial histology, microvascular density and calibre, matrix metalloproteinase-3 and bleeding pattern in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2004; 19:1778-1784.

16. Peloggia A, Petta CA, Bahamondes L, Oliveira-Ribeiro M, Zhang J, Salamonsen L. Endometrial chemokines, uterine natural killer cells and mast cells in long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2006; 25(5):1129-1134.
17. Xiao B, Zhou L, Zhang X, Jia M, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41:353-362.
18. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson EDB. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42:51-66.
19. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41:52-55.
20. Bahamondes L, Espejo-Arce X, Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Teatin-Juliato C, Petta CA. A cross-sectional study of the forearm bone density of long-term users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2006; 21(5):1316-1319.
21. Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med* 2003; 48:637-640.
22. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effect of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991; 43:447-458.
23. Jose Munece M, Nascimento JA, Rosano G, Faundes A, Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel-releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zona binding sites of human spermatozoa. *Contraception* 2006; 73:97-101.
24. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lähteenmäki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33:139-148.
25. Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. Prolonged intrauterine contraception: A seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T380AG IUDs. *Contraception* 1991; 44:473-480.
26. Sivin I, Stern J, McCarthy T, et al. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mcg/d and the Copper TCu 380 AG intrauterine contraceptive devices. A multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61:70-77.
27. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use. *Contraception* 1994; 49:56-72.
28. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device [LNG], CuT 380 Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. *Contraception* 1989; 39:37-52.
29. Wang SL, Wu SC, Xin XM, Chen JH, Gao J. Three years' experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant-2 implants: A randomized comparative study. *Adv Contracept* 1992; 8:105-114.
30. Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000; 62:59-61.
31. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection. Three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine

- devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77:261-264.
32. Nilsson CG. Fertility after discontinuation of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception* 1982; 25:273-278.
 33. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46:575-584.
 34. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:690-694.
 35. Xiao B, et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79:963-969.
 36. Grigorieva V, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79:1194-1198.
 37. Fedele L, et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68:426-429.
 38. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomized comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:592-598.
 39. Gupta N, Ikomi A. Randomized controlled trial exists of levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *BMJ* 1998; 316:1122-1126.
 40. Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:716-721.
 41. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: Therapeutic aspects. *Steroids* 2000; 65:699-702.
 42. Cameron IT. The levonorgestrel intrauterine system: The benefits of reduced bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 Suppl:27-32.
 43. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: A pilot study. *Contraception* 2002; 65:325-328.
 44. Römer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:27-29.
 45. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001; 76:304-309.
 46. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:74-86.
 47. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90:257-263.
 48. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316:1122-1126.
 49. Lethaby AE, Cooke J, Rees M. Progestrone/progestogen releasing intrauterine versus placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Library* 2002; 2:1-28.
 50. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system

- or hysterectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291:1456-1463.
51. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomized study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316:1122-1126.
 52. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004; 291:1456-1463.
 53. Nelson AL. Levonorgestrel intrauterine system: a first-line medical treatment for heavy menstrual bleeding. *Women's Health* 2010; 6(3):347-356.
 54. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Safety* 2004; 27:1185-1204.
 55. Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years' experience with two levonorgestrel-releasing and one copper-releasing intrauterine devices: A randomized comparative study. *Fertil Steril* 1983; 39: 187-192.
 56. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5:235-241.
 57. Chi IC. An evaluation of the levonorgestrel-releasing IUD: Its advantages and disadvantages when compared to the copper-releasing IUDs. *Contraception* 1991; 44:573-588.
 58. Inki P, Hurskainen R, Palo P, et al. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:381-385.
 59. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-765.
 60. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 2:43-47.
 61. Ling F, Pelvic Pain Study Group. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999; 93:51-58.
 62. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA, Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: Proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961-972.
 63. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47:277-283.
 64. Vercellini P, Aimi G, Paonazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72:505-508.
 65. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80:305-309.
 66. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of recto-vaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-488.
 67. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an

- intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19:179-184.
68. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel): A 3-year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20:789-793.
 69. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot-GnRH agonist in the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 25(5):1206-1210.
 70. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351-352.
 71. Marques AA, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Life Quality of Women with Endometriosis Assessed Through a Medical Outcome Questionnaire, Short-Form 36 (SF-36), in a Cohort Study of Brazilian Women. *J Reprod Med* 2004; 49:115-120.
 72. Hendrickson MR, Kempson RL. *Surgical pathology of the uterus*. Philadelphia: Saunders; 1980: 452-467.
 73. Arnold LL, Ascher SM, Simon JA. Familial adenomyosis: a case report. *Fertil Steril* 1994; 61:1165-1167.
 74. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68:426-429.
 75. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60:173-175.
 76. He SM, Wei MX, Han YH, He LH. Effect of the levonorgestrel intrauterine system in the treatment of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005; 40:536-538.
 77. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76:195-199.
 78. Andersson K, Mattson LA, Rybo G, et al. Intrauterine release of levonorgestrel: A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obst Gynecol* 1992; 97:963-967.
 79. Suhonen SP, Allonen HO, Lähteenmaki P. Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:562-567.
 80. Suvanto-Luukkainen E, Sundstrom H, Penttinen J, et al. Endometrial morphology during hormone replacement therapy with estradiol gel combined with levonorgestrel-releasing intrauterine device or natural progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:758-763.
 81. Silverberg SG, Haukkamaa M, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5:235-241.
 82. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10:2390-2394.
 83. Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, Javkin A, Vieder C. Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy. *Menopause* 2001; 8:420-423.
 84. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-di-

- fferentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-440.
85. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79:320-327.
 86. Scarselli G, Tantini C, Colafranceschi M, Taddei GL, Bargelli G, Venturini N, Brancioni F. Levonorgestrel-nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9:284-286.
 87. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18:137-140.
 88. Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, De Andrade KC, Leon-Martins O, Petta CA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:580-582.
 89. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:762-764.
 90. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52:269-276.
 91. Nascimento R, Bahamondes L, Hidalgo M, Perrotti M, Espejo-Arce X, Petta CA. Users' perspectives on bleeding patterns after two years of levonorgestrel-releasing intrauterine system use. *Drugs RD* 2002; 3:387-391.

Anticoncepción hormonal de emergencia

José Rubén Bucheli Cruz, Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Jorge Ramírez Romero

INTRODUCCIÓN

El riesgo que tiene una mujer que se somete a un aborto provocado y el alto número de embarazos no deseados que se producen por descuido, accidentes como la rotura del preservativo o en casos de violaciones, son un gran problema tanto a nivel de salud pública como para la misma sociedad. Problemas que no han sido resueltos a pesar de los esfuerzos puestos en las campañas de planificación familiar y de la aparición de anticonceptivos modernos, y que siguen teniendo grandes repercusiones físicas, psicológicas y sociales en la familia. La anticoncepción de emergencia (AE) aparece como una herramienta útil. Se inició alrededor de los años 60 como tratamiento para evitar embarazos y por consecuencia abortos que se presentaban como producto de una violación. En 1974, Yuzpe y col. reportaron el uso poscoital de altas dosis de estrógenos y progestinas combinadas en anticonceptivos orales como un método efectivo de AE. Este estudio usaba 1.0 mg de norgestrel (NG) con 0.1 mg de etinilestradiol (EE) y se definió como régimen de tratamiento conocido como el “método de Yuzpe”, que ha sido usado selectivamente durante los últimos 30 años.¹ Durante este tiempo han ido apareciendo otros métodos también efectivos, como el levonorgestrel (LNG) y la mifepristona (MFP), cada uno con su modo de acción, ventajas y desventajas

que más adelante serán mencionados.

En Estados Unidos (EE. UU.) se estima que alrededor de la mitad de los 3.5 millones de embarazos no deseados que ocurren por año podría evitarse si se pudiera adquirir y usar fácilmente la AE.^{2,3} Una pareja fértil tiene un 25% de posibilidades de embarazo con un curso de relaciones sexuales repetidas sin protección durante un ciclo menstrual. Una sola relación sexual sin protección que ocurra uno o dos días antes de la ovulación se asocia a un 8% de riesgo de embarazo.^{4,5} Además, si la mujer se encuentra entre los 19 y 26 años de edad, grupo en el cual la fertilidad alcanza su pico máximo, el riesgo de embarazo puede elevarse hasta un 50%.⁶ El uso inmediato de la AE puede reducir el riesgo de embarazo al 1 o 2%, tomando en cuenta que la efectividad depende del régimen usado y del tiempo transcurrido entre la relación sexual no protegida y el uso del tratamiento. La AE está aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF) y las agencias reguladoras de la mayoría de los países incluyendo la *Food and Drug Administration* (FDA). Actualmente se la conoce como anticoncepción de emergencia, píldora del día después, método de Yuzpe, anticoncepción poscoital, etc. Su uso se ha difundido ampliamente, aunque la discusión acerca de su modo de acción ha sido tema de controversia.

DEFINICIÓN E INDICACIONES

La AE abarca aquellos métodos que las mujeres pueden utilizar hasta cinco días después de una relación sexual no protegida con el fin de evitar un embarazo no deseado y su eficacia depende de la rapidez con que sea aplicada; cabe recalcar que debe usarse como método de emergencia, mas no en forma regular. Las indicaciones o razones para considerar el uso de la AE son las siguientes:⁷ relación sexual sin uso de un método anticonceptivo; ruptura, filtración o deslizamiento del condón masculino; aplicación incorrecta, desplazamiento o remoción temprana del diafragma; olvido de una o más píldoras anticonceptivas: inserción incorrecta, deslizamiento o mal uso del condón femenino; falla en la práctica del *coitus interruptus*; expulsión parcial o total del dispositivo intrauterino; exposición a un posible teratógeno; casos de violación si la víctima no está usando un método anticonceptivo. La OMS ha ampliado estas indicaciones y recomienda el uso de la AE cuando no se utilizó un método anticonceptivo durante las relaciones sexuales dentro de las 120 horas anteriores; cuando hubo falla o uso incorrecto de un método anticonceptivo dentro de las 120 horas anteriores, como en casos de rotura, deslizamiento o uso incorrecto del preservativo, omisión de tres o más comprimidos de anticonceptivos que contienen 30-35 mcg de EE o dos o más comprimidos de anticonceptivos que contienen 20-25 mcg de EE, toma de píldora con solo progestina o minipíldora más de tres horas tarde, colocación más de dos semanas tarde de anticonceptivo inyectable de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD); deslizamiento, rotura, desgarramiento o remoción temprana de un diafragma o un capuchón cervical; retiro, retraso

en la colocación o eliminación temprana de un parche cutáneo anticonceptivo o anillo vaginal; fallo en la práctica de *coitus interruptus*, con eyaculación en la vagina o en los genitales externos; fallo en el uso de un espermicida antes de la relación sexual; error de cálculo en el método de abstinencia periódica o falta de abstinencia en el día fértil del ciclo; expulsión de un dispositivo intrauterino.⁸

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS DE EMERGENCIA

Anticonceptivos combinados orales

Régimen de Yuzpe. El primer estudio realizado en los años 70 por Yuzpe y col. propuso el uso de dos dosis de una combinación de anticonceptivos combinados orales que contenían 100 mcg de EE y 1.0 mg de NG. Este tratamiento aprobado por la FDA consta de dos tabletas que se administran con un intervalo de 12 horas entre una y otra toma (un total de cuatro tabletas).^{9,10} Actualmente se emplean dos dosis de 100 mcg de EE más 500 mcg de LNG, cada una separada por un intervalo de 12 horas. Están disponibles en dosis exactas (Tetragynon[®], PC4[®]). Otra opción es utilizar -por cada dosis- cuatro píldoras de anticonceptivos combinados orales que contengan 30 mcg de EE y 150 mcg de LNG (Microgynon[®], Annulette[®], Norvetal[®], Nordette[®], Lofemenal[®]).

Anticonceptivos orales con progestinas solas

Régimen de levonorgestrel. Se usan dos dosis de 750 mcg de LNG, cada una separada por un intervalo de 12 horas, aunque también se puede usar 1.5 mg como dosis única, lo que es igualmente efectivo

que por separado. Actualmente se pueden encontrar productos específicos con la dosis exacta (Postinor-2[®], Glanique[®], Tace[®], Norlevo[®], Plan B[®], Inmediat-N[®], Levonelle-2[®], Vikela[®], Vika Pozato[®], Pilen[®]), pero se puede remplazar también cada dosis por 25 píldoras de 30 mcg de LNG cada una, usualmente utilizadas para anticoncepción en la lactancia (Microlut[®], Microval[®], Norgeston[®]).

Antiprogestinas

Mifepristona. Conocida como RU-486, es un antagonista de los receptores de progesterona que se puede administrar en las 72 horas siguientes a una relación sexual no protegida, teniendo igual o mayor efectividad que los regímenes anteriormente mencionados y con menos efectos secundarios. Una sola dosis de 10 mg de mifepristona (MFP) usada en fase folicular del ciclo menstrual retrasa el aumento del nivel de estrógenos y el pico de hormona luteinizante (LH), pero no tiene un efecto en el crecimiento endometrial durante el periodo de implantación.¹¹ El modo de acción principal de MFP es la inhibición de la ovulación antes que la inhibición de la implantación.¹²

Acetato de ulipristal. Es un fármaco aprobado como anticonceptivo de emergencia por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2009. El acetato de ulipristal (AUP) es un derivado de la 19-norprogesterona, con una sustitución 11 β -aril, similar a la MFP. Se considera un modulador selectivo del receptor de progesterona con actividad predominantemente antiprogestagénica, que puede retrasar la ovulación hasta cinco días. Parece ser efectivo en la fase folicular temprana, inclusive cuando los niveles de LH empiezan a ascender, aunque no han llegado aún a su pico máximo, momento en que la AE con

LNG podría ya no ser efectiva para inhibir la ovulación. Este método consta de un comprimido que contiene 30 mg de AUP, cuyo uso como anticonceptivo de emergencia consiste en la toma de un comprimido dentro de las siguientes 120 horas tras una relación sexual sin protección o por fallo del método anticonceptivo utilizado.¹³

Dispositivos intrauterinos

La inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) con cobre hasta 5 días después de una relación sexual sin protección ha demostrado ser un método muy eficaz para prevenir un embarazo no deseado. Varios estudios han puesto en evidencia que su inserción es más efectiva que el uso de los anticonceptivos hormonales, reduciendo el riesgo de embarazo en más del 99% de casos.¹⁴ Este método está indicado cuando han pasado más de 72 horas de una relación no protegida y sobre todo cuando la mujer desea continuar usando el dispositivo como método anticonceptivo regular. No es adecuado para todas las mujeres, sobre todo en las que están expuestas al riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual (ITS), lo cual pudiera favorecer una infección pélvica y ser causa de infertilidad si no recibe tratamiento adecuado.

Danazol

El danazol (DNZ) es un esteroide semisintético derivado de la 17- α -etiniltestosterona. Rowlands y col. reportaron el uso del DNZ como AE. La tasa de embarazo fue del 6%, pero la incidencia de efectos secundarios como náusea y vómitos resultaron más bajos que con el método de Yuzpe.¹⁵ Zuliani y col. publicaron que las tasas de embarazo con DNZ como AE fueron 1.7 y 0.8% para dosis de 800 y 1200 mg, respectivamente.¹⁶ Los resultados del más reciente estudio fue-

ron desalentadores, con una tasa de embarazo de 4.7%,¹⁷ lo cual es menos óptimo en relación al método de Yuzpe y MFP, por lo que su uso se ha discontinuado.

EFFECTIVIDAD

En este apartado se hace referencia solamente a la efectividad relacionada con los métodos anticonceptivos hormonales, ya que son los de mayor efectividad, fáciles de conseguir y/o administrar, con menos efectos secundarios y por lo tanto los más usados actualmente. El uso de la AE hormonal reduce el riesgo de embarazo en alrededor de 75%,^{18,19} esto no significa que el 25% de las mujeres que usan AE hormonal quedarán embarazadas; es decir, si 100 mujeres tienen una relación sin protección durante la segunda o tercera semana de su ciclo, cerca de 8 podrían embarazarse, pero si usan AE hormonal solo 2 podrían embarazarse, lo que da una reducción del 75%. El tratamiento recomendado es una dosis dentro de las 72 horas después de una relación sin protección y una segunda dosis 12 horas después de la primera dosis. Un estudio de la OMS encontró que la efectividad del método declinaba significativamente con el incremento del retraso entre la relación sin protección y el inicio del tratamiento.^{20,21} Cuando el método se usa dentro de las 72 horas, la tasa estimada de embarazo es de 1.1 a 1.3% para el LNG y alrededor de 3.2% para el método de Yuzpe. Por lo tanto, el método de Yuzpe disminuye el riesgo de embarazo solamente entre el 57 y el 75%, comparado con el régimen de LNG que previene alrededor del 85% de los embarazos estimados.^{9,21-26} Se ha comprobado que los dos regímenes se pueden usar 4 a 5 días después de la relación no protegida, pero con menor eficacia; por lo que se recomien-

da administrar lo antes posible después de aquella.^{9,21,24} Un metaanálisis comparó el uso del AUP versus LNG como AE y mostró que, en un mismo intervalo de tiempo, los rangos de embarazo en las pacientes estudiadas fueron de 0.9-1.4% con AUP versus 2.2-2.5% con LNG, con una diferencia estadísticamente significativa. En este metaanálisis 97 mujeres recibieron AUP entre las 72 y 120 horas después de una relación sexual sin protección, sin registrarse embarazos en ninguna de ellas; en contraste, de las 106 mujeres que utilizaron LNG en el mismo periodo de tiempo tres resultaron embarazadas. Sin embargo, de lo anotado, en razón del tamaño pequeño de la muestra en el periodo de estudio, estos resultados no fueron estadísticamente significativos y deben ser contrastados con estudios de mayor tamaño.²⁷

MECANISMO DE ACCIÓN

Muchos estudios han demostrado que el uso de AE hormonal puede inhibir o retrasar la ovulación.^{28,29} Este mecanismo de acción puede explicar la efectividad cuando estos métodos son usados durante la primera mitad del ciclo menstrual, antes que la ovulación ocurra. Es sabido que el método de Yuzpe puede parcial o totalmente suprimir el pico de LH y si es administrado en el tiempo apropiado podría inhibir la ruptura folicular.³⁰ Otros estudios han evidenciado el mismo efecto con LNG y MFP.³¹ Así, pruebas con LNG en ratas y monas *Cebus* demuestran que no existe efecto sobre la implantación y no afecta la tasa de embarazo cuando se ha producido la liberación del óvulo después de la administración del método.³⁰ Ocho estudios que usaron el método de Yuzpe describieron que la toma después de una relación sin protección que ocurría

tempranamente en el ciclo menstrual determinaba una efectividad estimada de 81% y se veía disminuida al 17% cuando la relación sexual ocurría en la segunda mitad del ciclo. Este dato mantiene la hipótesis de que el mecanismo primario de acción de la AE hormonal es retrasar o inhibir la ovulación más que inhibir la implantación del huevo fertilizado.³² Se ha demostrado que la AE hormonal no produce cambios en el endometrio, en tanto sí produce alteración del moco cervical y puede modificar el transporte y la vitalidad de los espermatozoides.³³⁻³⁷ Por su parte, AUP y MFP, por ser antiprogestinas con estructuras químicas similares, retrasan la ovulación y determinan efectos endometriales que pueden afectar la implantación, lo que puede contribuir para su eficacia. Se debe resaltar que una desventaja de las antiprogestinas es que el retraso en la ovulación puede ocasionar también un retraso en la menstruación siguiente; los ensayos aleatorizados han mostrado que la siguiente menstruación, después de la AE con AUP, se produce en una media de 2.1 días más tarde de lo esperado.³⁸

EFFECTOS ADVERSOS

Alrededor del 50% de las mujeres que toman AE hormonal experimenta náusea y el 20% vómito.^{18,20} Si el vómito ocurre dentro de las 2 horas siguientes después de la toma, se recomienda repetir la dosis. Los regímenes combinados de estrógeno y progestina causan más náuseas que el AUP o el LNG.³⁹ Un estudio realizado en más de un millón de mujeres tratadas con AUP como AE reportó tasas de náuseas de 12%,⁴⁰ en tanto los regímenes de LNG de dosis únicas y fraccionadas tienen tasas similares de náuseas y vómitos (náuseas, hasta 24%; vómitos, hasta 9%).⁴¹ Algunos autores re-

comiendan la toma de metoclopramida previo al tratamiento para atenuar la náusea y el vómito asociados con el uso de los distintos regímenes.⁴² Sin embargo, parecería que los antieméticos no son necesarios para el control de la náusea tras el uso de AUP o LNG, pero sí pueden ser útiles para las mujeres que reciben regímenes combinados de estrógenos y progestinas. Entre los efectos adversos también se ha descrito la presencia de cefalea, astenia y sensibilidad mamaria que no duran más de 24 horas. Todos estos síntomas se han visto más acentuados en las mujeres que usan el método de Yuzpe que en las que usan LNG.²² Se ha reportado la presencia de goteo irregular (*spotting*); así, por ejemplo, en un ensayo realizado con LNG para AE, el 16% de las mujeres informó haber presentado *spotting* en la primera semana después de su uso. Un estudio que evaluó la administración de AE hormonal en 73.302 mujeres no demostró la asociación de efectos cardiovasculares, ni tampoco se reportaron casos de enfermedad tromboembólica.⁴³ Aunque se han reportado casos de embarazo ectópico con el uso de AE, ningún estudio ha podido demostrar que la tasa de embarazo ectópico aumente; por el contrario, se espera que el riesgo de embarazo ectópico disminuya, ya que el método es muy efectivo para prevenir el embarazo y debería ser menor en las mujeres que lo usan versus las que no lo usan.⁴⁴

PRESCRIPCIÓN Y CONSEJERÍA

Es de mucha importancia una adecuada evaluación de la potencial usuaria de AE. Se debe establecer con exactitud la fecha de la última menstruación y descartar un posible embarazo actual. Una vez descartado un embarazo, se debe evaluar si la

paciente se encuentra dentro del plazo en que el método a usar es efectivo. En general, no existen contraindicaciones médicas para su uso y la relación riesgo-beneficio supera los posibles inconvenientes de usar el método. Se debe informar a la paciente sobre el uso adecuado del método elegido y la posible aparición de efectos adversos y cómo manejarlos. Hay que poner atención en la abstinencia o uso de preservativo en las semanas siguientes, puesto que si se mantiene actividad sexual la AE no brindará protección. La consejería sobre el uso de un método anticonceptivo regular debe ser primordial y se debe iniciar inmediatamente en el caso de métodos de barrera o en la siguiente menstruación para efectos de programar el uso de anticoncepción regular. Es indispensable anotar que la AE no debe ser usada como método anticonceptivo regular, aunque no exista contraindicación para usos repetidos, si fuesen necesarios. La paciente debe saber que la menstruación no llega inmediatamente y que la AE hormonal no tiene efecto teratogénico sobre el embrión, en caso de producirse embarazo. Si experimenta un retraso menstrual mayor a una semana debe regresar para un control inmediatamente.⁴⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon RN. Post coital contraception. A pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13:53-58.
2. Trussell J, Stewart F, Guest F, Hatcher RA. Emergency contraceptive pills: A simple proposal to reduce unintended pregnancies. *Fam Plann Perspect* 1992; 24:269-273.
3. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among US women having abortions in 2000-2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34:294-303.
4. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333:1517-1521.
5. Baird D, Weinberg C, Zhou H, et al. Pre-implantation urinary hormone profiles and the probability of conception in healthy women. *Fertil Steril* 1999; 71:40-49.
6. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399-1403.
7. Trussell J, Cleland K, Schwarz EB. Emergency contraception. In: Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21st revised edition*. New York: Ayer Company Publishers, Inc., 2018: 329-365.
8. World Health Organization fact sheet No. 244 on Emergency Contraception, 2005.
9. Rodrigues I, Grou F, Joly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:531-537.
10. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: Day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000; 321:1259-1262.
11. Bygdeman M, Gemzell Danielsson K, Marions L, Swahn ML. Contraceptive use of anti-progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:103-107.
12. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100:65-71.
13. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: Analysis of pooled data from three rando-

- mized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013; 88:611-615.
14. Trussell J, Ellertson C. Efficacy of emergency contraception. *Fertil Control Rev* 1995; 4:8-11.
 15. Rowlands S, Guillebaud J, Bounds W, Booth M. Side effects of danazol compared with an ethinylestradiol/norgestrel combination when used for postcoital contraception. *Contraception* 1983; 27:39-49.
 16. Zuliani G, Colombo UF, Molla R. Hormonal postcoital contraception with an ethinylestradiol-norgestrel combination and two danazol regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37:253-260.
 17. Webb AMC, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *Br Med J* 1992; 305:927-931.
 18. Trussell J, Ellertson C, Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam Plann Perspect* 1996; 28:58-64.
 19. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59:147-151.
 20. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352:428-433.
 21. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353:721-728.
 22. World Health Organization. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel vs the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352:428-433.
 23. Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: A WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 360:1803-1810.
 24. Ellertson C, Evans M, Ferden S, et al. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1168-1171.
 25. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraception pills. *Contraception* 2003; 67:259-265.
 26. Piaggio G, von Hertzen H. Effect of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2-7 November 2003, Santiago, Chile.
 27. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: A randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:555-567.
 28. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:738-744.
 29. Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V, et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002; 65:121-128.
 30. Croxatto HB, Ortiz ME, Muller AL. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68:1095-1098.
 31. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, et al. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69:373-377.
 32. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of

- intercourse: Implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67:161-171.
33. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:738-744.
 34. Taskin O, Brown RW, Young DC, Poin-dexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial $\alpha 1$ and $\alpha 3$ integrins in the late implantation window. *Fertil Steril* 1994; 61:850-855.
 35. Raymond EG, Loveley LP, Chen-Mok M, et al. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000; 15:2351-2355.
 36. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: A review of the literature. *Contraception* 2001; 63:111-121.
 37. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reprod Update* 2004; 10:341-348.
 38. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, et al. Mifepristone (RU486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327:1041-1049.
 39. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e1. Reaffirmed 2018.
 40. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: Postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception* 2014; 89:431-446.
 41. Rodríguez MI, Godfrey EM, Warden M, Curtis KM. Prevention and management of nausea and vomiting with emergency contraception: A systematic review. *Contraception* 2013; 87:583-590.
 42. Ragan R, Rock R, Buck H. Metoclopramide pre-treatment attenuates emergency contraceptive-associated nausea. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:330-333.
 43. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of post-coital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59:79-85.
 44. Bucheli Cruz R, Bucheli Terán R, Noboa Flores E. Anticoncepción hormonal de emergencia. En: Bucheli Terán R, Noboa Flores E, eds. *Anticoncepción Hormonal*. Quito: Ecuapress, 2010: 95-100.

Anticoncepción hormonal y no hormonal en la lactancia

Alejandro Morales del Olmo, Tatiana Montero Sánchez, Santiago Córdova Egüez, Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Luis Porras T., Óscar Viteri M.

INTRODUCCIÓN

La lactancia y la leche maternas son los estándares normativos para la alimentación y nutrición infantil. Dadas las ventajas médicas y del desarrollo neurológico a corto y largo plazo de la lactancia materna, la nutrición infantil debe considerarse un problema de salud pública y no solo una opción de estilo de vida.¹ Tanto la Academia Americana de Pediatría (AAP) cuanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan que los infantes sean amamantados hasta por lo menos el primer o segundo año de vida.^{2,3} A pesar de que los beneficios de la lactancia sobre la madre y el niño se encuentran fuera de discusión, no más del 35% de los infantes a nivel mundial recibe lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro meses de vida.⁴ En Ecuador, hacia el año 2004, la consejería por parte de los organismos de salud para las madres sobre este tema alcanzó el 41%; y, al igual que en otros países latinoamericanos, existen marcadas diferencias en cuanto a los datos obtenidos de manera epidemiológica, debido al contraste de etnias y estratos socioeconómicos existentes en las distintas poblaciones.⁵

De los 213 millones de embarazos que ocurren en el mundo (2012), se estima que aproximadamente el 40% -más o menos 85 millones- fueron no planeados. A pesar de

la alta demanda no satisfecha, el acceso a métodos de planificación familiar seguros, efectivos y asequibles son limitados o no existentes en mujeres con escasos recursos y especialmente aquellas que se encuentran en el periodo de lactancia posparto. Las nuevas opciones anticonceptivas que no requieran recursos complejos de prestación de servicios de salud o infraestructura pueden ser de gran ayuda para mujeres que deseen espaciar sus embarazos o limitarlos en el futuro. Durante los primeros seis meses posparto, la lactancia exclusiva proporciona anticoncepción efectiva. Sin embargo, algunas mujeres no tienen la posibilidad de lactar exclusivamente. Una vez que la mujer suspende la lactancia e incorpora otros alimentos o líquidos a la dieta del infante, o si inicia el sangrado menstrual, se encuentra en riesgo de embarazo y debe considerar otras opciones anticonceptivas para lograr sus metas reproductivas. Además de los beneficios nutricionales, inmunológicos y psicoafectivos que brinda la lactancia materna, su práctica adecuada provee un control satisfactorio de la natalidad. El período satisfactorio ideal va de los 18 a los 23 meses, ya que en ese lapso disminuyen los riesgos tanto para la madre como para el feto. La Conferencia de Consenso realizada en Bellaggio en 1988, señala que la amenorrea producida por la lactancia es un método apropiado para el control de la fertilidad y enfatiza que debería ser incluido

en los programas naturales de planificación familiar, especialmente en los países en vías de desarrollo.⁶ Sin embargo, su eficacia es del 98% según la OMS por lo que es una responsabilidad médica ofrecerles métodos anticonceptivos eficaces. Cada año, más mujeres se asesoran sobre el método anticonceptivo ideal, inclusive durante el período de embarazo, con el único objetivo de estar seguras de que están protegidas de un embarazo no planificado en los meses siguientes al parto.

TRANSICIÓN ENDOCRINA DEL EMBARAZO A LA LACTANCIA

La gestación, el parto y la lactancia materna son procesos íntimamente coordinados. Durante el embarazo ocurren dos complejos fenómenos: mamogénesis y lactogénesis.⁷ Durante el parto, la caída brusca de los niveles de progesterona y la presencia de elevados niveles de oxitocina desencadenan el inicio de la lactancia. La secreción de leche materna comienza aproximadamente 3 a 4 días posparto y el principal determinante de su producción a largo plazo es la succión del infante.⁸

Eventos durante el embarazo y la etapa perinatal

Mamogénesis. La mamogénesis se inicia alrededor de las primeras 6 a 8 semanas de gestación. Desde esta etapa, las glándulas mamarias empiezan a aumentar de tamaño, los pezones comienzan un periodo de alargamiento, pigmentación y erección. Durante la segunda mitad del embarazo, el tejido alveolar se diferencia en un epitelio secretor. De esta manera, al llegar el final del embarazo, los alvéolos se llenan de un material amorfo que consiste en proteínas, células descamadas y leucocitos. La estruc-

tura del estroma es reemplazada casi en su totalidad por tejido glandular antes del parto.⁸

Lactogénesis. La lactogénesis es el inicio de la secreción de leche, incluye cambios en el epitelio mamario y consta de dos fases. En humanos, la fase I ocurre aproximadamente a la mitad del embarazo y puede ser detectada con la medición en plasma de concentraciones de lactosa y α -lactalbumina. La fase II es el inicio de la producción copiosa de leche y ocurre inmediatamente después del parto, por la caída brusca de los niveles de progesterona.⁹

Al final del embarazo, los senos de la mujer entran en la etapa I de la lactogénesis, que es cuando se produce el calostro. En esta etapa los niveles de progesterona inhiben la producción de leche. Al momento del nacimiento, los niveles de prolactina se mantienen altos y los niveles de progesterona, estrógeno y lactógeno placentario caen repentinamente, lo que estimula la producción abundante de leche de la etapa II de lactogénesis. La liberación de prolactina activa las células en los alvéolos para producir leche. Conforme el recién nacido lacta, se desencadena la liberación de oxitocina desde la neurohipófisis. Esto desencadena el movimiento de leche desde los senos hacia los ductos galactóforos y su propulsión hacia fuera de la glándula mamaria en un proceso conocido como galactocinesis. La perpetuación de la lactancia en el periodo posnatal se encuentra a cargo de la prolactina y el cortisol. La prolactina alcanza el nivel máximo de una mujer no embarazada a las 2-3 semanas posparto y, en mujeres que no amamantan, en quince semanas reanudarán la ovulación y sus menstruaciones por déficit de prolacti-

na.⁸ Existen otras hormonas implicadas en este complejo proceso: el lactógeno placentario y la somatotropina coriónica que, junto a la prolactina, actúan como hormonas circulantes o como factores parácrinos/autócrinos durante el embarazo para estimular o inhibir varias etapas en la formación y remodelamiento de nuevos vasos sanguíneos, incluyendo la proliferación de células endoteliales, migración, producción de proteasas y apoptosis.¹⁰ Por otro lado, los factores de crecimiento insulinosímiles I y II aumentan los niveles de caseína y regulan la lactogénesis prolactino-dependiente.¹¹

EFFECTOS DE LA LACTANCIA SOBRE EL RETORNO DE LA FERTILIDAD

En sí misma, la lactancia tiene un efecto anticonceptivo en mamíferos y es un factor de vital importancia para obtener un adecuado tiempo intergenésico y un control del tamaño familiar en países en vías de desarrollo.^{7,12} Sin embargo, van der Wijden y colaboradores,¹³ en una amplia revisión, concluyeron que no existen pruebas de que el amamantamiento sin suplementos a la dieta del niño convierta a la lactancia en un método confiable de anticoncepción en los meses posteriores al nacimiento. Esta aseveración se basa en que, a pesar de que la lactancia materna resulta en amenorrea, con el consecuente retraso en la fertilidad, este retraso no se puede predecir o detectar con confiabilidad. El método de amenorrea de la lactancia (MELA) es el uso informado de la lactancia materna como un método anticonceptivo intencional, sin uso de suplementos en la dieta del niño durante seis meses. El objetivo es aumentar

la confiabilidad de la lactancia materna como método anticonceptivo.¹³ Su acción anticonceptiva se ejerce a través de varios mecanismos fisiológicos, que se exponen a continuación.

Actividad ovárica durante la lactancia

Durante las fases más tardías del embarazo, las concentraciones plasmáticas de esteroides secretados por la placenta detienen la secreción de gonadotropinas, con la consecuente supresión del desarrollo folicular ovárico, de tal manera que solo se encuentran pequeños folículos al momento del parto. En mujeres que amamantan, el retorno de la actividad ovárica puede tardar muchos meses.¹⁴⁻¹⁸ Más aún, cuando el crecimiento folicular se reinicia, usualmente no es acompañado por ovulación y tanto el crecimiento cuanto la regresión folicular asociados con incrementos y decrementos de estradiol e inhibina B, pueden presentarse por varios meses.^{12,19} Cuando la ovulación se reanuda, usualmente se asocia con un cuerpo lúteo inadecuado productor de bajas concentraciones de progesterona y, finalmente, los ciclos ovulatorios normales se reinician.¹² Así, el patrón de actividad ovárica en las fases más tardías de la lactancia se asemeja al que ocurre en la mujer que no amamanta.¹² Los folículos recién empiezan a desarrollarse durante las fases más tardías de la amenorrea y son funcionales en términos de producción de estradiol (en pocas cantidades) e inhibina B.^{12,15,19,20}

Secreción de gonadotropinas y sensibilidad a los esteroides

Hacia las seis semanas posparto en mujeres que amamantan, los valores plasmáticos de la hormona foliculoestimulante (FSH) se encuentran normalmente dentro del rango

folicular del ciclo menstrual normal,^{12,21} pero el crecimiento folicular puede permanecer suprimido por un tiempo considerable luego de esto. Sin embargo, ya que las concentraciones plasmáticas de estradiol e inhibina son bajas (dentro del rango posmenopáusico), las concentraciones de FSH durante la lactancia se esperarían que fuesen tan altas como en las mujeres posmenopáusicas. No obstante, la FSH es mucho más baja de lo que se esperaría. La razón de esto no se encuentra claramente establecida, pero podría relacionarse con un comportamiento hipotalámico reducido.^{12,21}

Durante la lactancia temprana, la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) se encuentra ausente.^{12,22} En un inicio, esto probablemente se relacione con la inhibición crónica de la síntesis de LH en la pituitaria durante el embarazo (con el consecuente contenido de menos del 1% de lo normal de LH en la adenohipófisis al momento del nacimiento),¹² y con el efecto de retroalimentación negativa del estradiol y la progesterona placentarios, los cuales inhiben la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).¹² Conforme progresa la lactancia, la secreción pulsátil de LH/GnRH regresa, pero el patrón es errático y no se incrementa hasta el intervalo sostenido de pulsos de 60 a 90 minutos requerido para generar la secreción folicular normal de esteroides.^{12,22} Por ende, la falta de un patrón consistente de secreción pulsátil de LH es el factor crucial en la falta de la progresión de la actividad ovárica normal. Una vez que el crecimiento folicular se restablece, la ovulación es inducida por la liberación de LH preovulatoria causada por la GnRH liberada en respuesta a los efectos de retroalimentación positiva del estradiol en el hipotálamo.¹² Esta retroalimentación

positiva del estradiol está reducida o ausente en mujeres que amamantan.¹² Inclusive, la retroalimentación negativa del estradiol suprime la secreción de LH por acción directa sobre la pituitaria, y la secreción pulsátil de LH por la supresión de la liberación de GnRH se encuentra incrementada.¹² McNeilly²³ sostiene que, por lo menos durante los primeros cuatro meses de lactancia, el estímulo de succión actúa incrementando el efecto de retroalimentación negativa del estradiol. El mecanismo por el cual la sensibilidad del estradiol se encuentra incrementada es desconocido.¹² Estudios realizados en ovejas por Rawson y colaboradores²⁴ apuntan hacia zonas en el tallo encefálico que afectan la liberación de noradrenalina relacionada con la GnRH liberada para inducir la secreción de LH preovulatoria. Así, este puede ser un sitio para la supresión de la retroalimentación positiva del estradiol sobre la secreción de LH en relación con la succión.¹²

Prolactina, dopamina y opioides

Tras el parto, la caída de los niveles de estrógenos y progesterona permite que la prolactina inicie la producción de leche en las células acinares. Los niveles elevados de prolactina que ocurren durante el amamantamiento inhiben la secreción pulsátil de GnRH desde el hipotálamo.^{7,25} Esto consecuentemente interfiere con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), evitando la secreción de estrógenos y la ovulación. Con el destete, los niveles de prolactina caen y la ovulación se reanuda entre 14 a 30 días.^{7,25} La actividad de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares del núcleo arcuato (NDTINA), la principal fuente de dopamina que normalmente suprime la secreción de prolactina,

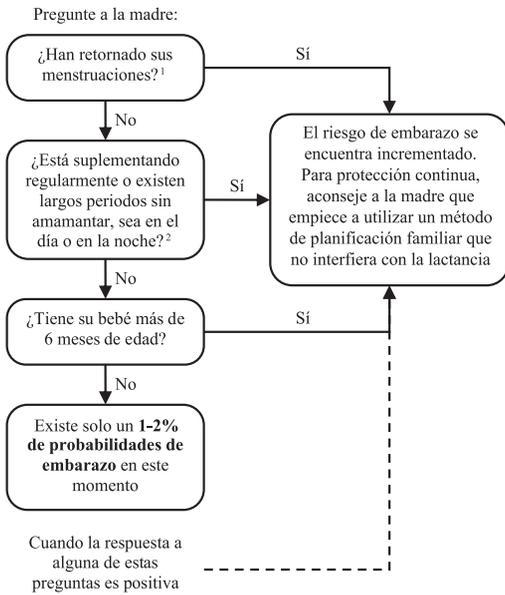


Figura 1. Algoritmo para la aplicación del Método de Amenorrea de la Lactancia (MELA). 1) El manchado (spotting) o sangrado durante las primeras 8 semanas (56 días) posparto no se considera un sangrado mensual; 2) los intervalos entre alimentaciones no deben exceder de 4 horas durante el día y 6 horas durante la noche. La alimentación suplementaria y los líquidos no deben reemplazar el amamantamiento.¹⁴

está disminuida durante la lactancia.¹² Esto ocurre como resultado de un aumento de la entrada de opioides inducida por la succión, particularmente la dinorfina y las encefalinas, hacia las NDTINA, con un aumento en la β -endorfina en las neuronas dopaminérgicas tubero-hipofisarias (NDTH), las cuales también tienen un rol en el control de la secreción en las ratas.^{12,26} En las mujeres, la prolactina permanece bajo una fuerte inhibición dopaminérgica durante la lactancia, ya que el tratamiento con un antagonista dopaminérgico (metoclopramida) induce liberaciones masivas de prolactina, algunas veces mayor que la liberada en res-

puesta a la succión en estas mujeres.^{12,27} Estudios conducidos por Tay y colaboradores,²⁷ evidenciaron un incremento en la LH después de administrar naloxona en mujeres que amamantan y que ya habían tenido concentraciones plasmáticas de estradiol elevadas indicativas de actividad ovárica durante el tratamiento. Esto sugiere que la influencia de los opioides en la GnRH podría depender del tono secretor de los esteroides.¹²

Así, el MELA fomenta el amamantamiento como práctica anticonceptiva. La efectividad del método es dependiente de la intensidad y la frecuencia de succión por parte del infante y de la no introducción de alimentación complementaria (figura 1). Las mujeres amenorreicas que practican la lactancia materna exclusiva a intervalos regulares, tienen la misma protección anticonceptiva durante los primeros seis meses posparto como las mujeres que utilizan contraceptivos orales combinados (98% de eficacia).^{7,28} El uso efectivo del método depende de algunos puntos importantes: 1) los intervalos regulares se definen como pausas no mayores a 4 horas entre alimentaciones durante el día o 6 horas en la noche; y 2) la lactancia exclusiva significa que la alimentación suplementaria no excede el 5-10% del suministro alimenticio total.⁷ Como se mencionó previamente, y al igual que con otros métodos anticonceptivos, las madres que amamantan deben recibir consejería de parte del personal sanitario para obtener la mayor eficacia posible. Los proveedores de salud deben ofrecer otro método de anticoncepción a las mujeres que deciden suplementar la lactancia o que han reiniciado sus menstruaciones antes de los 6 meses posparto.⁷

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES Y NO HORMONALES EN LA LACTANCIA

Los métodos no hormonales de anticoncepción, tales como los de barrera o los dispositivos intrauterinos (DIU), son de primera elección para madres que amamantan,⁷ debido a que existe controversia sobre los posibles efectos adversos de las hormonas (sobre todo de los anticonceptivos combinados) sobre la calidad y la cantidad de la leche y sobre la salud del lactante; sin embargo, este grupo de opciones anticonceptivas es el menos eficaz, con un promedio de 25% de falla, según los Criterios médicos de elegibilidad de la OMS para el uso de métodos anticonceptivos.²⁸

Dispositivos y sistemas intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos (DIU) o sistemas intrauterinos (SIU) se encuentran entre los métodos anticonceptivos más eficaces y seguros durante la lactancia materna (mayor al 99%, según los Criterios médicos de elegibilidad de la OMS).²⁸ Los DIU disponibles en la actualidad pueden contener cobre o progestágenos. El DIU de cobre actúa como un espermicida funcional. Los iones de cobre liberados desde el dispositivo interfieren con la movilidad espermática y crean una reacción inflamatoria por cuerpo extraño que resulta en un endometrio espermicida. Además, los iones de cobre inhiben la penetración de los espermatozoides en el óvulo, debido a que las enzimas acrosómicas que se necesitan para disolver la zona pelúcida no se activan en su presencia.²⁹ En contraste, el SIU liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) trabaja engrosando el moco cervical, haciéndolo impermeable al esperma; inhibe la motilidad y función

del esperma dentro del útero y las trompas de Falopio, previniendo la fertilización y suprime el crecimiento endometrial.^{28,29} A pesar de estos otros efectos de la progestina en el endometrio, los niveles son insuficientes como para afectar la ovulación. Su recubrimiento plástico también induce una reacción inflamatoria tipo cuerpo extraño, que es espermicida.²⁹ Sabemos que, en general, los métodos que contienen solo progestina no afectan la calidad o cantidad de la leche materna. En las usuarias del SIU-LNG, aproximadamente el 0.1% de la dosis de levonorgestrel es transferida al bebé durante la lactancia materna.³⁰ Sin embargo, Shaamash y colaboradores,³¹ en un estudio reciente, compararon la eficacia y la seguridad del SIU-LNG frente al DIU TCU 380A durante la lactancia. Se enrolaron en el estudio 320 mujeres y se evaluaron los resultados en función del desempeño de la lactancia y el crecimiento y desarrollo del infante. No se reportaron embarazos en los grupos de estudio y no existieron diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de peso ni en el desarrollo psicomotor en los lactantes, respecto del resto de la población.

Ha existido controversia sobre el riesgo de expulsión del DIU a causa de las contracciones uterinas que pueden acompañar al amamantamiento.³²⁻³⁸ Berry-Bibee EN, et al., concluyeron que, en general, los riesgos de eventos adversos entre las usuarias del DIU, incluida la expulsión, el dolor y las extracciones, fueron similares o menores para las mujeres que amamantan, en comparación con las que no amamantan.³⁹

La colocación, inmediatamente después del parto, de un DIU tiene muchas ventajas, entre ellas la disminución en las tasas de embarazos no planificados y los cortos períodos intergenésicos, además de la segu-

ridad de que no se altera la lactancia materna ni el desarrollo de los lactantes. Es importante que los profesionales del área de la salud incorporen en sus prácticas tiempo suficiente para una consejería adecuada sobre los métodos anticonceptivos en general, principalmente durante el posparto. La recomendación es que se inicie con los más efectivos (LARC) y se aborden tanto beneficios como posibles riesgos.⁴⁰

Esterilización tubárica

Muchas mujeres escogen la esterilización posparto debido a que la cirugía puede convenientemente ser realizada durante su estancia hospitalaria. Así, Vytiska-Binstorfer³⁴ estudió 64 mujeres en los días siguientes a la esterilización tubárica posparto para evaluar sus posibles efectos en la producción de leche. A pesar de que, comparada con la cantidad de leche producida en embarazos anteriores, su secreción durante el estudio es menor en los días 6 y 7 posparto; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En consecuencia, la esterilización tubárica es un método seguro para practicarse durante el puerperio y la lactancia. Si la ligadura tubárica se realiza usando anestesia general, la madre debe amamantar justo antes del procedimiento con el objetivo de minimizar el tiempo durante el cual el infante no se alimenta, y luego puede reasumir la lactancia inmediatamente después de la cirugía con las siguientes recomendaciones: 1) la madre debe estar despierta y alerta; 2) las benzodiazepinas de corta duración, relajantes musculares, agentes inhalatorios y anestésicos locales son relativamente seguros, pero la meperidina o el uso prolongado de diazepam deben evitarse.^{6,34,35} Es importante que el anestesiólogo tenga conocimiento de que la paciente está amamantando, con el propósi-

to de tomar la mejor decisión en la elección del anestésico.⁶

Métodos naturales

Los métodos naturales para planificación familiar pueden ser una opción anticonceptiva para mujeres que amamantan y que prefieren este método. Estudios en secreciones cervicales en mujeres que están dando de lactar señalan que los cambios del moco que indican fertilidad son fiables durante la lactancia y que su registro debe llevarse de la manera usual.^{7,37} En un estudio de 419 mujeres que amamantaron durante su puerperio y que evaluaron o registraron las características de su moco cervical cada día, Pérez³⁷ observó que el 50% de las mujeres detectó moco hacia el cuarto mes, el cual fue notado aproximadamente dos meses antes de las primeras menstruaciones. También se observó que conforme las mujeres pasaban de lactancia exclusiva a parcial o a la introducción de alimentos, el número de días de moco cervical se incrementó.⁷ Sin embargo, la evidencia disponible indica que estos métodos están en el grupo de los menos eficaces, ya que dependen totalmente de la usuaria para asegurar la prevención de un embarazo no planificado.

Métodos de barrera

Los métodos de barrera y los espermicidas son ampliamente utilizados entre las mujeres que amamantan en los Estados Unidos.^{41,42} Ensayos clínicos sobre la efectividad de estos métodos han excluido a mujeres lactantes debido a la inherente subfertilidad característica de este periodo. Los métodos de barrera y los espermicidas son generalmente menos efectivos que los DIU, la esterilización tubárica y los métodos hormonales; sin embargo, la doble protección conferida por el MELA y la anticoncepción

de barrera y los espermicidas probablemente resulte en un efecto anticonceptivo aceptable entre las mujeres que lactan.⁴¹ La lactancia no es contraindicación para el uso de preservativos, diafragmas, capuchones cervicales o espermicidas; e inclusive su uso puede ser favorable durante el periodo de hipostrogenemia inducida por la lactancia (con posible sequedad vaginal y atrofia), en especial si un espermicida o lubricante es utilizado.⁴¹

Anticonceptivos hormonales combinados

La anticoncepción hormonal es de segunda elección durante el periodo de lactancia. Como se mencionó anteriormente, existe controversia sobre su uso, el tipo de anticonceptivo a utilizarse y sobre el momento óptimo para su inicio durante la lactancia materna. En general, se prefieren los anticonceptivos que contienen solamente progestina. En teoría, los anticonceptivos hormonales, especialmente los que contienen estrógenos, podrían afectar la lactancia a través de su efecto sobre la prolactina.⁴³ Se ha planteado la hipótesis de que el volumen de la leche podría disminuir con el uso de estrógenos; no obstante, no se han demostrado que existan efectos deletéreos sobre el crecimiento o desarrollo del infante.⁴⁴ Sin embargo, en una importante y actualizada revisión conducida por López y colaboradores,⁴³ se establece que al momento la evidencia sobre cualquier método es muy limitada para establecer algún efecto sobre la calidad y la cantidad de la leche. El conocimiento actual es inadecuado como para realizar recomendaciones basadas en evidencia científica concerniente al uso de anticoncepción hormonal en mujeres que amamantan. La OMS⁴⁵ clasifica a la anticoncepción hormonal combinada en la lac-

tancia desde las seis semanas hasta los seis meses posparto como categoría 3. A pesar de que esto indica que los riesgos teóricos o demostrados usualmente son mayores que los beneficios de utilizar el método, la evidencia existente es inadecuada para dar soporte o refutar esta clasificación. De hecho, el estudio conducido por la OMS⁴³ encontró una disminución estadísticamente significativa en el volumen de leche, mas sin alteraciones en su contenido, desde las seis semanas posparto en las pacientes que recibieron anticoncepción oral combinada, en comparación con el grupo de pacientes que estaba recibiendo la píldora con progestina sola. No obstante, debido a la gran falta de seguimiento en el estudio, estos datos no pueden ser considerados fidedignos.^{43,46,47} El uso de anticonceptivos combinados orales (ACO), píldoras con progestina sola o DIU de cobre no afectaron la cantidad de leche o el crecimiento de los infantes hasta las 9 semanas en un estudio realizado en 40 mujeres al día 42 posparto.⁴⁶ Es interesante destacar que el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por su sigla en inglés) sugiere que el uso de ACO puede permitirse en mujeres que no amamantan, cuatro semanas después del parto, debido a que todas las mujeres (amamanten o no) en el periodo puerperal mantienen un estado de hipercoagulabilidad por algunos meses.⁴⁷ Esto se debería al efecto procoagulante de los estrógenos. En consecuencia, al existir la controversia sobre los potenciales efectos adversos de los ACO y, ante la falta de evidencia científica certera, es aconsejable por el momento adoptar las recomendaciones de los expertos en tecnología anticonceptiva y evitar su uso durante la lactancia materna.

Anticonceptivos con progestina sola

Los anticonceptivos con progestina sola, incluyendo los orales, inyectables, implantes, anillos vaginales y sistemas intrauterinos se encuentran entre los métodos hormonales preferidos durante la lactancia a partir de las seis semanas posparto.

Píldoras con progestina sola. Las píldoras con progestina sola son un método efectivo de anticoncepción. Ya que la ovulación es solamente inhibida en alrededor del 50% de los ciclos, el efecto sobre la fertilidad recae en el engrosamiento del moco cervical, la disminución en la motilidad tubárica y en la atrofia endometrial.^{48,49} Como se mencionó anteriormente, existe una hipersensibilidad del eje HHO a la retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos y la progesterona. Sin embargo, Perheentupa y colaboradores estudiaron a 30 mujeres, 9 de las cuales recibieron la píldora con neogestrel, 75 mcg por día, en quienes se realizaron determinaciones sanguíneas hormonales y ultrasonográficas a nivel ovárico. Los autores pudieron demostrar que el eje HHO durante la lactancia no es sensible a pequeñas dosis de progestinas y, en consecuencia, queda claro que la retroalimentación negativa en mujeres que amamantan es específica de los estrógenos. A pesar de que no se observó supresión de la función pituitaria, la inhibina B pudo haber sido suprimida en cierto grado por la píldora. Esto sugiere que las progestinas pudieran tener algún efecto directo local sobre el ovario y su función, que es independiente de la supresión natural causada por la lactancia en sí misma.

La mayoría de los expertos tradicionalmente han retrasado el inicio de la anticoncepción hormonal hasta la sexta semana posparto, después de que la lactancia se

encuentra bien establecida. Existe el riesgo teórico de que proveer hormonas antes de las seis semanas posparto o antes de que la lactancia se encuentre bien establecida podría interferir con la lactancia óptima,^{7,43} por la posible transmisión de pequeñas cantidades de esteroides al infante, aunque no existe evidencia de que la exposición temprana a progestinas exógenas cause daño al lactante,⁵⁰ ya que hay la posibilidad de inconvenientes en la metabolización hepática de esteroides exógenos⁵⁰⁻⁵² y una excreción inadecuada por vía renal.⁵⁰ Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la introducción temprana de progestinas durante la lactancia.^{50, 53}

Anticoncepción de emergencia. Las mujeres lactantes y en riesgo de embarazo son candidatas para anticoncepción de emergencia (AE) tras la falla de un método de barrera o cuando existió una relación sexual sin protección anticonceptiva. El levonorgestrel (LNG) 1.5 mg en monodosis o en dos dosis de 0.75 mg cada una, con separación de 12-24 horas entre ellas, en un periodo de 72 horas después del coito sin protección, es el método de referencia para AE.⁵⁴⁻⁵⁷ Gainer y colaboradores⁵⁴ estudiaron la farmacocinética del LNG 1.5 mg en doce mujeres lactantes y encontraron que esta hormona pasa rápidamente a la leche materna y alcanza su concentración máxima 2-4 horas después de ingerido, con valores pico alrededor de la mitad respecto a las concentraciones máximas en el plasma materno; sin embargo, estos niveles en la leche declinaron rápidamente a menos del 27% de los valores pico a las 8 horas y al 9% a las 24 horas. En comparación con la dosis diaria estimada a ser ingerida por los infantes (140 ng/día) cuyas madres usan píldoras con progestina sola para anticoncepción re-

gular (30 mcg/día de LNG, Microlut®),⁵⁸ la dosis ingerida estimada después de la AE con LNG fue diez veces mayor en el día de la toma (1.409 ± 450 ng para el intervalo de 0-24 horas después de la dosis) y decreció rápidamente a niveles equivalentes de la anticoncepción oral regular dos días después (135 ± 62 ng para el intervalo de 48-72 horas después de la dosis).

En contraste con otras situaciones de exposición crónica de los lactantes a las progestinas, no se conoce hasta qué punto la cantidad de LNG administrada para AE puede afectar el metabolismo hepático o el eje hipófisis-tiroides, influenciando así la maduración de los centros neurales que regulan la función gonadal. Por lo tanto, como con toda medicación durante el embarazo, los riesgos deben sopesarse con los beneficios. En este caso, se debe tomar en cuenta el riesgo de embarazo basado en el tiempo transcurrido desde el parto, estado menstrual, lactancia y patrones de suplementación, en función de decidir en qué casos la AE estaría indicada en primer lugar. Es interesante anotar que se recomienda a las mujeres que amamenten inmediatamente antes de la AE y que posteriormente descarten la leche por un periodo de por lo menos 8 horas, pero no más de 24 horas. Descartar la leche en las primeras 8 horas evita el “efecto de bolo” debido a la acumulación de LNG en la leche.^{54,59,60} Prolongar el intervalo más allá de 24 horas puede crear barreras innecesarias a los beneficios de la lactancia sobre la madre y el infante.⁵⁴

Anticoncepción inyectable. Al igual que las píldoras con progestina sola, el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito no afectaría el desarrollo del infante ni la calidad y cantidad de la leche materna. De hecho, su uso habitual podría incrementar la duración y cantidad de la lactancia,^{61,62}

actuando a través de liberación de prolactina desde la adenohipófisis o impidiendo la secreción de los factores inhibidores de la prolactina desde el hipotálamo.⁶³ Karim y colaboradores⁷ encontraron que su administración 7 días posparto no se asocia con efectos adversos en la cantidad de leche o sobre la duración de la lactancia, pero los infantes en el grupo en tratamiento presentan una mayor ganancia de peso que los sujetos del grupo control. Singhal y colaboradores concluyeron que el acetato de medroxiprogesterona utilizado como anticonceptivo en el posparto inmediato es un método seguro y eficaz que no afecta la producción de leche ni el desarrollo del infante.⁶⁴ Puede ser administrada de manera segura a las dos o seis semanas posparto en una dosis de 150 mg intramuscular profunda. La protección anticonceptiva total para mujeres lactantes, en quienes la ovulación no ocurre hasta por lo menos 12 semanas después del parto, se refleja en una tasa de embarazos en el primer año de 0.3%. K. Fotherby y colaboradores encontraron que tanto el acetato de medroxiprogesterona como el enantato de noretisterona podrían aumentar el volumen de la leche, pues los niños de madres que utilizaban estos métodos tuvieron mayor aumento de peso que los del grupo control.⁶⁴ A pesar de que son de los métodos más utilizados en mujeres lactantes, aún falta evidencia para poder determinar que no tienen un efecto negativo en el crecimiento y desarrollo de los infantes, así como en el volumen y calidad de la leche.

Implantes hormonales. Su mecanismo de acción es básicamente por inhibición de la ovulación.^{65,66} En un estudio realizado por Taneepanichskul y colaboradores^{67,68} se evaluaron los efectos de etonorgestrel en implante (Implanon®) sobre los parámetros de lactancia y el crecimiento de los infantes en comparación con un DIU no hormonal.

Se observó que los niveles hormonales no afectaron la calidad ni la cantidad de la leche materna, ni tuvieron impacto sobre el crecimiento y el desarrollo de los infantes, a quienes se les hizo seguimiento hasta los 2.5 años. De igual manera, los implantes subdérmicos anticonceptivos con LNG (Norplant®, Jadelle®)³⁰ han demostrado que su uso no afecta la duración de la lactancia ni el crecimiento del infante en el primer año de vida y que el crecimiento hasta los seis años de edad fue similar entre los niños expuestos y no expuestos al LNG por la lactancia;^{69,70} pues se detectaron niveles muy bajos de LNG (0.15 ± 0.07 nml/L) en el plasma de los infantes amamantados por mujeres que utilizaron Norplant® durante el primer mes después de la inserción.⁶⁹⁻⁷⁴ Al igual que con los otros métodos hormonales,⁷⁴⁻⁸³ su inserción debe hacerse desde las seis semanas posparto. En un estudio de S. Averbach y colaboradores⁸³ se evaluó si la colocación inmediata posparto de un implante de LNG se asociaba con diferencias en el crecimiento infantil en los primeros 6 meses de vida del lactante, el inicio de la lactogénesis o la continuación de la lactancia materna a los 3 y 6 meses en comparación con la inserción tardía entre 6 y 8 semanas posparto. No se encontró asociación entre el momento de la colocación del implante de LNG y la alteración en el crecimiento del lactante, la lactogénesis o continuación de la lactancia.

Anillos vaginales. El anillo vaginal⁷² es una estructura pequeña plástica y flexible que se inserta en la vagina como método anticonceptivo y tiene un mecanismo anticonceptivo similar a la anticoncepción oral (píldora) pero debe colocarse una vez al mes. Los anticonceptivos hormonales combinados actúan mediante la supresión de las gonadotropinas. Aunque el princi-

pal efecto de esta acción es la inhibición de la ovulación, otras alteraciones incluyen cambios en el moco cervical (que aumentan la dificultad de la entrada de esperma en el útero) y el endometrio (que reducen la probabilidad de implantación). El anillo vaginal ofrece una eficacia anticonceptiva alta,⁷⁵ con una tasa acumulativa de embarazos no diferente del observado con DIU de cobre.^{75,76} A diferencia de otros métodos anticonceptivos hormonales, su uso no es a largo plazo, debido a la alta frecuencia de problemas vaginales como secreción, prurito e incomodidad, problemas de sangrado, molestias urinarias, expulsión frecuente y dispareunia.⁷⁴ Tras su colocación a las seis semanas posparto, su uso ha demostrado ser inocuo para el crecimiento y el desarrollo del lactante, así como para la lactancia; sin embargo, sus efectos colaterales sobre el bienestar materno, podrían limitar en cierta medida su aceptación por parte de las usuarias.⁷⁷

El anillo vaginal con progesterona (AVP) (PVR, por su sigla en inglés) es un anticonceptivo controlado por la usuaria que ayuda a las mujeres en el periodo de lactancia y retrasa o limita el siguiente embarazo. El AVP libera de forma continua una dosis baja de progesterona reforzando el efecto inhibitorio de la lactancia sobre la ovulación y previniendo así el embarazo. Las mujeres pueden iniciar el uso del anillo rápidamente, hasta 4 semanas después del parto si el ciclo menstrual no ha reaparecido. Un solo anillo puede ser utilizado hasta por 3 meses y puede ser reemplazado hasta un año después del parto. En estudios clínicos el AVP tuvo una eficacia anticonceptiva de 98.5% mientras se utilizó de forma continua por mujeres que lactaban por lo menos cuatro veces al día, lo cual motivaba a las mujeres a amamantar regularmente. El AVP es se-

guro tanto para las mujeres como para los infantes, con pocos efectos colaterales (algunas mujeres reportan calambres abdominales, aumento de peso, turgencia mamaria y manchado transvaginal). Por el contrario, la mayoría de las mujeres reportan un alto grado de satisfacción y aceptación con el uso del anillo. Asimismo, investigaciones en desarrollo sugieren que las mujeres pueden experimentar otros beneficios además de su uso conveniente durante la lactancia, como la reducción en el riesgo de cáncer ovárico y de mama. A diferencia de otras opciones para la regulación de la fertilidad para uso durante la lactancia como el dispositivo intrauterino (DIU), el AVP se utiliza con el control de la mujer, lo que proporciona una protección discreta contra el embarazo y da a la mujer la opción de colocarlo y removerlo convenientemente de acuerdo con su voluntad. Esto reduce la necesidad de un proveedor de salud con habilidades específicas o recursos a veces no disponibles, como en las áreas rurales donde el acceso y la asequibilidad a servicios de salud de calidad son complicados.⁷⁷⁻⁸⁶

CONCLUSIONES

Es necesario evaluar las necesidades de las mujeres que amamantan y su deseo de anticoncepción posparto durante el último trimestre del embarazo, con el propósito de realizar una adecuada elección del método anticonceptivo y el momento de su inicio. Las mujeres que están dando de lactar deben recibir información respecto de que la alimentación suplementaria del recién nacido, el retorno de las menstruaciones y el alcanzar los seis meses posparto, se asocian con aumento en la fertilidad. Las preferencias anticonceptivas personales y el estilo de vida también deben ser

considerados al momento de escoger un método anticonceptivo. Es deseable entregar información certera y oportuna sobre todas las alternativas anticonceptivas, en función de escoger un método que no tenga efectos sobre la lactancia o sobre el infante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129(3):192-195.
2. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115:496-504.
3. World Health Organization. *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. Ryan AS, Wenjun Z, Acosta A. Breast-feeding continues to increase into the new millennium. *Pediatrics* 2002; 110:1103-1107.
5. Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR). *ENDEMAIN 2004, capítulo 12*. Disponible en: www.cepar.org.ec.
6. Tommaselli GA, Guida M, Palomba S, et al. Using complete breastfeeding and lactational amenorrhoea as birth spacing methods. *Contraception* 2000; 61(4):253-257.
7. Catalin S, Buhimschi MD. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31:963-979.
8. King J. Contraception and lactation. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52(6):614-620.
9. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis: The transition from pregnancy to lactation. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48(1):35-52.

10. Corbacho AM, Martinez De La Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002; 173:219-238.
11. Duclos M, Houdebine LM, Djiane J. Comparison of insulin-like growth factor 1 and insulin effects on prolactin-induced lactogenesis in the rabbit mammary gland in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 65:129-134.
12. McNeilly AS. Lactational control of reproduction. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13(7):583-590.
13. Van der Wijden C, Kleijnen J, Van den Berk T. Amenorrea de la lactancia para la planificación familiar. *Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
14. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, et al. Multicenter study of the Lactational Amenorrhoea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception* 1997; 55(6):327-336.
15. McNeilly AS. Lactation and fertility. *J Mammary Gland Biol* 1997; 2:291-298.
16. Thapa S, Short RV, Potts M. Breastfeeding, birth spacing and their effects on child survival. *Nature* 1988; 335:679-682.
17. Lewis PR, Brown JB, Renfree MB, Short RV. The resumption of ovulation and menstruation in a well-nourished population of women breastfeeding for an extended period of time. *Fertil Steril* 1991; 55:529-536.
18. Short RV, Lewis PR, Renfree MB, Shaw G. Contraceptive effects of extended lactational amenorrhoea: Beyond the Bellagion Consensus. *Lancet* 1991; 337:715-717.
19. Peerheentupa A, Critchley HOD, Illingworth PJ, McNeilly AS. Enhanced sensitivity to steroid negative feedback during breast-feeding: Low dose estradiol (transdermal estradiol supplementation) suppresses gonadotropins and ovarian activity assessed by inhibin B. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4280-4286.
20. Flynn A, Docker M, Brown JB, Kennedy KI. Ultrasonographic patterns of ovarian activity during breastfeeding. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:2027-2031.
21. McNeilly AS. Neuroendocrine changes and fertility in breastfeeding women. *Prog Brain Res* 2001; 133:207-214.
22. Tay CCK, Glasier AF, McNeilly AS. The twenty-four-hour pattern of pulsatile luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin release during the first eight weeks of lactational amenorrhoea in breastfeeding women. *Hum Reprod* 1992; 7:951-958.
23. McNeilly AS. Suckling and the control of gonadotropin secretion. En: Knobil E, Neill J (eds.). *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press 1994, 1179-1212.
24. Rawson JA, Scott CJ, Pereira A, et al. Noradrenergic projections from the A1 field to the preoptic area in the brain of the ewe and fos responses to oestrogen in the A1 cells. *J Neuroendocrinol* 2000; 12:1-11.
25. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
26. Callahan P, Klosterman S, Prunty D, Tompkins J. Immunoneutralization of endogenous opioid peptides prevents the sucking-induced prolactin increase and the inhibition of tuberoinfundibular dopaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 2000; 71:268-276.
27. Tay CCK, Glasier AF, McNeilly AS. Effect of antagonists of dopamine and opiates on the basal and GnRH-induced

- secretion of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin during lactational amenorrhoea in breastfeeding women. *Hum Reprod* 1993; 8:532-539.
28. Perez A, Labbok MH, Queenan JT. Clinical study of the amenorrhea method for family planning. *Lancet* 1992; 339:968-970.
 29. Nelson AL. Family planning. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(4):723-740.
 30. Katz C, et al. *Comprehensive Gynecology, 5th ed.* Philadelphia: Mosby, 2007.
 31. Shaamash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena® versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: Breastfeeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005; 72(5):346-351.
 32. Grimes DA, Schulz KF, Vliet H, et al. Immediate postpartum insertion of intrauterine devices. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
 33. Shikary ZK, Betrabet SS, Patel ZM, et al. Transfer of levonorgestrel (LNG) administered through different drug delivery systems from the maternal circulation into the new-born infant's circulation via breast milk. *Contraception* 1987; 35:477-486.
 34. Vytiska-Binstorfer E. The effect of postpartum tubal sterilization on milk production. *Zentralbl Gynakol* 1989; 111(16):1124-1127.
 35. Lee JJ, Rubin AP. Breastfeeding and anaesthesia. *Anesthesia* 1993; 48:616-619.
 36. Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, et al. *Contraceptive Technology, 18th ed.* New York: Ardent Media, Inc. 2004.
 37. Perez A. Natural family planning: Postpartum period. *Int J Fertil* 1981; 26:219-221.
 38. Australian Breastfeeding Association. July 2013.
 39. Berry-Bibee EN, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. The safety of intrauterine devices in breastfeeding women: A systematic review. *Contraception* 2016; 94(6):725-738.
 40. The American College of Obstetricians and Gynaecologists. Committee Opinion Number 670, August 2016.
 41. Kennedy KI. Postpartum contraception. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10(1):25-41.
 42. Ford K, Labbok M. Contraceptive usage during lactation in the United States: An update. *American Journal of Public Health* 1987; 77(1):79-81.
 43. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, et al. Combined hormonal versus non-hormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD003988. DOI:10.1002/14651858.pub2.
 44. Kelsey JJ. Hormonal contraception and lactation. *J Hum Lact* 1996; 12(4):315-318.
 45. World Health Organization, Division of Reproductive Health and Research. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition, 2015.* Available from: www.who.int/reproductive-health/publications/mec.
 46. Bahamondes L, Bahamondes V, Modesto W, et al. Effect of hormonal contraceptives during breastfeeding on infant's milk ingestion and growth. *Fertility and Sterility* 2013; 100(2):445-450.
 47. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: Exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359:781-785.
 48. Perheentupa A, Critchley HO, Illingworth PJ, McNeilly AS. Effect of progestin-on-

- ly pill on pituitary-ovarian axis activity during lactation. *Contraception* 2003; 67:467-471.
49. Chi IC. The progestin-only pills and the levonorgestrel releasing IUD: Two progestin-only contraceptives. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:872-889.
 50. Kennedy KI, Short RV, Tully MR. Premature introduction of progestin-only contraceptive methods during lactation. *Contraception* 1997; 55(6):347-350.
 51. International Planned Parenthood Federation. New IPPF statement on breastfeeding, fertility and postpartum contraception. *IPPF Medical Bulletin* 1990; 24:2-4.
 52. The Technical Guidance Working Group. *Recommendations for Updating Selected Practices in Contraceptive Use: Results of a Technical Meeting. Volume I: Combined Oral Contraceptives, Progestin-Only Injectables, Norplant Implants, and Copper Bearing IUDs*. NC: Chapel Hill, 1994.
 53. Humenick SS. The clinical significance of breast milk maturation rates. *Birth* 1987; 14:174-181.
 54. Gainer E, Massai R, Lillo S, et al. Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1.5 mg for emergency contraception. *Hum Reprod* 2007; 22(6):1578-1584.
 55. Cheng L, Gülmezoglu AM, Oel CJ, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
 56. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. For the WHO Research Group on post-ovulatory methods of fertility regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: A WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-1810.
 57. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2nd edition*. Geneva: World Health Organization, 2004.
 58. Diaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception* 2002; 65:39-46.
 59. Toddywalla VS. Is time-interval between mini-pill ingestion and breastfeeding essential? *Contraception* 1995; 51:193-195.
 60. Toddywalla VS, Patel SB, Betrabet SS, et al. Can chronic maternal drug therapy alter the nursing infant's hepatic drug metabolizing enzyme pattern? *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1025-1029.
 61. Armstrong C. Contraception during lactation. *Am Fam Physician* 2007; 75(8):1252-1258.
 62. Badraoui MH, Hefnawi F, Bahgat R, et al. Contraception during lactation. *Reproduction* 1982; 6:9-18.
 63. Ratchanon S, Taneepanichskul S. Depot medroxyprogesterone acetate and basal serum prolactin levels in lactating women. *Obstet Gynecol* 2000; 96(6):926-928.
 64. Singhal S, Sarda N, Gupta S, Goel S. Impact of injectable progestogen contraception in early puerperium on lactation and infant health. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 2014; 8(3):69-72.
 65. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, et al. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception* 2006; 73(4):368-371.
 66. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998; 69:714-721.
 67. Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, et al. Comparative study of the

- effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:1174-1180.
68. Haider S, Darney PD. Injectable contraception. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(4):898-906.
 69. Schiappacasse V, Díaz S, Zepeda A, et al. Health and growth of infants breastfed by Norplant contraceptive implants users: A six-year follow-up study. *Contraception* 2002; 66(1):57-65.
 70. WHO Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Progestogen-only contraceptives during lactation. II. Infant development. *Contraception* 1994; 50:55-68.
 71. Shaaban MM, Odland V, Salem HT, et al. Levonorgestrel concentrations in maternal and infant serum during use of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant®, by nursing mothers. *Contraception* 1986; 33:357-363.
 72. Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994; 26:255-258.
 73. Rodriguez M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk. II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. *Clin Perinatol* 1999; 26:335-359.
 74. Abdullah KA, Elwan SI, Salem HS, Shaaban MM. Effect of early postpartum use of the contraceptive implants, Norplant®, on the serum levels of immunoglobulins of the mothers and their breastfed infants. *Contraception* 1985; 32:261-266.
 75. Massai R, Díaz S, Jackanicz T, Croxatto HB. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 2000; 65(10-11):703-707.
 76. Sivin I, Díaz S, Croxatto HB, et al. Contraceptives for lactating women: A comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 1997; 55:225-232.
 77. Chen JH, Wu SC, Shao WQ, et al. The comparative trial of TCu 380A IUD and progesterone-releasing vaginal ring used by lactating women. *Contraception* 1998; 57(6):371-379.
 78. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Special report from ACOG: Breastfeeding: Maternal and infant aspects. *ACOG Clinical Review* 2007; 12:1S-16S.
 79. Hermida G. Ecuador 1987: Results from the demographic and health survey. *Stud Fam Plann* 1989; 20(2):117-121.
 80. Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36:37-53.
 81. Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kesseru E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel releasing IUD. *Contraception* 1987; 36:217-226.
 82. Mirena Expanded CCDS. Bayer Health-Care Pharmaceuticals, Berlin, Germany. 22nd March 2011.
 83. Averbach S, Kakaire O, McDiehl R, et al. The effect of immediate postpartum levonorgestrel contraceptive implant use on breastfeeding and infant growth: A randomized controlled trial. *Contraception* 2019; 99(2):87-93.
 84. NuvaRing Prescribing Information www.nuvaing.com; www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/nuvaring/nuvaring_pi.pdf.
 85. Fotherby K, Towobola O, Muggeridge J, Elder MG. Norethisterone levels in maternal serum and milk after intramuscular injection of norethisterone oenanthate

as a contraceptive. *Contraception* 1983;
28(5):405-411.

86. Delivering Contraceptive Vaginal Rings to

Breastfeeding Women. Project Brief. 2016.

Disponible en <http://www.popcouncil.org>

Accesado en: Mayo 13, 2019.

Anticoncepción hormonal en la adolescencia

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Hugo Sánchez San Miguel, Gustavo Gómez Tabares, Iván Ortega Garrido

INTRODUCCIÓN

Desde hace casi treinta años se ha registrado un descenso considerable en las tasas de natalidad entre las adolescentes. Sin embargo, este descenso ha sido irregular, pues un 11% aproximadamente de todos los nacimientos en el mundo se producen todavía entre jóvenes de 15 a 19 años, el 95% en países de ingresos bajos y medianos. Hace cinco años las estadísticas globales indicaban que la tasa media de natalidad mundial en adolescentes de 15 a 19 años era de 49 por 1.000 mujeres, lo que contrasta con tasas nacionales que oscilan ampliamente entre 1 y 299 nacimientos por 1.000 mujeres, cuyas tasas más altas se registran en África subsahariana. El embarazo en mujeres adolescentes continúa siendo una de las principales causas de mortalidad materna e infantil y contribuye de manera importante al mantenimiento del círculo de pobreza y enfermedad. Cabe en esta parte resaltar algunas cifras de interés. Aproximadamente 16 millones de mujeres de 15 a 19 años y 1 millón de niñas menores de 15 años dan a luz cada año, la mayor parte en países de ingresos bajos y medianos. Este panorama empeora cuando se observa que la segunda causa de muerte entre mujeres adolescentes de 15 a 19 años está representada por las complicaciones durante el embarazo y el parto a nivel global, pues anualmente 3 millones de mujeres de 15 a 19 años se

someten a abortos peligrosos. Además, los recién nacidos de madres adolescentes tienen un mayor riesgo de morir, comparado con hijos de mujeres de 20 a 24 años. Se debe resaltar que los embarazos en mujeres adolescentes ocurren más frecuentemente en poblaciones pobres, con baja instrucción y preferentemente del área rural. En países pobres, más del 30% de las adolescentes son presionadas para contraer matrimonio antes de los 18 años y un 14% antes de los 15 años. Esto dificulta más aún las posibilidades de desarrollo educativo y profesional de las adolescentes embarazadas y casadas prematuramente, pues muchas de ellas no saben cómo evitar el embarazo, no reciben educación sexual, desconocen sus derechos sexuales y reproductivos y no tienen acceso a métodos anticonceptivos. Todo esto redundará en menores oportunidades de desarrollo personal y profesional, mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto, un riesgo aumentado de mortalidad materna e infantil, peso bajo al nacer y mayor morbilidad a largo plazo, con el consabido coste económico y social para las jóvenes, sus familias y sus comunidades. Por todo lo anotado, entonces, será indispensable que las políticas públicas que exigen respeto para los derechos sexuales y reproductivos deben incluir regulaciones especiales que faciliten el acceso de las mujeres adolescentes a información y provisión de métodos de planificación familiar, con lo que se podría

mejorar el panorama de desarrollo personal y profesional de las mujeres adolescentes.^{1,2}

ANTICONCEPCIÓN EN LA ADOLESCENCIA

Las indicaciones de los anticonceptivos hormonales, sobre todo en dosis bajas, en los extremos de la vida reproductiva, en el periodo premenárquico y en las adolescentes, así como en la premenopausia, muestran que su prescripción se justifica por la posibilidad de evitar un embarazo no deseado y facilitar una mejor calidad de vida para las usuarias, con un mayor apego a los métodos y una menor incidencia de efectos secundarios.³ Desde que apareció la primera píldora aprobada con altas dosis de hormonas y, por ello, con mayor prevalencia de efectos secundarios, las dosis han experimentado una reducción progresiva, junto con el desarrollo de compuestos con esteroides mejorados. En la actualidad, la concentración de esteroides equivale al 1% de las dosis originales.⁴ Se han descrito beneficios no relacionados con la acción anticonceptiva de los anticonceptivos orales. Sus aplicaciones terapéuticas se enmarcan en el tratamiento de sangrados menstruales anormales, pérdidas excesivas de sangre y anemia consecuente, dismenorrea, enfermedad inflamatoria pélvica, disminución de la incidencia de embarazo ectópico, mastopatía benigna y dolor asociado a la endometriosis.⁵ También podrían ser utilizados para el manejo de quistes funcionales, cáncer colo-rectal, artritis reumatoidea, miomas uterinos y estados hipogonádicos como la osteoporosis. Ciertas progestinas de última generación reducen el acné y el hirsutismo; así como, algunas han incursionado exitosamente en la reducción del peso corporal y del síndrome premenstrual. Hallazgos

epidemiológicos reportan disminución del cáncer de ovario y de endometrio, tanto con anticonceptivos hormonales con altas concentraciones de esteroides como con aquellos de baja concentración. La protección frente al cáncer de endometrio puede ser hasta del 50% y se la atribuye a la progestina utilizada, pudiendo persistir este efecto protector hasta 20 años después de dejar de usar la píldora.⁶

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PARA LA ADOLESCENCIA

Abstinencia

Sin lugar a dudas es la mejor forma de evitar morbilidad. No produce efectos nocivos, pero evidentemente no es la mejor forma de anticoncepción, especialmente en jóvenes. Inspirada en la filosofía taoísta, puede incluir otras formas de expresión sexual, por ejemplo, abrazarse, tomarse de las manos, darse masajes, frotarse el cuerpo, besarse y masturbarse mutuamente. No incluye la penetración ni la eyaculación. Puede ser tomada en cuenta como una opción, tanto si no se han comenzado las relaciones sexuales, cuanto si ya se lo ha hecho. Requiere mucha motivación y autocontrol, y son esenciales la comunicación y la cooperación de la pareja. Muchos cambian esta opción, en cuyo caso es necesario considerar cómo prevenir las consecuencias de este comportamiento.

Métodos naturales

Las adolescentes no son las personas idóneas para utilizarlos, en razón de los frecuentes trastornos del ciclo ovárico -anovulación, fase lútea corta- que traen como consecuencia alteraciones menstruales y otros problemas que comprometen su eficacia, ya de por sí baja. No obstante, es

posible que en algunas parejas sea la única opción disponible, en cuyo caso deben estar muy motivadas para poder controlarse bien, algo difícil de lograr en la adolescencia. El *coitus interruptus* o retiro y las duchas vaginales poscoito tampoco son recomendables, pues tienen muy poca eficacia y aceptación por los jóvenes. Según datos de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el *coitus interruptus* es el segundo método más utilizado entre los adolescentes, pues aproximadamente el 57% lo ha utilizado al menos una vez; sin embargo, por su limitada efectividad (22% de falla) y por la falta de protección en contra de infecciones de transmisión sexual (ITS), no es un método adecuado y se debe desincentivar su uso, dando prioridad a otros métodos más seguros.⁷

Métodos de barrera

Desde el punto de vista de lo ideal, son los más indicados pues son accesibles, baratos, seguros y solamente en muy raras ocasiones producen efectos sistémicos desagradables, como la alergia al látex. Otras ventajas son su eficacia inmediata, el control por el propio usuario, su uso se inicia y se suspende fácilmente, y son adecuados para relaciones casuales y esporádicas, lo cual se adapta a las características de los adolescentes. Incluyen los condones masculinos y femeninos. La eficacia anticonceptiva de los métodos de barrera es alta cuando se utilizan sistemática y correctamente. En estos casos, las tasas de embarazo oscilan entre 3% para el condón masculino y el 7% para los espermicidas por cada acto sexual. El uso normal en la vida diaria, que no siempre es sistemático y correcto, se denomina uso “típico” y se asocia a tasas de embarazo que oscilan entre un 12% para los condones masculinos y 21% para los espermicidas,

pero pueden ser considerablemente superiores en algunos entornos específicos. La ventaja del uso del condón es la protección no solamente frente a un embarazo, sino también de ITS, incluyendo el VIH, contra el cual se presenta como la única forma de prevención en una pareja sexualmente activa. Es el método ideal en la adolescencia, donde se presenta con relativa frecuencia la posibilidad multicoital con parejas diferentes. Sin embargo, el uso del condón disminuye en relaciones largas y cuando la pareja es considerada como la principal, debido a la percepción de un bajo riesgo de ITS.⁸ El acceso a estos métodos, especialmente el condón masculino, es mucho más fácil, pues los condones pueden obtenerse sin necesidad de receta médica y su costo es accesible. La consejería adecuada es esencial para lograr que el uso de los métodos de barrera por parte de los adolescentes sea efectivo; la mayoría, especialmente los condones, requieren de la participación del compañero y de aptitudes de negociación. La consejería debe hacer énfasis en la necesidad de una alta motivación por parte de las usuarias y sus parejas, confianza en sí mismos y autocontrol para poder utilizar eficazmente estos métodos.

Anticoncepción hormonal

Los métodos anticonceptivos hormonales incluyen productos orales y no orales. Los productos orales son principalmente los anticonceptivos combinados orales (ACO), pero ellos también incluyen las píldoras con progestinas solas (PPS) y la anticoncepción de emergencia. Los productos no orales, incluyen inyecciones, implantes, parches transdérmicos, anillo vaginal y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). El desarrollo de nuevos productos está enfocado en regímenes de ci-

culos extendidos, productos con bajas dosis de estrógeno, introducción de progestinas nuevas y sistemas de liberación no orales.

Anticonceptivos hormonales orales. Se consideran grandes las ventajas de los anticonceptivos orales (AO); así, su elevada eficacia, buen control del ciclo, baja incidencia de efectos adversos y un favorable perfil metabólico, sobre todo en las pacientes en quienes se dificulta establecer el tipo de anticonceptivo oral que se les debe prescribir. Existen dos tipos de AO: los ACO que contienen estrógeno y progestina y las píldoras con progestina sola (PPS) o minipíldoras. Los ACO constituyen el mejor tipo de píldora para las adolescentes y jóvenes, salvo las que estén amamantando, porque el estrógeno puede disminuir la lactancia. Los AO no tienen efectos a largo plazo sobre la función o el desarrollo de los ovarios y no se han notificado complicaciones relacionadas con la edad ni efectos colaterales. Tampoco afectan la fertilidad futura de la mujer. Tan pronto como la mujer deja de tomar la píldora, la fertilidad regresa rápidamente, lo cual podría ser importante para las jóvenes que por diferentes motivos deseen quedar embarazadas. Los ACO registran una tasa de embarazo inferior al 1%, pero cuando se usan atípicamente la tasa es de aproximadamente 8%. Con la píldora las adolescentes tienen más control sobre su fertilidad, puesto que su uso no depende del acto sexual y puede usarse sin que el compañero ni sus padres lo sepan o sin su cooperación.

La consejería acerca del uso correcto de la píldora es particularmente importante para las adolescentes. El efecto anticonceptivo desaparece tan pronto como se deja de tomar la píldora. Su uso es diario y si una joven no tiene relaciones sexuales regularmente, es posible que olvide tomarlas. Es

frecuente que la suspenda después de romper relaciones con el novio; en tanto, en el caso de reanudar las relaciones o iniciar unas nuevas, sin protección, puede correr el riesgo de quedar embarazada. Se recomienda utilizar estrategias para facilitar la toma diaria en las adolescentes que eligen este método. Así, incluir la toma en actividades de rutina diaria como el cepillado de los dientes, utilizar recordatorios tecnológicos como alarmas del teléfono celular, aplicaciones o mensajes de texto, etc. Algunos estudios que han evaluado la consistencia en la toma de la píldora han encontrado que las adolescentes olvidan, en promedio, tres píldoras por mes y que al menos 20-30% de las adolescentes olvida una píldora cada mes. Las usuarias de anticoncepción hormonal oral que olvidan una o más píldoras por mes tienen tres veces más riesgo de un embarazo no deseado, cuando se comparan con aquellas que las toman en forma consistente. Los efectos secundarios de la píldora, como náuseas, sangrado intermenstrual y aumento de peso, generalmente son una preocupación permanente. De allí, el éxito de nuevos preparados que disminuyen o no aumentan el peso.

La selección de un AO en la adolescencia debe tener en cuenta las características individuales de la usuaria potencial. En general, se debe preferir los AO de dosis baja. Los AO con contenido de 20-30 mcg de etinilestradiol (EE) son los más adecuados. En el caso de jóvenes con hipomenorreas o fenotipo hipoestrogénico se puede utilizar un AO con 35 o 50 mcg de EE, aunque estos últimos ya no son fáciles de encontrar en el mercado. Los productos con dosis bajas contienen entre 10 y 20 mcg de EE. Más allá de sus beneficios evidentes, el efecto de su uso sobre la densidad mineral ósea (DMO) es una preocupación en ado-

lescentes; por lo menos un estudio mostró una reducción en la adquisición fisiológica de masa mineral ósea, comparado con usuarias de píldoras con 30 mcg de EE y no usuarias. El efecto actual de esta diferencia en el riesgo de fractura es desconocido.⁹ En este sentido, la progestina del preparado es importante. Las progestinas antiandrogénicas son indispensables en esta edad, en razón de la alta frecuencia de acné como manifestación de hiperandrogenismo, en cuyo caso, progestinas como la ciproterona (Diane[®] 35), dienogest (Qlaira[®]) y clormadinona (Belara[®]) pueden ser las más indicadas, aunque con diferentes niveles de efectividad antiandrogénica.¹⁰ Si la paciente se preocupa por su peso corporal (mucho más frecuente en este grupo de edad), la progestina drospirenona (Yasmín[®], Yaz[®], Yasminiq[®]), por su acción antimineralocorticoide -y también antiandrogénica-, se considera ideal.¹¹ Dentro de los nuevos AO se incluyen también los de ciclo extendido, que consisten en un régimen de 84 días de tabletas activas, seguido por 7 tabletas de placebo. Están diseñados para tener 4 episodios de sangrado por privación hormonal cada año, en lugar de los 13 episodios por año que se producen con los regímenes convencionales de 28 días. Los preparados de ciclo extendido pueden estar asociados a aumento de sangrados repentinos, los cuales a menudo disminuyen con el transcurso del tiempo. Si los productos de ciclo extendido no se encuentran disponibles, se puede utilizar cualquier otro anticonceptivo oral combinado, eliminando las tabletas libres de hormona por tres ciclos y luego tomando el cuarto ciclo de manera usual.

En cuanto a los efectos secundarios de los AO, en 1969 los estudios epidemiológicos mostraron una asociación entre la píldora y el tromboembolismo venoso (TEV). Se

atribuyó dicho efecto secundario a las dosis altas de estrógeno, pues al reducirse estas el TEV bajó de 17 casos en 10.000 usuarias a 4 casos anuales por 10.000 usuarias por año. Por otro lado, en 1995, tres estudios epidemiológicos indicaron que la proporción de TEV dependía de la concentración de estrógeno, aunque el tipo de progestina estaría también implicado.³ En 1997 se publicó un estudio a gran escala que encontró una asociación entre la píldora y la enfermedad arterial oclusiva. Se hizo una relación entre el efecto de la progestina sobre el perfil lipídico. Las progestinas de última generación se han desvinculado de estos efectos nocivos.⁴ En 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA) hizo un anuncio de seguridad que indicaba que se estaba revisando datos sobre el incremento de riesgo de TEV relacionado con anticonceptivos que contienen drospirenona. Luego de esta revisión se concluyó que estas píldoras podrían estar asociadas con mayor riesgo de TEV, comparadas con las que contienen levonorgestrel (LNG). Hay preocupaciones similares con las progestinas de tercera generación, incluido el desogestrel.⁹ De cualquier forma, el riesgo se mantiene bajo entre las usuarias y es similar al de las mujeres embarazadas. Por otro lado, mujeres con antecedente de TEV, incluidas las adolescentes, no deberían usar ACO, así como usuarias con mutaciones trombogénicas, migraña focal con aura, hipertensión arterial no controlada, enfermedad hepatocelular y cáncer de hígado.

Respecto del cáncer de mama y de cérvix uterino, a igual que en el caso de la terapia hormonal (TH) posmenopáusica, el efecto de los AO ha sido controvertido. En 1996 apareció un extenso reanálisis de 54 estudios epidemiológicos individuales que revelaba que las usuarias de AO tenían un

pequeño aumento del riesgo (1.24) de tener un cáncer de mama, pero con tipos más localizados. Sin embargo, de la misma manera que con la TH, diez años después de suspenderla, el riesgo desaparecía. Además, el tumor era menos agresivo y los autores consideraron que la relación más estrecha con la paciente ocasionaba una detección precoz.⁵ Estudios epidemiológicos actuales sugieren que no existe un aumento del riesgo de cáncer de mama o de la mortalidad en las mujeres que usaron ACO, comparadas con las que no usaron este método. Pero puede haber un ligero incremento en el riesgo en las que inician o están usando ACO.¹² Todavía no hay un criterio definido sobre la asociación con el virus del papiloma humano (VPH) y algunos estudios realizados no han despejado las dudas por fallas en su diseño. Una revisión encontró que las usuarias de dosis ultrabajas tendrían tasas más altas de irregularidad menstrual y de abandono del método, comparadas con las usuarias de dosis más altas como 20 mcg de EE. Estos datos combinados con las preocupaciones sobre la DMO apoyan el uso de píldoras con 30 a 35 mcg de EE, como la primera línea en nuevas usuarias de ACO.

La píldora debe ser iniciada preferentemente el primer día de la menstruación, con lo que se evita la posibilidad de escapes ovulatorios; sin embargo, se la puede iniciar en cualquier momento del ciclo menstrual, pero advirtiendo a las usuarias que el inicio del uso de la píldora entre el día 2 y el día 5 del ciclo, o después de los cinco primeros días del ciclo, su efecto anticonceptivo no será óptimo, por lo que en estos casos deberá acompañarse del uso concomitante de un método complementario de barrera, al menos por siete días después del inicio de la píldora. Debe también tomarse

muy en cuenta que comenzar el uso de la píldora el mismo día de la consulta médica (conocido como inicio inmediato o rápido) constituye una estrategia que ha demostrado mejorar el inicio de la anticoncepción, pero siempre poniendo atención a las recomendaciones para aquellos casos de inicio luego del primer día de la menstruación. De cualquier forma, es el uso a largo plazo lo que más influirá en el cumplimiento y apego al método anticonceptivo, aunque parecería que no existen diferencias con las mujeres que inician la toma de la manera habitual. Por su parte, las PPS o minipíldoras actúan principalmente por efectos periféricos, como espesamiento del moco cervical, y menos por mecanismos centrales como la supresión de la ovulación. Por estas consideraciones, es importante que su toma sea muy disciplinada, respetando los horarios establecidos, pues si hubiese un retraso u olvido en la toma, esto podría resultar en tasas más altas de fallo del método. Por lo anotado, las PPS no son una buena opción para adolescentes, aunque podrían ser consideradas en aquellos casos de pacientes con contraindicaciones para el uso de estrógenos.

Anticonceptivos hormonales no orales. Empezando con los inyectables y los implantes, existen en nuestro medio dos tipos principales de inyectables: el primer tipo incluye un producto de uso trimestral que contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD, Depo-Provera[®]) y otro preparado con 104 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP, Depo-SubQ Provera 104[®]); y los de uso mensual que incluyen los inyectables combinados de estrógeno y progestina, como Mesigyna[®], Cyclofem[®], Nofertyl[®] y Perlutal[®]. En contraste con las experiencias previas de efectos deletéreos sobre los ci-

culos menstruales y la DMO en adolescentes que utilizaban el inyectable trimestral con 150 mg de AMPD, al parecer el inyectable trimestral con 104 mg de AMP para uso subcutáneo ha mostrado en ensayos clínicos que, por esta vía de administración, es muy eficaz y mejor tolerado, al ser menos doloroso en su administración, permitiendo además su autoaplicación.

Entre los implantes se debe hacer mención de Norplant® que consiste en seis cápsulas delgadas y flexibles en forma de tubo que contienen la progestina levonorgestrel (LNG), con acción anticonceptiva hasta por cinco años. También está disponible Jadelle® que, al igual que el anterior, contiene LNG en apenas 2 cápsulas, cuya efectividad anticonceptiva dura también por 5 años. Otro implante es Implanon® que contiene etonogestrel (ENG) en una sola cápsula y provee anticoncepción por 3 años. La inserción de estos tres implantes debe tener lugar en un consultorio médico, en manos de un profesional adecuadamente entrenado, preferentemente en el brazo no dominante. Se trata de un procedimiento sencillo, pero, de cualquier manera, el asistir a una clínica para su inserción, con un costo inicial elevado, puede ser una barrera para muchas jóvenes. Los inyectables y los implantes son muy eficaces, pues sus tasas de embarazo son inferiores al 1% después de un año de uso. Al igual que los AO, tienen beneficios a largo plazo que no se relacionan con la anticoncepción. Los inyectables y los implantes no requieren de una administración diaria, no necesitan suministros en casa y, por esta razón, son más fáciles de usar que las píldoras. Su uso no depende del acto sexual y se pueden utilizar sin que el compañero lo sepa.

Como se mencionó ya en párrafos anteriores, los inyectables con progestina

sola, especialmente aquellos que contienen AMPD, disminuyen la masa ósea en cualquier edad de la mujer,¹³ cuyo efecto se debe al parecer a la reducción de las concentraciones de estrógenos plasmáticos. En un estudio prospectivo se determinó la DMO en adolescentes que utilizaban AMPD o implantes de LNG, comparadas con controles que recibían tratamiento no hormonal. Se vio una pérdida de 1-2% de la DMO por año en las jóvenes con AMPD, en comparación con aquellas que recibieron los implantes de LNG, quienes ganaron de 2 a 10% anual, de acuerdo a la edad.¹⁴ Este efecto de los anticonceptivos con progestina sola sobre la DMO es de enorme importancia en las adolescentes que no han alcanzado aún el pico de masa ósea. De manera particular, en el caso de Depo-Provera®, se produce ciertamente esta pérdida de masa ósea, sin existir aún estudios que demuestren que al suspender la medicación se registre una recuperación de la masa ósea.¹⁵ Otros efectos secundarios de los anticonceptivos inyectables con progestina sola, como es el caso de Depo-Provera®, son las altas tasas de trastornos menstruales y amenorrea causada por supresión hipotalámica y endometrial atrófica;¹⁶ situaciones menos frecuentes con los inyectables mensuales que contienen estrógeno y progestina. Finalmente, a diferencia de la píldora, los inyectables con progestina sola suelen ocasionar retrasos en el retorno a la fertilidad. Aproximadamente el 50% de las mujeres concibe dentro de un período de 10 meses después de la última inyección y más del 90% vuelven a ser fértiles a los 24 meses.¹⁶

Sistemas de liberación transdérmica. Tienen ciertas ventajas en la población adolescente, pues contienen dosis más bajas y menos frecuentes; puede haber beneficios potenciales en términos de efectos adver-

sos, como resultado de eliminar los efectos del primer paso hepático. Sin embargo, debido a que el uso del parche mantiene niveles estables prolongados de estrógenos en el cuerpo, algunas usuarias pueden tener efectos adversos como náusea. El producto disponible (Evra®) trae 3 parches que contienen EE y norelgestromin, uno para cada semana, dejando una semana libre del uso del producto para que se presente la menstruación. El principal inconveniente, especialmente en la población adolescente, es la discreción, pues los sitios de aplicación pueden ser una barrera para la confidencialidad y, para fines prácticos en adolescentes, solo estarían disponibles las caderas y el abdomen bajo. Se ha reportado irritación local en el sitio de aplicación. También ha habido preocupación por el potencial aumento del riesgo de TEV; sin embargo, en dos estudios epidemiológicos grandes se encontraron resultados contradictorios, el uno mostró un riesgo aumentado en comparación con la píldora de 35 mcg de EE y el otro no demostró un aumento de este riesgo. En 2011, después de la revisión de estos estudios, la FDA indicó que podría haber un riesgo aumentado de TEV.⁹

Anillos vaginales. El primer anillo vaginal fue aprobado en 2001. Consiste en la combinación de ENG y EE (Nuvaring®). Tiene una eficacia de 0.3% con uso perfecto y 8% con uso típico. Está diseñado para ser utilizado en la vagina, de manera continua durante 3 semanas de cada ciclo. El anillo es removido por una semana, permitiendo el sangrado por privación hormonal. El anillo vaginal es discreto y permite dosis menos frecuentes. No tiene efecto de primer paso hepático. Es controlado por la usuaria y no requiere inserción o remoción en un servicio médico. Debido al potencial de menos efectos adversos y dosis menos

frecuentes, el anillo vaginal es una opción anticonceptiva apropiada para adolescentes. La resistencia inicial al concepto de la liberación transvaginal debe ser superada con educación, instrucción y consejería. Sin embargo, la necesidad de inserción y remoción podría ser una limitante en el uso entre adolescentes jóvenes, ya que requiere cierto nivel de experticia y comodidad con su cuerpo, por lo que una buena manera de abordar el tema sería indagar si ella usa tampones, ya que la inserción del anillo es similar. En relación con los efectos adversos, puede causar irritación local o flujo vaginal, que se podrían complicar con la expulsión accidental del anillo, por lo que se aconseja la limpieza vaginal con agua antes de su reinsertación. Si el dispositivo está afuera por más de 3 horas, se debe usar otro método anticonceptivo de respaldo durante la semana siguiente.

Dispositivos intrauterinos. Los dispositivos intrauterinos (DIU) son muy eficaces en la prevención del embarazo. El DIU de cobre, que se usa de forma generalizada, registra una tasa de embarazo inferior al 1% y su eficacia dura hasta 10 años. El uso del DIU es independiente del acto sexual y la fertilidad regresa rápidamente después de la extracción. El dispositivo debe ser insertado y extraído en un servicio médico por personal capacitado, y se precisa realizar un examen físico completo incluido un examen pélvico antes de su inserción. Esto puede constituir una barrera para algunas adolescentes y jóvenes. Un temor prevalente con el uso de los DIU ha sido la predisposición a la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), con riesgo para la fertilidad futura de la usuaria, más aún en casos de promiscuidad sexual. Por este motivo, se pensaba que los DIU no eran la mejor opción anticonceptiva para adolescentes. Hoy se conoce que la

generación actual de dispositivos intrauterinos ha demostrado que no causa EPI. A pesar de que hay un riesgo incrementado de infección pélvica por la inserción de un DIU, el riesgo absoluto de infección es bajo (menor del 1%), particularmente dentro de las tres primeras semanas después de la inserción. De igual manera, está claro que los DIU no causan infertilidad; en efecto, estudios con DIU antiguos, como el escudo de Dalkon (*Dalkon shield*) han sido reexaminados y se han encontrado fallas metodológicas que sobreestimaron el riesgo de infección. Se debe también recalcar que el retorno de la fertilidad es rápido después de su remoción. Esta nueva información sobre su eficacia y seguridad ha hecho que se incentive nuevamente el uso de los dispositivos intrauterinos como anticonceptivos de primera línea en todas las mujeres, independientemente de su edad y paridad. Sin embargo, no se debe perder de vista que, en la mayoría de los casos, la inserción puede ser dolorosa en nulíparas, con el consiguiente recuerdo traumático que provoca que la usuaria se aleje del ginecólogo. Por otra parte, los estudios muestran que las tasas de expulsión son mayores, alrededor del 5%, y ocurren más frecuentemente en adolescentes más jóvenes.^{16,17} En caso de no disponer de otra opción confiable, luego de un cuidadoso examen selectivo y un minucioso asesoramiento, las jóvenes podrían usar los DIU sin peligro cuando tienen relaciones estables y mutuamente monógamas.

Esterilización. La esterilización no es un método apropiado de anticoncepción para las adolescentes y adultas jóvenes ya que están comenzando su vida reproductiva. Es un método permanente e irreversible que no se recomienda durante esta etapa de la vida. Se suma el hecho de que con esterilizaciones tempranas, más alto es el porcentaje de

reanastomosis posteriores. Así, en un estudio en 11.000 mujeres estadounidenses esterilizadas y de menos de 30 años de edad, la probabilidad acumulativa en 14 años de revertir el método fue del 20.3%; en tanto, en las de más de 30 años fue de 5.3%. La probabilidad acumulativa de búsqueda de información acerca de reanastomosis fue 40% en las mujeres esterilizadas antes de los 24 años. No hay criterios médicos para restringir la esterilización en adolescentes; no obstante, constituye una opción en casos muy específicos, como enfermedades de transmisión genética, discapacidad mental o física seria, entre otras. La toma de esta decisión siempre deberá ser interdisciplinaria y con el consentimiento del interesado y/o sus progenitores o tutores, previo visto bueno de un juez de familia.

Anticoncepción de emergencia. La anticoncepción de emergencia (AE) se refiere al uso de anticonceptivos para prevenir el embarazo después de un acto sexual sin protección. No ha sido diseñada como un método permanente; sin embargo, es de gran utilidad en adolescentes como método esporádico y de urgencia, o en casos especiales como falta de uso de un método de barrera en cada acto sexual por descuido, relaciones sexuales no planificadas y sin protección, uso incorrecto de un método anticonceptivo, rotura o deslizamiento del condón y violación. Se puede usar en cualquier momento del ciclo menstrual y, si es necesario, más de una vez durante un ciclo. Los tres métodos principales de AE son dosis altas de ACO, anticonceptivos con progestina sola y DIU tipo T de cobre. La AE con ACO es el método más común. Deben tomarse dos dosis de las píldoras, la primera dosis dentro de las primeras 72 horas, aunque hay estudios que hablan de eficacia hasta dentro de 120 horas, después

de un acto sexual sin protección; y la segunda dosis luego de 12 horas de la primera. Cada dosis debe contener por lo menos 100 mcg de EE y 500 mcg de LNG. Sus principales efectos colaterales, por los altos contenidos de estrógeno y progestina, son náuseas (50%) y vómitos (20%) después de la primera o la segunda dosis. Por otro lado, la AE con anticonceptivos con progestina sola, se basa en el uso de una dosis total de 1.5 mg de LNG (Postinor®, Escapel®, Glanique®, Pregnon®, TACE®), en presentaciones de una sola tableta de 1.5 mg o dos tabletas de 0.75 mg cada una, que se deben tomar dentro de las primeras 72 horas (hasta 120 horas) después del acto sexual sin protección. En el caso de utilizar dos dosis de 0.75 mg, estas deben tomarse con 12 horas de diferencia, aunque si se toman juntas en una sola dosis, al parecer mejora la adherencia. El efecto anticonceptivo primario es la inhibición de la ovulación. La existencia de un embarazo contraindica el uso del LNG y hace que el método sea innecesario, pues no lo va a interrumpir.

El acetato de ulipristal (AUP) puede ser utilizado también para AE, en una dosis de 30 mg que se puede tomar hasta 120 horas después del coito sin protección (Ellaone®). Se trata de un derivado de la 19-norprogesterona, modulador selectivo de los receptores progestagénicos, con predominio de una acción agonista parcial en dichos receptores. La dosis de 30 mg de AUP inhibe la ovulación hasta 5 días después del coito, bloquea la ruptura ovárica en el momento del aumento de hormona luteinizante (LH) o justo después y bloquea la implantación endometrial. Es importante advertir a las usuarias adolescentes que en el caso de vómito, se debe tomar nuevamente la dosis dentro de las tres primeras horas de la primera

toma. Los efectos secundarios más comunes incluyen cefalea, náusea y dolor abdominal. Con el uso del AUP podría ocurrir un embarazo ectópico, por lo que se debe alertar sobre los síntomas relacionados con este, como el dolor abdominal intenso después de su uso.³ Datos recientes demuestran que el AUP podría ser más efectivo que el LNG en mujeres que pesan más de 75 kg o con índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m²; sin embargo, otros estudios han reportado una menor efectividad del AUP en mujeres con un IMC mayor a 35 kg/m².^{4,5}

La T de cobre ha demostrado ser un método efectivo para AE, se puede colocar dentro de los siete días después del coito sin protección, descartando previamente la existencia de un embarazo u otras contraindicaciones para su inserción.⁴

Método de protección doble. Este método está recomendado contra el embarazo y las ITS, pues se debe pensar en prevenir las dos situaciones. Se recomienda el uso del método de protección doble, uno para prevenir el embarazo y el segundo para prevenir las ITS. A las adolescentes y jóvenes que corren un riesgo de contraer ITS se les debe recomendar el uso de condones, incluso en caso de estar usando otro método anticonceptivo. Sin embargo, el uso de un método de protección doble es poco común entre los adolescentes; pues, al parecer, solo el 8.8% de los estudiantes sexualmente activos reportan usar este método.¹⁸

Contracepción masculina. Las opciones anticonceptivas disponibles para el hombre son limitadas y, con la excepción de la vasectomía, de eficacia variable. Para los adolescentes hombres, hay condones y opciones menos satisfactorias como la abstinencia y el *coitus interruptus*. Es muy importante hacer consejería, tanto con los

adolescentes hombres como con las mujeres, en el sentido de que ninguno de los métodos expuestos, con excepción del condón, protege contra las ITS. El desarrollo de métodos anticonceptivos hormonales para los hombres tiene muchas barreras, como la seguridad y la eficacia, al tratar de impedir la producción de espermatozoides sin comprometer la libido. Otra barrera es la demora entre el inicio del tratamiento y el comienzo del efecto anticonceptivo, ya que la inhibición de la espermatogénesis puede requerir aproximadamente tres meses. El retorno de la fertilidad también puede encontrarse demorado.

NUEVAS OPCIONES PARA ANTICONCEPCIÓN EN ADOLESCENTES

Se han descrito nuevas opciones para adolescentes, pero no proveen más protección de lo que ofrecen los métodos convencionales. Sin embargo, los cambios en los compuestos y las dosis hacen que haya la posibilidad de menos efectos secundarios y más beneficios no anticonceptivos.

Métodos anticonceptivos reversibles de acción corta

Los ACO continúan siendo la forma más popular de anticoncepción hormonal en todo el mundo. En Estados Unidos (EE. UU.) los utilizan alrededor del 23% de mujeres entre 15 y 50 años de edad. Los ACO diarios incluyen aquellos con dosis bajas de 20 mcg de EE y dosis bajas de progestinas como drospirenona, desogestrel y norgestimato, que podrían ser más fisiológicos y que evitarían tomar una dosis alta de forma permanente durante el ciclo. La drospirenona dispone de acción antimineralocorticoide, cuyos estudios han demostrado que

brinda beneficios relacionados con reducción del peso y el acné y con una mejoría de los síntomas del síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual, adecuados para las usuarias adolescentes.¹⁹

Métodos anticonceptivos reversibles de larga acción

El DIU no es un método ideal para adolescentes y nulíparas; sin embargo, eventualmente podría ser una opción en adolescentes que no pueden o no disponen de otra alternativa. El endoceptivo hormonal con LNG o sistema intrauterino liberador de LNG (SIU-LNG, Mirena®), puede ser útil en adolescentes, al ofrecer anticoncepción de largo plazo por cinco años y otros beneficios como reducción del volumen menstrual. Sin embargo, por los reportes de una inadecuada aceptación entre adolescentes, por efectos indeseables como aumento de peso, sangrados intermenstruales persistentes, cefalea y sueño,¹⁹ se dispone actualmente de un nuevo sistema intrauterino liberador de LNG (Kyleena®), de menor tamaño y que provee dosis menores de liberación diaria, efectivas para anticoncepción también por cinco años. Los anticonceptivos inyectables mensuales, que combinan estrógeno más progestina, son adecuados para usuarias adolescentes por no afectar la DMO, producir una menor prevalencia de irregularidades menstruales y mantener altos niveles de confidencialidad de uso. Los implantes anticonceptivos con progestina sola (Jadelle® e Implanon®) son una muy buena opción en el posparto inmediato en pacientes adolescentes, incluso durante la hospitalización o inmediatamente luego del alta, con lo que se elimina la necesidad de acudir posteriormente a la consulta para iniciar un método anticonceptivo.⁵ El

anillo vaginal (NuvaRing®), como sistema de anticoncepción combinada que contiene estrógeno y progestina, constituye una interesante opción para adolescentes, pues se pueden colocar ellas mismas en la vagina, previo entrenamiento. El dispositivo puede ser usado durante el coito y usualmente no causa incomodidad. En un estudio, el uso correcto del anillo ha sido alcanzado hasta en un 90.8% de los ciclos y el 67% de usuarias lo han recomendado a otras mujeres.²⁰ El parche transdérmico (Evra®), que libera estrógeno y progestina de forma continua, ha demostrado que su eficacia anticonceptiva es similar a la de los anticonceptivos hormonales orales.²¹ Los efectos secundarios con este sistema incluyen aumento transitorio de la tensión mamaria, algunos problemas inherentes a la adhesión del parche (alergias, sensibilidad y desprendimiento del parche (tasas del 5%) y disminución de la efectividad en mujeres que pesan más de 90 kg. El parche ha encontrado gran aceptabilidad entre las adolescentes, posiblemente por el deseo de excelente anticoncepción y el no tener que usar un método diario o en el momento del coito.²¹

UNA EXPERIENCIA LOCAL

En el Ecuador y en otros países se ha visto cómo la incidencia de embarazos ha aumentado en adolescentes y mujeres jóvenes; en efecto, nuestro país se ubica en el segundo o tercer lugar con más embarazos adolescentes en la región. Esto se debe a que la adolescencia es una etapa de descubrimiento sexual, lo que la vuelve un grupo vulnerable, sin suficiente experiencia ni conocimiento acerca de la sexualidad y sin herramientas para la prevención sexual. Algunos estudios han

determinado la magnitud del impacto que tienen algunos programas sobre este grupo de riesgo, como charlas sobre sexualidad para adolescentes ecuatorianas; sin embargo, no existen estudios que valoren estos conocimientos en estudiantes universitarios. Por estas razones, se realizó el estudio titulado Valoración del impacto de la intervención educativa acerca de anticoncepción y sexualidad en estudiantes de Medicina de noveno semestre de la Universidad de las Américas en el periodo 2019-1.²² Se trató de un estudio cuasi experimental, ensayo comunitario de intervención sin grupo control. La población estudiada incluyó a 77 alumnos que cursaban el noveno semestre de Medicina en la Universidad de las Américas durante el periodo 2019-1, hombres y mujeres que tenían entre 21 y 24 años. El objetivo principal del estudio fue determinar el impacto que genera una charla educativa acerca de anticoncepción y sexualidad en jóvenes estudiantes; en tanto, los objetivos específicos fueron identificar los conocimientos que tienen sobre conductas sexuales y sexo seguro, averiguar las actitudes frente a la salud sexual individual, identificar los métodos anticonceptivos más conocidos y usados, evaluar el conocimiento sobre los diferentes métodos de planificación familiar y evaluar las fuentes de información sobre anticoncepción y sexualidad.

Se realizó una encuesta utilizando las preguntas de un cuestionario validado en un estudio croata, junto con tres preguntas obtenidas de un estudio español. En el cuestionario validado se incluyeron tres categorías: a) cuidado personal de la salud sexual, b) principios del comportamiento sexual y c) sexo seguro. Del estudio español se agregaron: escoger el

método anticonceptivo que conoce, escoger el método que utiliza y de quién se ha recibido consejo sobre el método anticonceptivo utilizado. Luego de la encuesta se realizó una charla educativa acerca de sexualidad y anticoncepción y, después de esta charla, los alumnos respondieron nuevamente la encuesta con el fin de determinar si existe una variación entre los conocimientos previos y posteriores a la charla educativa.

Este estudio permitió que reconozcamos que los estudiantes de medicina, por sus conocimientos de la materia, tienen actitudes más positivas en el ámbito de las conductas sexuales y que la educación siempre es el pilar fundamental para concienciar en los jóvenes la importancia de llevar una sexualidad segura. Es necesario capacitar a los jóvenes en temas de salud sexual y reproductiva, para que ellos generen nexos de comunicación paralela con el fin de prevenir y promover la salud sexual. Los alumnos han obtenido sus conocimientos sobre métodos de planificación familiar por parte del personal sanitario y no de sus padres, lo que permite ver que aún en el seno de los hogares falta hablar sobre temas de sexo y sexualidad, lo que influye de alguna manera en sus conductas sexuales. El preservativo y los anticonceptivos combinados orales son los métodos que más conocen y más utilizan. Sobre esta base, es necesario seguir impartiendo charlas informativas sobre los diferentes métodos de planificación familiar y los criterios de elegibilidad de estos métodos, pues hay un tipo de método para cada tipo de usuaria y solamente el personal capacitado los puede prescribir adecuadamente.

CONCLUSIONES

Los temas de salud en adolescentes son

generalmente mirados como de comportamiento y están acompañados con la vida sedentaria, falta de ejercicio, abuso de alcohol, tabaco y sustancias ilícitas; en tanto, los temas de la vida reproductiva en adolescentes son interpretados como relacionados únicamente con el inicio de la actividad sexual en edad muy temprana y el pobre entendimiento del uso de anticonceptivos. Este último punto, dado el riesgo de embarazos no deseados, es indudablemente un asunto de salud pública. No importa cuál de los métodos anticonceptivos sea elegido por los adolescentes, es imperativo hacer conciencia que el método no va a proteger en contra de las ITS. Se ha visto que las adolescentes que usan métodos altamente efectivos y que no dependen de la usuaria, conocidos como anticonceptivos reversibles de larga acción (LARC, por su sigla en inglés), son menos propensas a usar preservativo porque no perciben la necesidad de una protección adicional para evitar un embarazo.²³ Datos de los CDC indican que el 43% de las mujeres entre 15 y 19 años han tenido alguna vez relaciones sexuales. A pesar de que los embarazos no deseados en adolescentes cayeron en un 16% entre 1987 y 1994 (en EE. UU.), las adolescentes siguen siendo la población de más riesgo. Por ejemplo, la *National Survey of Family Growth* encontró en 1995 que entre las adolescentes menores de 18 años el 83% de los embarazos fueron no deseados.²⁴ Se han citado muchas razones para que esto suceda, pero se deben considerar principalmente la falta de educación apropiada antes del inicio de la actividad sexual y el incorrecto e inconsistente uso de anticonceptivos. En 1994, un estudio del *Alan Guttmacher Institute* demostró que solamente el 40% de las adolescentes busca consejo anticonceptivo en su primer año de vida sexual.²⁵

Como ha sido determinado por un grupo especial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no hay razón médica alguna para negar los métodos de anticoncepción con base solo en la edad de la mujer. El grupo mencionado estableció directrices internacionales para los criterios de elegibilidad médica y clasificó las condiciones conocidas particulares en las cuatro categorías siguientes de métodos: a) categoría 1, puede usarse sin restricciones; b) categoría 2, puede usarse generalmente; c) categoría 3, generalmente no se recomienda; d) categoría 4, no debe usarse. Cuando se tiene en cuenta la edad y el número de partos de las jóvenes, todos los anticonceptivos modernos pueden usarse sin restricción o pueden usarse generalmente. La categoría 2 se aplica a los métodos con progestina sola para adolescentes menores de 16 años y al DIU para menores de 20 años y nulíparas. No hay casos en los que, basándose solo en la edad, generalmente no se recomiende un método o un método entrañe un riesgo inaceptable. Las categorías 3 y 4 no aplican para el uso de la planificación familiar natural o el método de amenorrea de la lactancia, pues no hay restricciones médicas basadas en la edad. La OMS emplea un sistema de clasificación diferente para la esterilización; aunque no hay razones médicas para negarle la esterilización a una adolescente o joven, generalmente no constituye un método apropiado para este sector de la población. Desde el punto de vista bioético, hablar de anticoncepción en la adolescencia implica a) proveer anticonceptivos a adolescentes en riesgo de embarazo que libremente los solicitan; esto no es sinónimo de condonar o condenar su vida sexual activa; b) respetar el principio de la confidencialidad, pues los adolescentes deben sentirse confiados de que su información no será divulgada,

ni a sus padres, sin su consentimiento; y, c) preservar el derecho y la obligación del secreto profesional por parte del médico que realiza la atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Melo NR, Machado RB. Anticonceptivos hormonales: ¿A quién, cuándo y por qué prescribirlos? *Rev Centroam Obstet Gin* 2002; 11:18-22.
2. Motluk A. Una revolución sexual. *ORGYN*. Revista de Organon sobre la mujer & la salud. www.organon.com.
3. Lewis MA, et al. The differential risks of oral contraceptives: The impact of full exposure history. *Hum Reprod* 1999; 14:1493-1499.
4. Spitzer WO, Faith JM, McRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptive aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002; 17:2307-2314.
5. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
6. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Regency, duration and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5:227-233.
7. Martinez G, Copen CE, Abma JC. Teenagers in the United States: Sexual activity, contraceptive use, and childbearing. 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 2001; 23(31):1-35.
8. Black A, Guilbert E. SOGC Clinical Practice Guideline. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(10):936-938.

9. Krishna K. Contraception for adolescents. *Pediatrics in Review* 2013; 34:384-394.
10. Sánchez F, Mojica C, Ardila J, et al. CMA/EE, nuevo anticonceptivo oral: Evaluación de 6 meses. Experiencia colombiana. *Cont Ginecol Obstet* 2004-2005; 13:1904-1913.
11. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1816-1821.
12. Black A, Guilbert E. SOGC Clinical Practice Guideline. Canadian Contraception Consensus (Part 4 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(4):229-268.
13. Gambacciani M. Efecto de los anticonceptivos orales en la salud del hueso. *Rev Col Menop* 2005; 11:213-222.
14. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, et al. Prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera®), levonorgestrel (Norplant®) or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-676.
15. Curtis E. Progestogen-only contraception (i.e., pill, injectables, and implants) used among young women. *Contraception* 2002; 99:1107-1110.
16. Gómez G, Urdinola J. Hemorragia uterina disfuncional. En: *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*. Bogotá: Editora Caatorze, 1999: 373-381.
17. Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics* 2014; 134:244-250.
18. Pazol K, Kramer MR, Hogue CJ. Condoms for dual protection: Patterns of use with highly effective contraceptive methods. *Public Health Rep* 2010; 125(2):208-217.
19. Brown C, Ling F, Wang J. Effect of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone: Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002; 47:14-22.
20. Roummen FJME, Apter D, Mulders TMT, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Human Reprod* 2001; 16:469-472.
21. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2347-2349.
22. Ortega I. Valoración del impacto de la intervención educativa acerca de anticoncepción y sexualidad en estudiantes de Medicina de noveno semestre de la Universidad de las Américas en el periodo 2019-1. Trabajo de ingreso como miembro activo a la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha (SEGO-P). Universidad de las Américas, 2020.
23. Steiner R, Liddon N, Swartzendruber A, et al. Long-acting reversible contraception and condom use among female US high school students. Implications for sexually transmitted infection prevention. *JAMA Pediatr* 2016; 170(5):428-434.
24. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1996; 30:24-29.
25. Alan Guttmacher Institute. *Sex and America's Teenagers*. New York: AGI, 1994.

Anticoncepción hormonal en estados hiperandrogénicos

20

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, I-Li Huang Hsu, Germán Barón-Castañeda

INTRODUCCIÓN A LOS ESTADOS HIPERANDROGÉNICOS

Desde la descripción que hicieron Achard Thyers y Stein y Leventhal en las décadas de los 1920s y 1930s, se sabe que existe una gran relación entre los trastornos ovulatorios y la presencia de hiperandrogenismo en las mujeres. Dado que el problema se encuentra presente en mujeres en edad reproductiva, en un número importante de ellas es necesario buscar alternativas que garanticen una anticoncepción segura y eficaz y que no tengan impacto negativo sobre su problema de base. Hoy se conoce que aproximadamente una de cada cuatro consultas ginecológicas se encuentra relacionada con alteraciones endocrinas y dentro de ellas son frecuentes los hallazgos de hiperandrogenismo. Siempre hay que tener en mente que las manifestaciones hiperandrogénicas pueden ser la consecuencia de un exceso de actividad de los andrógenos en los órganos blanco, por mayor sensibilidad de sus receptores o por un aumento en su producción glandular. La mayor producción de andrógenos puede tener origen en el ovario, en la glándula suprarrenal o, en una menor proporción de los casos, en tumores. En la práctica ginecológica se pueden encontrar, con relativa frecuencia, manifestaciones de hiperandrogenismo como la aparición de hirsutismo, acné y seborrea, pero es raro que existan expresiones severas que se acompañen de

estigmas de virilización.

Aunque se sabe que las deficiencias enzimáticas que conducen a la hiperplasia suprarrenal congénita son más frecuentes de lo que se había pensado, se considera que la mayor parte de estados hiperandrogénicos tienen origen en el ovario como consecuencia del llamado síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). Se ha calculado que cerca de 70% de los casos de hiperandrogenismo son secundarios a este síndrome.¹ Las alteraciones enzimáticas que originan la hiperplasia suprarrenal congénita son, en orden de frecuencia, de la 21 α -hidroxilasa y la 11 β -hidroxilasa. Esta última generalmente se diagnostica en etapas tempranas de la vida, ya que se acompaña de hipertensión arterial y trastornos hidroelectrolíticos. En cuanto a la deficiencia de 21 α -hidroxilasa, es la consecuencia de un desorden genético con penetración variable y por ende con manifestaciones clínicas diversas. Una de ellas es la llamada hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío, caracterizada por la aparición de alteraciones en el ciclo menstrual y signos de hiperandrogenismo desde el momento de la adolescencia, lo que dificulta su diagnóstico diferencial con el hiperandrogenismo de origen ovárico. Desde el punto de vista fisiopatológico, por el bloqueo enzimático hay acumulación de algunos precursores, en especial de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y la dehidroepiandrosterona (DHEA); este último andrógeno débil no solo tiene efecto sobre

sus receptores en órganos blanco, como la unidad pilosebácea, sino que es utilizado por el ovario como precursor de andrógenos más potentes, como la androstenediona y la testosterona. Las manifestaciones de hiperandrogenismo son lentamente progresivas desde la menarquia, son moderadas a severas y pueden llegar a producir virilización. Desde el punto de vista de laboratorio, el diagnóstico se puede confirmar con niveles elevados de 17-OHP y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S).

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

En la mayoría de los casos, el exceso de andrógenos es consecuencia de una mayor producción en el ovario, secundario al SOPQ. Se ha calculado que una de cada diez mujeres puede cursar con este síndrome que, aunque no se sabe su mecanismo de transmisión, puede tener una tendencia familiar. Se ha demostrado que 70% de estas mujeres tiene resistencia a la insulina, entidad que puede tener origen en alteraciones de la nutrición fetal o puede adquirirse a lo largo de la vida por una dieta inadecuada que conduzca a obesidad central.

Dentro de sus manifestaciones clínicas se encuentran las clásicas descritas por Stein y Leventhal e incluyen alteraciones en el ciclo, acné, hirsutismo, infertilidad, además de la presencia en el ultrasonido de ovarios aumentados de tamaño, con múltiples quistes pequeños por debajo de su cortical. En algunos casos, el cuadro se acompaña de obesidad central y estigmas de la resistencia a la insulina como la aparición de *acantosis nigricans*.^{2,3} En este sentido, este síndrome es un desorden que se caracteriza por hiperandrogenismo, disfunción ovárica y ovarios con morfología poliquística. Según la definición del *National Institute of Health*, el SOPQ “clásico” afecta al 6-10% de las mujeres en edad reproductiva, con presencia de hiperandrogenismo y disfunción ovárica. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad podría ser hasta dos veces mayor, según los criterios ampliados de Rotterdam, que incluyen hiperandrogenismo, disfunción ovárica y ovarios con aspecto poliquístico.^{4,6} Las manifestaciones de hiperandrogenismo tales como el hirsutismo y el acné podrían causar estrés considerable en las pacientes y el SOPQ es la causa más común de infertilidad de origen anovulatorio.⁷

El SOPQ es una enfermedad compleja,

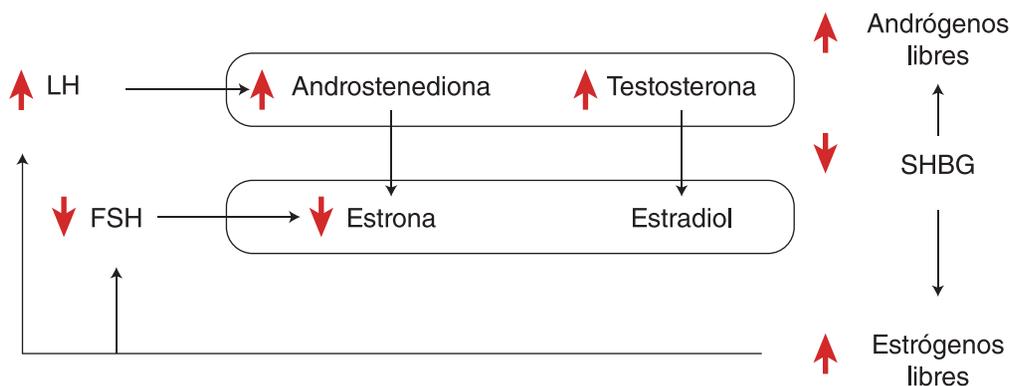


Figura 1. El círculo vicioso de la anovulación.¹²

poligénica y multifactorial. En su fisiopatología existen anormalidades en la secreción de gonadotropinas o en la acción de estas, la génesis de los folículos ováricos y de los esteroides, la secreción de insulina o su acción y la función del tejido adiposo. Mujeres con SOPQ tienen un riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa y, por ende, diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipidemia, trombosis vascular, enfermedad cerebrovascular y posiblemente eventos cardiovasculares. Las pacientes con SOPQ también pueden presentar complicaciones en el aspecto ginecológico u obstétrico, tales como subfertilidad, complicaciones obstétricas durante el embarazo, atipia endometrial, carcinoma endometrial y posiblemente cáncer ovárico. También se reportan desórdenes del afecto y problemas psicosexuales en estas pacientes.^{7,8} El SOPQ es un estado hiperandrogénico con oligo-anovulación que no puede ser explicado por ninguna otra enfermedad. Su diagnóstico se lo hace por exclusión. Sin embargo, el SOPQ es la causa de la mayoría de las presentaciones de hiperandrogenismo. A nivel de hipotálamo-hipófisis, las pacientes con SOPQ tienen anormalidades en la secreción de gonadotropinas. Estas incluyen aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona luteinizante (LH), cuyos niveles incrementados estimulan la secreción de andrógenos por parte de las células de la teca en los ovarios.⁹ A nivel ovárico, los folículos tienen una resistencia relativa a la hormona estimulante de folículos (FSH). Otros factores también contribuyen al desarrollo folicular anormal en el SOPQ, incluyendo los niveles elevados de insulina circulante y la desregulación de factores intraováricos que modulan el reclutamiento y crecimiento de los folícu-

los ováricos. También existe evidencia de disfunción de la génesis de esteroides a nivel adrenocortical. Aproximadamente un tercio de las mujeres con SOPQ tiene un exceso de DHEA-S. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria juegan un papel crítico en la fisiopatología del SOPQ. El exceso de insulina que actúa sinérgicamente con LH estimula la producción de andrógenos por parte de las células de la teca ováricas. El exceso de insulina, en combinación con el incremento de andrógenos, suprime la producción hepática de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG).^{10,11}

Vista así, la fisiopatología del SOPQ puede ser entendida como un círculo vicioso que se origina en el bloqueo de la aromatización en las células de la granulosa, tal como sucede en la resistencia a la insulina. Como consecuencia de la menor aromatización, empieza a haber acumulación de andrógenos en las células de la teca, mientras que la síntesis de estrógenos disminuye de manera sustancial. Este cambio conduce a que disminuya la síntesis de SHBG, incrementando aún más la cantidad circulante de andrógenos libres, pero a su vez aumentando también la de estrógenos libres. Al haber una mayor concentración de estrógenos libres circulando, se disparan los mecanismos de retroalimentación sobre las gonadotropinas, que se traducen en aumento en la liberación de LH mientras que disminuye la de FSH. Este cambio en las gonadotropinas tiene como efecto mayor la síntesis de andrógenos y menor conversión a estrógenos en el ovario, cerrando de esa manera el círculo vicioso (figura 1).¹² Sin duda, no se pueden desconocer las alteraciones sistémicas y metabólicas que acompañan a los estados hiperandrogénicos y que han sido corroboradas en diversos es-

tudios. Tal vez una de las principales es el cambio observado en el perfil lipídico, en el que hay tendencia al aumento del colesterol de baja densidad (LDL) y de los triglicéridos, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen. Este cambio se acompaña de un estado proinflamatorio y protrombótico que a largo plazo se traduce en menor producción de óxido nítrico. El resultado final es el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, que seguramente tendrá un impacto en la salud de la mujer madura. Por otro lado, el exceso de estrógenos libres circulantes tiene impacto a largo plazo, incrementando el riesgo de neoplasias de endometrio y de seno.^{2,13-15}

MANEJO DE LOS ESTADOS HIPERANDROGÉNICOS

En pacientes con SOPQ que tienen sobrepeso u obesidad y en adolescentes con SOPQ las intervenciones de primera línea son el ejercicio y la dieta baja en calorías. La disminución del peso corporal mejora el hirsutismo, regula el ciclo menstrual y recupera la ovulación. Se ha reportado que una disminución de 2-5% del peso corporal puede efectivamente restaurar la ovulación.¹⁶

Los anticonceptivos orales (AO) han sido utilizados como parte del tratamiento de la anovulación y el hiperandrogenismo, ya que por diversos mecanismos son capaces de romper el círculo vicioso de la anovulación presente en estos casos. Se han convertido en parte también de la primera línea de tratamiento porque no solo proveen eficacia anticonceptiva, sino que son útiles desde el punto de vista farmacológico para tratar la anovulación, ya que rompen en dos puntos diferentes el círculo vicioso. Ello obliga a que se haga una selección adecuada del compuesto que se utilizará, buscan-

do que no tenga un impacto negativo sobre el estado hiperandrogénico ni sobre sus consecuencias sistémicas y metabólicas. En nuestro medio es más frecuente la utilización de AO monofásicos, la mayoría de ellos teniendo como estrógeno al etinilestradiol. Este es un estrógeno sintético que ha sido utilizado desde hace varias décadas, cuya concentración en los anticonceptivos varía desde macrodosis (50 mcg) –poco utilizadas en la actualidad– hasta muy bajas dosis (15 mcg). En general, se puede afirmar que la dosis ideal es la menor necesaria para cada mujer. Este estrógeno es muy potente desde el punto de vista biológico y tiene un efecto muy interesante, útil en el tratamiento de los estados hiperandrogénicos, como es lograr una elevación importante en la síntesis de SHBG, con lo que se logra disminuir significativamente tanto los andrógenos como los estrógenos libres. Este hecho explica algunos de los efectos secundarios observados con los AO, como es la disminución de la libido. En general, todos los estudios concuerdan en demostrar un aumento de más o menos tres veces en el valor basal de SHBG y, por ende, disminución significativa en el índice de andrógenos libres.¹⁷⁻²¹

Para el uso de los AO en los estados hiperandrogénicos, uno de los pilares fundamentales es la elección de la progestina adecuada, ya que dependiendo de sus características bioquímicas puede tener interacción con receptores androgénicos, glucocorticoides o mineralocorticoides, para determinar efectos agonistas o antagonistas; por lo anotado, pueden tener efectos diversos en algunas manifestaciones del hiperandrogenismo. Por otro lado, las progestinas, compuestos sintéticos que se asemejan a la progesterona, pueden ser clasificadas en dos grandes grupos, los derivados

del pregnano y los derivados del androstano. Los primeros poseen en su estructura un anillo con 21 átomos de carbono y se han sintetizado a partir de la 17 α -hidroxiprogesterona e incluyen compuestos como acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona. Aquellas progestinas que pertenecen al segundo grupo tienen 19 átomos de carbono en su estructura y han sido derivadas de la 19-nortestosterona, por lo que pueden ocasionar un efecto androgénico leve; se han subdividido en estranos y gonanos e incluyen compuestos como levonorgestrel, gestodeno, desogestrel, norgestimato y dienogest (aunque este último constituye una excepción, pues dispone de efectos antiandrogénicos). Recientemente han aparecido en el mercado progestinas nuevas con un perfil más parecido al de la progesterona natural, entre las que se puede mencionar la trimegestona (no disponible como anticonceptivo) y la drospirenona. La actividad y la potencia biológica de las progestinas pueden ser muy variables; es así como se ha descrito que, con unas, como el desogestrel, se logra disminuir el acné hasta en 90% de los casos, en tanto con el gestodeno hay resultados aceptables tan solo en 62%.²²⁻²⁸

Aunque las mujeres con SOPQ presentan muchas veces hiperandrogenismo, obesidad central, dislipidemia, disglucemia y síndrome metabólico, los anticonceptivos combinados orales (ACO) son la elección de primera línea para su tratamiento en mujeres que no desean embarazarse. Los ACO además ofrecen varios beneficios farmacológicos: disminuyen la secreción pulsátil de LH, reducen la testosterona total y la testosterona libre circulante, inhiben la actividad de la enzima 5-alfa-reductasa, incrementan los niveles de SHBG, aumentan la sensibi-

lidad de la insulina en el tejido muscular, regulan la menstruación, eliminan los signos clínicos del hiperandrogenismo (hirsutismo y/o acné) y protegen el endometrio contra el cáncer.²⁹ Algunos expertos han manifestado su preocupación sobre la posibilidad de que los ACO podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con SOPQ. Así, ciertos ACO podrían incrementar la presión arterial y los niveles de triglicéridos. Sus efectos sobre los niveles de LDL colesterol dependen de la androgenicidad del componente progestagénico.¹⁰ La información actual indica que no existe un efecto modulador de los ACO en el metabolismo de la glucosa.^{30,31} Los ACO incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso, que aumenta también con la edad, tabaquismo, obesidad y el tipo específico de progestina utilizado.³⁰ Por lo descrito, se recomienda que los médicos prescriptores de ACO a las pacientes con SOPQ tomen en cuenta los criterios de elegibilidad médica tales como los de *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*.³² La evidencia actual indica que los beneficios del uso de los ACO sobrepasan los riesgos en la mayoría de las mujeres con SOPQ.³³

Con relativa frecuencia se utilizan los ACO que contienen acetato de ciproterona como parte del tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, con base en el efecto antiandrogénico de esta progestina, lo cual desde el punto de vista teórico le daría grandes ventajas. Hay que partir de la base de que los efectos antiandrogénicos de la ciproterona se observan cuando su dosis diaria supera los 15 mg, mientras que la cantidad utilizada en los AO es apenas de 2 mg. Por lo tanto, se debe tener en cuenta que el efecto benéfico observado a largo plazo no es más que la consecuencia que este medicamento tiene

sobre el círculo vicioso de la anovulación, logrando incrementar de manera significativa la cantidad de SHBG y disminuyendo de esta manera los andrógenos libres. Por otro lado, las progestinas que son potentes desde el punto de vista biológico, son capaces de interactuar en los mecanismos de retroalimentación y frenan la hormona luteinizante (LH), efecto que logra disminuir también la producción ovárica de andrógenos.

Se han descrito una serie de efectos metabólicos indeseables asociados a estas progestinas. Si bien es cierto que tienen la tendencia a ser neutras sobre el perfil lipídico y no frenan el efecto benéfico observado sobre las lipoproteínas de alta densidad con los estrógenos, conllevan otros efectos deletéreos sobre el riesgo cardiovascular. Diversos estudios han concluido que estas progestinas empeoran la resistencia a la insulina, aumentan la hiperinsulinemia e incluso pueden conducir a la aparición de diabetes. Si tenemos en cuenta que cerca de 70% de las mujeres con trastornos ovulatorios e hiperandrogenismo tiene como etiología de base la resistencia a la insulina, en ningún momento se puede pensar que estas progestinas sean las ideales para administrar a una paciente como método anticonceptivo hormonal. Este efecto colateral también se ha encontrado con otras progestinas como desogestrel y gestodeno. Además, se ha descrito que los anticonceptivos que contienen ciproterona o clormadinona pueden tener un efecto negativo sobre el peso corporal, ya que incrementan de manera significativa la producción de leptina. Por otro lado, se encuentra descrito que estas progestinas se pueden asociar con aparición de adenomas hepáticos cuando se usan de manera crónica. Estos efectos colaterales hacen pensar que, por ningún

motivo, se pueden considerar estas como las progestinas ideales para la mujer con trastornos hiperandrogénicos.³⁴⁻³⁸

Este hecho obliga a buscar anticonceptivos con otro tipo de progestinas para minimizar el efecto negativo sobre los parámetros metabólicos. Una opción puede ser el norgestimato, con el cual se ha descrito poca actividad androgénica y un efecto benéfico adicional por la posibilidad de bloquear la enzima 5-alfa-reductasa. Este último hecho puede ser interesante ya que, si bien no disminuye la producción de andrógenos, sí disminuye su actividad sobre órganos blanco en la unidad pilosebácea. Otra opción que se plantea como interesante es el uso de clormadinona, progestina que tiene una unión competitiva por el receptor de andrógenos haciendo que disminuya su transcripción, razón por la cual dispone de efectos antiandrogénicos.^{22,23} Se debe mencionar que la drospironona, análoga de la espironolactona y antagonista de la aldosterona, tiene también un efecto parcialmente antagonista sobre el receptor de andrógenos. Sin duda, sus efectos biológicos son parecidos a los de la progesterona natural. Se puede encontrar combinada con 20 o 30 mcg de etinilestradiol y ha mostrado ser adecuada para obtener un buen control del ciclo y eficacia anticonceptiva. La drospironona muestra varios efectos metabólicos que pueden ser de utilidad en el manejo de la mujer con trastornos hiperandrogénicos. En primer lugar, la drospironona ha mostrado tener un efecto benéfico sobre el perfil lipídico, ya que disminuye ligeramente la LDL y aumenta la HDL, pero también con un leve incremento en los triglicéridos. Aunque los estudios muestran que no hay diferencias significativas sobre las cifras de glicemia, puede haber un discreto aumento en la producción de insulina luego de una

carga de glucosa.³⁹ Los efectos negativos de la drospirenona sobre la secreción de insulina pueden ser compensados por otra serie de efectos, en parte relacionados con el efecto antiminerlocorticoide que posee esta progestina. Gracias a él se ha demostrado que tiene impacto sobre la reducción del peso corporal. Pero más importante que la reducción de peso como tal, es que logra reducir la cantidad de grasa total y abdominal con aumento de la masa magra; este efecto puede ser muy importante ya que al disminuir la adiposidad central se puede aminorar la resistencia a la insulina. Gran parte del impacto que se observa es consecuencia de una mayor regulación en la producción de citoquinas por parte del adipocito.⁴⁰⁻⁴²

Una de las inquietudes que se ha planteado en los últimos años es la posibilidad de combinación de medicamentos para el manejo de las mujeres con estados hiperandrogénicos. Diversos estudios se han hecho con el uso simultáneo de anticonceptivos y metformina, y han concluido que se observa un efecto más consistente en la normalización de factores proinflamatorios como la interleuquina-6 y la adiponectina. Otra opción es la adición de flutamida, sustancia antiandrogénica útil en el manejo del SOPQ, que además de reducir las citoquinas proinflamatorias, ocasiona una mayor reducción de los niveles de LDL.^{40,41,43-45} Otra opción anticonceptiva para este tipo de mujeres son los métodos hormonales con progestina sola; sin embargo, al parecer no son los más indicados ya que han mostrado tener un impacto negativo sobre la SHBG, que ya se encuentra bastante disminuida en la paciente hiperandrogénica. Un efecto similar se puede observar con los métodos inyectables de depósito, ade-

más del efecto deletéreo que tienen sobre el perfil lipídico.⁴⁶

Las guías de tratamiento del SOPQ no sugieren un preparado específico de ACO que sea mejor y más seguro en estas pacientes, en teoría podría usarse cualquier combinación de etinilestradiol más cualquier progestina.^{10,47,48} Una revisión sistemática de 42 estudios experimentales con metanálisis demostró que, independientemente del tipo de progestina presente en los ACO que contenían 20-35 mcg de etinilestradiol, el uso de ACO estuvo asociado a una reducción del 61% en los niveles de testosterona libre. Sin embargo, los ACO que contenían dosis bajas (20 mcg) de etinilestradiol o que contenían una progestina de segunda generación (levonorgestrel) tuvieron un efecto menor en el incremento de SHBG comparado con ACO con una dosis mayor de etinilestradiol u otras progestinas (50% vs 150-250% de incremento de SHBG).^{49,50} La *European Society of Endocrinology* específicamente recomienda ACO que contengan acetato de ciproterona para un manejo más efectivo del hiperandrogenismo.⁵¹ De forma similar, la *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* ha establecido un protocolo para el tratamiento del hirsutismo en el que los ACO de elección son aquellos que contienen progestinas con un potencial antiandrogénico mayor, tales como la ciproterona, clormadinona y drospirenona.⁵⁰⁻⁵⁶

CONCLUSIONES

Las mujeres con estados hiperandrogénicos y que se encuentran en edad reproductiva requerirán de métodos anticonceptivos que sean seguros, eficaces y que no tengan impacto negativo sobre su problema de

base. Teniendo en cuenta que en la mayor parte de los casos el exceso de andrógenos es resultado de una mayor producción ovárica, en especial relacionada con la resistencia periférica a la insulina, se convierte en ideal el uso de anticonceptivos orales de baja dosis. La mayoría de las sociedades científicas en la actualidad recomiendan el uso de anticonceptivos orales de baja dosis que contengan progestinas con un potencial antiandrogénico mayor, tales como ciproterona, clormadinona y drospirenona. Para este tipo de mujeres se puede pensar en la posibilidad de asociar terapias específicas como metformina y flutamida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:221-234.
2. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(5):737-754.
3. Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:571-578.
4. Dumesic D, Oberfield S, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2015; 36:487-525.
5. McCartney C, Marshall J. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375:54-64.
6. ACOG Practice Bulletin No. 194. American College of Obstetricians and Gynecologists. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2018; 131:157-171.
7. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2018; 132:321-336.
8. Escobar-Morreale H. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14(5):270-284.
9. Rasquin L, Mayrin J. *Polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal syndrome)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018: 1-7.
10. Legro R, Arslanian S, Ehrmann D, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4565-4592.
11. El Hayek S, Bitar L, Hamdar L, et al. Polycystic ovarian syndrome: An updated overview. *Front Physiol* 2016; 7(124):1-15.
12. Baron G. *Fundamentos de Endocrinología Ginecológica*. Bogotá (1a): Editorial Contacto Gráfico, 1998: 72-85.
13. Cibula D, Hill M, Fanta M, et al. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? *Hum Reprod* 2001; 16:940-944.
14. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74:816-819.
15. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77:919-927.
16. Nandi A, Chen Z, Patel R, et al. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014; 43:123-147.
17. Mulders AG, Kate-Booij M, Pal R, et al. Influence of oral contraceptive pills on phenotype expression in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2005; 11:690-696.

18. Hillard PJ. Oral contraceptives and the management of hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:707-723.
19. Wiegratz I, Kuhl H. Managing cutaneous manifestations of hyperandrogenic disorders: The role of oral contraceptives. *Treat Endocrinol* 2002; 1:372-386.
20. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:737-754.
21. Lemay A, Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:559-567.
22. Prifti S, Lelle I, Strowitzki T, et al. Induction of androgen receptor activity by norgestimate and norelgestromin in MDA-MB 231 breast cancer cells. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:18-21.
23. Henzl MR. Norgestimate. From the laboratory to three clinical indications. *J Reprod Med* 2001; 46:647-661.
24. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(4):223-230.
25. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinylestradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74:816-819.
26. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3074-3077.
27. Mango D, Ricci S, Manna P, et al. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 1996; 53:163-170.
28. Mango D, Ricci S, Manna P, et al. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 1996; 53:163-170.
29. De Medeiros S. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2017; 15:93-110.
30. Domecq J, Prutsky G, Mullan R, et al. Adverse effects of the common treatment for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4646-4654.
31. Lopez L, Grimes D, Schulz K. Steroidal contraceptives: Effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD006133.
32. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-4):1-86.
33. Yildiz B. Approach to the patient: Contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3):794-802.
34. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeorgiou E, et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85:420-427.
35. Korytkowski MT, Mookan M, Horwitz MJ, et al. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3327-3334.
36. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women

- with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:56-60.
37. Villaseca P, Hormaza P, Cardenas I, et al. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: Lipid and carbohydrate changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:155-165.
 38. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinylestradiol-cyproterone acetate in the treatment of non-obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:148-156.
 39. Palep-Singh M, Mook K, Barth J, et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30:163-165.
 40. Ibanez L, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: The key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:39-43.
 41. Ibanez L, Valls C, Cabre S, et al. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: The key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4716-4720.
 42. Ibanez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1592-1597.
 43. Ibanez L, Valls C, de Zegher F. Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: Normalizing effects on CRP, TNF-alpha and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Hum Reprod* 2006; 21:451-456.
 44. Devoto E, Aravena L. Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women. *Rev Med Chil* 2004; 132:845-852.
 45. Ibanez L, De Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: Switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod* 2004; 19:1725-1727.
 46. Pakarinen P, Lahteenmaki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:423-428.
 47. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani A. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: A systematic review of randomized trials and observational studies. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(12):850-860.
 48. Teede H, Misso M, Costello M, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2018; 5:1-18.
 49. Zimmerman Y, Eijkemans M, Coelingh H, et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20(1):76-105.
 50. Sanches A, Dos Reis R, Ferriani R, et al. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and non-contraceptive benefits. *Open Access Journal of Contraception* 2017; 8:13-23.
 51. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kanda-

- rakis E, et al. ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(4):21-29.
52. Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210:13-21.
53. Yildizhan R, Gokce A, Yildizhan B, et al. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(5):396-400.
54. Bhattacharya S, Jha A, Dasmukhopadhyay L. Comparison of two contraceptive pills containing drospirenone and 20 mcg or 30 mcg ethinylestradiol for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132(2):210-213.
55. Bhattacharya S, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 98:1053-1059.
56. Kahraman K, Sukur Y, Atabekoglu C, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290(2):321-328.

Anticoncepción hormonal y sus aplicaciones terapéuticas en el síndrome de ovario poliquístico

21

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un trastorno de características heterogéneas que se define por una combinación de signos y síntomas ocasionados por exceso de andrógenos (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) y disfunción ovárica (oligoovulación y/o morfología ovárica poliquística), siempre que se hayan excluido otros diagnósticos específicos, como hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC).¹ La prevalencia del SOPQ en mujeres premenopáusicas varía desde aproximadamente 6% (cuando se diagnostica sobre la base de criterios más antiguos y más restrictivos) a más o menos 20% (cuando el diagnóstico se lo hace aplicando definiciones actuales más inclusivas),²⁻⁵ lo que posiblemente hace que este síndrome sea el trastorno endocrino y metabólico más común en mujeres en edad reproductiva.^{6,7} El SOPQ fue descrito por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal,⁸ sobre la base de la combinación de hirsutismo, amenorrea, anovulación crónica e infertilidad, obesidad y ovarios quísticos agrandados. Sin embargo, no fue hasta 1990 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó “E28.2 Síndrome de ovario poliquístico” entre los trastornos de disfunción ovárica incluidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10a revisión (ICD10),

incluyendo como sinónimos “síndrome de ovario esclerocístico” y “síndrome de Stein-Leventhal”.⁹ Este síndrome, y sus consecuencias a largo plazo para la salud de las pacientes y sus familias, continúa siendo uno de los trastornos médicos más mal entendidos entre pacientes, médicos y científicos.^{10,11} Las posibles razones podrían ser su denominación inadecuada, su naturaleza heterogénea, lo controvertido de su definición y las muchas incertidumbres que existen sobre su etiología y fisiopatología.

HISTORIA

J. Lisfranc en 1830 describió una entidad para la cual Achille Chereau en 1844 introdujo el término “enfermedad esclerótica del ovario” o enfermedad escleroquística, debido a la observación de “cápsulas escleróticas” de color blanco perlado.¹² Más tarde Findlay en 1904 acuñó el término “degeneración quística de los ovarios” también principalmente por su apariencia engrosada.¹³ En noviembre de 1934, Irving F. Stein (1887-1976) y Michael L. Leventhal (1901-1971) presentaron su experiencia con siete pacientes tratadas con resección ovárica en cuña por amenorrea asociada con ovarios poliquísticos bilaterales a la *Central Association of Obstetricians and Gynecologists* en New Orleans, USA.¹⁴ Describieron la asociación de amenorrea u oligomenorrea, infertilidad, hirsutismo y ovarios poliquís-

ticos agrandados bilateralmente, como una entidad patológica específica. En sus notas describieron las características morfológicas de sus hallazgos operatorios y clínicos, al decir que «*En las series de pacientes a quienes nosotros observamos con ovarios poliquísticos bilaterales y amenorrea, los ovarios tenían de dos a cuatro veces el tamaño normal y mientras mantenían frecuentemente su forma original, a veces eran claramente globulares. En un caso, ellos eran planos y suaves, los llamados 'ovarios ostra'. La corteza ovárica estaba hipertrofiada en todos los casos y la túnica engrosada, dura y fibrótica. Los quistes eran folículos quísticos, cerca de la superficie y la mayoría enteramente recluida a la corteza, contenían un fluido claro. Hubo de 20 a 100 quistes en cada ovario, variando en tamaño desde 1 mm hasta 1.2 cm, pero raramente más grandes. El color del ovario era gris ostra con áreas azuladas donde los quistes eran superficiales y aparecían en la superficie como cuerpos parecidos a globos. A la sección, se pusieron en evidencia la variación en tamaño de los quistes y el contenido fluido claro. Los cuerpos lúteos estaban ausentes a veces y cuando se los encontraba, eran muy pequeños y estaban profundamente ubicados. (...) En algunas pacientes se identificó una marcada tendencia hacia cambios masculinizantes*».⁸

Stein y Leventhal encontraron que «el único hallazgo patológico consistente era la presencia de quistes foliculares rodeados por células» y en la discusión sobre la posible etiología de esta entidad, ellos descartaron una base congénita porque la amenorrea era secundaria y postularon un factor mecánico para explicar la amenorrea y la infertilidad, cuando destacan que «*Es nuestra opinión que una aglomeración mecánica*

de los quistes cerca de la corteza interfiere con el progreso de los folículos graafianos normales hacia la superficie del ovario. Este factor mecánico puede explicar los síntomas de amenorrea y esterilidad». Sus investigaciones se enfocaron también en el tratamiento inicial con “preparaciones endocrinas”, seguido del abordaje quirúrgico para realizar lo que denominaron resección bilateral ovárica en cuña, cuyos resultados se reflejaron en el retorno de las menstruaciones en sus pacientes. Al respecto se puede leer que «*En las pacientes referidas en estas series, nosotros hemos resecado de una mitad a tres cuartos de cada ovario mediante una resección en cuña, removiendo de esta manera la corteza que contiene los quistes, y hemos suturado el hilio con el catgut más fino...*». Las pacientes fueron seguidas por uno a cuatro años: todas ellas tuvieron menstruación regular restaurada después de la resección en cuña y dos devinieron embarazadas. Diez años más tarde, en 1945, Stein definió el síndrome de oligomenorrea, hirsutismo, infertilidad y ovarios poliquísticos,¹⁵ y fue Joe V. Meigs quien en 1949 durante una reunión científica informal utilizó por primera vez la denominación de “Síndrome de Stein y Leventhal”.¹⁶ En 1957 W. C. Keetel identificó incrementos en las concentraciones de andrógenos y hormona luteinizante (LH) en mujeres con ovarios poliquísticos.¹⁷ Finalmente en 1959, el propio Irving F. Stein publicó una revisión del tema con el título de “The Stein-Leventhal Syndrome” que constituye una interesante y apasionante evidencia que testifica la historia de este síndrome.¹⁸

Brown y Winkelman, en 1968, describieron la asociación sindromológica de diabetes insulino-resistente, *acantosis nigricans* e hirsutismo, que de alguna manera empe-

zaría a sentar las bases de los problemas metabólicos que caracterizan también a este síndrome, a propósito de los que Kahn, en 1976, describiría el síndrome HAIR-AN, que resulta del uso de las primeras letras de los términos hiper androgenismo, insulino resistencia y acantosis nigricans. Finalmente, en los últimos años de la década de 1970, dada la enorme variabilidad de cuadros clínicos en las diferentes pacientes, se introdujeron los términos síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) y enfermedad ovárica poliquística (EOPQ). El primero ha devenido como el más adecuado y de uso más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno endocrino y metabólico común entre mujeres en edad reproductiva, muestra una prevalencia de 4 a 7%;¹⁹ se han reportado prevalencias de 4-4.7% en mujeres blancas y 3.4% para mujeres afroamericanas.²⁰ La incidencia de SOPQ es aproximadamente de 1 en 12 mujeres en edad reproductiva. La incidencia de los distintos síntomas en mujeres con SOPQ son: trastornos del ciclo menstrual, 70%; obesidad, 50%; hirsutismo, 70%; alopecia androgénica, 10%; acné, 30%.²¹

DEFINICIÓN

Existen tres definiciones de SOPQ. La definición de Rotterdam (2003),²² que abarca los criterios de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* y la *American Society of Reproductive Medicine*, es la más utilizada y respaldada por la mayoría de sociedades científicas y autoridades sanitarias.²³⁻²⁶ La definición propone que el SOPQ se puede diagnosticar en cualquier mujer que presente al menos dos

de los tres siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico. Por el contrario, la posición de la *Androgen Excess and PCOS Society* (2006) requiere la presencia de hiperandrogenismo, acompañado de disfunción ovárica en forma de disfunción ovulatoria y/o morfología de ovario poliquístico.^{1,27} Finalmente, el *National Institute of Child Health and Human Development* ha propuesto una definición sobre la base de la presencia de hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, pero sin considerar la morfología ovárica.²⁸ Esta definición representa el fenotipo más grave del espectro del SOPQ y está incluida en las definiciones de Rotterdam y de la *Androgen Excess and PCOS Society*.

Como se puede observar, estas definiciones consideran el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, aunque no está claramente establecido si estas dos formas de exceso de andrógenos tienen el mismo peso al momento de determinar las consecuencias sobre la salud de las pacientes. Por otro lado, es indispensable recordar que las tres definiciones requieren la exclusión de otros trastornos caracterizados por signos y síntomas que se superponen con los del SOPQ, tales como HSCNC, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, hipercortisolismo y tumores secretores de andrógenos. Más allá de los criterios de cada una de estas definiciones, es importante considerar también las consecuencias clínicas de cada uno de los criterios individuales y de los fenotipos establecidos. Así, el exceso de andrógenos puede ocasionar manifestaciones cutáneas como hirsutismo, acné y alopecia; la disfunción ovulatoria y la oligomenorrea crónica pueden resultar en infertilidad e hiperplasia y/o carcinoma endometrial; en tanto, la morfología de ovario poliquísti-

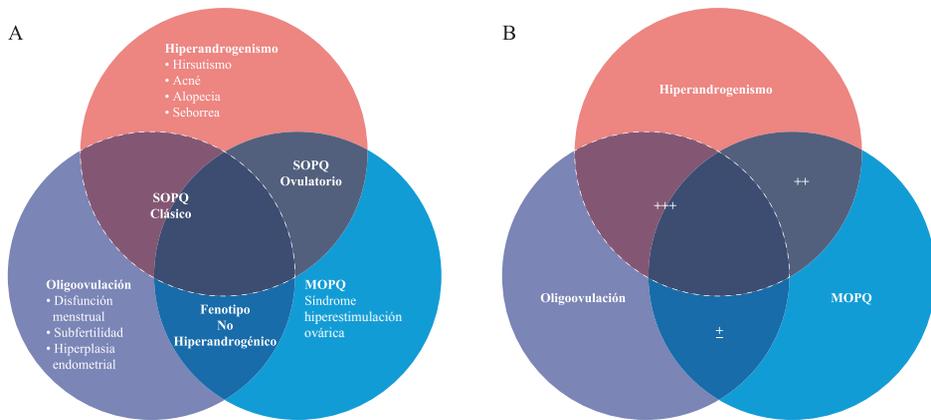


Figura 1. Naturaleza heterogénea del síndrome de ovario poliquístico. SOPQ = síndrome de ovario poliquístico, MOPQ = morfología ovárica poliquística. (Escobar-Morreale HF. Reproductive endocrinology: Menstrual dysfunction: A proxy for insulin resistance in PCOS? *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:10-11).

co sola estaría asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica solamente durante la inducción de la ovulación.²⁹

Se puede establecer la regla de que mientras más criterios de SOPQ sean encontrados en una paciente, su fenotipo particular será más severo. La manifestación clínica más severa es el fenotipo clásico de SOPQ que presenta hiperandrogenismo y oligoovulación, independientemente de la presencia o no de morfología de ovario poliquístico. Este fenotipo es seguido por el fenotipo ovulatorio de SOPQ que presenta hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico. Finalmente, el fenotipo no hiperandrogénico que consiste en oligoovulación y morfología de ovario poliquístico, es el menos severo³⁰ y no es considerado como SOPQ por la *Androgen Excess and PCOS Society*, lo que ha determinado que persista la controversia si las pacientes con este fenotipo tienen realmente SOPQ.^{31,32} En este sentido, el SOPQ es un trastorno heterogéneo en términos de fenotipos y manifestaciones clínicas y en términos de

consecuencias metabólicas (figura 1, A y B, respectivamente).³² Los fenotipos clásicos más graves (resaltados en líneas discontinuas), que consisten en hiperandrogenismo (los síntomas incluyen hirsutismo, acné, alopecia y seborrea) y oligoovulación (los síntomas incluyen disfunción menstrual, subfertilidad e hiperplasia endometrial), están asociados con la resistencia a la insulina más severa y comorbilidades metabólicas. El SOPQ ovulatorio consiste en hiperandrogenismo y morfología ovárica poliquística (MOPQ), incluyendo como consecuencias clínicas el síndrome de hiperestimulación ovárica, y se asocia con resistencia moderada a la insulina y comorbilidades metabólicas. El fenotipo no hiperandrogénico, que consiste en oligoovulación y MOPQ, tiene una asociación débil con resistencia a la insulina y comorbilidades metabólicas. La fuerza de la asociación varía de débil (\pm) a fuerte (+++). En resumen, la relación sería más fuerte en pacientes con el fenotipo clásico que en aquellas con fenotipo ovulatorio³³⁻³⁶ o en aquellas con fenotipo no

Tabla 1. Fenotipos del síndrome de ovario poliúístico.

Hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria
Hiperandrogenismo y morfología de ovario poliúístico
Oligoovulación y morfología de ovario poliúístico
Hiperandrogenismo, oligoovulación y morfología de ovario poliúístico

hiperandrogénico.³⁷ La descripción detallada del fenotipo (tabla 1) y de los criterios utilizados para su definición es fundamental para brindar soporte a la paciente y su médico para entender el diagnóstico, las consecuencias clínicas y el tratamiento y manejo de corto y largo plazo.²⁴

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Héctor Escobar-Morreales ha descrito una perspectiva evolutiva para el SOPQ.³⁸ Esta teoría iría a la par de la hipótesis de Barker sobre los orígenes del desarrollo de enfermedades en los adultos.³⁹ La hipótesis de Barker plantea que el tamaño al nacimiento está relacionado con el riesgo de desarrollar enfermedades en la edad adulta, particularmente el peso bajo al nacimiento podría incrementar el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, diabetes, hipertensión y accidente cerebrovascular en los adultos. Al parecer se producirían adaptaciones fisiológicas y un fenotipo de ahorro debido a una nutrición fetal alterada frente a situaciones críticas como nutrición materna inadecuada, flujo sanguíneo uterino alterado o anomalías placentarias, en función de estar preparado para la vida posnatal. Estos mecanismos de ahorro serían los responsables del desarrollo de múltiples enfermedades en edades más tardías, cuando habrían mejorado las condiciones de alimentación. Esta idea puede ser aplicada, como lo comenta

Escobar-Morreale, a los seres humanos que en tiempos antiguos estuvieron expuestos a condiciones ambientales extremadamente estresantes, caracterizadas sobre todo por actividad física casi continua, dieta rica en carbohidratos complejos y proteínas pobres en grasa y largos periodos de hambre, trauma e infección. Frente a estas condiciones los individuos desarrollaron una combinación de genotipos y fenotipos de ahorro para adaptarse, sobrevivir y ser seleccionados evolutivamente. Sin embargo, en tiempos en que mejoraron las condiciones por un mejor acceso a los alimentos y el desarrollo de tecnologías que han contribuido a reducir el trauma y las infecciones, acompañados de una mayor expectativa de vida, los mecanismos de defensa proporcionados por los genotipos y fenotipos de ahorro dejaron de ser beneficiosos, ocasionando un incremento importante de la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca. La coincidencia de genotipos y fenotipos de resistencia a la insulina con aquellos de SOPQ podría explicar la asociación entre estas dos patologías, restando nada más el demostrar que el SOPQ brindaría también ventajas evolutivas para la sobrevivencia de la portadora y sus hijos, como son maduración rápida del eje reproductivo, secreción incrementada de andrógenos para desarrollar una personalidad vigorosa, incremento del intervalo intergenésico por la subfertilidad, disminuyendo la tasa de nacimientos y favoreciendo la sobrevivencia materna e infantil, y embarazos más tardíos en mujeres maduras por la oligoovulación, lo que favorecería la sobrevivencia de mujeres y su progenie.

Se ha descrito una característica familiar del SOPQ que sugeriría una base genética, sin embargo, la búsqueda de genes responsables ha sido infructuosa, pues se han iden-

tificado apenas unas pocas variantes y mutaciones genéticas en ciertas pacientes con SOPQ.^{40,41} Este síndrome actualmente es considerado un trastorno multigénico, cuya etiología incluye factores predisponentes, genéticos y ambientales que determinan los diferentes fenotipos de SOPQ. Estos factores ambientales podrían ser la dieta y el estilo de vida, influidos a su vez por la raza y la etnicidad. Por otro lado, se han mencionado también factores ambientales que podrían dar inicio a mecanismos epigenéticos en las familias afectadas, como son los que ocurren durante el desarrollo fetal y de la infancia, exposición a químicos ambientales y ciertos fármacos, el envejecimiento y la dieta, mecanismos que contribuirían al desarrollo de SOPQ.⁴² Así, en el embarazo ejercen efectos negativos la hipertensión materna, diabetes, tabaquismo, que pueden ocasionar restricción del crecimiento intrauterino, junto con un fenotipo de ahorro en niños con bajo peso para la edad gestacional al momento del nacimiento, quienes están predispuestos a presentar resistencia a la insulina como resultado de una programación de la función metabólica, situación que puede determinar el desarrollo de sobrepeso en la infancia,⁴³ así como de hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperactividad del eje adrenal e hipercortisolismo relativo, hiperandrogenismo funcional y SOPQ en etapas posteriores de su vida, particularmente si confluyen también factores ambientales como sedentarismo y dieta rica en grasas saturadas, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol.⁴⁴ Finalmente, si estos factores ambientales poco saludables cambian hacia otros más saludables, como dieta adecuada, no sedentarismo y no consumo de alcohol y cigarrillo, se podría prevenir la herencia no genética, como la restricción del crecimiento intrauterino y la resistencia

a la insulina.

Otros factores para tomar en cuenta durante el embarazo son el hiperandrogenismo y la obesidad maternos que podrían afectar tempranamente al feto. Así, la exposición temprana prenatal a un exceso de andrógenos conduciría al desarrollo de un fenotipo similar al SOPQ en la progeñe de dicha paciente, caracterizado por hipersecreción de hormona luteinizante (LH) debido a una reducción de la sensibilidad del hipotálamo frente a la retroalimentación negativa que ejercen los esteroides a ese nivel y resistencia a la insulina de tipo relativo por un aumento de la adiposidad abdominal.^{45,46} Esta exposición a andrógenos en exceso y a la resistencia a la insulina afectaría a la paciente desde el periodo prenatal, a lo largo de la infancia y la vida adulta, hasta la menopausia, en la que sus efectos podrían verse reducidos por la disminución de la función ovárica en esta etapa.⁴⁷ Se sumaría la exposición a tóxicos ambientales como los químicos disruptores endocrinos que simulan a hormonas endógenas, productos finales de glicación avanzada y ciertos fármacos como el ácido valproico, que pueden programar las funciones reproductiva y metabólica conduciendo al desarrollo de SOPQ y sus disfunciones metabólicas asociadas.^{48,49} La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio contribuyen al exceso de andrógenos en el SOPQ ya que la insulina actúa como una cogonadotropina en los ovarios,^{50,51} facilita la secreción de andrógenos adrenales^{52,53} y modula la pulsatilidad de la LH.^{54,55} El hiperinsulinismo sistémico, que se acompaña de una alta prevalencia de SOPQ, aunque subdiagnosticado, puede ser endógeno, como en el caso de obesidad,⁵⁶ diabetes mellitus gestacional⁵⁷ y diabetes mellitus tipo 2,^{58,59} o exógeno, como en la diabetes

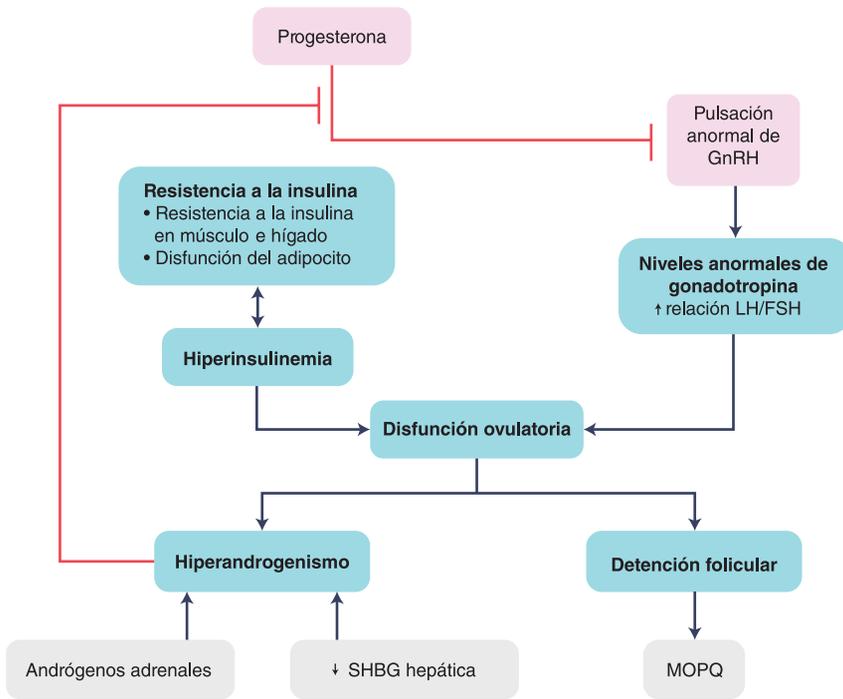


Figura 2. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. SHBG = globulina ligadora de hormonas sexuales, MOPQ = morfología ovárica poliquística. (Azziz R, et al. *Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Disease Primers* 2016; 2:1-18)

mellitus tipo 1.⁶⁰ Esto determina, entonces, que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo constituyan los principales mecanismos fisiopatológicos subyacentes del SOPQ, por lo que cualquier factor primario que desencadene un exceso de andrógenos es clave para el desarrollo del SOPQ en respuesta a la insulina u otros factores desencadenantes.⁶¹

En resumen (figura 2), la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo a menudo se altera en el SOPQ, lo que provoca la hipersecreción de la LH por la hipófisis que induce una disfunción ovular e hiperandrogenismo. Esta secreción alterada de LH parece surgir temprano en la pubertad y está relacionada con la inhibición inadecuada de la secreción de GnRH por parte de

la progesterona. Aunque los niveles séricos de hormona estimulante del folículo (FSH) son generalmente normales, los folículos parecen ser más resistentes a la FSH en mujeres con SOPQ. Este efecto podría deberse al aumento de los niveles de hormona antimülleriana (HAM) intraovárica. Complementariamente, como ya se mencionó, factores genéticos y epigenéticos contribuyen de manera considerable a una mayor susceptibilidad frente a estas alteraciones. Los factores ambientales contribuyen algo menos, mediante una exacerbación de la resistencia a la insulina y una desregulación de la secreción de gonadotropina.⁶² El hiperandrogenismo conduce, entonces, a oligoovulación, manifestaciones cutáneas, resistencia a la insulina, disfunción metabólica y adiposidad abdominal y visceral,

en mujeres con SOPQ,^{63,64} configurando un perfil de disfunción del tejido adiposo, similar al de los hombres, en el que la interacción entre el SOPQ y la adiposidad abdominal resultarían en un círculo vicioso de exceso de andrógenos que favorecería el depósito de tejido adiposo abdominal y visceral, que induciría la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, que a su vez facilitarían la secreción de más andrógenos por parte del ovario y las glándulas adrenales, a través de la acción directa de varios mediadores autocrinos, paracrinos y endocrinos, como la reducción de adiponectina y el incremento de factor de necrosis tumoral, interleuquina-6 y leptina, e indirectamente por la inducción de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, en las mujeres con SOPQ (figura 3).⁶¹ Se puede concluir en esta parte que las mujeres con la disfunción

ovárica más severa, sobre la base de exceso de andrógenos y disfunción ovulatoria y menstrual, presentarían también el cuadro más severo de resistencia a la insulina.

En este sentido, el SOPQ resulta de un defecto primario en la esteroidogénesis que conduce a un exceso de andrógenos, de gravedad variable y desencadenada por factores relacionados con el exceso de peso, lo que hace que el SOPQ se caracterice por una marcada heterogeneidad fisiopatológica determinada por la obesidad, la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina.⁶⁵ En algunos casos, el hiperandrogenismo solo es lo suficientemente grave como para causar SOPQ sin la contribución de ningún otro factor, como ocurre en las mujeres delgadas sin ninguna evidencia de adiposidad visceral o resistencia a la insulina. En otros casos, el SOPQ se manifies-

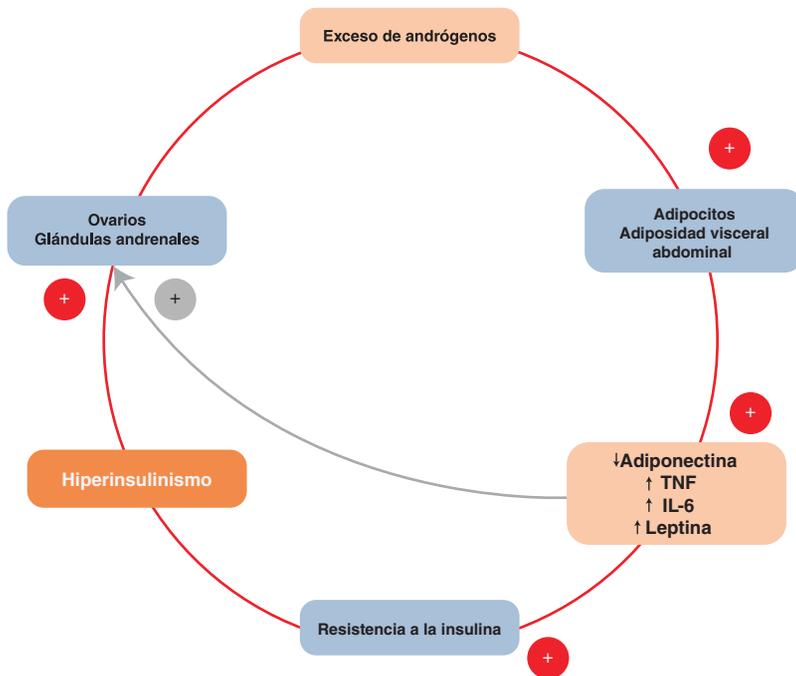


Figura 3. Círculo vicioso entre adiposidad abdominal y síndrome de ovario poliquístico. (Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab 2007; 18:266-272).

ta de manera completa solamente cuando están presentes la obesidad, la adiposidad abdominal, la resistencia a la insulina y/o el hiperinsulinismo que desencadenan una alteración muy leve en la esteroidogénesis, determinando formas secundarias de SOPQ, cuyo fenotipo se resuelve al eliminar el factor desencadenante.⁶⁶⁻⁶⁸ Entre estos dos extremos se encuentra un amplio espectro de gravedad variable de la secreción anormal de andrógenos que explica la heterogeneidad de los síntomas del SOPQ en pacientes con diferentes niveles de contribución de la obesidad y la resistencia a la insulina. Un requisito indispensable para desarrollar SOPQ es el exceso de secreción de andrógenos,⁶⁹ en la que puede mediar también una predisposición genética sobre la esteroidogénesis anormal y los factores desencadenantes.⁷⁰

DIAGNÓSTICO

Desde su primera descripción en 1935 por parte de Stein y Leventhal,⁸ una amplia variedad de características clínicas, ecosonográficas, bioquímicas e histológicas han sido asociadas con el SOPQ; sin embargo, no ha habido un acuerdo general respecto de su diagnóstico, como fue reconocido en 1990 en la conferencia de consenso sobre los criterios diagnósticos del SOPQ convocada por el *National Institute of Child Health and Development*, en el que se detallaron los hallazgos clínicos y endocrinos que caracterizan al SOPQ.⁷¹ Se puede plantear como una definición clínica útil y práctica del SOPQ aquella dada por la conferencia del *National Institute of Health (NIH)* y que se refiere a la presencia de anovulación crónica y exceso de andrógenos en mujeres en quienes no se identifica otra causa

para estas alteraciones. La definición actual del SOPQ se basa en la presencia de dos de tres criterios del Consenso de Rotterdam (Rotterdam, Holanda, 2003), incluidos en la tabla 2.⁷² La morfología del ovario poliquístico también ha sido redefinida como un ovario con 12 o más folículos midiendo 2-9 mm en diámetro y/o con un volumen ovárico incrementado (> 10 cm³), en tanto que ya no se requiere de la identificación del *estroma hiperecogénico central* ni de la *corona radiada de folículos* como elementos diagnósticos ecográficos.⁷³

Frente a esta situación se hace necesario disponer de un proceso sencillo de diagnóstico del SOPQ, cuyos criterios son los mismos en todas las clasificaciones, con ciertas diferencias solamente en las combinaciones empleadas de dichos criterios.^{72,74,75} En el caso de una presentación clínica inusual se debería sospechar de un tumor secretor de andrógenos, suprarrenal u ovárico, que tiene que ser descartado de forma rápida y apropiada mediante técnicas de imagen y otros exámenes. En contraste, una presentación típica peripuberal, lenta y progresiva, requiere de una evaluación cuidadosa de hiperandrogenismo clínico, hiperandrogenemia, función ovulatoria y morfología ovárica y de la exclusión de etiologías se-

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico, según el Consenso de Rotterdam, 2003.

Presencia de dos de los siguientes tres criterios:
• Oligoovulación y/o anovulación
• Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico)
• Ovarios poliquísticos
Con exclusión de otras etiologías...

cundarias como la HSCNC o la hiperprolactinemia (figura 4).

El hiperandrogenismo clínico en el SOPQ generalmente empieza en la peripubertad y evoluciona de forma lenta durante la adolescencia. Su marcador clínico más confiable es el hirsutismo,⁷⁶ el acné aislado sin hiperandrogenismo bioquímico no se asocia con la disfunción menstrual y no afecta la función reproductiva y la alopecia es bastante rara en el SOPQ.^{77,78} Para la cuantificación del hirsutismo se puede utilizar el puntaje modificado de Ferriman-Gallwey con un valor de corte de ≥ 8 puntos, excepto en las mujeres del Lejano Oriente que requieren de un valor de corte ≥ 2 .⁷⁹ El hiperandrogenismo bioquímico se

basa en la determinación de las concentraciones de testosterona (T) libre en el suero, considerada la medición más sensible de hiperandrogenemia.^{80,81} Una alternativa válida es el cálculo de las concentraciones de T libre a partir de las concentraciones circulantes de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) y de testosterona total.⁸² Se ha puesto en duda la utilidad de la determinación de los niveles de androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona ya que solamente unas pocas pacientes con SOPQ muestran niveles incrementados de estos andrógenos en presencia de concentraciones normales de T libre.¹

La disfunción ovulatoria comienza muy

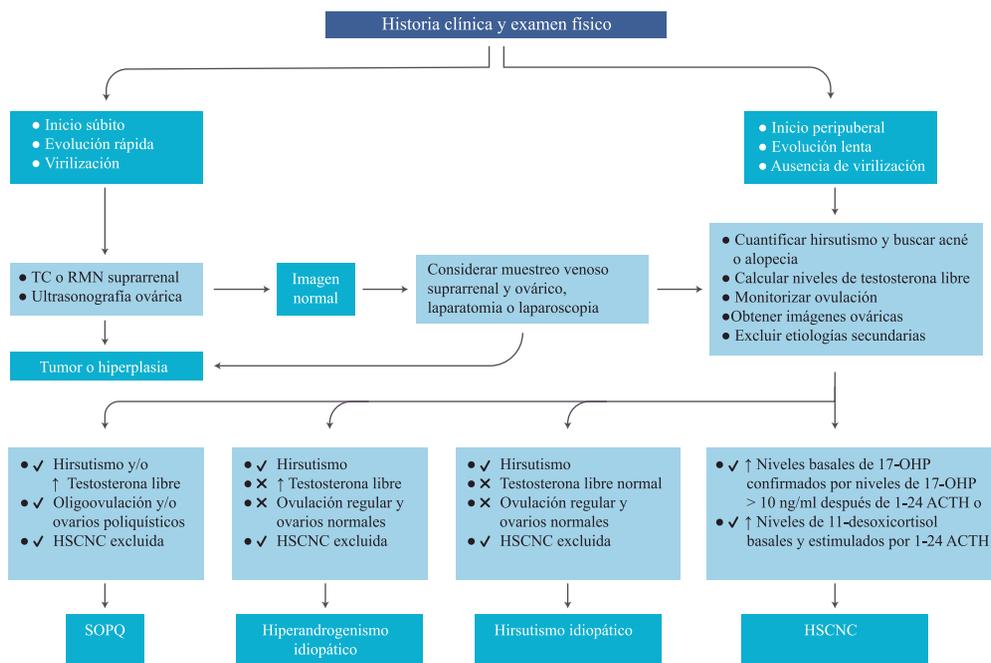


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico etiológico del SOPQ. SOPQ = síndrome de ovario poliquístico, HSCNC = hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, 17-OHP = 17-hidroxiprogesterona, ACTH = hormona adrenocorticotrópica, TC = tomografía computarizada, RMN = resonancia magnética nuclear. (Escobar-Morreale HF, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2010; 18:146-170).

temprano luego de la menarquia y se puede presentar como oligomenorrea severa o amenorrea, y de forma más rara como polimenorrea. En estas pacientes se requiere documentar la oligoovulación mediante cuadros de monitoreo de la temperatura corporal o con determinaciones de niveles bajos de progesterona en suero o saliva durante la fase lútea del ciclo menstrual, así como diferenciar fenotipos no hiperandrogénicos de SOPQ de la amenorrea hipotálamica funcional con una prueba de retiro de progesterona, sobre todo en mujeres de bajo peso, índice de masa corporal (IMC) normal bajo o que practican ejercicio vigoroso.⁸³ En mujeres con hiperandrogenismo clínico y disfunción ovulatoria no se requiere de una evaluación ultrasonográfica de la morfología ovárica. Sin embargo, en aquellas en que esta sea necesaria, deben utilizarse criterios estrictos para el diagnóstico de SOPQ, como la presencia de un volumen ovárico ≥ 10 ml y/o 25 folículos por ovario.⁸⁴ La utilidad de los niveles circulantes de la HAM como un marcador subrogante de la morfología de ovario poliquístico aún es limitada por falta de estandarización y valores de corte.⁸⁵

Como se destacó antes, las definiciones o los criterios diagnósticos de SOPQ requieren de la exclusión de otros trastornos secundarios caracterizados por signos y síntomas que se superponen con los del SOPQ. Estos trastornos secundarios para excluir afortunadamente son raros, pero pueden poner en riesgo la vida de las pacientes, como son los tumores suprarrenales y ováricos secretores de andrógenos, cuya sospecha debe plantearse cuando los síntomas y signos provocados por el exceso de andrógenos comienzan en cualquier momento que no sea la peripubertad, están acompañados por signos de virilización o

desfeminización y/o progresan rápidamente. En estas pacientes con sospecha de tumores secretores de andrógenos se deberán obtener imágenes de las suprarrenales y los ovarios inmediatamente. Otros trastornos que también deben ser descartados incluyen la HSCNC, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing y fallo ovárico prematuro.

Finalmente, se requiere también de una evaluación del riesgo cardiometabólico por el impacto importante que tienen la adiposidad abdominal y la obesidad sobre la resistencia a la insulina y las comorbilidades cardiometabólicas del SOPQ. Para este propósito serán muy útiles las mediciones de IMC, circunferencia abdominal, presión arterial, así como determinar la presencia de *acantosis nigricans*, fuerte indicador de resistencia a la insulina, aunque raro en ausencia de obesidad. Se requerirá también la realización de una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, que debe incluir mediciones de glucosa e insulina que podrían proveer una estimación bastante precisa de resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa,^{86,87} perfil lipídico completo,⁸⁸ entre otros.

DIAGNÓSTICO EN ADOLESCENTES

En adolescentes se deberán tomar en cuenta las consideraciones que constan en la tabla 3 para el diagnóstico de SOPQ, en los que la hiperandrogenemia se considera un criterio primario, el acné y la alopecia no están considerados como evidencia de hiperandrogenismo, el hirsutismo puede ser considerado signo de hiperandrogenismo solamente cuando se ha documentado que es progresivo; la oligomenorrea (o anovulación documentada) tiene que estar presente

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico en adolescentes.

Criterios	Hiperandrogenismo	Anovulación crónica	Ovarios poliquísticos
Diagnóstico de SOPQ	+	+	+
Diagnóstico de SOPQ probable pero no confirmado	+	+	-
Diagnóstico de SOPQ no posible durante la adolescencia	+	-	+
Diagnóstico de SOPQ no posible durante la adolescencia	-	+	+
No SOPQ	+	-	-
No SOPQ	-	+	-
No SOPQ	-	-	+

por al menos dos años; el diagnóstico de ovarios poliquísticos por ecografía abdominal tiene que incluir un tamaño ovárico incrementado ($> 10 \text{ cm}^3$).⁸⁹ Estos criterios en adolescentes tienen implicaciones clínicas, pues el amplio espectro de fenotipos posibles para el diagnóstico de SOPQ no es apropiado para usarlo para el diagnóstico en adolescentes, varios criterios para el diagnóstico de SOPQ pueden variar durante la adolescencia y solamente criterios estrictos deberían ser utilizados por el hecho de que algunas adolescentes pueden ser diagnosticadas más tarde, para lo que deberían ser monitorizadas de cerca ante eventuales cambios posteriores. En el año 2006 la Sociedad de Exceso de Andrógenos postuló ciertos cambios bajo la consideración de los criterios para definir el SOPQ como un síndrome predominantemente hiperandrogénico, para lo cual definió una guía comprensiva sobre el exceso de andrógenos (tabla 4).⁹⁰ En otras palabras, con estos criterios se define el SOPQ como un “desorden de exceso de andrógenos”. Debido a su amplia variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones no cabe un diagnóstico aislado del SOPQ, lo que puede ser solucionado con una descripción completa

de los criterios específicos de diagnóstico y de las comorbilidades de cada caso hasta que se encuentren adecuadamente definidos los diferentes fenotipos de este síndrome, con lo que sería posible que las pacientes alcancen expectativas realistas sobre sus trastornos y que los profesionales guíen de manera adecuada sobre el manejo a largo plazo de sus pacientes.

TRATAMIENTO

En las mujeres la causa más común de exceso de andrógenos o hiperandrogenismo es el SOPQ, cuya principal fuente de hiperandrogenemia es la ovárica funcional dependiente de gonadotropina,⁹¹ pues, las células de la teca ovárica aumentan la producción de andrógenos en respuesta a niveles crónicamente elevados de LH.⁹² Por otra parte, la hiperinsulinemia incrementa la síntesis de andrógenos a través de los receptores de insulina y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en las células de la teca, y aumenta los niveles de T libre circulante al suprimir la producción hepática de SHBG.⁹³⁻⁹⁵ En tercer lugar, existe también una contribución a la hiperandrogenemia por la sobreproduc-

ción funcional de andrógenos suprarrenales dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).⁹⁶ De esta forma, el hiperandrogenismo tiene un impacto inevitable sobre las unidades pilosebáceas en áreas de piel específicas de género y puede incluir sintomatología clínica como hirsutismo, acné y alopecia androgénica.⁹⁷ Sus efectos en la producción de sebo y la transformación del vello en pelo terminal pueden variar considerablemente entre las áreas de la piel y entre los individuos,⁹⁸ ya que la sensibilidad de las unidades pilosebáceas frente a los andrógenos depende de la acción local de estos, mediada por la actividad de la enzima 5 α -reductasa que convierte T en dihidrotestosterona (DHT) y la unión con alta afinidad de DHT a los receptores de andrógenos (RA) de las unidades pilosebáceas.^{99,100} Debido a la interdependencia de todos estos procesos, no todas las pacientes con hirsutismo tienen hiperandrogenemia demostrable y no todas las pacientes con hiperandrogenemia son hirsutas.¹⁰¹ Además, el exceso de andrógenos se asocia con el acné, por un aumento en la producción de sebo y un mayor desprendimiento del epitelio hiperqueratinizado en el folículo piloso, lo que conduce a su oclusión y a la proliferación de *Propionibacterium acnes*, bacteria que metaboliza los triglicéridos del sebo a glicerol y ácidos grasos libres que desencadenan una mayor inflamación en las unidades pilosebáceas.¹⁰² Finalmente, la hiperandrogenemia también puede ocasionar alopecia androgénica en las mujeres con SOPQ,¹⁰³ debido a los niveles elevados de los metabolitos de T y corticosterona, junto con una mayor actividad local de la enzima 5 α -reductasa.¹⁰⁴

Sobre la base de lo anotado, para el tratamiento del SOPQ se deben tomar en cuenta varios principios. Así, no existe un trata-

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico, según la Sociedad de Exceso de Andrógenos, 2006.

Criterios diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
<ul style="list-style-type: none"> Disfunción ovulatoria: oligoovulación o anovulación y/u ovarios de aspecto poliquístico
Con exclusión de otras patologías...

miento universal para este síndrome; por el contrario, su tratamiento tiene que ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente.⁷ El tratamiento debe estar orientado a la solución de los síntomas existentes, por lo que podría no ser necesario en algunos casos leves que requieren apenas un seguimiento adecuado de dichos síntomas.¹ No están disponibles actualmente fármacos aprobados para la indicación de SOPQ, la mayoría de los medicamentos que se usan para tratar sus síntomas, desde anticonceptivos combinados orales (ACO) hasta antiandrógenos, sensibilizadores a la insulina o inhibidores de la aromataasa, se usan de forma no autorizada, ya que ni la *Food and Drug Administration* (FDA) ni la *European Medicines Agency* (EMA) los han aprobado para su uso en este síndrome.¹⁰⁵ De cualquier forma, los tratamientos farmacológicos utilizados están dirigidos al manejo del exceso de andrógenos, la resistencia a la insulina y la oligoovulación, en tanto medidas no farmacológicas como los cambios en el estilo de vida contribuirán a prevenir y tratar la obesidad.¹⁰⁵ Finalmente, ya que el SOPQ es un trastorno crónico, su tratamiento deberá ser también de largo plazo, de tipo dinámico por las circunstancias cambiantes de cada paciente y, sobre todo, adaptado a sus necesidades y expec-

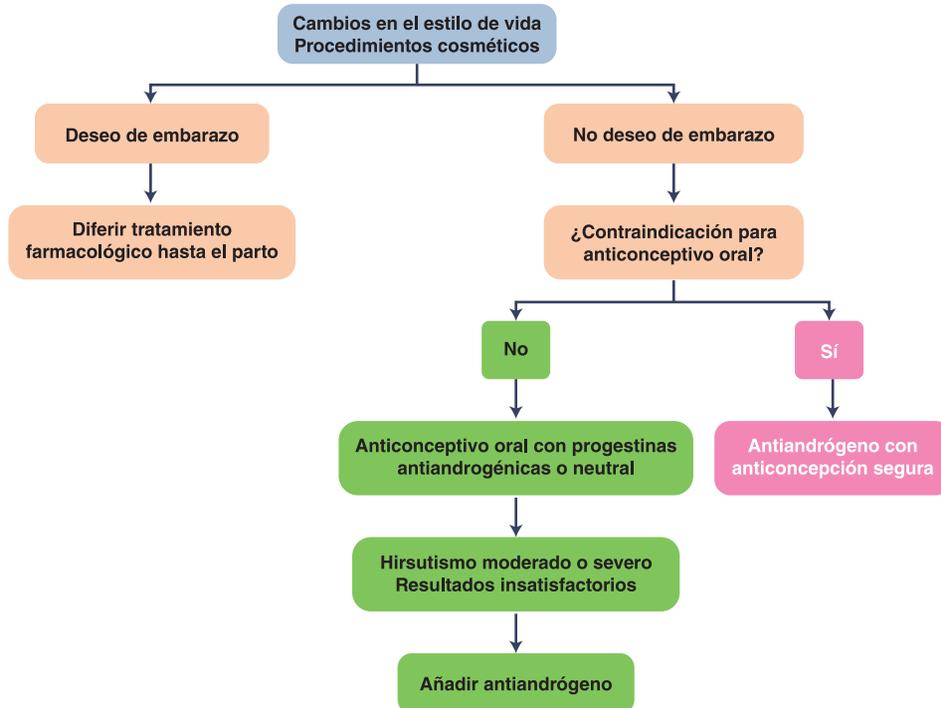


Figura 5. Algoritmo para el manejo del hiperandrogenismo clínico. (Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14:270-284).

tativas personales.⁷

Para el tratamiento del exceso de andrógenos, los cambios en el estilo de vida y los procedimientos cosméticos son de aplicación amplia en todas las pacientes, incluidas las pacientes que desean un embarazo, en las que se deberá diferir el uso de fármacos hasta el parto. El tratamiento farmacológico deberá restringirse a las pacientes que no desean un embarazo y contempla los medicamentos tópicos y sistémicos. Se incluyen la eflornitina tópica y los ACO con progestinas antiandrogénicas o neutras. Si la respuesta a estos tratamientos es insatisfactoria o si estos están contraindicados, se puede recurrir a otros antiandrógenos para utilizarlos agregados a los ACO o como agentes únicos, siempre con el uso de un método anticonceptivo seguro (figura

5). Los procedimientos cosméticos para el manejo del hirsutismo incluyen blanqueamiento, depilación, afeitado, depilación con cera, tratamiento químico, fotodepilación y electrólisis;¹⁰⁶ para el acné, dermatocósmicos,¹⁰⁷ dermoabrasión,¹⁰⁸ laser o fototerapia¹⁰⁹ y cirugía cosmética; y para la alopecia, estilo de peinado, remplazo y adición de cabello, trasplante de pelo,¹¹⁰ o nuevas técnicas como el uso de factores de crecimiento de plasma rico en plaquetas^{111,112} o tratamientos basados en células madre.¹¹³ Estos tratamientos para el acné y la alopecia no disponen de suficiente evidencia sobre su uso y requieren de estudios más consistentes.^{114,115} Los tratamientos farmacológicos están destinados solamente para las pacientes que no desean un embarazo. Los tratamientos tópicos incluyen la

eflornitina para el hirsutismo facial,¹¹⁶ los retinoides¹¹⁷ y antibióticos¹¹⁸ para el acné y el minoxidil para la alopecia.¹¹⁵ La eflornitina es un fármaco teratogénico, cuyo uso debe contemplar este riesgo. Los tratamientos orales contemplan el uso de ACO con progestinas antiandrogénicas o progestinas neutras; además de antiandrógenos como el acetato de ciproterona, espironolactona o flutamida e inhibidores de la enzima 5 α -reductasa como la finasterida. En algunos países, entre los que se cuenta el Ecuador, el acetato de ciproterona está aprobado para su uso en el tratamiento del hirsutismo, acné y seborrea, lo que incluye a pacientes con SOPQ que requieren tratamiento para estos síntomas.¹¹⁹

Los mecanismos de acción de los ACO sobre la secreción y acción de los andrógenos son centrales y periféricos (figura 6).¹²⁰ Las progestinas de los ACO producen supresión de los niveles de LH e inhibición de la síntesis de andrógenos ováricos mediada por LH.¹²¹ El etinilestradiol o el valerato de estradiol de los ACO estimulan la síntesis hepática de SHBG, que capta y se une a la T libre, contribuyendo así a una reducción de la T libre plasmática.¹²² Por otro lado, los ACO disminuyen la síntesis y liberación de andrógenos suprarrenales.¹²³ Estos efectos centrales se complementan con las acciones periféricas de varias progestinas que tienen propiedades antiandrogénicas que se traducen por el bloqueo de la acción de los

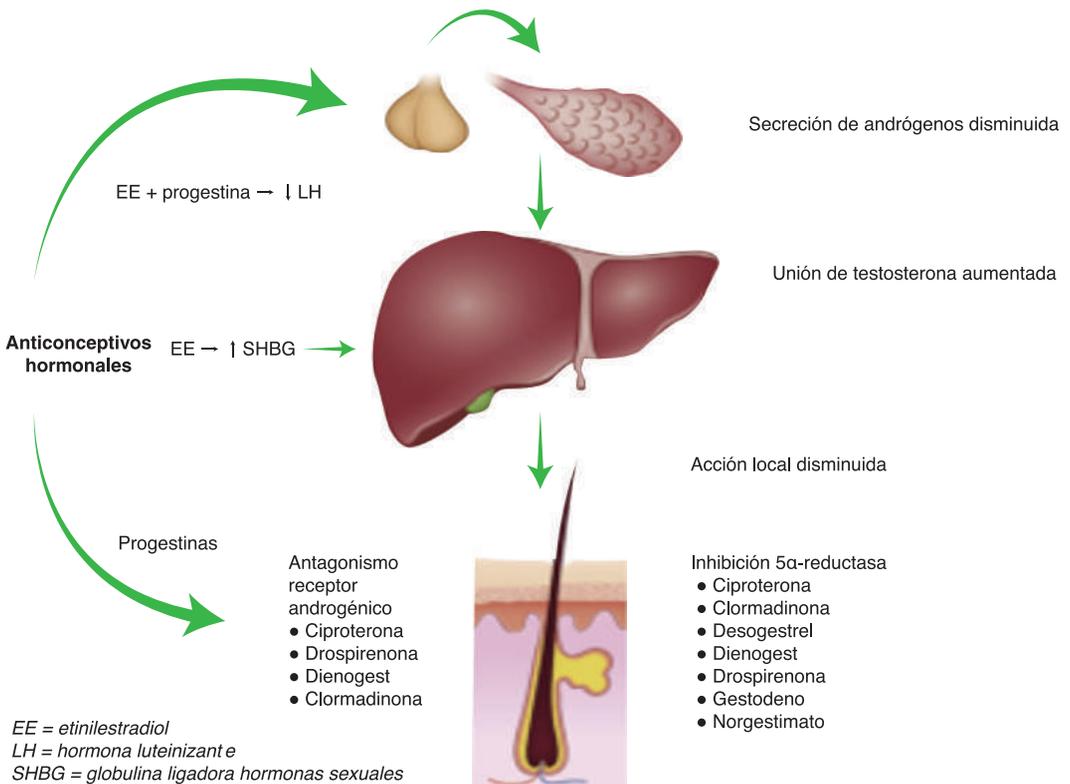


Figura 6. Mecanismos de acción de los anticonceptivos hormonales sobre la secreción y acción de los andrógenos. (Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* 1996; 17(3):221-244).

andrógenos que puede ser el resultado de la unión competitiva con los RA o la inhibición de la actividad de la enzima 5α -reductasa.^{123,124} Actualmente están disponibles para uso clínico cinco progestinas con actividad antiandrogénica que pueden ser enlistadas por su potencia antiandrogénica en el siguiente orden: acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona, acetato de clormadinona y nomegestrol (figura 7).¹²⁵⁻¹²⁷

Los ACO son muy efectivos para el tratamiento del hirsutismo,¹²⁸ aproximadamente 60-100% de las mujeres con hirsutismo demuestra mejoría con los ACO,¹²⁹ lo que proporciona evidencia suficiente para considerar los ACO como monoterapia para el tratamiento del hirsutismo. El acné secundario al exceso de andrógenos se beneficia también del uso de ACO, por lo que estos se consideran como intervención de primera línea en la paciente con acné hiperandrogénico.¹³⁰ Los ACO son más efectivos que el placebo y aquellos que contienen progestinas antiandrogénicas parecen ser más eficaces que los que contienen progestinas neutras para el tratamiento del acné, como

lo demuestran nueve estudios aleatorizados controlados incluidos en una revisión sistemática Cochrane.¹³¹ Los anticonceptivos con progestina sola en forma de píldoras, dispositivos o formas inyectables podrían agravar el desarrollo del acné y, por lo tanto, no se recomiendan.¹³² Por otro lado, hay datos contradictorios sobre la eficacia de los antiandrógenos en el acné.¹³³⁻¹³⁵ En pacientes con acné con hiperplasia suprarrenal, el tratamiento con glucocorticoides ofrece buenos resultados. Los tratamientos tópicos como el peróxido de benzoilo, los retinoides y los antibióticos orales constituyen recursos efectivos en el manejo del acné inflamatorio.¹³⁶⁻¹³⁸ La isotretinoína oral es el único agente que ha demostrado efectividad clínica máxima para todas las formas de acné, aunque debe reservarse su uso para el acné nodular severo productor de cicatrices o para formas más leves pero resistentes a otros tratamientos.¹³⁹ Para la alopecia androgénica, el tratamiento de primera línea es el minoxidil tópico al 2%,¹⁴⁰ que ha demostrado una eficacia superior en comparación con el placebo.¹¹⁵ Otros

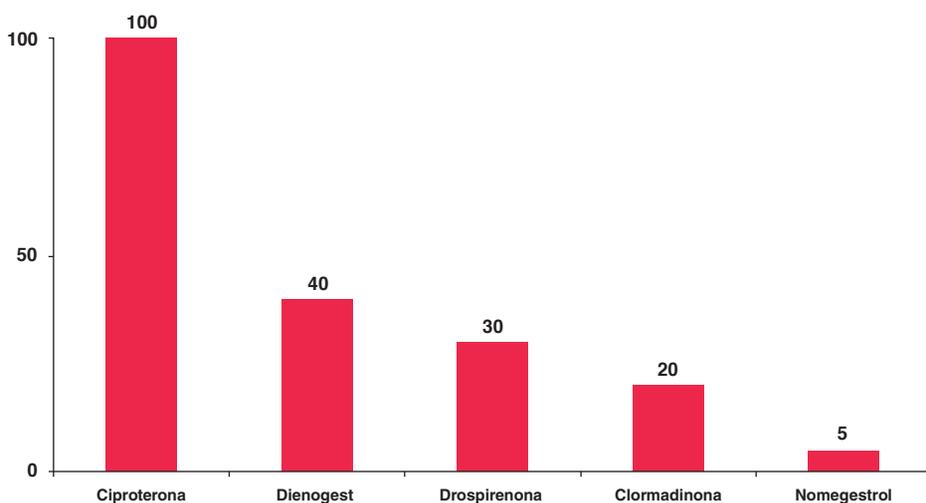


Figura 7. Actividad antiandrogénica de las progestinas.¹²⁵⁻¹²⁷

tratamientos incluyen la supresión de andrógenos en combinación con el bloqueo de andrógenos, laserterapia y fototerapia, análogos de prostaglandinas y el trasplante de cabello. Los datos sobre el uso de antiandrógenos sistémicos (acetato de clormadinona, drospirenona, espironolactona y flutamida) en mujeres con alopecia androgénica son insuficientes para su uso de rutina.¹¹⁵ No obstante, un estudio sobre el uso de acetato de ciproterona oral se asoció con una adecuada corrección de la alopecia androgénica en mujeres con hiperandrogenismo,¹⁴¹ por lo que puede reservarse como tratamiento de segunda línea en estas pacientes.¹⁴² Si el tratamiento médico no es efectivo, se puede optar por el trasplante de unidades foliculares en pacientes con suficiente cabello residual.¹⁴³ La mejoría de las manifestaciones dermatocutáneas después del tratamiento con ACO también puede dar lugar a una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud.¹⁴⁴

La resistencia a la insulina y la obesidad son enfrentadas con cambios en el estilo de vida que incluyen dieta adecuada y actividad física, en función de prevenir riesgos cardiometabólicos y mejorar la composición corporal, hiperandrogenismo, tolerancia a la glucosa, perfil lipídico, función reproductiva, estado de ánimo y calidad de vida.¹⁴⁵ Se han ensayado múltiples fármacos antiobesidad que han brindado buenos resultados iniciales en el cuadro del SOPQ, pero no a largo plazo, en algunos casos acompañados de efectos adversos.^{146,147} La cirugía bariátrica ha devenido en una opción atractiva para mujeres con obesidad severa y SOPQ, por su papel en reducir los niveles plasmáticos de T total y libre y resolución del hirsutismo y la disfunción menstrual.¹⁴⁸ El manejo farmacológico de la resistencia a la insulina en el SOPQ consiste en el uso

de fármacos sensibilizadores a la insulina, como la metformina. Este fármaco tiene similares efectos en la reducción del peso corporal y superiores en la disminución de las concentraciones de andrógenos, si se lo compara con los cambios en el estilo de vida.¹⁴⁹ La combinación de metformina junto con cambios en el estilo de vida tienen mejores resultados en la reducción del IMC y el tejido adiposo subcutáneo, así como mejoras en la menstruación, que si se implementan solamente cambios en el estilo de vida.¹⁴⁹ Se han reportado también experiencias con la combinación de metformina y ACO en la prevención de deterioro en la función metabólica, particularmente en mujeres con fenotipos no hiperandrogénicos de SOPQ.¹⁵⁰ Los ACO han mostrado superioridad frente a metformina en la reducción de la sintomatología del SOPQ, pues la metformina tiene pocos efectos o ninguno en sus manifestaciones dermatocutáneas.¹⁵¹ En realidad, la principal indicación para el uso de metformina debería ser en aquellas pacientes con alteraciones de la tolerancia a la glucosa.¹⁵² No hay suficiente experiencia con otros sensibilizadores a la insulina en pacientes con SOPQ. Será necesario considerar la prevención de complicaciones cardiovasculares a largo plazo en estas pacientes.

Las pacientes con SOPQ cuyo principal problema clínico es la oligoovulación pueden presentar complicaciones como la disfunción menstrual, que aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial, y subfertilidad de gravedad variable, por lo que el tratamiento debe ser individualizado sobre la base de las expectativas de la paciente y la gravedad de sus síntomas. Las pacientes que no desean un embarazo se beneficiarán del uso de ACO, progestinas cíclicas o continuas o el sistema intrauteri-

no liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) para corregir la disfunción menstrual y prevenir la hiperplasia endometrial.^{62,153} En las pacientes que desean un embarazo y que son sospechosas de un factor femenino para infertilidad y portadoras de una disfunción menstrual leve a moderada, pueden quedar embarazadas solamente con consejería sobre los días más fértiles de su ciclo menstrual. En tanto, cuando la ovulación es impredecible o está ausente, se recomienda la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o letrozol, considerados medicamentos de primera línea. El uso de metformina podría reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica secundaria. Si hay presencia de un factor masculino, las pacientes deberían ser derivadas para tecnología de reproducción asistida.¹⁵⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91:456-488.
2. Asuncion M, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434-2438.
3. Azziz R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-2749.
4. Diamanti-Kandarakis E, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006-4011.
5. Yildiz BO, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012; 27:3067-3073.
6. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1897-1899.
7. Conway G, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:1-29.
8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191.
9. World Health Organization. *The ICD10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1992.
10. Dokras A, et al. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2017; 107:1380-1386.
11. Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome — “A riddle wrapped in a mystery inside an enigma”. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1883-1885.
12. Katz M. Polycystic ovaries. En: Hull MGR (ed.). *Clinics in Obstetrics and Gynaecology* 1981; 8(3):715-731.
13. Yiu Nam L. Etiology of polycystic ovarian disease. An overview. *Journal of the Hong Kong Medical Association* 1986; 38(3):124-130.
14. Central Association of Obstetricians and Gynecologists. New Orleans, November 1934.
15. Stein IF. Bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 50:385-396.
16. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980; 12(2):177-207.
17. Keetel WC, Bradbury JT, Stoddard FJ. Observations on the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73:954-

- 962.
18. Stein IF. The Stein-Leventhal Syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 1959; 2(1):207-217.
 19. Ming FY, et al. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25(10):634-639.
 20. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-3082.
 21. Hart R. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18(5):671-683.
 22. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
 23. Steering Committee of the National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Final Report. <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. National Institute of Health, Bethesda, MD, USA, 2012.
 24. Legro RS, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565-4592.
 25. Jean Hailes for Women's Health. Evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes for Women's Health https://jeanhailes.org.au/contents/documents/Resources/Tools/PCOS_evidence-based_guideline_for_assessment_and_management_pcos.pdf (2015).
 26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Polycystic ovary syndrome*. Clinical Knowledge Summaries <https://cks.nice.org.uk/polycystic-ovarysyndrome> (2013).
 27. Azziz R, et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237-4245.
 28. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992: 377-384.
 29. Jayaprakasan K, et al. Prediction of *in vitro* fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril* 2012; 98:657-663.
 30. Escobar-Morreale HF. Reproductive endocrinology: Menstrual dysfunction - a proxy for insulin resistance in PCOS? *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:10-11.
 31. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:781-785.
 32. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: In defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:786-789.
 33. Moghetti P, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E628-E637.
 34. Carmina E, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): Lower prevalence in southern Italy than in

- the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:141-145.
35. Brower M, et al. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1967-E1971.
 36. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2009; 15:477-488.
 37. Barber TM, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66:513-517.
 38. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26:251-282.
 39. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 46:4-14.
 40. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, et al. C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update* 2008; 14:459-484.
 41. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:74-75.
 42. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, et al. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 2009; 23:781-783.
 43. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catchup weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2153-2158.
 44. Ibanez L, Valls C, Potau N, et al. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: Ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001; 55:667-672.
 45. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:127-141.
 46. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update* 2017; 23:421-432.
 47. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:79-91.
 48. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril* 2016; 106:948-958.
 49. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-1388.
 50. Nestler JE, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001-2005.
 51. Munir I, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145:175-183.
 52. Carmina E, et al. The contributions of oestrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:307-311.
 53. Tosi F, et al. Insulin enhances ACTH-stimulated androgen and glucocorticoid metabolism in hyperandrogenic women. *Eur J*

- Endocrinol* 2011; 164:197-203.
54. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and folliclestimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108:1441-1449.
 55. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33:981-1030.
 56. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millan JL, et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2081-2086.
 57. Lo JC, et al. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: A population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29:1915-1917.
 58. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000; 52:81-86.
 59. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1050-1052.
 60. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39:639-648.
 61. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:266-272.
 62. Azziz R, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Disease Primers* 2016; 2:1-18.
 63. Borrueal S, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1254-1263.
 64. Dumesic DA, et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4178-4188.
 65. Escobar-Morreale HF, et al. Metabolic heterogeneity in polycystic ovary syndrome is determined by obesity: Plasma metabolomic approach using GCMS. *Clin Chem* 2012; 58:999-1009.
 66. Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS. Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: Case report. *Hum Reprod* 2000; 15:86-88.
 67. Stanciu IN, et al. Insulinoma presenting with hyperandrogenism: A case report and a literature review. *J Intern Med* 2003; 253:484-489.
 68. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23:390-408.
 69. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:65-71.
 70. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2100-2104.
 71. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseletine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston (MA): Blackwell Scientific Publications; 1992:

- 377-384.
72. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
 73. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505-514.
 74. Azziz R, et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237-4245.
 75. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston, MA, USA: Blackwell Scientific Publications, 1992: 377-384.
 76. Escobar-Morreale HF, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18:146-170.
 77. Sanchon R, et al. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: A study in blood donors. *Hum Reprod* 2012; 27:1209-1216.
 78. Schmidt TH, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol* 2016; 152:391-398.
 79. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16:51-64.
 80. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:405-413.
 81. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2903-2906.
 82. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-3672.
 83. Gordon CM, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:1413-1439.
 84. Dewailly D, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014; 20:334-352.
 85. Casadei L, et al. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:545-550.
 86. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
 87. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:55-60.
 88. Wild RA, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2038-2049.
 89. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of PCOS in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:201-205.
 90. Task Force on the Fenotype of the Polycystic Ovary Syndrome on the Androgen Excess Society. Criteria for defining poly-

- cystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(11):4237-4245.
91. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, et al. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63(4):734-741.
 92. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16(3):322-353.
 93. Brennan K, Huang A, Azziz R. Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 91(5):1848-1852.
 94. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril* 2009; 92(2):643-647.
 95. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1095-1105.
 96. Kosus N, Kosus A, Kamalak Z, et al. Impact of adrenal versus ovarian androgen ratio on signs and symptoms of polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(8):611-614.
 97. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21(4):363-392.
 98. Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15(2):341-362.
 99. Randall VA. Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(4):439-457.
 100. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10(3):205-208.
 101. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):2-6.
 102. Slayden SM, Moran C, Sams Jr WM, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75(5):889-892.
 103. Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(5):439-442.
 104. Juricskay S, Telegdy E. Urinary steroids in women with androgenic alopecia. *Clin Biochem* 2000; 33(2):97-101.
 105. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79:671-676.
 106. Escobar-Morreale HF, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18:146-170.
 107. Araviiskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:926-935.
 108. Kempiak SJ, Uebelhoer N. Superficial chemical peels and microdermabrasion for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27:212-220.
 109. Gold MH, Goldberg DJ, Nestor MS. Current treatments of acne: Medications, lights, lasers, and a novel 650nm 1064nm Nd: YAG laser. *J Cosmet Dermatol* 2017; 16:303-318.
 110. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clin In-*

- terv Aging* 2007; 2:189-199.
111. Garg S, Manchanda S. Platelet-rich plasma an 'Elixir' for treatment of alopecia: Personal experience on 117 patients with review of literature. *Stem Cell Invest* 2017; 4:64-69.
 112. Anitua E, Pino A, Martinez N, et al. The effect of plasma rich in growth factors on pattern hair loss: A pilot study. *Dermatol Surg* 2017; 43:658-670.
 113. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, et al. Stem cells from human hair follicles: First mechanical isolation for immediate autologous clinical use in androgenetic alopecia and hair loss. *Stem Cell Invest* 2017; 4:58-63.
 114. Abdel Hay R, et al. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD011946.
 115. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5:CD007628.
 116. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb Labeling VANIQA. U.S. Food & Drug Administration https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/211451bl.pdf (2000).
 117. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. *Dermatol Ther* 2017; 7:293-304.
 118. Purdy S, Deberker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid* 2008; 2011:1714-1719.
 119. EDIFARM. Diane® 35. *Vademécum Farmacéutico Edifarm®* Ecuador, vigésimo novena edición. Quito: Poder Gráfico, 2019: 142-144.
 120. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* 1996; 17(3):221-244.
 121. Archer DF, Kovalevsky G, Ballagh SA, et al. Ovarian activity and safety of a novel levonorgestrel/ethinylestradiol continuous oral contraceptive regimen. *Contraception* 2009; 80(3):245-253.
 122. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3):277-291.
 123. Madden JD, Milewich L, Parker Jr CR, et al. The effect of oral contraceptive treatment on the serum concentration of dehydroisoandrosterone sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(4):380-384.
 124. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1105-1120.
 125. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 112:136-141.
 126. Lello S. Nomegestrol acetate. Pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs* 2010; 70(5):541-559.
 127. Duc I, Botella J, Bonnet P, et al. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(1):70-74.
 128. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: Desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991; 55(5):877-881.
 129. Burkman Jr RT. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 1995; 98(1A):130S-136S.
 130. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4565-4592.
 131. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2012; 7:CD004425.
132. Cohen EB, Rossen NN. Acne vulgaris in connection with the use of progestagens in a hormonal IUD or a subcutaneous implant. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(43):2137-2139.
 133. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD000194.
 134. Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, et al. Oral spironolactone: An effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol* 1986; 115(2):227-232.
 135. Goodfellow A, Alagband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984; 111(2):209-214.
 136. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: Assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5):792-800.
 137. Wolf Jr JE, Kaplan D, Kraus SJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3Suppl):S211-S217.
 138. Hayashi N, Kawashima M. Efficacy of oral antibiotics on acne vulgaris and their effects on quality of life: A multicenter randomized controlled trial using minocycline, roxithromycin and faropenem. *J Dermatol* 2011; 38(2):111-119.
 139. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: Results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(3):490-496.
 140. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(Suppl 6):S1-S57.
 141. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: A controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 2002; 146(6):992-999.
 142. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(Suppl 6):S1-S57.
 143. Rousso DE, Kim SW. A review of medical and surgical treatment options for androgenetic alopecia. *JAMA Facial Plast Surg* 2014; 16(6):444-450.
 144. Cinar N, Harmanci A, Demir B, et al. Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: A prospective study. *Hum Reprod* 2012; 27:1840-1845.
 145. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst* 2011; Rev. 2, CD007506.
 146. Panidis D, et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: Impact on metabolism and fertility. *Endocrine* 2013; 44:583-590.
 147. Cheung BM, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4:171-181.
 148. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*

Update 2017; 23:390-408.

149. Naderpoor N, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21:560-574.
150. Glintborg D, et al. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2584-2591.
151. Alpanes M, Alvarez-Blasco F, Fernandez-Duran E, et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: A one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017; 177:399-408.
152. Wild RA, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2038-2049.
153. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: More than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6(Suppl. 1):15-22.
154. Balen AH, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22:687-708.

Anticoncepción hormonal en el síndrome premenstrual

22

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Andrea Saavedra Capelo, Manuel Parra Armendáriz, Víctor Marín Cantú

INTRODUCCIÓN

Los trastornos premenstruales incluyen el síndrome premenstrual, el trastorno disfórico premenstrual y el empeoramiento premenstrual de otra afección médica. Muchas mujeres en edad reproductiva tienen uno o más síntomas emocionales y/o físicos en su ciclo menstrual y especialmente en la fase premenstrual, afectando en muchas oportunidades su vida diaria, ya sea en el ámbito personal, social o laboral, y se manifiestan con similares características independientemente de las culturas.¹⁻⁵ Aunque las causas subyacentes de estas afecciones continúan siendo investigadas, se han visto implicados una respuesta aberrante a las fluctuaciones hormonales que ocurren a lo largo del ciclo menstrual natural y un déficit de serotonina. Por ello, para establecer un diagnóstico, son importantes de realizar una historia clínica cuidadosa y un monitoreo diario de los síntomas durante al menos dos ciclos menstruales. Se han evaluado muchos tratamientos para el manejo de los trastornos premenstruales. Los tratamientos más eficaces para el síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual incluyen los inhibidores de la recaptura de serotonina y los anticonceptivos combinados orales con un intervalo sin hormonas acortado. Las mujeres que no responden a estas y otras intervenciones pueden beneficiarse del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

DEFINICIONES

En las primeras publicaciones, todo este grupo de síntomas fue conocido como tensión premenstrual⁶ o síndrome premenstrual (SPM).⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nueva Clasificación Internacional de Enfermedades, edición número 11, la CIE-11 o ICD-11 por su sigla en inglés, incluye el síndrome de tensión premenstrual como parte del grupo 16. *Enfermedades del sistema genitourinario, enfermedades del sistema genital femenino, GA34 Dolor pélvico femenino asociado con órganos genitales o ciclo menstrual, GA34.4 Alteraciones premenstruales: GA34.40 Síndrome de tensión premenstrual, GA34.41 Trastorno disfórico premenstrual, GA34.4Y Otras alteraciones menstruales específicas, GA34.4Z Alteraciones menstruales no especificadas.*¹ La severidad de los síntomas premenstruales varía desde molimina premenstrual leve hasta síntomas severos e incapacitantes. La *American Psychiatric Association* (APA) publicó los criterios para un síndrome clínico grave, el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), en su Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (MDET), quinta edición (tabla 1).⁸ Esta categoría describe mujeres que tienen al menos cinco síntomas predominantemente afectivos, en asociación con deterioro funcional. Sin embargo, también hay mujeres que experimentan angustia y deterioro, pero que es-

Tabla 1. Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, quinta edición. Trastorno disfórico premenstrual.⁸

Trastorno disfórico premenstrual

- A. En la mayoría de los ciclos menstruales, los siguientes síntomas deben estar presentes en la última semana antes de la aparición de la menstruación, comenzar a mejorar pocos días después de la aparición de la menstruación y volverse mínimos o ausentes en la semana posterior a la menstruación: al menos 1 síntoma debe ser 1, 2, 3 o 4 y la paciente debe experimentar al menos un total de 5 síntomas:
1. Marcada labilidad afectiva (por ejemplo, cambios de humor, sentirse repentinamente triste o con lágrimas o mayor sensibilidad al rechazo).
 2. Marcada irritabilidad o enojo o aumento de conflictos interpersonales.
 3. Estado de ánimo deprimido marcado, sentimientos de desesperanza o pensamientos de autodesprecio.
 4. Ansiedad marcada, tensión, sensación de estar “atrapada” o “en el borde”.
 5. Disminución del interés en las actividades habituales (por ejemplo, trabajo, escuela, amigos, pasatiempos).
 6. Dificultad subjetiva en la concentración.
 7. Letargo, fatigabilidad fácil o marcada falta de energía.
 8. Cambios marcados en el apetito, comer en exceso o antojos de alimentos específicos.
 9. Hipersomnia o insomnio.
 10. Una sensación de estar abrumada o fuera de control.
 11. Síntomas físicos como sensibilidad o hinchazón en los senos, dolor en las articulaciones o músculos, sensación de “hinchazón”, aumento de peso.
- B. Los síntomas están asociados con angustia o interferencia clínicamente significativas con el trabajo, escuela, actividades sociales habituales o relaciones interpersonales.
- C. La alteración no es simplemente la exacerbación de los síntomas de otro trastorno.
- D. El criterio A debería ser confirmado por evaluaciones diarias prospectivas durante al menos 2 ciclos sintomáticos (el diagnóstico puede ser hecho provisionalmente antes de esta confirmación).
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de sustancia alguna (por ejemplo, abuso de drogas, medicamentos u otros tratamientos) u otra condición médica (por ejemplo, hipertiroidismo).

tán por debajo del umbral para el TDPM o tienen síntomas predominantemente físicos que se considera mejor que tienen SPM. En este caso, los criterios presentados por la *International Society for Premenstrual Disorders* (ISPM) y el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) son útiles (tabla 2).⁹ Contribuye a las definiciones dadas el hecho de que la supresión de la ovulación mediante el uso de anticonceptivos combinados orales (ACO) constituye una estrategia terapéutica útil en el manejo del SPM, pues sus portadoras son mujeres que además requieren anticoncepción.¹⁰ Así, el uso de los ACO con el régimen de 21/7 ha demostrado una mejoría limitada, pero con la incorporación de la drospirenona (DRSP) en los ACO con ré-

gimen 24/4 se ha agregado una importante herramienta para el manejo del SPM y el TDPM.^{11,12}

DIAGNÓSTICO

Los síntomas usualmente pueden ser leves, pero en un 5-8% se manifiestan como moderados o severos, asociándose a malestar o deterioro funcional.¹ El 13-18% de las mujeres en edad reproductiva presenta síntomas premenstruales que pueden ser lo suficientemente importantes como para deteriorar aspectos funcionales, influyendo negativamente en la vida diaria, relaciones personales, interacciones sociales, de rendimiento y productividad, con una consecuente reducción en la calidad de vida. Por

Tabla 2. Síndrome premenstrual.⁹

Síndrome premenstrual	
1.	Síntomas físicos y/o emocionales
2.	Los síntomas están presentes durante la fase lútea y disminuyen a medida que comienza la menstruación
3.	Una semana sin síntomas
4.	Los síntomas están asociados con un deterioro significativo durante la fase lútea

otro lado, el 3-8% cumple con los criterios de TDPM según el MDETM, quinta edición, de la APA.^{8,9} En la sintomatología premenstrual es necesario distinguir entre el SPM, que se caracteriza por sintomatología predominantemente somática, como distensión abdominal, dolor mamario y cefalea,² asociado en grado variable a síntomas emocionales como irritabilidad, labilidad emocional, ansiedad y depresión, siendo lo somático y lo emocional no incapacitantes,^{1,2,13} y el TDPM, cuadro con sintomatología principalmente psíquica, pero también somática, que produce disfunción o incapacidad significativa.^{2,9} Para el diagnóstico de TDPM se deben cumplir por lo menos cinco de los diferentes síntomas establecidos por el MDETM, quinta edición, de la APA (tabla 1) y tanto el SPM cuanto el TDPM deben diferenciarse de la exacerbación sintomática premenstrual de otras enfermedades psiquiátricas. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ha definido además el SPM moderado o severo, usando como criterio la presencia de al menos uno de los síntomas psicológicos o físicos que causan incapacidad significativa y es confirmado por registro prospectivo.^{1,2,4,5,9,14} Para el diagnóstico definitivo del TDPM, estos síntomas deben ser confirmados prospectivamente a través de una evaluación diaria, por al menos dos ciclos consecutivos y ser suficientemente severos durante la fase lútea, de manera

que provoquen un deterioro significativo del nivel normal de la funcionalidad de la mujer en sus actividades familiares, sociales y ocupacionales.¹⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Dependiendo de los criterios de diagnóstico, momento del ciclo menstrual e instrumentos utilizados en las evaluaciones, la prevalencia del SPM ha sido descrita en el 20-30% de mujeres menstruantes.^{15,16} Además hasta un 90% de las mujeres puede presentar síntomas premenstruales.^{5,13} Otros estudios han determinado que el SPM se ve en el 13-20% de las mujeres en edad fértil, quienes presentan síntomas suficientes para deteriorar aspectos funcionales, impactando negativamente en su vida diaria.^{8,17,18} Estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que el 1.2-6.4% de las mujeres en edad fértil cumple con los síntomas de intensidad suficiente para los estrictos criterios de TDPM establecido por el MDETM, quinta edición.^{1,2,5,8,9} Se estima que hasta el 89% de mujeres con TDPM permanece sin ser diagnosticado.⁸ Esta baja tasa en el diagnóstico puede deberse en parte por lo restrictivo de los criterios del MDETM, quinta edición, y en particular por los requerimientos arbitrarios de solamente dos meses de registro diario de síntomas. Además, algunas mujeres pueden percibir síntomas severos como una parte normal de sus vidas y, por ende, no buscar tratamiento. El inicio y el tiempo de la sintomatología pueden variar desde pocos días hasta dos semanas previo al inicio de la menstruación. Más frecuentemente se inicia seis días antes de la menstruación, con un máximo de dos días antes del inicio del sangrado.^{19,20} No es infrecuente que los síntomas se prolonguen hasta el ciclo siguiente, existiendo siempre

un intervalo libre de síntomas antes de la ovulación y habitualmente el grupo de síntomas son los mismos de un ciclo a otro.^{16,21} En la mujer con SPM pueden ocurrir ciertos tipos de asociación con comorbilidades a considerar, como trastornos psiquiátricos que se confunden con el SPM; tener una condición médica general o trastorno psiquiátrico concurrente con la sintomatología premenstrual y no ser parte de su condición de base; o, por último, estas condiciones de morbilidad pueden verse empeoradas en la fase premenstrual.^{15,22} Se estima que la relación entre SPM y otros desórdenes psiquiátricos puede estar presente en el 30-70% de casos. Así, al menos un 30% de las mujeres con SPM puede tener un trastorno depresivo mayor o menor en algún momento de su vida.^{23,24} La ansiedad ocurre con mayor frecuencia en pacientes con SPM,²⁵ también es notable el alto riesgo de desarrollar depresión perimenopáusica y depresión posparto en mujeres que tienen SPM, sugiriendo que estas diferentes condiciones son vulnerables por cambios en las concentraciones de esteroides gonadales.¹

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Muchas mujeres en edad reproductiva tienen síntomas premenstruales leves durante la fase lútea y deberían ser considerados fisiológicos. Desde el punto de vista evolutivo, los cambios en la etapa lútea están relacionados con las fluctuaciones cíclicas del estrógeno, con el propósito original de la reproducción de incremento de la receptividad sexual y disminución de la agresividad cuando el estrógeno está en concentraciones elevadas antes de la ovulación.^{1,26} Lo más característico del SPM es la relación con la ciclicidad menstrual, lo que sugiere que los esteroides gonadales están relacio-

nados con su fisiopatología.⁶ Esta afirmación concuerda con la ausencia de síntomas durante ciclos anovulatorios, abolidos por ooforectomía o en el tratamiento con inhibidores de la ovulación.²⁷⁻²⁹

La etiología del SPM es desconocida, pero el avance en el entendimiento de que algunas hormonas ováricas son capaces de modular los sistemas de neurotransmisores en el cerebro y, como resultado, pueden ser responsables de los síntomas afectivos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y ligados al ciclo menstrual, han sido de profundo interés en la búsqueda de un tratamiento para aliviar los síntomas asociados con el SPM y TDPM. Se ha sugerido que cambios en la concentración de los niveles de progesterona en la fase lútea serían la causa, asociados con modificaciones de ciertos neurotransmisores en el SNC como el ácido γ -aminobutírico (GABA);^{1,5} sin embargo, hay pacientes que inician su sintomatología inmediatamente comenzada la ovulación y durante la fase lútea precoz cuando los niveles de progesterona aún no han disminuido. Por otro lado, al utilizar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para abolir la ciclicidad hormonal y si se administra progesterona diariamente, reaparecen los síntomas.³⁰ También es lógico pensar si los bajos niveles de progesterona son la causa de la sintomatología, en cuyo caso la administración de esta hormona debería ser una solución en la práctica, pero no lo es.³¹ Otra teoría plantea que el origen puede estar en el incremento preovulatorio del estradiol o en el aumento posovulatorio de la progesterona, pero esto no explica el porqué algunas mujeres tienen los síntomas al inicio y otras al final de la fase lútea. Por lo tanto, no está claro

qué es lo que desencadena los síntomas. Se ha reportado que en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia hormonal (TH), la terapia secuencial de progesterona y estrógenos es la responsable de la inducción de disforia; por otro lado, el uso de estrógenos en mujeres perimenopáusicas tiene un efecto antidepressivo.^{1,32} La evidencia sugiere que mujeres con y sin SPM no tienen diferencias respecto a la producción de esteroides gonadales.³³

Otras posibles causas como factores de riesgo son edad adulta (más de 30 años), factores genéticos (hijas de madres con SPM tienen un riesgo de 70% versus 30% para hijas de madres sin SPM), elevado índice de masa corporal, estrés y eventos traumáticos.⁵ Con respecto a otras sustancias, hormonas como la tiroidea, melatonina, cortisol y prolactina no están alteradas, pero su excreción puede ser aberrante en mujeres con SPM.^{1,5} El neurotransmisor cerebral serotonina estaría implicado en los mecanismos de depresión y ansiedad, y al disminuir sus niveles se produciría un incremento en los aspectos relacionados con los esteroides sexuales como agresividad y actividad sexual, sugiriendo que la serotonina actúa como modulador, participando así en la fisiopatología del SPM.^{5,34,35} La fisiopatología de los síntomas somáticos no está clara, estos resultarían de una reducción de la tolerancia al malestar físico por el estado disfórico o ser causados por cambios en la respuesta hormonal tisular en la periferia. Algunos estudios sugieren que el desbalance entre los agonistas y antagonistas de la aldosterona están involucrados en la hinchazón premenstrual y la retención de líquido, que podría explicar también la congestión mamaria.^{1,5,36}

TRATAMIENTO

El tratamiento del SPM y TDPM puede encasillarse en seis principales categorías: 1) terapias no farmacológicas, como dieta, ejercicio y psicoterapia; 2) tratamiento psicotrópico; 3) agonistas y antagonistas hormonales; 4) vitaminas y minerales; 5) cirugía y 6) medicina complementaria. En efecto, antes de considerar el tratamiento farmacológico, se debe investigar profundamente en la historia médica de la paciente condiciones como depresión, desórdenes distímicos, trastornos de ansiedad, hipotiroidismo, abuso sexual, estrés postraumático o presencia de violencia intrafamiliar. Algunas mujeres con ansiedad y desórdenes moderados, incluyendo el SPM, pueden estar ingiriendo alcohol o drogas ilícitas y provocar o desencadenar disforia y ansiedad.^{5,37} Por otro lado, será indispensable una alta acuciosidad en el diagnóstico diferencial entre SPM y TDPM, a través de la presencia de síntomas sobre dos ciclos menstruales, utilizando varias herramientas de evaluación, como el Registro Diario de la Severidad de Problemas (*Daily Record of Severity of Problems*, DRSP),⁴ Escala Visual Análoga (VAS),³⁸ Calendario de Experiencias Premenstruales (COPE)^{39,40} y el Instrumento para Tamización de Síntomas Premenstruales (PSST).⁴¹ El objetivo es distinguir entre SPM y TDPM de una exacerbación premenstrual de trastornos psiquiátricos o una condición no relacionada con el ciclo menstrual.⁴² La escala DRSP fue desarrollada específicamente para facilitar el diagnóstico y la evaluación del TDPM de acuerdo con los criterios del MDETm, quinta edición. Esta escala ha demostrado proporcionar una medida sensible, confiable y válida de los síntomas y el deterioro asociado con el TDPM.⁴ Consiste

en veinte y cuatro preguntas que son agrupadas en once diferentes aspectos sintomáticos, tres aspectos de deterioro funcional, los cuales son autoevaluados diariamente en una escala de 6 puntos desde el 1 (nada) al 6 (extremo). Entre más alta la puntuación, más severo el problema, lo que significa que una reducción en la puntuación representa una mejoría.⁴ Varios regímenes de tratamiento han sido considerados como efectivos para SPM; sin embargo, pocos tienen evidencia clínica que los sostengan. Además, no todos reducen de igual manera los síntomas, algunos son más efectivos en ciertos síntomas y no lo son en otros. Esto conduce a pensar que el tratamiento debe ser individualizado, según el perfil de la sintomatología.^{2,5}

Terapias no farmacológicas

Estas terapias no farmacológicas se refieren a hábitos de salud positivos. El ejercicio, que estabiliza el estado de ánimo, puede ser útil para los síntomas emocionales y físicos que ocurren premenstrualmente, pero no existe suficiente evidencia que lo respalde. Una dieta de carbohidratos complejos durante la fase lútea puede ayudar a las mujeres con síndrome premenstrual, posiblemente por aumento en la cantidad de serotonina que está disponible centralmente. Se ha propuesto también que la terapia cognitiva conductual (TCC) puede ser beneficiosa en el SPM, pues puede ayudar a controlar los síntomas emocionales.

Tratamiento psicotrópico

La evidencia que respalda la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), administrados a lo largo del ciclo menstrual o solamente durante la segunda mitad del ciclo menstrual, es sólida. La mayoría de los estudios siguieron los

criterios para TDPM, aunque esta clase de agentes también es útil para las mujeres que están por debajo del umbral del TDPM. Los ISRS tienen un inicio de acción rápido en el TDPM, aspecto que tiene una implicación interesante, pues diferentes mecanismos pueden subyacer a la eficacia de los ISRS en el TDPM, en comparación con la depresión. Los estudios clínicos han evaluado la eficacia de los ISRS para el manejo del SPM y TDPM, mostrando beneficios con tasas de respuesta de 60-90% para tratamientos activos versus 30-40% para placebo.^{1,43} Los antidepresivos tricíclicos serotoninérgicos, como clomipramina; los ISRS, como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina; y el inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), venlafaxina, son tratamientos que han demostrado efectividad. Los ISRS reducen síntomas anímicos y enfermedad somática, con mejor calidad de vida y funcionalidad social. Por lo tanto, los ISRS están dentro de la primera línea para el manejo de los síntomas emocionales severos.^{1,5,44} La evidencia muestra que la acción de los ISRS es rápida y más efectiva que placebo, si son usados en forma intermitente desde la mitad del ciclo menstrual.^{45,46} Sin embargo, la experiencia sugiere que al ser usados en forma intermitente son menos efectivos para los síntomas somáticos que para los síntomas emocionales y menos efectivos si se comparan con el tratamiento continuo.^{47,48} Los efectos colaterales son pocos. Las náuseas son muy comunes durante los primeros días de tratamiento, pero ceden a los pocos días. La reducción de la libido no es poco común y frecuentemente persiste durante el tratamiento,^{48,49} no obstante, no está presente en el periodo libre del esquema intermitente. Otras drogas psicoactivas no han sido particularmente efectivas. El li-

tio y los antidepresivos no-serotoninérgicos han sido completamente inefectivos. Algunas benzodiazepinas, como el alprazolam, pueden ser de utilidad en pacientes en quienes se identifica insomnio premenstrual o ansiedad importante.^{50,51}

Agonistas y antagonistas hormonales

Dado que las hormonas esteroidales están involucradas en el inicio de los síntomas premenstruales, es lógico pensar que las terapias deberían apuntar en ese sentido. Pero no existe un soporte para el uso de la progesterona, ya sea sola o con estrógenos,³¹ por lo tanto no han demostrado utilidad en el manejo del SPM. Pero, sin embargo, en Gran Bretaña se encuentra como primera línea en la práctica general.⁵² La interrupción de la ciclicidad normal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que desencadena los síntomas, puede ser lograda con el uso de agonistas de GnRH. Hay evidencias importantes respecto de que estos preparados son muy efectivos; sin embargo, las mujeres presentan una menopausia provocada farmacológicamente y riesgo de osteoporosis si el tratamiento es prolongado. El efecto colateral del déficit de estrógeno puede ser mejorado con reemplazo estrogénico asociado a una progestina para prevenir la hiperplasia endometrial o también puede asociarse a tibolona.⁵³ Otra forma de evitar el uso de progestinas que inducen la reaparición de los síntomas, es su utilización por vías locales como es el caso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). Se puede también inhibir la ciclicidad mediante la ooforectomía bilateral, que al igual que el uso de análogos de GnRH requieren de estrógenos más progestinas,⁵⁴ si se agrega histerectomía solo se requiere agregar estrógenos; pero, estos

tratamientos resultan ser muy agresivos. Si en ciertas ocasiones es necesario extraer el útero como tratamiento, es recomendable en pacientes jóvenes dejar los ovarios, aunque posteriormente puede permanecer la sintomatología y ser necesario reintervenir y extirpar los ovarios. Para evitar este paso se puede utilizar análogos de GnRH por 2-3 meses, reevaluar la sintomatología y luego decidir o no la extirpación de los ovarios.¹ La administración de estrógenos a dosis que inhiban la ovulación, es una vía simple y efectiva para abolir los síntomas del SPM, las vías transdérmicas o implantes son los recomendados. Las dosis son usualmente altas para las terapias hormonales usuales, pero bajas para los anticonceptivos en parches; se deben usar dosis de 100, 150 o 200 mcg.⁵⁵⁻⁵⁷ También se puede utilizar el SIU-LNG para proteger el endometrio de la hiperplasia.⁵⁸ El uso de danazol, cuando se administra en dosis que bloquean la ovulación, es efectivo para el SPM; sin embargo, el hirsutismo y el riesgo de teratogénesis hacen que no se lo recomiende como primera línea. La dosis baja de danazol en la fase lútea no es efectiva para los síntomas del SPM; no obstante, sí puede ser de beneficio para el manejo de la mastalgia y con mínimos efectos colaterales.^{59,60}

Los ACO constituyen un buen método por ser reversibles, de eficacia elevada, con complicaciones infrecuentes, pocos efectos secundarios persistentes o intolerables, con pocas contraindicaciones absolutas y por ofrecer otros beneficios no anticonceptivos. Se deben considerar varias ventajas de los ACO en relación con el manejo del SPM y TDPM, especialmente en el alivio de síntomas físicos, beneficios en el control del ciclo menstrual y el manejo de la dismenorrea y la menorragia. Además, con un solo comprimido diario logramos anticoncep-

ción y tratamiento del SPM, no hay temor a ser estigmatizado como un fármaco de uso psiquiátrico y no se desarrolla dependencia farmacológica. Sin embargo, no todos los ACO ofrecen los mismos beneficios debido a sus diferentes características, concentraciones, tipo de progestinas, número de días activos y sin hormona y su eficacia en el tratamiento del SPM y TDPM. Al evaluar los ACO monofásicos y trifásicos, estos no son mejores que placebo en relación con la sintomatología del SPM.⁶¹⁻⁶³ Los ACO convencionales con esquema 21/7 pueden provocar síntomas premenstruales, especialmente dolor pélvico y cefalea en un 70% de casos, en los siete días sin hormonas; edema y distensión abdominal en el 58% y sensibilidad mamaria en el 16%.⁶⁴ El estado de ánimo también puede verse deteriorado con el uso de ACO que no contienen drospirenona (DRSP), con empeoramiento de la sintomatología depresiva en el 25%, mejoría en el 14% y sin cambios en el 61%.⁶⁵ Las desventajas de la ineficacia de muchos ACO en el manejo de los SPM se da por dosis altas de estrógenos, período libre de hormona prolongado (siete días) y debido a que la mayoría de las progestinas son derivadas de andrógenos y sin actividad antiminerlocorticoide.⁶⁵ En efecto, un gran número de las progestinas utilizadas en los ACO son derivadas de la 19-nortestosterona, las que pueden contribuir a efectos adversos como irritabilidad, cefalea, irregularidad menstrual y aumento de peso.^{66,67} La DRSP, derivada de la 17 α -espirolactona, es una progestina con efecto antiminerlocorticoide, pues actúa bloqueando los receptores de aldosterona en el riñón, aumentando la excreción de sodio y agua, y menos la retención de potasio. Dispone también de efecto antiandrogénico, acción muy débil

para los derivados de 19-nortestosterona,⁶⁸ lo que permite que pueda unirse en forma competitiva con los receptores androgénicos.⁶⁹ De esta manera, la DRSP proporciona alivio al SPM y TDPM mediante dos mecanismos, inhibiendo la ovulación y ejerciendo un efecto antiminerlocorticoide que evita la retención de líquido, hinchazón y alteración del estado de ánimo. Varios estudios que comparan el uso de DRSP 3 mg con etinilestradiol (EE) 30 mcg, frente a otras progestinas, demostraron superioridad de la DRSP para disminuir los síntomas del SPM y mejorar la calidad de vida, en comparación con otras progestinas cuya reducción de los síntomas fue menor o incluso ocasionaron un aumento de ellos.⁷⁰⁻⁷³ La reducción de la dosis de estrógeno se traduce en una disminución de los efectos colaterales relacionados con aquel, pero se reduce la efectividad durante los siete días sin hormonas.⁷⁴ Al acortar el intervalo libre de hormonas a tres o cuatro días, se produce una mayor inhibición del desarrollo folicular y supresión de la síntesis de esteroides ováricos.⁷⁵ El intervalo libre acortado del régimen 24/4 puede minimizar los síntomas de privación hormonal que ocurren con los regímenes convencionales, como cefaleas, cólicos, tensión mamaria, hinchazón y sudoración durante el intervalo libre de hormonas.⁶⁴

El concepto de ACO con 24 días de terapia activa ha entregado una nueva herramienta para el manejo del SPM y TDPM. El ACO de bajas dosis puede permitir el desarrollo folicular, con 23-37% de folículos de más de 13 mm. Al usar 30 mcg de EE se observan 9-60% de ciclos con folículos mayores de 30 mm, que con dosis de 20 mcg de EE. Además, mientras mayor es el período libre de hormonas, mayor es la posibilidad de que se produzca crecimiento

folicular inducido por FSH, con la subsecuente producción de estrógeno y ovulación.⁷⁶ Al disminuir el intervalo libre de hormona se puede reducir el desarrollo y el tamaño foliculares y los niveles de estradiol. El preparado con DRSP 3 mg y EE 20 mcg es seis veces más efectivo para inhibir el desarrollo y la maduración foliculares, comparado con el régimen convencional de 21/7.^{77,78} El ACO con DRSP 3 mg y EE 20 mcg (estabilizado con la ciclodextrina clatrato de betadex), en esquema 24/4 (Yaz[®], Yasminiq[®]),⁷⁹ en varios estudios ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas físicos y emocionales del TDPM y formas severas de SPM, validados usando la escala DRSP.^{11,12} La reducción en el puntaje diario de síntomas alcanzó a 48 puntos en comparación con 29 puntos para placebo; en el segundo periodo se mantuvo bajo y empeoró para el placebo; además, se observa una mejoría importante en la mujer en relación con su productividad, actividad y relaciones sociales.^{11,80} En todos los ítems de la escala DRSP se observa una mejoría en comparación con el placebo.^{11,12} El nivel de respuesta en el puntaje de DRSP puede llegar a un 50%, con una tasa de respuesta del 48.4%.¹² Al compararlo con anti-depresivos como sertralina, la mejoría para ambos es similar, siendo levemente superior el uso de DRSP 3 mg más EE 20 mcg.^{11,12,81,82} Por último, en una encuesta realizada en las usuarias de DRSP 3 mg más EE 20 mcg, las participantes dijeron estar satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento en el 86%, el 87.5% manifestó mejoramiento en el bienestar físico o se mantuvieron igual, en tanto el 88.2% evidenció mejoramiento en el bienestar emocional o se mantuvieron igual, mostrando además que el 72.7% sí continuaría utilizando el medicamento.⁸³

Otros tratamientos

Posibles alteraciones en el ciclo circadiano sugieren que la luminoterapia puede ser efectiva en el SPM moderado a severo.⁸⁴ La espironolactona, antagonista de la aldosterona, ha sido efectiva en los síntomas de congestión y dolor mamarios, o frente a la ganancia de peso en el SPM, relacionando los síntomas somáticos premenstruales a la cuestionada retención de agua.⁵ La vitamina B₆ (piridoxina) tendría un leve beneficio sobre el placebo. El uso del aceite de primrose ha demostrado ser inefectivo. El beneficio terapéutico del magnesio no ha demostrado con certeza ser efectivo y puede ser pobremente tolerado. Tanto la dieta como el ejercicio han demostrado su beneficio, actuando principalmente a nivel cerebral. Por último, el uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ácido mefenámico y el naproxeno son útiles, sobre todo en presencia de dismenorrea como parte del cuadro del SPM.^{1,5}

CONCLUSIONES

Los trastornos premenstruales, como el SPM y TDPM, no son parte normal de la vida de una mujer y deben ser investigados y manejados oportunamente. La mayoría de las mujeres experimenta algunos síntomas cíclicos relacionados con su ciclo menstrual, que tienen un impacto negativo en su calidad de vida y capacidad productiva y que causan además trastornos funcionales y aumento de costos médicos directos e indirectos. La prevalencia del SPM severo y TDPM, juntos, puede llegar al 10-30%; por esta razón, se debe realizar una confirmación diagnóstica certera, para lo cual existen hoy instrumentos validados muy confiables. La aparición de la sintomatología antes de la menstruación

y la desaparición en la primera mitad del ciclo menstrual pueden ser una guía de la etiología hormonal del cuadro. También han sido implicados en el mecanismo de origen los neurotransmisores serotonina y GABA. Se dispone de una amplia variedad de tratamientos con resultados muy variables, los de mayor efectividad son los ISRS y ACO. Estos últimos han demostrado, con la incorporación de los regímenes 24/4 con DRSP, un impacto importante en la mejoría de la sintomatología del SPM y TDPM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO. ICD-11. ICD-WHO.INT 2019. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics <https://icd.who.int/browse11/lm/en/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1172521879%2fmms%2funspecified>. Accesado el 8 de marzo de 2019.
- Jadresic E, Palacios E, Palacios F, et al. Síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM): Estudio retrospectivo de prevalencia y factores asociados en 305 estudiantes universitarias. *Rev Latinoamericana Psiquiatría* 2005; 5:16-22.
- Espina N, Fuenzalida A, Urrutia MT. Relación entre rendimiento laboral y síndrome premenstrual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(2):113-118.
- Endricat J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): Reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9:41-49.
- Braverman P. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:3-12.
- Frank R. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26:1053-1057.
- Greene R, Dalton K. The premenstrual syndrome. *BMJ* 1953; 1:1007-1014.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.
- O'Brien PMS, Backstrom T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPM Montreal Consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14:13-21.
- Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Suppl 3):S39-S53.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6):414-421.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obst Gynecol* 2005; 106(3):492-501.
- ACOG. ACOG Practice Bulletin 15. *Premenstrual Syndrome: Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists*, 2000.
- ACOG. ACOG Practice Bulletin. Premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73:183-191.
- Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2018; January:68-74.
- Dennerstein L, Burrows GD. Affect and the menstrual cycle. *J Affective Disord* 1979; 1:77-92.
- Correa E. Trastorno disfórico premenstrual. En: Correa E, Jadresic E, eds. *Psicopatología de la Mujer*. Santiago de Chile: Ediciones Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, 2000.

18. Borenstein J, Dean B, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003; 48:515-524.
19. Pearlstein T, Yonkers K, Fallad R, Gillespie J. Pretreatment pattern of symptoms expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005; 85:275-282.
20. Meaden PM, Hartlage SA, Cook-Kerr J. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatr Res* 2005; 134:27-36.
21. Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome: Evidence for symptom stability across cycles. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1741-1746.
22. Steiner M, Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: An update. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(Suppl 3):S5-S17.
23. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, et al. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord* 1990; 20:129-134.
24. Mackenzie TB, Wilcox K, Baron H. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with perimenstrual difficulties. *J Affect Disord* 1986; 10:15-19.
25. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: How are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry* 1997; 58:62-67.
26. Rosseinsky DR, Debonned PG. An evolutionary theory of premenstrual tension. *Lancet* 1974; 2:1024-1029.
27. Hammarback S, Ekholm UB, Bäckström T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinologica* 1991; 125:132-137.
28. Cronje WH, Ashisht A, Studd JWW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19:2152-2155.
29. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SSC. The premenstrual syndrome: Effects of "medical ovariectomy". *N Engl J Med* 1984; 311:1345-1349.
30. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:209-216.
31. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, et al. Efficacy of progesterone and progestagens in management of premenstrual syndrome: Systemic review. *BMJ* 2001; 323:776-781.
32. Magos AL, Brewster E, Singh R, et al. The effect of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: A model for the premenstrual syndrome. *BJOG* 1986; 93:1290-1296.
33. Rubinow D, Schmidt P. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771:648-659.
34. Ho HP, Olsson M, Westberg L, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: An animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:502-510.
35. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44:839-850.
36. Halbreich U, Monacelli E. Some clues to the etiology of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Prim Psychiatry* 2004; 11:33-40.
37. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, et al. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1314-1322.

38. Steiner M, Streiner DL, Steinberg S, et al. The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord* 1999; 53:269-273.
39. Mortola JF, Girton L, Beck L, Yen SS. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: The calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol* 1990; 76:302-307.
40. Feuerstein M, Shaw WS. Measurement properties of the calendar of premenstrual experience in patients with premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2002; 76:279-289.
41. Steiner M, MacDougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Women Ment Health* 2003; 6:203-209.
42. Case AM, Reid RL. Menstrual cycle effects on common medical conditions. *Compr Ther* 2001; 27:65-72.
43. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: A systematic review. *Lancet* 2000; 356:1131-1137.
44. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2001; 98:737-743.
45. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No: CD001396. DOI:10.1002/14651858.CD001396.
46. Freeman E, Sondheimer S, Sammel M, et al. A preliminary study of luteal phase: A randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:76-80.
47. Steiner M, Romano S, Babcock S, et al. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:462-468.
48. Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, et al. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:153-161.
49. Sundbland C, Wikander I, Andersch B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: Efficacy and side effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacology* 1997; 7:201-206.
50. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274:51-57.
51. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, Schiff I. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol* 1987; 70:37-43.
52. Wyatt KM, Dimmock PW, Frischer M, et al. Prescribing patterns in premenstrual syndrome. *BMC Womens Health* 2002; 2:4-8.
53. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli G, et al. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2001; 75:380-384.
54. Casper RF, Eran MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:105-109.
55. Watson NR, Studd JW, Savaas M, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989; 2:730-732.
56. Magos AI, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcuta-

- neous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: Placebo-controlled study. *BMJ* 1986; 292:1629-1633.
57. Watson NR, Studd JW, Savaas M, Baber RJ. The long-term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4:99-107.
 58. Domoney C, Panay N, Hawkins A, Studd JW. Treatment of premenstrual syndrome with transdermal oestrogen. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl 3):37-41.
 59. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1991; 56:1066-1076.
 60. O'Brien P, Abukhalil I. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:18-23.
 61. Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18(4):273-281.
 62. Bäckström T, Hansson-Malmström Y, Lindhe B, et al. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: A randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 1992; 46:253-268.
 63. Graham C, Sherwin B. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36:257-266.
 64. Sulak P, Scow R, Perece CH, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95:261-266.
 65. Joffe H, Cohen L, Harlow B. Impact of oral contraception pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1523-1530.
 66. Stenchever M, Droegemueller W, Herbst A, Mishell DR, Jr., eds. *Comprehensive Gynecology, 4th edition*. St. Louis: Mosby, 2001: 295-358.
 67. Ransom SB, ed. *Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 3-14.
 68. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62:29-38.
 69. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, et al. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity: Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995; 51:99-110.
 70. Foidart JM, Wutke W. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:124-134.
 71. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 mg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005; 71:1-7.
 72. Sillem M, Schneidereit R, Heithecker R, Mueck AO. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8:162-169.
 73. Coffee A, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5):1311-1319.
 74. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral con-

- traceptive regimens containing gestodene (60 mg) and ethinylestradiol (15 mg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72:115-120.
75. Mishel DR, Jr. Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Contraception* 2005; 71:304-305.
 76. Elomaa K, Ranta S, Tuominen J, Lähteenmäki P. Charcoal treatment and risk escape ovulation in oral contraceptive users. *Human Reproduction* 2001; 16(1):76-81.
 77. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54:71-77.
 78. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Decreased ovarian activity with a shorter pill-free interval with a drospirenone 3 mg plus ethinylestradiol 20 mg oral contraceptive [oral presentation]. XVIII World Congress of Gynaecology and Obstetrics (FIGO); 2006 Nov 5-10; Kuala Lumpur.
 79. Challa R. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6(2):E329-E357.
 80. Yonkers K, Foegh M. A new low-dose, drospirenone-containing oral contraceptive (OC) with a new dosing regimen is effective in reducing premenstrual dysphoric disorder (PMDD). *Fertil Steril* 2004; 82:S102-S103.
 81. Yonkers K, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline premenstrual dysphoric collaborative study group. *JAMA* 1997; 278:983-988.
 82. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers K, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1219-1229.
 83. Bachmann G, Sulak P, Sampson-Landers C, et al. Efficacy and safety of low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70(3):191-198.
 84. Lam R, Carter D, Misri S, et al. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1999; 86:185-192.

Beneficios no anticonceptivos de la anticoncepción hormonal

23

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Silvana Santamaría Robles, Mauricio Mendieta Alborno

INTRODUCCIÓN

Más de cien millones de mujeres en el mundo actualmente utilizan anticonceptivos combinados orales (ACO). Solamente en Estados Unidos (EE. UU.) aproximadamente el 80% de las mujeres que han nacido después de 1.945 ha utilizado ACO alguna vez en su vida, comparado al 95% de mujeres francesas y 4% de mujeres japonesas. Esta particular situación de bajo porcentaje de uso en Japón obedece al hecho de que la anticoncepción hormonal fue aprobada allí apenas hace pocos años. En Canadá 70% de las usuarias de píldoras los ha tomado por más de diez años. Esta alta prevalencia de uso conduce a analizar también los usos clínicos no anticonceptivos de la anticoncepción hormonal.¹

Los ACO fueron utilizados por primera vez para el tratamiento de trastornos del ciclo en EE. UU. en 1957 y tres años más tarde la *Food and Drug Administration* (FDA) los aprobó como anticonceptivos. A partir de esto, se han identificado nuevos beneficios adicionales de los ACO, algunos sin un soporte riguroso de evidencias para el tratamiento de varios problemas ginecológicos. Sin embargo, el mayor uso de los ACO durante las seis décadas siguientes ha permitido estudiar muy de cerca su perfil de riesgo-beneficio y establecer nuevas indicaciones de manera sustentada.² En este sentido, la alta prevalencia de su uso, con

un 58% de las usuarias utilizándolos por sus beneficios no anticonceptivos, requiere de disponer de una adecuada información también sobre estos beneficios no anticonceptivos que contribuyen a mejorar la adherencia al tratamiento,³ cuyo análisis se basa en dar respuesta a estas preguntas: ¿cuáles son los efectos benéficos y/o terapéuticos diferentes a los efectos anticonceptivos?, ¿cuál es el nivel de evidencia que soporta estos efectos benéficos?, ¿aplican estos efectos benéficos a todos los métodos hormonales o son selectivos por tipo de método? Con el tiempo se ha podido determinar que la anticoncepción hormonal podría proveer beneficios a la salud de la mujer mediante una alta eficacia anticonceptiva, utilidad en el tratamiento de enfermedades ginecológicas y como estrategia para la prevención de ciertas condiciones médicas.⁴ Sin embargo, los beneficios adicionales no han recibido el mismo grado de investigación o publicidad que los potenciales efectos adversos. Los ACO han estado disponibles por más de 60 años y aunque sus efectos a corto plazo han sido estudiados en detalle, conocemos poco, acerca de si su efecto persiste después de dejar de usarlos,³ y esta duda es extrapolable a los efectos benéficos. Por otro lado, es importante también contribuir a eliminar temores, brindar consejería interactiva, asegurar la elección y el uso y educar a las usuarias sobre los beneficios adicionales de la anticoncepción hormonal, pues el 70 a 95% de las mujeres no se sien-

ten seguras de los efectos benéficos adicionales de los ACO.

En resumen, se necesita cubrir no sólo los requerimientos de anticoncepción, sino además otras necesidades y retos en salud, aspectos sobre los que trata este capítulo.⁵ Para el análisis del nivel de evidencia se utilizarán las guías prácticas del *Australian Government National Health and Medical Research Council (NHMRC)*,⁶ en tanto para expresar la fuerza de recomendación se seguirán las pautas del *National Guideline Clearinghouse, Department of Health & Human Services* de los EE. UU.⁵

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GINECOLÓGICAS

Dismenorrea primaria

La dismenorrea primaria es un problema ginecológico frecuente, afecta al 50% de las mujeres y en 10% de ellas es severo, generando incapacidad de 1 a 3 días en cada ciclo menstrual (Daewood, 1990). Solo en EE. UU. se calcula una pérdida anual de 600 millones de horas de trabajo y 2 billones de dólares.⁷ La dismenorrea ocurre la mayoría de las veces en ciclos ovulatorios, esto explica el porqué del inicio temprano después de la menarquia. Desde 1937 se mostró que la dismenorrea responde favorablemente a la inhibición de la ovulación y que las hormonas sintéticas de los ACO pueden ser usadas para su tratamiento. Estas hormonas suprimen la ovulación, tornan decidual el endometrio, disminuyendo así el sangrado menstrual y la producción de prostaglandinas, con lo que reducen la motilidad uterina y el “cólico uterino”.⁷ Los ACO han sido utilizados como tratamiento de la dismenorrea primaria desde su introducción en 1960; sin embargo, si se desea este efecto se requiere su uso a largo plazo. Estudios

clínicos muestran que los ACO son efectivos para tratar la dismenorrea primaria. En 1992 Gauthier obtuvo una respuesta de alivio del dolor en el 63% de pacientes postratamiento y persistencia del dolor de 12% a los 12 meses. En 1991 Brill consiguió un alivio con el tratamiento del 65% en 100.000 mujeres. En líneas generales, se observan respuestas con el uso de ACO para el manejo de la dismenorrea primaria de alrededor del 70%. El efecto es similar e independiente de la dosis de estrógeno utilizada. El beneficio está asociado principalmente con la supresión de la ovulación (nivel de evidencia II).⁴ El dolor menstrual se reduce con el uso de los ACO (fuerza de recomendación B).⁵ La dismenorrea severa se reduce en un 90%.¹ En un metanálisis sobre cuatro estudios, con 327 participantes, se observó que el tratamiento con ACO fue más efectivo que el placebo en cuanto al alivio o la reducción de la dismenorrea primaria (*OR* 2.01, *IC* 95% 1.20-3.35).⁷ En tanto, con el uso de los anticonceptivos con progestina sola (APS), implantes, progestinas de depósito inyectables y minipíldoras, se observa alivio de la dismenorrea,¹ sin poder determinar un nivel adecuado de evidencia para la respuesta por falta de diseño metodológico, objetivo primario de los estudios sobre anticoncepción.

Dismenorrea secundaria

La endometriosis es una enfermedad crónica causante de dismenorrea secundaria, donde la terapia médica debe ser vista como control de síntomas, más que una cura. Para todos los tratamientos hormonales diferentes a los ACO, la duración de la terapia es limitada. La gran ventaja de los ACO es que se pueden utilizar indefinidamente. En cuadros secundarios a endometriosis se puede observar menor grado de respuesta

con los ACO, alrededor de 40%. Frente a los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), los ACO parecen ser tan efectivos en reducir la dismenorrea por endometriosis, pero menos efectivos en reducir la dispareunia profunda (nivel de evidencia II).⁴ Estos datos han sido reconfirmados y muestran los ACO como más efectivos para tratar la dismenorrea frente a la goserelina, mientras la goserelina es más efectiva para el manejo de la dispareunia. Aunque los ACO fallaron en la eliminación del dolor, se ha reportado una reducción en el puntaje de dolor inicial moderado-severo a dismenorrea leve al final.⁸

Una revisión sistemática de Zorbas et al. de 2015 indica que la administración continua de ACO reduce la dismenorrea, el dolor pélvico y la recurrencia de endometrioma.⁹ También se ha reportado una reducción del dolor relacionado con endometriosis mediante la administración de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y del implante subdérmico de etonogestrel.³ En cuanto a la adenomiosis, que se asocia con dolor pélvico, menorragia e infertilidad, para su tratamiento se sugiere el uso de una combinación de resección endometrial por ablación y la inserción del sistema intrauterino liberador de LNG (SIU-LNG) como alternativa a la histerectomía en mujeres que han completado su fertilidad; o, en mujeres con deseo posterior de fertilidad, solamente la administración del SIU-LNG.¹⁰

Sangrado uterino anormal

La menorragia o sangrado menstrual abundante, que define a la pérdida sanguínea de ≥ 80 ml por ciclo menstrual, es causa del 12% de consultas ginecológicas, cuyo 80% de las mujeres tratadas por menorragia no presenta patología uterina, en tanto una

tercera parte de las mujeres que requieren someterse a histerectomía por menorragia tiene un útero normal en el reporte de anatomía patológica.¹¹ Los trastornos menstruales son la causa principal de morbilidad ginecológica en EE. UU. y afectan a cerca de 2.5 millones de mujeres al año.¹² La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha redefinido el sangrado uterino anormal como el sangrado que proviene del cuerpo uterino y que es anormal en volumen, regularidad y temporalidad, o los tres, presente durante la mayor parte del tiempo en los últimos seis meses.¹³ Estudios previos han demostrado que el uso de ACO puede disminuir la pérdida de sangre menstrual hasta en un 50%, en comparación con el SIU-LNG que al primer año de uso reduce el sangrado en un 97%, cuyo control del sangrado menstrual abundante es casi similar con la ablación endometrial (RR 1.19, IC 95% 1.07-1.32).¹⁴ Por otro lado, se han reportado además mejores niveles de hemoglobina, reservas de hierro y reducción de la anemia.³ El SIU LNG es efectivo para el tratamiento del sangrado uterino anormal debido a desórdenes de la hemostasia, como la enfermedad de von Willebrand, trastornos plaquetarios y de la coagulación, así como por terapia anticoagulante.¹⁵ Se han llevado a cabo también reportes sobre el manejo de la hiperplasia endometrial, así el metaanálisis de Gallos et al. comparó el tratamiento de la hiperplasia endometrial simple con progestinas orales y el SIU-LNG, y mostró la superioridad del SIU-LNG al reportar mejorías de 66 versus 92%, respectivamente.¹⁶

En resumen, para el tratamiento de la menorragia secundaria a sangrado uterino disfuncional se puede optar por ACO si el cuadro es de tipo ovulatorio, con un nivel de respuesta mayor al 60%. Los ACO tien-

den a incrementar los niveles de hemoglobina, especialmente en mujeres con historia de menorragia, y reducen la severidad de la anemia por deficiencia de hierro (nivel de evidencia II).⁴ En el caso de sangrado uterino disfuncional de tipo anovulatorio el resultado es incierto (nivel de evidencia IV).⁴ El sangrado menstrual se reduce con el uso de los ACO (fuerza de recomendación B).⁵ En cuanto a los APS, el sangrado irregular es un efecto secundario común con el uso de este tipo de métodos. Este punto debe ser tomado en cuenta al evaluar sangrados anormales en mujeres mayores de 40 años (fuerza de recomendación C).⁵ Por su parte, el SIU-LNG, cuya liberación diaria de levonorgestrel (LNG) es del orden de 20 mcg, después de un año de uso produce una dramática reducción de un 95% en la pérdida sanguínea menstrual en menorragia causada por sangrado uterino disfuncional ovulatorio.^{4,11} De forma adicional, se debe destacar que el 20% de las usuarias del SIU-LNG presentará amenorrea al cabo del primer año de uso y 50% al quinto año de uso mientras continúan ovulando. El SIU-LNG reduce la menorragia en un 90%.⁸ Su mecanismo de acción radica en la decidualización del endometrio por la alta concentración de LNG intrauterino, cuyas células endometriales decidualizadas producen proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1) que contrarresta la acción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) que se encarga de estimular la proliferación endometrial de forma estrógeno-dependiente. Este bloqueo de la proliferación endometrial condicionado por factores de crecimiento conlleva interesantes posibilidades terapéuticas del sangrado uterino anormal con el SIU-LNG.¹⁷ En una revisión de *Cochrane Collaboration*

se encontraron los siguientes resultados en el manejo del sangrado uterino anormal: a) SIU-LNG versus cualquier otra terapia médica, el SIU-LNG fue más efectivo que noretisterona (NET) oral, con resultados en amenorrea de 32% para SIU-LNG y 0% para NET, y un deseo de continuar la terapia en 77% para SIU-LNG versus 22% para NET; b) SIU-LNG versus ácido mefenámico, con cambio favorable en cuanto a pérdida menstrual a favor del SIU-LNG; c) SIU-LNG versus control, en todos los puntajes en calidad de vida mejor para el SIU-LNG; d) mujeres en el grupo con SIU-LNG comparadas con tratamiento médico, cancelaron histerectomías programadas con diferencia estadísticamente significativa a los 6 meses de seguimiento; e) SIU-LNG versus ablación endometrial (independiente de la técnica utilizada), iguales tasas de amenorrea, no diferencias en días de menstruación o tasas de satisfacción de tratamiento (SIU-LNG, 77.3%; ablación 84.3%); f) SIU-LNG versus histerectomía, no diferencias en resultados, pero sí impacto en costos.^{11,12} La revisión sistemática de efectos benéficos no anticonceptivos del SIU-LNG realizada por la *US Preventive Services Task Force Rating*,^{12,18} ha establecido sus efectos según nivel de evidencia y fuerza de recomendación (tabla 1). Es importante tomar en cuenta que la administración local de LNG para terapia hormonal (TH) en la menopausia (*) implica la administración de estrógeno sistémico y la inserción del SIU-LNG como método complementario local intrauterino para la prevención de hiperplasia endometrial estrógeno dependiente (protección endometrial) en TH en mujeres climatéricas. De igual manera, en mujeres con cáncer de seno positivo para receptores de estrógeno, que están recibiendo tamoxifeno (modulador selectivo de re-

Tabla 1. Efectos benéficos no anticonceptivos del SIU-LNG, según el US Preventive Services Task Force Rating.

Cuadro clínico	Nivel de evidencia	Fuerza de recomendación
Aumento de hemoglobina	I	A
Tratamiento de menorragia	I	A
Progestina local para terapia hormonal en la menopausia (*)	I	A
Alternativa a la histerectomía	I	B
Protección endometrial durante uso de tamoxifeno (**)	I	B
Prevención de anemia	II	B
Tratamiento de miomatosis uterina	III	C

ceptores de estrógenos de primera generación) para quimioprevención (**), se debe recordar que el tamoxifeno tiene acción antiestrogénica en seno, efecto deseado, pero estrogénica en endometrio; en cuya indicación el SIU-LNG previene la aparición de hiperplasia endometrial y sangrados uterinos no programados.

Síndrome premenstrual

El síndrome premenstrual (SPM) se caracteriza por un número de síntomas físicos y psicológicos que se presentan desde 5 días antes del inicio de la menstruación, terminan dentro de los primeros cuatro días de sangrado e interfieren con las actividades diarias. El 40% de las mujeres en edad reproductiva experimenta SPM,

el 5-8% con su forma más severa conocida como trastorno disfórico premenstrual (TDPM).¹ El 10% de las mujeres en edad reproductiva experimenta síntomas lo suficientemente severos para buscar manejo médico.¹⁹ Se calcula que una mujer puede estar sintomática 2.800 días o 7-8 años de su vida reproductiva.²⁰ El tratamiento de primera elección del SMP son los inhibidores de la recaptura de serotonina y los ACO. Estos se usan con más frecuencia con resultados mixtos;¹² en efecto, desde 1931 se sugirió la conexión entre SPM y la secreción hormonal ovárica, por lo que es práctica común la utilización de ACO para inhibir la ovulación, cuya respuesta va desde un 30% (nivel de evidencia III),^{1,21} pues los ACO reemplazan los niveles fluctuantes de esteroides ováricos endógenos con niveles más estables exógenos.^{14,15} Estudios observacionales y prospectivos controlados evidencian que las usuarias de ACO muestran menos síntomas que las no usuarias,¹⁰ especialmente aquellas que utilizan ACO que contienen drospirenona (DRSP), aprobados por la FDA para el tratamiento del TDPM.¹ La DRSP es una progestina derivada de la 17 α -espirolactona, análoga de la espirolactona y antagonista de la aldosterona, que tiene la capacidad de disminuir el edema premenstrual, retención de líquidos, tensión mamaria, depresión e irritabilidad. El estudio de Bachmann mostró la DRSP como más efectiva que el placebo para disminuir los síntomas premenstruales y mejorar la calidad de vida en la mujer con TDPM.²⁰ En 2005, Yonkers reportó el uso de DRSP como ACO para el tratamiento del TDPM (nivel de evidencia I), demostrando una reducción de 50% en el puntaje de síntomas en el grupo activo.²¹ Otros estudios recogidos en una

revisión de Cochrane que incluyó 1920 mujeres demostraron que los ACO que contienen desogestrel (DSG) mejoran el estado de ánimo, mediante la administración de tratamientos extendidos en lugar de cíclicos para prevenir la fluctuación hormonal.¹ El *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* recomienda no utilizar el SIU-LNG en el SPM, por la posible exacerbación de desórdenes del estado de ánimo, descrita en el 6% de sus usuarias.¹

Síndrome de ovario poliquístico

El tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) incluye cambios en el estilo de vida y ACO. El etinilestradiol (EE), estrógeno de los ACO, incrementa la síntesis hepática de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) que disminuye los niveles de testosterona libre. El EE en las dosis utilizadas de forma habitual, esto es de 20 a 35 mcg, se ha asociado a una reducción de 61% en los niveles plasmáticos de testosterona libre.¹¹ Sin embargo, los ACO que contienen 20 mcg de EE o progestinas de segunda generación producen un incremento menor de la SHBG.²² Este efecto hepático del EE es coadyuvado por las acciones de las progestinas que inhiben la secreción de hormona luteinizante (LH) con lo que se reduce también la producción de andrógenos ováricos; además de que, si se utilizan progestinas antiandrogénicas, que antagonizan el efecto de los andrógenos en sus receptores y disminuyen la actividad de la enzima 5 alfa reductasa, con lo que disminuye el paso de testosterona a dihidrotestosterona, se consiguen altos efectos antiandrogénicos muy útiles para el tratamiento del hiperandrogenismo característico del SOPQ.²³

PREVENCIÓN DE OTRAS CONDICIONES MÉDICAS

Cáncer de ovario y endometrio

Se ha postulado de manera amplia que la inhibición de la ovulación y el efecto apoptótico de la progesterona sobre la superficie del ovario reduce el riesgo de cáncer epitelial ovárico.²⁴ Sin embargo, reciente información sugiere que este cáncer podría generarse de la parte distal de la trompa de Falopio.²⁵ Cuando se comparan mujeres que nunca han utilizado ACO con las usuarias de ACO, estas tienen un 40% menos de riesgo de presentar cáncer de ovario.¹ Con los ACO el riesgo a largo plazo de cáncer de ovario se reduce 40% después de 4 años de uso, 54% después de 8 años y 60% después de 12 años (nivel de evidencia III).⁴ La reducción del riesgo de cáncer endometrial con el uso de ACO es de 56% después de 4 años de uso, 67% después de 8 años y 72% después de 12 años (nivel de evidencia III).⁴ Se puede observar un 50% de reducción del riesgo de cáncer de ovario y endometrio con el uso de ACO, cuya protección se mantiene 15 años después de haber suspendido el método (fuerza de recomendación B).⁵ El *US Preventive Services Task Force*, acerca de recomendaciones de tamizaje periódicos de salud, da una fuerza de recomendación B para la intervención con ACO para la prevención de cáncer de ovario y endometrio.¹ Esta protección parece ser dependiente del componente progestacional de la píldora. El uso de ACO reduce el riesgo de los tres tipos histológicos mayores de neoplasia endometrial: adenocarcinoma, adenoacantoma y lesiones adenoescamosas.^{26,27} En la cohorte del *Royal College of General Practitioners* con 46.000 mujeres y un seguimiento de 25 años, se observó una disminución en la

mortalidad por cáncer de ovario en mujeres que están utilizando anticonceptivos orales en los últimos 10 años.³ Hay una reducción en la incidencia de cáncer de ovario del 50% en usuarias de ACO por 10 años o más, lo que demuestra una relación directa con respecto al tiempo de uso y la reducción del riesgo.²⁸ Por otro lado, el AMPD, al inhibir también la ovulación, ha demostrado reducir el riesgo de cáncer epitelial de ovario en un 39%.²⁹ Un estudio multinacional caso-control examinó el efecto de los ACO en mujeres portadoras de mutaciones genéticas BRCA-1 y BRCA-2 (grupo identificado de riesgo para cáncer de ovario) y concluyó que el uso de ACO puede reducir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutaciones patogénicas gen BRCA-1 (OR 0.5, IC 95% 0.3-0.9) o gen BRCA-2 (OR 0.4, IC 95% 0.2-1.1).³⁰ Se mantiene como controversial el criterio en cuanto al aumento del riesgo de cáncer de mama en estas pacientes.³ Iodice et al. en 2010 demostraron que no hay incremento del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de ACO, mientras que Moorman et al. en 2013 reportaron un riesgo incrementado que no fue estadísticamente significativo (OR 1.21; IC 95% 0.93-1.58).³ El mecanismo de los ACO para reducir el riesgo de cáncer endometrial parece estar relacionado con su efecto supresor sobre la proliferación endometrial, acción que persiste luego de su discontinuación.³ El uso rutinario de ACO reduce el riesgo de desarrollar cáncer endometrial en un 57% (RR 0.43; IC 95% 0.21-0.88).³¹ En cambio, el efecto protector del SIU-LNG se produce a través de la disminución de los receptores de estrógeno, lo que produce baja proliferación celular endometrial.³

Quistes funcionales de ovario

Una revisión de Cochrane de 2014 de ocho estudios controlados y aleatorizados realizados en cuatro países, que incluyeron a 686 mujeres, reportó que el tratamiento con ACO no aceleró la resolución de quistes funcionales de ovario. La mayoría de los quistes se resolvieron sin tratamiento dentro de unos dos o tres ciclos.³² Sin embargo, el uso de ACO se asocia con menor incidencia de quistes funcionales de ovario.³³ El riesgo relativo de presencia de quistes recurrentes de ovario en usuarias de ACO es de 0.5;⁴ mientras que con macrodosis se encuentra en un rango de 0.1 a 0.6.³⁴ El efecto protector parece ser más pronunciado en quistes de cuerpo lúteo que en quistes foliculares.²⁷ Desde el punto de vista de protección se adjudica un nivel de evidencia III.⁴

Cáncer colo-rectal

Hay conflicto respecto de si existe o no un efecto protector de los ACO. En el nivel de evidencia el grado de protección se considera débil (nivel de evidencia IV).⁴ Pero al evaluar el nivel de recomendación, se encuentra que existe una reducción en el riesgo de cáncer colo-rectal con el uso de los ACO (fuerza de recomendación B).⁵ Estudios epidemiológicos han enfatizado sobre el papel de los ACO en la prevención del desarrollo del cáncer colo-rectal. Como explicación se ha planteado la hipótesis de los cambios que el estrógeno induce en la síntesis y excreción de la bilis, así como en la reducción en la concentración de la bilis en el colon. El uso de ACO reduce un 19% el riesgo de cáncer colo-rectal (RR 0.81; IC 95% 0.72-0.92).³

Densidad mineral y salud óseas

La adolescencia representa un período crítico en la vida de una mujer para adquirir la

masa ósea, por lo tanto, la disminución del contenido de estrógenos de los ACO o el uso de compuestos menos potentes puede tener un impacto negativo en el contenido mineral óseo en adolescentes. Una revisión reciente analizó 19 ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto de los ACO en el riesgo de fracturas óseas, densidad mineral ósea (DMO) o marcadores de recambio óseo. No hubo estudios controlados con placebo. La revisión concluyó que los datos existentes no permiten evaluar si los esteroides anticonceptivos influyen en el riesgo de fractura en las usuarias de ACO, pero estos no afectaron negativamente la DMO y algunos preparados tuvieron más efectos positivos que otros. Una situación similar ocurrió con los marcadores de recambio óseo, donde los resultados fueron en general consistentes con los de DMO.³⁵ Una revisión de trece estudios de ACO de bajas dosis mostró en nueve de ellos efectos favorables sobre la DMO y en otros cuatro resultados neutros.¹ Así, los ACO ejercen mantenimiento de la DMO y en mujeres mayores de 40 años pueden estar asociados con un incremento (nivel de evidencia II, fuerza de recomendación B).^{4,5,36} Por otra parte, el uso de anticonceptivos inyectables de depósito con progestina sola a largo plazo se asocia con reducción de la DMO, la cual regresa a niveles normales después de suspender el método (fuerza de recomendación B).⁵ Un estudio muestra el efecto a las 48 semanas de diferentes dosis del AMPD, a dosis de 75 mg no se observó disminución en la DMO, pero a dosis de 104 y 150 mg hubo una reducción estadísticamente significativa de esta en columna lumbar (L1-L4) (3.1% y 4.0%, respectivamente). Además, en el grupo de 150 mg disminuyó también de manera significativa en cadera (3.0%) y cuello de fémur (4.0%).³⁷ La relación entre

DMO y riesgo de fractura en mujeres mayores de 40 años que usan anticoncepción con progestina sola no está clara (fuerza de recomendación C).⁵

Enfermedad benigna de mama

El efecto protector de los ACO antiguos contra fibroadenomas y enfermedad crónica quística de la mama también está presente en los preparados más actuales que contienen menos de 50 mcg de EE.³⁸ El uso actual y a largo plazo de ACO confiere protección contra la enfermedad benigna de mama de cualquier forma.³⁹⁻⁴¹ De igual manera, la progresión de la enfermedad es menor en usuarias de ACO.¹ El efecto parece ser progestina-dependiente, pero los resultados son inconsistentes.^{39,40} Al dimensionar el nivel de efecto protector del uso de ACO en enfermedad benigna de mama, el RR es de 0.5 (nivel de evidencia III).¹ Existe una disminución en la incidencia de enfermedad benigna de mama con el uso de ACO (fuerza de recomendación B).⁵ Las mujeres con patología mamaria con hiperplasia con atipia son una excepción, pues en estos casos los ACO no confieren protección.¹

Enfermedad pélvica inflamatoria e infecciones de transmisión sexual

La asociación positiva entre el uso de anticoncepción hormonal e infecciones de transmisión sexual (ITS) puede ser resultado de la exposición diferencial a la infección, el incremento en susceptibilidad a la infección dependiente de la exposición a la misma y la detección de infección cervical (la ectopia cervical puede incrementar la susceptibilidad a la infección o facilitar la detección de ITS).⁸ En 2004 un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó la evidencia para gene-

rar la recomendación de si las mujeres con riesgo de ITS podrían utilizar métodos hormonales y determinaron que no hay restricción en el uso de cualquier anticonceptivo hormonal (categoría 1, OMS). Estas guías también mostraron que los anticonceptivos hormonales no protegen contra las ITS o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); en cuyo caso, si es que existe el riesgo de ITS, se aconseja el uso correcto y consistente del preservativo sumado al método anticonceptivo hormonal.⁸ En contradicción, al revisar el RR de asociación entre ACO y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) aguda encontramos un RR de 0.5, marcador de efecto protector (nivel de evidencia II).⁴ El uso de ACO al menos por 12 meses disminuye el riesgo de EPI en un 60%, así como el riesgo de hospitalización a causa del proceso infeccioso.⁴² El efecto de protección podría ser debido a que el espesamiento del moco cervical producido por las hormonas presentes en el ACO impiden el ascenso y la diseminación bacteriana en el aparato genital interno, así como por la disminución del flujo menstrual. Este efecto se observa más en infecciones por gonococo que en infecciones por clamidia.¹ En cuanto a implantes, sin un nivel importante de evidencia, parecería que los implantes anticonceptivos ejercerían una posible protección contra la infección del tracto genital superior.¹²

Embarazo ectópico

El uso de ACO disminuye la incidencia de embarazo ectópico comparado con otros métodos anticonceptivos o ninguno. No existen datos separados para anticonceptivos con microdosis frente a macrodosis, dado que el efecto protector contra embarazo es de similar magnitud en ambos grupos,^{43,44} gracias a sus efectos anticoncep-

tivos y a la reducción del riesgo de EPI.³ Mujeres embarazadas durante el uso de progesterona sola tienen mayor probabilidad de un embarazo extrauterino.³

Anemia de células falciformes

Cerca de 1.000 a 1.400 bebés hispanoamericanos son diagnosticados con esta enfermedad cada año, que en mujeres se asocia con morbilidad materna significativa. Por las complicaciones médicas correlacionadas, el uso de anticoncepción es importante.⁸ Una revisión sistemática generada por la OMS reportó que las pacientes con anemia de células falciformes que utilizan anticonceptivos con progestina sola mostraron mejores resultados frente a no usuarias en ciertos síntomas, como crisis dolorosas, cefaleas y debilidad corporal, durante el tiempo que utilizaron el método. También se reportaron mejorías bioquímicas y hematológicas. Con calidad metodológica intermedia se han registrado 7 de 8 estudios con muestras pequeñas. Así, con estos resultados, el uso de estos métodos es categoría 1 de acuerdo con la OMS.⁸ Esto posiblemente se deba a que la progesterona puede estabilizar la membrana eritrocitaria.³

Miomatosis uterina

En el pasado se responsabilizó al estrógeno del desarrollo de los miomas uterinos. Sin embargo, en los años 90s se reportó un incremento en la expresión tisular de receptores de progesterona A y B en los miomas, comparado con el miometrio normal adyacente. Es así como los moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM, por su sigla en inglés) son considerados una opción terapéutica clínica para el tratamiento de esta patología.⁴⁵ Estudios de caso-control muestran evidencia que el uso

a largo plazo de ACO provee alguna protección contra el desarrollo de miomas uterinos, con un RR de 0.8 (nivel de evidencia III).⁴ El nivel de evidencia para protección frente a miomatosis uterina es el mismo para el SIU-LNG (nivel de evidencia III).¹⁸ El mecanismo de acción sobre los miomas es similar a aquel en el caso de menorragia, condicionado por el bloqueo endometrial generado por la IGFBP-1, analizado anteriormente.¹⁷ De manera adicional, en la miomatosis uterina el SIU-LNG al suprimir la proliferación endometrial disminuye la expresión de factores de crecimiento local como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento dependiente de plaquetas.³⁴

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y PESO CORPORAL

El aumento de peso es un efecto secundario atribuible a los anticonceptivos hormonales, sobre la base de los siguientes antecedentes: tres cuartas partes de las mujeres creen que los ACO aumentan el peso; 45% de las adolescentes cree que los ACO aumentan el peso; 27% de las usuarias de ACO reporta incremento de peso; en cinco países europeos el riesgo de discontinuación de uso de los ACO a los dos años es de 1.4 (IC 95% 1.2-1.6).⁴⁶ Sin embargo, es complicado establecer una relación causal entre el incremento de peso y el uso de ACO en razón del tipo de estudios realizados, variedad de preparados y regímenes, corta duración de estudios y no existencia de un punto de corte establecido acerca de qué se considera aumento de peso.⁴⁶ La revisión generada por *Cochrane Collaboration* en 2006 no encontró evidencia que soporte una asociación causal entre el uso de ACO y el incremento de peso corporal. De igual manera,

la comparación de diversas combinaciones de ACO no mostró diferencias sustanciales en peso o en tasas de discontinuación secundarias a aumento de peso corporal. La evidencia disponible es insuficiente para determinar el efecto de los ACO, pero no se evidencian grandes efectos.⁴⁷

IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS ORALES DE RÉGIMEN EXTENDIDO SOBRE SUS EFECTOS BENÉFICOS

La mayoría de ACO incluye un régimen de toma que induce sangrado por privación cada cuatro semanas. Este concepto fue introducido por el Dr. Gregory Pincus a finales de la década de 1950 buscando un esquema similar al ciclo lunar natural de 25 a 30 días. La administración de ACO en ciclos de 21 días con píldoras hormonales activas seguidos de 7 días de intervalo libre de hormonas produce un patrón regular y confiable de privación hormonal. Sin embargo, no existe una razón científica para que el ciclo 21/7 sea el único régimen para los ACO.⁴⁸ En la práctica clínica actual, la administración continua de ACO se recomienda a mujeres para posponer el sangrado por privación por razones médicas como dismenorrea, menorragia o síntomas por privación hormonal, o por razones de tipo personal como días festivos o práctica de deportes. Existen variantes para uso de regímenes extendidos; así, tomas de 84 días¹² o tomas de 126 días.⁴⁸ Los resultados de los estudios sugieren que no solamente se conserva la protección anticonceptiva, sino que también se incrementa la respuesta terapéutica de acuerdo con el tipo de progestina que contenga el anticonceptivo para producir una acción antiandrogénica

y/o antiminerlocorticoide. En los regímenes de 126 días el sangrado fue suprimido completamente en el 40% de las usuarias; en tanto, en el 60% que persistió con sangrado por privación, la tendencia fue a disminuir el mismo en factor de tiempo de toma, con una graduación de intensidad tipo ligero y una disminución importante en la presencia de goteo (*spotting*) frente al esquema de 21 días. No existen variaciones en el patrón de sangrado entre los dos regímenes extendidos de 84 o 126 días de toma.⁴⁸ Además, disminuye la cantidad de productos utilizados para protección sanitaria.¹² La satisfacción de las usuarias es buena y 94% de ellas reporta mejoría en su calidad de vida.¹² Adicionalmente, solo un 10% de mujeres que están tomando regímenes extendidos desearía volver a esquemas más cortos.⁴⁸ Este uso extendido no se asocia con incremento en patología endometrial y el perfil de efectos secundarios es similar al comparar el régimen extendido con el régimen convencional.¹²

CONCLUSIONES

En esta parte del capítulo es ineludible analizar el concepto de medicina basada en evidencia (MBE) y su impacto en la anticoncepción hormonal. Uno de los inconvenientes para realizar un análisis certero de anticoncepción hormonal apoyado en MBE es la parte de conflicto de intereses desde el punto de vista ético. Es difícil soportar estudios comparativos de anticonceptivos versus placebo como grupo de control, por lo que obtener un nivel de evidencia I sea muy difícil. El segundo punto que dificulta el análisis es que no son muchos los estudios controlados y aleatorizados existentes, cuyo tiempo de seguimiento no es mayor a 24 meses, máximo 36 meses. De igual ma-

nera, se ha visto cómo al realizar un análisis apoyado en MBE, se puede dar una confrontación en los resultados; así, por ejemplo, nivel de evidencia versus fuerza de recomendación. No es frecuente, pero esta divergencia existe. Tampoco existen criterios de armonización en las escalas de evidencia, por ejemplo, se observan diferencias entre grupos australianos y americanos, sumado a una escala diferente para fuerza de recomendación. Es válido aclarar que muchas de las revisiones no incorporan anticonceptivos hormonales nuevos y/o de nueva generación, que presentan un espectro no solo anticonceptivo, sino también terapéutico. Pero aquellos no aparecen en la mayoría de las revisiones sistemáticas.

Analicemos qué encontramos en anticoncepción hormonal, que es la base de este capítulo. Así, si miramos el nivel de evidencia, se encuentran análisis importantes para los ACO, lo cual no es extraño, pues son los anticonceptivos más estudiados y con mayor tiempo de uso, más o menos 60 años. El segundo lugar, con una distancia importante, sería para el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). Después de estos dos, el nivel de información y evidencia para los otros métodos hormonales (implantes, píldoras de progestina sola, parche, anillo vaginal, inyectables de depósito de progestina sola y combinados) no es igual. Tal vez sea comprensible para parche y anillo vaginal por la cercanía de su introducción, que obliga a que la mayoría de los estudios sea de soporte para la indicación de anticoncepción, pero esto no aplica para implantes e inyectables que llevan muchos años en el mercado. Sin embargo, es tema fuera de discusión el rol no anticonceptivo que juegan hoy los métodos anticonceptivos hormonales, que además tiene soporte apoyado en evidencia.

Después de haber visto los diversos efectos benéficos no anticonceptivos de la anticoncepción hormonal, apoyados en niveles de MBE, aparece una pregunta: ¿hasta cuándo se puede beneficiar una mujer con estos efectos deseables de la anticoncepción hormonal? La respuesta no es clara, puesto que depende de los factores de riesgo individuales en cada mujer, sumado al proceso de selección del método y el hasta cuándo que ella genere. Si tenemos en cuenta que las mujeres mayores de 35 años son consideradas de alto riesgo reproductivo, ¿cuándo una mujer mayor de 40 años debe suspender la anticoncepción? Este capítulo no versa sobre diagnóstico de transición menopáusica, ni cuándo se establece la falla ovárica. Pero, con el soporte de la MBE, en general, a las mujeres se les puede aconsejar suspender la anticoncepción a los 55 años, dado que la mayoría (95.9%) de ellas estará en menopausia (fuerza de recomendación C).⁵ En las mujeres que utilizan hormonas exógenas, la amenorrea no es un indicador confiable de falla ovárica (fuerza de recomendación: buen punto de práctica).⁴ Las mujeres que utilizan anticoncepción combinada deben cambiar a otro método anticonceptivo a los 50 años (fuerza de recomendación: buen punto de práctica).⁴ La hormona folículo-estimulante (FSH) no es un indicador confiable de falla ovárica en mujeres que están utilizando hormonas combinadas, aún si la FSH es medida durante el intervalo libre de hormona (fuerza de recomendación: buen punto de práctica).⁵

Cuando hablamos de anticoncepción hormonal, no solo hablamos del efecto anticonceptivo; se deben tomar en cuenta también los efectos no anticonceptivos que son importantes. Pero siempre debemos realizar un balance riesgo-beneficio sobre

la base de los criterios de elegibilidad de la OMS. Los riesgos relativos de varias condiciones en usuarias de anticoncepción hormonal parecen ser similares en países en desarrollo y países industrializados del primer mundo, pero el riesgo absoluto depende de la incidencia específica por país de determinadas enfermedades. El reto es maximizar los beneficios, pero minimizar los riesgos, ofreciendo consejería apropiada a las mujeres sobre anticoncepción hormonal.^{49,50} En los últimos 60 años se ha acumulado información que muestra que la anticoncepción hormonal, en adición a una anticoncepción segura y efectiva, provee una serie de efectos benéficos no anticonceptivos que impactan en la salud de la mujer en edad reproductiva y deben ser una parte importante en la decisión de uso de anticoncepción hormonal. A pesar de que el nivel de evidencia en el análisis individual para efectos benéficos no anticonceptivos es variable, no solo por nivel, sino por tipo de método, para las usuarias potenciales de anticoncepción hormonal, el conocimiento de estos efectos benéficos en una consejería adecuada puede asistir a la mujer en el proceso cada vez más complejo de escoger una opción anticonceptiva segura y eficaz. De igual manera, un análisis cuidadoso de esta evidencia permitirá al prestador de salud, en este caso, de salud reproductiva y con un grado mayor de relevancia al médico ginecólogo obstetra, general y familiar, tomar parámetros de juicio adecuados para lograr un efecto terapéutico adicional, soportado en evidencia, diferente al anticonceptivo, al prescribir anticoncepción hormonal. Si tratáramos de resumir el porqué del uso de anticoncepción hormonal a largo plazo, buscando los efectos benéficos no anticonceptivos, podríamos argumentar sobre la base de un balance riesgo-beneficio

adecuado con el uso a largo plazo; beneficios adicionales preventivos y terapéuticos; prevención y tratamiento de problemas ginecológicos con anticoncepción hormonal, tan efectiva como otras intervenciones de tipo médico y quirúrgico; muchos problemas ginecológicos se desarrollan, empeoran o son menos tolerados en la segunda mitad de la vida reproductiva de la mujer. En estas situaciones, la anticoncepción hormonal se convierte en una herramienta útil y eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hatcher RA, et al. *Contraceptive Technology, 21st revised edition*. New York: Ayer Company Publishers, Inc., 2018.
- Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(3):315-326.
- Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 years follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ* 1999; 318(7176):96-100.
- Fraser I, Kovacs G. The reproductive years. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. *The Medical Journal of Australia* 2003; 12:621-623.
- National Guideline Clearinghouse. Department of Health & Human Services-USA. Contraception for women aged over 40 years. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005; 31(1):51-63.
- The Joint NHMRC/AVCC Statement and Guidelines on Research Practice Australian Government National Health and Medical Research Council. Disponible en: <http://www7.health.gov.au/nhmrc/> Accesado en 07 abril 2006.
- Proctor MI, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (review). *The Cochrane Collaboration* published in the Cochrane Library 2006, issue 1. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>. Accesado en 13 Marzo 2006.
- Mohllajee A, Curtis K, Martins S, Peterson H. Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2):154-165.
- Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:37-43.
- Farquhar C, Brosen I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006; 6:1-12.
- Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (review). *The Cochrane Collaboration* published in the Cochrane Library 2006, issue 1. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>. Accesado en 13 marzo 2006.
- Kaunitz A. Update on contraception and medical abortion. *Medscape Ob/Gyn Women's Health*. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/442100_2. Accesado en 12 abril 2006.
- Munro MG, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 113:3-13.
- ACOG Practice Bulletin No. 110. Non-contraceptive uses of hormonal contraceptives.

- Obstet Gynecol* 2010; 115:206-218.
15. Hale GE, Manconi F, Fraser IS. Quantitative menstrual blood loss measurement in ovulatory and anovulatory cycles in mid to late reproductive age and the menopause transition. *Obstet Gynecol* 2010; 115:249-256.
 16. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:547-556.
 17. Yoke-Fai F, Kuldip S. Effect of the IUS-LNG on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception* 1999; 35:678-682.
 18. Hubacher D, Grimes D. Non-contraceptive health benefits of intrauterine devices: A systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57(2):12-18.
 19. Tiemstra J. Hormonal therapy in the management of premenstrual syndrome. *Medscape Journal of the American Board of Family Practice*. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/417811_1. Accesado en 12 Abril 2006.
 20. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106(3):123-129.
 21. Pearlstein T, Bachmann G, Zacur H, Yonkers K. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421.
 22. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: A systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20(1):76-105.
 23. Sanches de Melo A, Dos Reis RS, Ferriani RA, Sales Vieira C. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and non-contraceptive benefits. *Contraception* 2017; 8:13-23.
 24. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Human Reproduction Update* 2015; 21(5):640-651.
 25. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: Review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36:133-140.
 26. Chiaffarino F, et al. Oral contraceptives use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998; 57:11-18.
 27. Bessey J, et al. Ovarian neoplasms, functional ovarian cyst, and oral contraceptives. *BMJ* 1987; 294:1518-1520.
 28. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: A systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122:139-147.
 29. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: A multicentre case-control study. *BJOG* 2012; 119:672-677.
 30. Narod SA, Rish H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:424-428.
 31. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340:927-932.
 32. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Sys-*

- tematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD006134.
33. Thomin A, Daraï E, Chabbert-Buffet N. Medical treatments of presumed benign ovarian tumors. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42(8):774-785.
 34. McGavin-Owen EF. IUS and myomas. Action mechanism. *British Journal of Hospital Medicine* 2005; 166(10):65-69.
 35. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(3):315-326.
 36. Kuuhung C, Borgatta F, Stublefield T. Oral contraceptives and bone mineral density. Evidence Based Analysis. *Contraception* 2000; 61(2):74-83.
 37. Lange HL, Manos BE, Gothard MD, et al. Bone mineral density and weight changes in adolescents randomized to 3 doses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30(2):169-175.
 38. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: An update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76(6):418-424.
 39. Kniff S, Goorissen E, et al. *Summary of contraindications to oral contraceptives*. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 260-261.
 40. Rohan T, Miller A. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82:191-196.
 41. Rohan TE, L'abbe KA, Cook MG. Oral contraceptives and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Int J Cancer* 1992; 50:891-894.
 42. Panser LA, Phipps WR. Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. *Contraception* 1991; 43:91-99.
 43. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: Perception versus reality. *Contraception* 1999; 59:29-33.
 44. Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: A metaanalysis. *Contraception* 1995; 52:337-341.
 45. Donnez J. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Human Reproduction Update* 2016; 22(6):665-686.
 46. Gallo G, Grimes V, Helmerhorst S. Combination contraceptives: Effects on weight (review). *The Cochrane Collaboration* published in the Cochrane Library 2003, issue 3. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>. Accesado en Junio 2005.
 47. CC. Combination contraceptives: Effects on weight (review). *The Cochrane Collaboration* published in the Cochrane Library 2006, issue 1. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>. Accesado en 12 Abril 2006.
 48. Foidart J, Sulak P, Schellschmidt I, Zimmermann D. The use of an oral contraceptive containing ethynilestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006; 73:34-40.
 49. Skegg H. Oral contraception and health. *BMJ* 1999; 318(7176):69-70.
 50. Sulak P, Haney H. Contraception in women over 35. *Am J Obst Gyn* 1993; 168:2-8.

Anticoncepción hormonal en situaciones clínicas especiales

Iván Altamirano Barcia, Carolina Mora Alarcón, Iván Altamirano Baquerizo

INTRODUCCIÓN

A lrededor del mundo, el 63.6% de las mujeres entre los 15 y 49 años que llevan una vida sexualmente activa ha utilizado algún método anticonceptivo. Los deseos de la paciente deben ser la principal consideración al momento de elegir un método anticonceptivo, además del tiempo por el cual será administrado.¹ Está claro que no todos los métodos son recomendados en todas las mujeres, ya que existen condiciones clínicas y comorbilidades que contraindican su uso de forma libre, por lo que se debe individualizar cada caso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996 estableció los Criterios de elegibilidad médica para el uso de los anticonceptivos (WHO-MEC) con la finalidad de ayudar a los médicos en la toma de decisiones adecuadas. Es importante conocer detalladamente la historia clínica de cada paciente y en caso de existir comorbilidades valorar su estado actual.¹⁻³ Debemos preguntarnos, antes de prescribirlos, si es el tipo de anticonceptivo que debemos elegir, pues muchos de los riesgos de los anticonceptivos hormonales se manifiestan en los preparados combinados que contienen estrógenos y progestinas. La monoterapia con progestinas se considera una buena opción cuando la terapia combinada con estrógenos está contraindicada. En caso de que los factores de riesgo contraindiquen la monoterapia hormonal con progestinas, la indicación siguiente son los dispositivos in-

trauterinos como el sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) o las espirales de cobre.^{4,5} Cuando la decisión está basada en los productos combinados, se debe conocer el tipo de estrógeno a emplear, cuyas dosis deben ser las más bajas posibles. El etinilestradiol (EE) en dosis de 15 a 50 mcg (la dosis más común está entre 20 y 30 mcg) es el estrógeno más utilizado en estas combinaciones, aunque también está disponible el valerato de estradiol (VE₂). En un segundo paso, la elección del tipo de progestina dependerá de su potencial trombogénico, efectos antiandrogénicos y antiminerocorticoides, aplicando la categorización de acuerdo con la evaluación clínica según las recomendaciones de la OMS sobre la anticoncepción de 2015 (tabla 1, figura 1).^{3,4,6}

Tabla 1. Categorización de acuerdo con la evaluación clínica según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la anticoncepción (WHO-MEC, 2015).

Clasificación según las recomendaciones de la OMS (WHO-MEC)	
Categoría	Evaluación
1	No restricciones en su uso.
2	El beneficio supera el riesgo.
3	El riesgo supera el beneficio (necesita un monitoreo meticuloso). El método puede usarse si la paciente lo desea, se explican los riesgos y estos se aceptan y si no hay otra alternativa.
4	El método no debe usarse, pues está contraindicado porque el riesgo para la salud es demasiado alto.

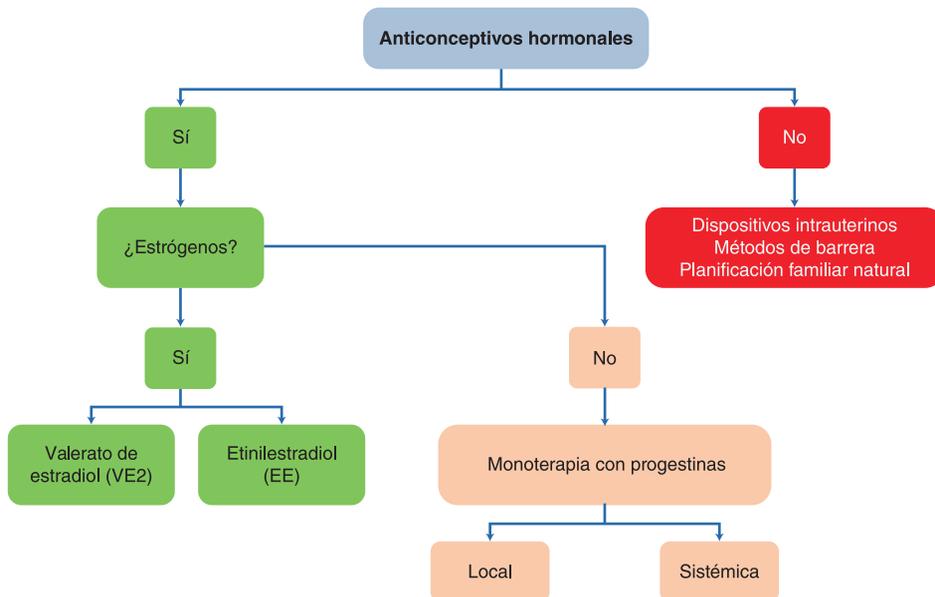


Figura 1. Algoritmo para elegir un método anticonceptivo.

Los anticonceptivos combinados orales (ACO) tienen altos efectos tromboembólicos, más aún si a esto se suman la edad de más de 35 años, el hábito del tabaco (>15 cigarrillos al día), obesidad, hipertensión, diabetes, trombofilias hereditarias, riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), etc. Por lo tanto, las mujeres con múltiples factores de riesgo tienen contraindicado el uso de ACO (WHO-MEC 3/4).¹

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Se conoce que los ACO tienen asociación rara con el TEV, que puede manifestarse con complicaciones graves. También están contraindicados en las enfermedades cardíacas valvulares, enfermedad isquémica cardíaca y cuando existen antecedentes de eventos cerebrovasculares. Los riesgos aumentan aún más con la edad de la paciente, abuso de nicotina, diabetes, hipertensión, obesidad, trombofilias y traumatismos con larga inmovilización; se debe mencionar

además que este riesgo se eleva también en el embarazo y el puerperio. Durante el primer año el riesgo es mayor que a los cinco años de uso de anticonceptivos, comparándolo con las mujeres que no los consumen.⁴ Entre otros factores de riesgo menos comunes, pero no menos importantes, se encuentran la alteración o mutación en el factor V de Leiden.^{1,2,7} Los preparados combinados con estrógenos y progestinas y su efecto tromboembólico no difieren en la vía de administración. Su incidencia con el uso de las combinaciones orales es de 5-12 por cada 10.000 mujeres por año de aplicación, el anillo vaginal 7.8 y el parche 9.7; las mujeres embarazadas tienen un riesgo de 29 por cada 10.000 mujeres al año.^{4,8} La causa de estas complicaciones se atribuye a los estrógenos; mientras más alta la dosis, más riesgo existe de tromboembolismo. Estos estrógenos producen en la paciente un efecto procoagulante, ya que aumentan la liberación de trombina, potencian los factores de coagulación y reducen los in-

Tabla 2. Recomendaciones de la OMS, 2015. Uso de anticonceptivos, tromboembolismo venoso y factores de riesgo.

Condición	ACO	P	AV	AOPS	DIU Cu	SIU-LNG
Antecedente de TEV	4	4	4	2	1	2
TEV agudo	4	4	4	3	1	3
TEV con anticoagulación	4	4	4	2	1	2
Antecedente familiar de TEV (1er grado)	2	2	2	1	1	1

ACO = anticonceptivo combinado oral, P = parches, AV = anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, DIU Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel, TEV = tromboembolismo venoso.

hibidores naturales de la coagulación. Las progestinas también influyen en el riesgo de TEV, pues se unen a los receptores de estrógenos, sobre todo los preparados que contengan desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP); por el contrario, los anticonceptivos con levonorgestrel (LNG), noretisterona (NET) y norgestimato (NGM) se asocian a un menor riesgo. Si una mujer llega a desarrollar un evento trombótico, debe suspender el anticonceptivo de forma inmediata; estudios recientes hablan de una asociación menor de tromboembolismo recurrente al usar simultáneamente con anticoagulantes.^{2,4,7,8} Los estrógenos están relacionados con alteración hepática, modificación de factores hemostáticos, estado procoagulante y desequilibrio fibrinolítico; como resultado de esto, trombosis venosa. Las progestinas inyectables como el acetato de medroxi-progesterona de depósito (AMPD) pueden empeorar las condiciones cardiovasculares preexistentes por alteración en los lípidos y en el perfil glucémico, al igual que el enantato de noretisterona (ENET) (WHO-MEC 3); las recomendaciones de la OMS sugieren usar una progestina oral sola como LNG o etonogestrel (ENG) o el SIU-LNG. Los riesgos deben ser evaluados meticulosamente antes de prescribir un anticoncep-

tivo, al igual que el seguimiento posterior (tabla 2).^{1,7,8} Las mujeres con trombosis venosa conocida y que desean usar anticonceptivos hormonales pueden hacerlo siempre que sea de la siguiente forma: a) trombofilias sin antecedentes personales de TEV, pueden usar progestinas solas, AMPD, implantes subdérmicos, SIU-LNG; b) trombofilias y TEV o embolia pulmonar actual, pueden usar cualquier método que contenga progestinas solas, siempre que la paciente se encuentre anticoagulada; c) síndrome antifosfolipídico, con riesgo bajo y sin TEV previo, cualquier método con progestinas solas.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial en una mujer constituye una contraindicación relativa o absoluta para el uso de ACO con estrógenos y progestinas. Estos pueden causar una elevación de la presión arterial en un 4-5% en las mujeres normotensas y 9-16% en las hipertensas. Las recomendaciones de la OMS ubican esta patología en el grupo 3, incluso en las pacientes con buen control médico. La hipertensión arterial mal controlada, con valores mayores a 160/100 mmHg, se ubica en la categoría 4 de la OMS (tabla 3).⁸ En el caso de uso de ACO, la dosis de estrógenos

Tabla 3. Anticoncepción en mujeres hipertensas y con antecedentes de hipertensión gestacional, según la OMS.

Condición	ACO	ACI	P/AV	AOPS	AMPD / NET	ISP	DIU-Cu	SIU-LNG
HTA embarazo	2	2	2	1	1	1	1	1
HTA crónica	4	4	2	3	3	2	1	2

HTA = hipertensión arterial, ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), ACI = anticonceptivos combinados inyectables, P/AV = parches y anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito, NET = noretisterona, ISP = implante subdérmico con progestina, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

debe ser la más baja posible (por ejemplo, EE 20 mcg); los preparados con progestinas no están contraindicados, pues DRSP y GSD cuentan con efecto antimineralocorticoide, asociados a dosis bajas de estrógenos.^{1,8,9} El seguimiento en este tipo de pacientes debe ser estricto y más frecuente de lo habitual, ya que algunas veces no solo se tiene hipertensión como factor de riesgo, sino que se asocia a obesidad y diabetes. Se recomienda el control clínico tres meses después de iniciado el ACO y las citas subsiguientes cada seis meses.⁴

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Desde hace mucho tiempo atrás la diabetes mellitus ha sido considerada una contraindicación absoluta para el uso de anticonceptivos hormonales, por las alteraciones endócrinas que producen y el aumento del riesgo cardiovascular. Actualmente este concepto no se aplica de forma generalizada, ya que la evolución de los anticonceptivos ha permitido que podamos individualizar cada caso y ofrecer el mejor tratamiento con el menor riesgo posible.^{8,10,11} Las disfunciones endocrino-metabólicas de las pacientes con insulinoresistencia traen como consecuencia trastornos menstruales, hiperandrogenismo, esterilidad y aumento

en la tasa de abortos espontáneos. Como ya se sabe, las mujeres con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos tienen mayor riesgo de hipertensión, dislipidemias y síndrome metabólico, y más riesgo de enfermedad coronaria y eventos tromboembólicos. Por lo tanto, el método anticonceptivo para estas pacientes debe ser seleccionado estrictamente sobre la base de todas sus comorbilidades. La diabetes y el hábito de fumar juntos contraindican totalmente el uso de ACO.^{4,10,12} La mejor opción para estas mujeres seguirán siendo los métodos de barrera, siempre que se los use de forma correcta, al igual que los métodos irreversibles. En las pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales con diabetes de larga duración, nefropatía, retinopatía, hipertensión no controlada, se debe preferir un método que contenga progestina sola, en cuyo caso se debe recordar que la progestina sola se asocia con sangrado menstrual irregular, lo que podría llevar a discontinuar el método anticonceptivo y por tanto a sobrevenir un embarazo no planificado.^{4,8,10} Se prefiere el uso de las progestinas de tercera generación, como DSG y GSD, ya que tienen menor actividad androgénica. AMPD aumenta las concentraciones de glucosa e insulina al tercer mes de tratamiento y al suspen-

Tabla 4. Métodos anticonceptivos y su relación con la alteración en los hidratos de carbono, según la OMS.

Condición	ACO	ACI	P/AV	AOPS	AMPD / NET	ISP	DIU-Cu	SIU-LNG
Diabetes gestacional	1	1	1	1	1	2	1	1
Diabetes no dependiente de insulina	2	2	2	2	2	2	1	2
Diabetes dependiente de insulina	2	2	2	2	2	2	1	2
Retinopatía, nefropatía, neuropatía	3-4	3-4	3-4	2	3	2	1	2
Enfermedad vascular o diabetes con más de 20 años de evolución	3-4	3-4	3-4	2	2	2	1	2

ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), ACI = anticonceptivos combinados inyectables, P/AV = parches y anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito, NET = noretisterona, ISP = implante subdérmico con progestina, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

der el tratamiento los niveles de insulina retornan a la normalidad. DRSP revertirá su efecto al año de discontinuado. El uso de DIU-Cu, SIU-LNG y los implantes subdérmicos es seguro en cualquier tipo de diabetes (tabla 4).^{8,10,12,13}

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Cuando existe una cirugía ortopédica o cirugía mayor programada, sobre todo en aquellas con largo período de inmovilización, la OMS recomienda suspender los anticonceptivos hormonales al menos cuatro a seis meses antes de la intervención quirúrgica; por lo que a estos procedimientos quirúrgicos los ubica en la categoría 4, es decir están contraindicados. Por lo general, en las cirugías mayores sin inmovilización prolongada, los ACO se asignan al grupo 2 (WHO-MEC) y, en las cirugías ginecológicas menores sin inmovilización, transvaginales y endoscópicas, se encasillan en la categoría 1. La indicación para reiniciarlos

es hasta dos semanas después de iniciada la movilización completa, existiendo igualmente un pequeño riesgo de TEV (tabla 5).^{1,4,7}

OBESIDAD

La obesidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La OMS la define como un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² y la considera un factor de riesgo importante para la salud por ser un trastorno heterogéneo, poligénico y multifactorial, asociado a múltiples comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, metabólica y oncológica. Las mujeres obesas sin comorbilidades asociadas se ubican en la categoría 2 (WHO-MEC). El aumento de peso asociado a los anticonceptivos es atribuido a la combinación de estrógeno/progestina y se produce por retención hídrica, aumento de la masa muscular o mayor retención grasa, así como por incremento del apetito, sobre todo con progestinas con acción

Tabla 5. Recomendaciones de la OMS, 2015. Uso de anticonceptivos, tromboembolismo venoso e inmovilización.

Condición	ACO	P	AV	AOPS	DIU-Cu	SIU-LNG
Cirugía mayor						
Inmovilización prolongada	4	4	4	2	1	2
No inmovilización prolongada	2	2	2	1	1	1
Cirugía menor						
No inmovilización	1	1	1	1	1	1

ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), P = parches, AV = anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

androgénica.^{4,8,9} Las mujeres con obesidad tienen diez veces más riesgo de padecer un evento tromboembólico cuando están consumiendo ACO, comparadas con mujeres de peso normal que no los usan. Mientras más obesa la paciente, mayor es su riesgo, que puede llegar a ser veinte y cuatro veces más alto. El sobrepeso puede incrementar la tasa de falla de los anticonceptivos, por lo que se recomienda en su lugar métodos de barrera o DIU-Cu (tabla 6). Esto se debe a que los ACO en la mujer obesa producen incremento del aclaramiento en el metabolismo hepático e inducción de las enzimas hepáticas; además, el aumento del volumen del tejido graso incrementa el secuestro de los anticonceptivos en el adipocito por su lipofilia, disminuyendo así los niveles hormonales.^{4,8} Los parches de EE con norelgestromin (NEGM) en mujeres con peso > 90 kg determinan más riesgo de embarazo que en mujeres de menos peso. Los implantes subdérmicos con progestinas circulan en menor cantidad en la mujer obesa. Los ACO aumentan la circunferencia de la cintura provocando intolerancia a la glucosa e incremento de los triglicéridos. Los anticonceptivos de emergencia, como la píldora del día después con LNG, pueden ser utilizados sin riesgo (categoría 1, WHO-

MEC), aunque se recomienda duplicar la dosis en mujeres con IMC > 25 kg/m². El acetato de ulipristal no se recomienda en menores de 18 años, nefropatía aguda ni lactancia; es menos eficaz en casos con IMC > 30 kg/m². Todos los métodos de barrera están incluidos en la categoría 1 de la OMS.^{4,8,9,14}

MUJER FUMADORA

La mujer fumadora que desea usar ACO elevará su riesgo de TEV, siendo el riesgo relativo 3:1 en las que fuman de 1 a 10 cigarrillos al día y 9:1 en las que fuman más de 20 cigarrillos. Mientras mayor sea el tiempo de tabaquismo y mayor la cantidad de consumo de cigarrillos al día, mayor será el riesgo de TEV e infarto agudo de miocardio (IAM). Si a esto se agrega la edad mayor a 35 años, junto con ACO, la OMS la encasilla en el grupo 3; es decir, a estas pacientes no se les puede administrar preparados con hormonas combinadas. Por otro lado, las mujeres de más de 35 años y que fuman 15 cigarrillos al día se asignan al grupo 4 de la OMS.^{2,4,5,8} Para este grupo de pacientes se recomienda el uso de DIU-Cu o SIU-LNG. Los ACO están contraindicados porque el EE es afectado por el sistema

Tabla 6. Anticonceptivos y su relación con la obesidad, según la OMS.

IMC	ACO	AOPS	AMPD / NET	ISP	DIU-Cu	SIU-LNG
> 30 kg/m ²	2	1	1	1	1	1
> 35 kg/m ²	1	1	1	1	1	1

IMC = índice de masa corporal, ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito, NET = noretisterona, ISP = implante subdérmico con progestina, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

del citocromo P450, pues se produce un aceleramiento del metabolismo hepático de la droga, lo que se asocia a hemorragias frecuentes. Además, el metabolismo de la nicotina se incrementa, reforzando así su dependencia (tabla 7).^{1,8}

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia ginecológica más común en las mujeres en etapa fértil. La orientación en la elección del método anticonceptivo es vital en ellas. Los métodos anticonceptivos deben apuntar hacia los no hormonales reversibles. Estudios actuales manifiestan que los anticonceptivos hormonales afectan la supervivencia de la paciente, sobre todo si el cáncer de mama es estrógeno dependiente. El riesgo relativo de contraer cáncer de mama es menor.^{5,8,15} Las pacientes con más de cinco años de remisión del cáncer de mama pueden utilizar DIU-Cu o métodos de barrera. La OMS no recomienda el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.^{9,15}

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)

tiene como síntomas y signos comunes la irregularidad menstrual, hirsutismo e infertilidad. Además, el 50% de los casos se asocia a obesidad e insulinoresistencia, dislipidemias, síndrome metabólico y diabetes. Para las pacientes con irregularidades menstruales, con o sin hirsutismo y que no desean embarazo, los ACO son de primera elección. Estos actúan a través de su efecto antigonadotrópico, con lo que suprimen la síntesis de andrógenos ováricos; además, los estrógenos aumentan la síntesis hepática de proteína ligadora de hormonas sexuales, con lo que disminuyen las concentraciones de andrógenos libres, por lo que son útiles para tratar el hirsutismo leve a moderado (con dosis de EE de 20-35 mcg); por último, la combinación de estrógeno y progestina protege el endometrio cuando se los utiliza en forma cíclica.^{3,6,8} En cuanto a los beneficios y riesgos en la aplicación de estas combinaciones, las comorbilidades asociadas a esta enfermedad, como son las enfermedades metabólicas, diabetes, hipertensión, obesidad severa, factores de riesgo cardiovascular, hipertrigliceridemia, etc., aumentan el riesgo, que supera el beneficio, por lo que se recomienda el uso de otras opciones anticonceptivas como el dispositivo intrauterino y los anticonceptivos orales con progestinas solas. En las usuarias con SOPQ, el uso prolongado de anticoncepti-

Tabla 7. *Uso de anticonceptivos en mujeres fumadoras por cantidad de cigarrillos al día y edad, según las recomendaciones de la OMS.*

Factor de riesgo	ACO	P/AV	AOPS	AMPD	ISP	DIU-Cu	SIU-LNG
< 35 años	2	2	1	1	1	1	1
> 35 años							
< 15 cigarrillos/día	3	3	1	1	1	1	1
> 15 cigarrillos /día	4	4	1	1	1	1	1

ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), P/A = parches y anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito, ISP = implante subdérmico con progestina, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

vos ofrece beneficios que podrían superar los riesgos; sin embargo, no se debe dejar de lado los efectos metabólicos y eventos tromboembólicos.^{3,8,9,13,15} Es recomendable modificar los hábitos y el estilo de vida en las mujeres con SOPQ, de esta manera se reduce también el riesgo cardiovascular y metabólico. La metformina junto con dieta sana, actividad física y el uso correcto del anticonceptivo, puede ser una opción terapéutica adecuada en estas pacientes, con lo que se logra mejorar los niveles de glucemia, no aumentar los triglicéridos, reducir la insulinoresistencia, lo que contribuye a mejorar los efectos androgénicos y el patrón menstrual. Todos los anticonceptivos combinados ofrecen supresión androgénica, regularizan los ciclos menstruales y protegen el endometrio, siempre y cuando se lo aplique de forma cíclica.^{3,8,15}

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico comprende un grupo de factores de riesgo que se relacionan con alteraciones en la presión arterial, insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad cardiovascular; asociado además a apnea del sueño, litiasis vesicular, hiperuricemia, hígado graso y SOPQ. El metabolismo de los lípidos se ve

afectado por el balance entre las dosis de estrógeno y progestina (tabla 8);⁸ es decir, los anticonceptivos combinados y el efecto que estos tengan sobre los lípidos depende más de la concentración de estrógeno y de la capacidad androgénica y antiestrogénica de la progestina (tabla 9). Por ejemplo, dosis bajas de DSG, NGM y GSD se caracterizan por bajos niveles de androgenización.^{1,4,8,14} LNG es la progestina que menos altera el patrón lipídico. La acción androgénica de las progestinas se ve reflejada en el aumento del transportador de LDL colesterol. Se contraindica totalmente el uso de ACO en las pacientes con enfermedad vascular conocida, tabaquismo y triglicéridos muy altos (tabla 10).^{4,14}

MUJER CON VIH

La mayoría de las mujeres que viven con

Tabla 8. *Efectos hormonales de los estrógenos y las progestinas sobre los lípidos.*

Lípidos	Estrógenos	Progestinas
HDL	↑	↓
LDL	↓	↑
Colesterol	↑	↓
Triglicéridos	↑	↓

Tabla 9. Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo lipídico.

EE/DNG	17 β -estradiol/NMG	DRSP
↑ Triglicéridos	No alteraciones en lípidos, glucemia, insulina, hormonas tiroideas, glucocorticoides	↑ HDL
↓ HDL	Menor riesgo de tromboembolismo	↑ HDL/LDL
↑↑↑ Apolipoproteína	↑ Acné	
Colesterol total sin cambios	↑ Peso	
↓ LDL		

VIH/SIDA se encuentra en edad reproductiva. En la actualidad la calidad y expectativa de vida en estas pacientes es mayor, por lo que la planificación familiar, junto con la terapia antirretroviral, se ha convertido en un tema de vital importancia.^{8,16} El uso de preservativo en las parejas serodiscordantes es fundamental a la hora de reducir la transmisión del VIH. La OMS recomienda no restringir el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer; se sugiere el uso de progestinas, que no están asociadas a una progresión de la enfermedad, junto con preservativo. Algunos antirretrovirales interfieren con los anticonceptivos hormonales, por lo que pueden reducir la concentración de estos y disminuir su eficacia. Según algunos estudios, AMPD se asocia a un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis. Las mujeres con VIH tienen más riesgo de enfermedad coronaria, ya que una gran par-

te de ellas tiene el hábito del tabaco, lo que determina un mayor riesgo de IAM.^{8,17,18}

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

Migraña

En las pacientes con diagnóstico de migraña que presentan o no aura está contraindicado el uso de ACO (grupo 4 en las recomendaciones de la OMS), ya que producen un riesgo de hasta seis veces superior para padecer un evento cerebrovascular en comparación con las mujeres que no los consumen. Cuando la migraña es persistente con aura, los preparados con progestinas solas también están contraindicados de manera relativa (grupo 3), incluyendo los dispositivos intrauterinos de LNG. Por el contrario, en las pacientes menores de 35 años con cefalea premenstrual, los ACO o las progestinas solas podrían disminuir su

Tabla 10. Uso de anticonceptivos en mujeres con dislipidemias, según las recomendaciones de la OMS.

ACO	ACI	P/AV	AOPS	AMPD/NET	ISP	DIU-Cu	SIU-LNG
2-3	2-3	2-3	2	2	2	1	2

ACO = anticonceptivos combinados orales (con dosis bajas de EE < 35 mcg), ACI = anticonceptivos combinados inyectables, P/AV = parches y anillos vaginales, AOPS = anticonceptivo oral con progestina sola, AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito, NET = noretisterona, ISP = implante subdérmico con progestina, DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre, SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel.

intensidad con su uso a largo plazo (grupo 2-3, WHO-MEC).^{1,4,5}

Epilepsia

Existen interacciones farmacológicas no deseadas entre los anticonceptivos y los antiepilépticos, puede afectarse su metabolismo hepático con alteraciones en la inducción enzimática, contrarrestando de esta forma el efecto anticonceptivo. Por ejemplo, la lamotrigina estimula el metabolismo del EE. Algunos estudios mencionan una disminución de la frecuencia de convulsiones, sobre todo las que ocurren en la etapa premenstrual, con el uso de ACO, cuando son utilizados por un tiempo prolongado.^{4,11}

CONCLUSIONES

En la actualidad, el uso de los métodos anticonceptivos ha dejado de ser un mito o tabú frente a las diferentes comorbilidades que afectan a la mujer, para convertirse en una prioridad y un derecho dentro de la salud sexual y reproductiva. Su prescripción debe basarse en los deseos personales de las pacientes, siempre con una historia clínica exhaustiva, controles estrictos y evaluaciones en cuanto a aparición de efectos adversos, con el propósito de determinar en qué momento se debe hacer un cambio de anticonceptivo, con la finalidad de garantizar una anticoncepción segura y un riesgo considerablemente bajo para el goce pleno de su salud femenina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2019; 48:297-307.
2. Dragoman M, Curtis K. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: A systematic review of critical safety outcomes. *Contraception* 2016, 94(3):280-287.
3. Amiri M. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017; 73:22-35.
4. Romer T. Medical eligibility for contraception in women at increased risk. *Medicine* 2019; 116(45):764-774.
5. Organización Mundial de la Salud. *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos (MEC)*. OMS, 2015.
6. Guideline FO. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Guideline, 2017. <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years.pdf>.
7. O'Brien S. Hormonal contraception and risk of thromboembolism in women with diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:233-238.
8. Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). Lima S, Manzur A (eds). *Guías ALEG Anticoncepción*, 2018.
9. WHO. *Select practice recommendations for contraceptive use*. WHO, 2016. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/SPR-3/en/.
10. Pérez A. Diabetes y anticoncepción hormonal. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, 2016. <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/han-dle/915/3702/Diabetes%20y%20anticoncepcion%20hormonal..pdf?sequence=1>.
11. Mauri J. Guía oficial de la Sociedad Espa-

- ñola de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano. *Neurología* 2015; 30(8):510-517.
12. Robinson A. Contraception for women with diabetes: Challenges and solutions. *Open Access Journal of Contraception* 2016; 7:11-18.
 13. Bahamondes L, Bahamondes M. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Human Reproduction Update* 2015; 21(5):640-651.
 14. Spritzer P. Polycystic ovary syndrome: Re-viewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia y Metabologia* 2014; 58(2):182-187.
 15. Inversen L. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 216(6):580-589.
 16. Ralph L. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: A meta-analysis of observational studies. *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15(2):181-189.
 17. Sharma M. Contraceptive options for HIV-positive women. *HIV Medicine* 2015; 16(6):329-336.
 18. Workowski K, Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015; 5(64):1-137.

Anticoncepción hormonal en la perimenopausia

25

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Paola Barragán Ramírez, Adolfo L. Martire, Jorge T. Charalambopoulos

INTRODUCCIÓN

El periodo de la perimenopausia se caracteriza por importantes cambios biológicos, psicológicos y sociales que hacen que la posibilidad de utilizar anticoncepción en esta etapa constituya un verdadero desafío para los proveedores de salud, en la medida en que existe un alto nivel de incertidumbre sobre su real necesidad, así como sobre sus beneficios y riesgos, al tiempo de constituir su uso una oportunidad para contribuir a corregir en alguna medida aquellos cambios y ofrecer una mejor calidad de vida, que optimice las condiciones de salud general y reproductiva de la mujer.¹ Desde el punto de vista reproductivo, los cambios experimentados por la mujer perimenopáusica incluyen baja fertilidad, aunque puede haber una tasa relativamente alta de embarazos no esperados;² tasas altas de aborto espontáneo, anomalías cromosómicas, embarazos ectópicos, preeclampsia y hemorragia posparto;^{3,4} a los que se añaden otros cambios como sangrado menstrual abundante y síntomas climatéricos,⁵ riesgos incrementados de enfermedad cardiovascular,⁶ cáncer de mama, endometrial y ovárico,² y osteoporosis;⁷ además de cambios psicosociales como riesgos de enfermedades mentales y disfunción sexual.⁸ Estos cambios determinan varios desafíos que deberán ser enfrentados por la consejería en anticoncepción dedicada a la mujer perimenopáusica y que, de an-

temano, no serán cubiertos por un solo método anticonceptivo, lo que hace necesario acompañar a la anticoncepción con otros recursos terapéuticos y de soporte. Así, será importante tomar en cuenta la necesidad de proteger de forma efectiva frente a embarazos no esperados; evaluar el incremento de riesgos relacionados con la edad, en las áreas cardiovascular, metabólica y oncológica; buscar e identificar beneficios adicionales para la salud, como la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y el tratamiento de síntomas y trastornos relacionados con la deficiencia estrogénica; y establecer estrategias para la conservación de la calidad de vida y el bienestar físico, mental y sexual.⁹

De cualquier forma, es importante tomar una conducta anticonceptiva activa durante la perimenopausia, pues aproximadamente el 80% de las mujeres entre 40 y 44 años está aún en riesgo de embarazarse espontáneamente, además de que la gestación en esta etapa implica mayores riesgos, como se ha anotado antes, tanto para ellas como para los recién nacidos.¹⁰ Por otro lado, la postergación de la maternidad por razones personales, educativas y laborales es más frecuente actualmente, lo que hace que más mujeres necesiten un método anticonceptivo reversible que les permita prorrogar el embarazo hasta el momento en que decidan llevar adelante uno, cada vez más tardíamente que en otras épocas.¹¹ Un embarazo no planificado en esta etapa de la vida

muy probablemente se puede convertir en uno no deseado y, en muchos casos, puede finalizar en un aborto voluntario, con los riesgos que esto implica para la salud de la mujer, particularmente en países no desarrollados. Con todas estas consideraciones, será conveniente actuar sobre la base de los criterios médicos de elegibilidad para la mujer perimenopáusica, en función de seleccionar los métodos anticonceptivos más adecuados para esta y que se ajusten a su realidad, tomando en cuenta siempre su eficacia y efectividad, efectos secundarios, beneficios no anticonceptivos y riesgos para la salud.

MENOPAUSIA Y PERIMENOPAUSIA

La menopausia es un evento fisiológico normal, se define como el último período menstrual (UPM) y refleja la pérdida de la función folicular ovárica y la ovulación. La transición a la menopausia o perimenopausia es el período en que ocurren cambios endocrinos y menstruales que comienzan con variaciones en la duración de los ciclos menstruales y terminan con el UPM; sin embargo, también se refiere al tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas relacionados con la menopausia hasta un año después del UPM.¹² Los síntomas relacionados con la menopausia incluyen una amplia variedad de afecciones ginecológicas, como son las irregularidades menstruales y sequedad vaginal, y no ginecológicas, como sofocos, sudores nocturnos, disminución de la libido, cambios de humor, cefaleas y síntomas vesicales.¹³⁻¹⁶ La menopausia tiene lugar entre los 45 y 55 años, con una edad media de 51 años en Estados Unidos (EE. UU.).¹⁷ La transición a la menopausia varía en cada mujer y constituye

un buen momento para abordar sus necesidades de salud reproductiva. Aunque puede existir una disminución de la libido, aún no se ha producido el cese de la capacidad reproductiva, por lo que, si las mujeres a esta edad siguen siendo sexualmente activas, requerirán de anticoncepción si optan por no concebir. Las tasas de fecundidad disminuyen de forma importante durante la quinta década de la vida.^{18,19} No obstante, la tasa de embarazos no planeados de estas mujeres es similar a las tasas de embarazos no planeados observadas en otros grupos de edad, que se reportan en aproximadamente el 40%.²⁰ En consecuencia, las mujeres de cualquier edad sexualmente activas y no menopáusicas están en riesgo de embarazo; por lo que el asesoramiento médico y el uso de anticonceptivos son aspectos importantes en mujeres perimenopáusicas, si son sexualmente activas y no desean concebir.

El sistema de estadificación para el proceso de envejecimiento reproductivo femenino,²¹ basado en el UPM o la menopausia, permite ubicar a la premenopausia dentro de dicho proceso. Se han definido siete estadios, cinco que preceden a la menopausia y dos que son posteriores a ella. Este sistema de estadificación fue desarrollado para mujeres sanas que evolucionan en forma espontánea y natural hacia la menopausia. La mayoría de las mujeres presentará una evolución lineal, pasando de un estadio al sucesivo, pero existen casos de mujeres que saltan alguno de los estadios o que evolucionan hacia atrás en algún momento. Los componentes considerados por este sistema de estadificación son: ciclos menstruales, factores bioquímicos y endocrinos, fertilidad, signos y síntomas en otros órganos y anatomía ovárica y uterina (figura 1). El factor más importante para este sistema de estadificación es el UPM. Previo a la últi-

ma menstruación existen cinco estadios, los cuales tienen una edad de ocurrencia y duración variable, y dos posteriores a la última menstruación. Los estadios -5 a -3 abarcan el intervalo reproductivo; los estadios -2 y -1, la transición menopáusica; y los estadios +1 y +2, la posmenopausia. Es oportuno mencionar que existe una marcada confusión, y también duplicación, en la nomenclatura correspondiente al proceso de envejecimiento reproductivo femenino. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha intentado aclarar estos tópicos en múltiples ocasiones, la más reciente durante el año 1996.²² La Sociedad Internacional de Menopausia hizo un intento de definición de la terminología en el año 1999,²³ pero ambos puntos de comienzo no están claramente definidos y emplean términos tales como premenopausia, perimenopausia, transición menopáusica y climaterio con cierta superposición.

La recomendación de STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) puede verse en la figura 1. Luego del estadio -5 y durante muchos años ocurren ciclos regulares, de entre 21 a 35 días de duración, periodo que corresponde a los estadios -4 y -3. Entre los estadios -5 y -3 el límite no está claramente definido a causa de una disminución gradual y progresiva de la fertilidad, que no puede ser cuantificada, pues se trata de una fertilidad relativa. Durante el estadio -2 o de transición a la menopausia temprana, la duración de los ciclos sigue siendo regular, aunque difiere en más de 7 días respecto de lo normal. Por ejemplo, los ciclos comienzan a ser de 24 días, en lugar de 31 días. El estadio siguiente, transición a la menopausia tardía, se caracteriza por ciclos de 60 días de duración, porque se producen saltos de dos o más menstruaciones. La duración y magnitud de las menstruaciones son va-

riables durante la transición menopáusica, por ello no han sido consideradas en este sistema de estadificación. Como se puede apreciar, el periodo de transición a la menopausia comprende los estadios -2 (fase temprana) y -1 (fase tardía), definida por cambios endocrinos y menstruales inequívocos. Es útil realizar una ecografía en forma basal y periódica, cada 2 a 3 años, para documentar si el patrón de sangrado uterino se debe a los cambios hormonales y no a otras causas patológicas uterinas, como miomas o adenomiosis. La menopausia, como la etapa que se determina luego de 12 meses de amenorrea posteriores al UPM, refleja la disminución completa y natural de la secreción hormonal ovárica. Por su parte, la transición a la menopausia corresponde a los estadios -2 (temprano) y -1 (tardío), que son definidos por cambios endocrinológicos y en el patrón de sangrado, que comienza con modificaciones en la longitud de los ciclos menstruales en mujeres con aumentos monofásicos de la FSH y culmina con la última menstruación, la que solo puede ser identificada luego de 12 meses de amenorrea. La perimenopausia, que literalmente significa “sobre o alrededor de la menopausia”, comienza con el estadio -2 y termina 12 meses luego de la última menstruación. Debido a que naturalmente la fertilidad va disminuyendo en forma progresiva durante la perimenopausia, esta etapa constituye una ventaja natural para las mujeres que no desean un embarazo. La perimenopausia abarca el periodo de transición menopáusica. Finalmente, la posmenopausia está formada por el estadio +1 (posmenopausia temprana), que abarca los primeros 5 años luego de la menopausia, y el estadio +2 (posmenopausia tardía) que corresponde a los años posteriores a esos primeros 5 años. La posmenopausia

Último periodo menstrual								
0								
Estadios	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	
Terminología	Reproductivo			Transición a la Menopausia		Posmenopausia		
	Temprano	Máximo	Tardío	Temprana	Tardía	Temprana	Tardía	
				Perimenopausia				
Duración del estadio	Variable			Variable		a 1 año	b 4 años	Mayor de 5 años
Ciclo Menstrual	Variable a regular	Regular		Duración del ciclo variable (>7 días diferente de lo normal)	Mayor o igual a 2 ciclos saltados e intervalos de amenorrea mayores o iguales a 60 días	Amenorrea 12 meses		
Endócrino	FSH normal		↑ FSH	↑↑ FSH		↑↑ FSH	↑ FSH	

Figura 1. Estadios y nomenclatura del proceso de envejecimiento reproductivo en mujeres normales.

temprana es muy importante debido a que abarca hechos trascendentes como la declinación hormonal ovárica y la pérdida ósea acelerada. A su vez, este estadio puede ser subdividido en dos fases, la fase “a” que abarca los primeros 12 meses y la fase “b” que corresponde a los restantes 4 años. El estadio tardío es de duración variable debido a que culmina con la muerte de la mujer.

CAMBIOS ENDOCRINOS Y FERTILIDAD

La elevación de la hormona estimulante de folículos (FSH) es el primer signo mensurable del envejecimiento reproductivo. En un primer momento, la elevación de la FSH es más evidente durante la fase folicular precoz, por lo que resulta apropiado obtener la muestra sanguínea para su medición entre los días 2 y 5 del ciclo. El incremento

inicial durante el estadio de fase reproductiva tardía (estadio -3) es sutil, y si bien la mayoría de los especialistas toman como valor de corte 10 UI/ml, lo más correcto sería compararlo con los valores normales en mujeres controles jóvenes en estadio de fase reproductiva temprana o -4 y a través de un determinado laboratorio. En este caso, debe considerarse significativo un valor que exceda 2 desviaciones estándar del control. Durante la fase tardía del periodo reproductivo (estadio -3), el nivel de estradiol (E₂) durante la fase folicular precoz puede estar normal o elevado; en caso de estar elevado puede ser responsable de la supresión del nivel de FSH, manteniéndolo en valores normales y, por lo tanto, el nivel de FSH debe ser interpretado en ese contexto y en forma conjunta con el nivel de E₂. Un nivel de E₂ > 80 pg/ml debe ser considerado elevado. Un valor alto de FSH en

un determinado ciclo es significativo y suficiente para colocar a la mujer en el estadio -3 y no necesita ser repetido. Sin embargo, un valor normal de FSH en una mujer entre 40 y 45 años con ciclos regulares puede permanecer elevado en los ciclos precedentes o posteriores durante un 30% del tiempo. Por lo que se recomienda obtener una segunda dosificación de FSH luego de obtenido un primer valor normal. Se sabe que los niveles de FSH se incrementan en forma progresiva durante la transición menopáusica y que la variabilidad es alta por lo que puede resultar dificultoso identificar un nivel de corte para los estadios -3 a +1. Durante la transición menopáusica existen cambios predecibles en otras hormonas, como la caída del nivel de E₂, el incremento gradual y más tardío de la hormona luteinizante (LH) y la disminución de los niveles de progesterona (P) luego de que cesan las ovulaciones. Pero la variabilidad en estos cambios es muy alta, por lo que los hace poco útiles para ser considerados con fines de esta estadificación.

La transición hacia la menopausia comienza alrededor de los 45 años y conforma el estadio previo al UPM o menopausia, que marca el final de la fase reproductiva. En la etapa tardía de la transición hacia la menopausia (estadio -1) el intervalo entre los ciclos menstruales puede incrementarse y presentar periodos de amenorrea de larga duración. En esta etapa el 40% de los ciclos es anovulatorio. Aunque durante la transición a la menopausia los niveles de FSH se incrementan gradualmente, no existe una clara demarcación entre sus estadios temprano (-2) y tardío (-1). Los sofocos o bochornos comienzan a hacerse prominentes en el estadio tardío de la transición menopáusica (-1). La posmenopausia se inicia con el UPM o menopausia y es determina-

da de manera retrospectiva, luego de transcurridos 12 meses de amenorrea. El patrón endocrino cambia rotundamente, caracterizándose por un marcado incremento de la FSH, que alcanza sus valores máximos a los 3 años de la menopausia. El aumento de la FSH es consecuencia de la falta de retroalimentación negativa resultante del nivel bajo de E₂, P e inhibina. Así como el E₂ y la P, también se ve reducida la producción de androstenediona (A) y testosterona (T), hormonas producidas por el ovario. Su producción por parte de la glándula suprarrenal continúa, pero el resultado final es que el nivel de A cae al 50% de los valores de la etapa reproductiva. Como consecuencia de los valores bajos de estrógenos hay menor cantidad de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que incrementa el nivel de T libre; sin embargo, estos valores de T libre se pueden mantener o incrementar después de la menopausia, lo que resulta en efectos androgénicos, como la virilización, bastante frecuente en esta etapa. La relación alterada entre andrógenos y estrógenos es responsable de la modificación en la distribución del pelo, con aumento del vello facial y disminución del vello púbico y axilar y del cabello de la cabeza.

En este entorno endocrino se observan alteraciones inevitables sobre la fertilidad. A partir del pico de fertilidad que ocurre en la mujer durante su segunda y tercera décadas, la fertilidad decrece progresivamente hasta la menopausia (estadios -4 a -1). La pérdida de la fertilidad es el primer signo de envejecimiento reproductivo y precede al aumento de la FSH y a los cambios en la ciclicidad menstrual. Sin embargo, la fertilidad no es tomada en consideración por el sistema de estadificación descrito, debido a que la fertilidad relativa es prácticamente imposible de medir y es codependiente de

la fertilidad de la pareja masculina. La declinación de la capacidad reproductiva de la mujer se inicia entre los 30 y 35 años, seguido de una progresiva declinación a partir de los 35 años, para alcanzar una disminución en la probabilidad de embarazarse de un 50% a los 43 años.²⁴ Después de los 40 años de edad, disminuye rápidamente debido a la pérdida progresiva de la calidad ovocitaria.²⁵ Esto determina que la probabilidad mensual de embarazo a los 30 años sea de un 20%, en comparación con apenas un 9% a los 40 años. En promedio, las mujeres que no emplean anticonceptivos tienen su último embarazo 10 años antes de la menopausia.

ELECCIÓN DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO

Durante la perimenopausia, ningún método anticonceptivo está contraindicado por la edad de la mujer, sino que las necesidades de cada mujer en particular en esta etapa de la vida harán que algunos sean más ventajosos que otros. Tales necesidades están condicionadas por diversos factores como la frecuencia de las relaciones sexuales, el deseo de anticoncepción permanente y definitiva, la necesidad de protección contra infecciones de transmisión sexual (ITS) o el requerimiento de beneficios no anticonceptivos, como la reducción del sangrado menstrual, manejo de la dismenorrea, prevención de la anemia ferropénica, reducción del riesgo de cáncer de ovario, etc. Durante la perimenopausia suele modificarse el énfasis en los cuidados clínicos, y aunque las mujeres aún necesitan anticoncepción efectiva, se debe tener en cuenta la necesidad de tratar la sintomatología que aparece en dicho período y prevenir la osteoporosis; sin obviar la dificultad que plantea el asociar

determinados métodos, como los anticonceptivos hormonales combinados, con el tabaco y la patología cardiovascular.²⁶ No existe un método ideal y esto es aplicable a la mujer perimenopáusica, siendo el mejor el que la potencial usuaria y su pareja escojan después de haber recibido información completa sobre todos y cada uno de los métodos disponibles, conociendo su eficacia, sus potenciales efectos secundarios y sus contraindicaciones, siempre sobre la base del riesgo reproductivo específico de cada mujer. Para elegir el método más adecuado es necesario tener en cuenta la edad, estado de salud, historia menstrual, sexualidad, riesgo de contraer ITS, métodos utilizados anteriormente, estilo de vida, historia obstétrica, aceptabilidad del método y actitud hacia el aborto.²⁷ Es indispensable tener muy en cuenta que la terapia hormonal (TH) menopáusica en dosis habituales o bajas no suprime las gonadotropinas ni prevendrá la ovulación,¹¹ por lo que no es una opción anticonceptiva, en tanto haya aún posibilidades de embarazo. Sin embargo, los cambios fisiológicos de esta etapa son responsables de la disminución de la fertilidad; como consecuencia de ello, la eficacia de los métodos anticonceptivos se incrementa y su índice de falla es muy bajo.²⁸

Se pueden considerar dos grandes grupos de mujeres en esta etapa: en primer lugar, aquellas con alto riesgo cardiovascular, representadas por mujeres con obesidad, hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipidemia o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular a temprana edad o de trombosis venosa idiopática; y, en segundo lugar, las mujeres sanas sin factores de riesgo. Es habitual que las mujeres que solicitan asesoramiento anticonceptivo durante

la perimenopausia elijan un método que se relacione con su experiencia previa y que se ajuste a sus hábitos y estilo de vida. Esta circunstancia ayuda a una ágil elección informada del método; no obstante, en ciertas ocasiones pueden aflorar prejuicios injustificados que deben ser disipados durante la consulta por anticoncepción, que es el escenario ideal para un examen integral de la paciente, que debe incluir citología cervical, colposcopia y mamografía, así como una detección precoz de hipertensión arterial, diabetes y obesidad.

DEFINICIÓN DEL TIEMPO DE USO

En mujeres entre 45 y 49 años, con seis meses de amenorrea, la probabilidad de haber alcanzado la menopausia es de 46%, esta probabilidad asciende a 65% en mujeres entre 50 y 52 años y a 72% en mayores de 52 años.²⁹ Aunque algunas mujeres aún ovulan, incluso en el último ciclo menstrual de sus vidas, es muy infrecuente el embarazo después de los 48 años. Algunos expertos aconsejan suspender la anticoncepción a los 50 años, mientras que otros recomiendan esperar 6 o 12 meses después del UPM.¹² No existe consenso acerca del valor que se le podría atribuir al nivel de FSH o de E₂ en sangre para suspender la anticoncepción. Como el empleo de anticonceptivos hormonales puede enmascarar la menopausia, puede resultar difícil saber cuándo suspender la anticoncepción. En el caso de los anticonceptivos combinados orales (ACO), se los puede interrumpir temporalmente durante varias semanas al llegar a los 50 años³⁰ y hacer una valoración de FSH y E₂ en sangre. Si la mujer permanece en amenorrea con FSH alta y E₂ bajo, indudablemente está cursando la perimenopausia o bien puede estar en pos-

menopausia. En este caso es razonablemente seguro suspender la anticoncepción. En cambio, si la FSH está dentro del rango normal, debe continuarse con los ACO durante por lo menos un año, para después repetir este procedimiento. Otra alternativa es que la mujer suspenda los ACO y utilice un método de barrera por seis meses;⁴ si sus ciclos menstruales retornan, puede reiniciar el uso de ACO y repetir las dosificaciones hormonales un año después. La mayoría de las mujeres entre 40 y 50 años tiene vida sexual activa satisfactoria, sin disminución de la libido (55%). Estas pacientes tienen una frecuencia coital de más de dos veces por semana (64%) y buena respuesta orgásmica (94%); sin embargo, el 95% de estas mujeres tiene ciclos regulares y ovula. En efecto, el 34% de mujeres de esta edad con oligomenorrea, en quienes incluso se ha documentado aumentos de FSH, también ovula. Por ello, es indispensable y de mucho beneficio el uso de anticoncepción eficaz en este grupo de edad.¹¹ Se debe insistir en que la mujer debe continuar su método anticonceptivo hasta un año después del cese definitivo de la menstruación (menopausia), debido a la posibilidad de ovulación. Las valoraciones de FSH y E₂ deben realizarse después de una semana de la suspensión de cualquier terapéutica hormonal, sea anticonceptiva o no, debido a su efecto en la hipófisis, disminuyendo los valores de FSH.

OBJETIVOS DE LA ANTICONCEPCIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA

Evitar un embarazo no deseado

Las mujeres a los 40 años son todavía potencialmente fértiles y con riesgo de embarazos no deseados; un embarazo en esta

edad está asociado con una mayor tasa de abortos espontáneos. En EE. UU. el embarazo no deseado se presenta en un 40.8% de mujeres de 35-39 años de edad, cifra que asciende al 50.7% en mujeres mayores de 40 años, de acuerdo con los datos publicados por S. K. Henschaw en el *Family Planning Report* de 1998.³¹ El aborto alcanza un 35% en mujeres mayores de 40 años y asciende al 40% en mayores de 45 años, que representa el porcentaje más alto, exceptuando al grupo de adolescentes.³² Estas cifras son bastante más altas que las publicadas por los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de EE. UU. Para algunos investigadores, el número real de estos embarazos no es significativo dentro del panorama sanitario, debido a la natural disminución de la fertilidad que experimentan las mujeres a partir de los 35 años. En el contexto de países donde el aborto voluntario es legal, más del 60% de los embarazos son terminados por aborto provocado, cuando ocurren después de los 40 años; esto muestra lo que implica la falta de acceso a la anticoncepción en los países donde el aborto no es legal.

Evitar la morbimortalidad materna y fetal

La morbimortalidad está relacionada con la edad materna, aunque la edad en sí no es un factor de riesgo, pero sí lo son los problemas de salud para dicha edad. Las muertes por el embarazo son las que ocurren por diversas complicaciones inherentes al estado gestacional, durante su curso o dentro del año después del mismo. En países desarrollados, cada día mueren 2 o 3 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo.³³ Este riesgo ha ido disminuyendo durante los últimos 50 años, pero se mantiene estable desde el año 1982. Los

datos registrados correspondientes al año 1996 indican que la mortalidad materna en EE. UU. se mantiene en 7.5 muertes maternas por 100.000 nacidos vivos.³⁴ El riesgo de mortalidad materna se eleva en forma considerable a partir de los 35 años; es de 4.9/100.000 entre los 35 y 39 años, 8.3/100.000 entre los 40 y 44 años y 22.2/100.000 por encima de los 45 años.³⁵ Las causas de muerte varían según los grupos poblacionales, pero, en general, son debidas a hemorragia, sepsis, embolia pulmonar, hipertensión gestacional, complicaciones anestésicas y miocardiopatías. Son factores de riesgo relacionados: hábito de fumar, tipo de control prenatal y educación (escolaridad). Alrededor del 30% de los embarazos presenta complicaciones antes, durante o después del parto. Por su parte, las causas más comunes de morbilidad materna son aborto espontáneo, embarazo ectópico, diabetes, hiperemesis gravídica, hemorragia, infección, abortos espontáneos por condiciones genéticas incompatibles con la vida, cromosomopatías y trastornos congénitos. El riesgo de anomalías genéticas, como las alteraciones del número de cromosomas y las aneuploidias, es mayor a partir de los 37 años. Destacan la trisomía 21 o síndrome de Down, cuya incidencia estimada en relación a la edad materna es de 1/1.923 a los 20 años de edad, 1/885 a los 30 años, 1/365 a los 35 años, 1/109 a los 40 años, 1/32 a los 45 años y 1/5 a los 50 años.³⁶ El aborto provocado clandestino es la principal causa de mortalidad materna en numerosos países de nuestra región, en los que el aborto voluntario no está permitido por las leyes vigentes.

Evitar el agravamiento de patologías preexistentes

Durante la perimenopausia muchas mu-

eres pueden ser más propensas a ciertas condiciones o factores de riesgo como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, etc., que, junto con hábitos como el consumo de alcohol, drogas y tabaco, entre otros, constituyen factores de riesgo para el embarazo y el eventual empleo de algunos métodos anticonceptivos. Es importante establecer que el método seleccionado no determine un riesgo real o potencial para alguna condición clínica particular de cada mujer. La OMS ha clasificado el riesgo potencial de cada método de acuerdo con los antecedentes personales de cada mujer, como las contraindicaciones relativas o absolutas para su uso si la usuaria padece alguna patología cardiovascular.

Brindar beneficios no anticonceptivos

Durante la consulta por anticoncepción, los médicos tienen la oportunidad de actuar sobre varios factores que influyen en la calidad de vida de sus pacientes, como los síntomas por deficiencia estrogénica: sofocos, sudoración nocturna, alteraciones del sueño y la libido, disfunciones sexuales por inadecuada lubricación vaginal, sequedad de la piel, alteraciones del ciclo menstrual, dolor menstrual, disminución de la masa ósea, etc. Los ACO mejoran esta sintomatología y brindan protección contra la patología aneural benigna y el desarrollo de embarazo ectópico.

Brindar protección contra ciertos cánceres

El empleo de anticoncepción hormonal tiene un efecto beneficioso frente al cáncer de ovario, cáncer endometrial y cáncer colo-rectal, todos ellos asociados a edades cercanas o posteriores a la menopausia.

Aliviar la sintomatología propia de la perimenopausia

Algunos anticonceptivos hormonales durante la perimenopausia son muy útiles para atenuar los efectos desfavorables de las fluctuaciones hormonales y proveer diversos beneficios no anticonceptivos, como un buen control del ciclo, disminución del sangrado menstrual, mejoría de los signos y síntomas por el hipoestrogenismo. Por esto, se considera importante ofrecer a las mujeres perimenopáusicas un asesoramiento en anticoncepción amplio, detallado y adecuado a las preferencias y circunstancias particulares de cada mujer, en función de asegurar el éxito del método seleccionado, que debería cumplir con los siguientes requisitos: aceptación plena del método por parte de la usuaria, efectividad comprobada para prevenir el embarazo, accesibilidad para su permanente adquisición y seguridad con mínimos efectos adversos que fomente su empleo continuo y disciplinado.

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS ORALES

En la década de 1970 la publicación del *Royal College of General Practitioners* afirmó que los ACO de dosis alta podían aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares graves,³⁷ por lo que fueron contraindicados en mujeres mayores de 35 años. En 1991 la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. reevaluó la evidencia y encontró que el riesgo quedaba confinado a las usuarias fumadoras y que la edad de las mujeres no fumadoras no se relacionaba con el riesgo cardiovascular. Esta evidencia fue recopilada por la OMS y reafirmada en los estudios de Rosenberg y col.³⁸⁻⁴⁰ Los ACO son una buena opción para las mujeres perimenopáusicas saludables. En las últimas

décadas en EE. UU. se ha observado un incremento significativo de la proporción de usuarias de ACO mayores de 35 años, posiblemente influenciado por la difusión de sus beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos, frente a los mínimos riesgos atribuibles a su empleo, en usuarias correctamente seleccionadas, como son las no fumadoras y sin factores de riesgo cardiovascular. En efecto, en EE. UU. las usuarias de ACO entre 35 y 39 años se incrementaron del 6 al 11% entre los años 1982 y 1995, y aumentaron del 1 al 6% entre las usuarias de 40 a 44 años.⁴¹ En contraste, en Europa, a pesar que las usuarias de ACO que cursan la perimenopausia son cada vez más numerosas, una investigación demostró que de 1.466 mujeres alemanas, el 25% de las comprendidas entre 40 y 44 años usaba ACO, al igual que el 18% entre los 45 y 49 años.⁴² Este porcentaje relativamente bajo de usuarias parecería estar condicionado por la percepción errónea de riesgos serios para la salud asociados a su uso.

Durante las últimas décadas ha habido una significativa disminución de las dosis de estrógenos y progestinas utilizados en los ACO, lo que se ha reflejado en una reducción de los riesgos para la salud de las usuarias, que habían sido previamente atribuidos al uso de ACO de dosis altas. Los nuevos ACO, monofásicos y multifásicos, en condiciones ideales de empleo, tienen una tasa de falla anticonceptiva de aproximadamente 0.1% durante el primer año de uso y de 6.0 al 8.0% anual con el uso común.⁴³ Es recomendable que durante la perimenopausia se prescriban aquellos ACO con la menor dosis hormonal eficaz posible, tanto de estrógeno como de progestina, que simultáneamente sea capaz de brindar la mayor cantidad de beneficios para la usuaria, al tiempo que permita un empleo prolongado hasta alcanzar la menopau-

sia. Una dosis de etinilestradiol (EE) de 5-10 mcg/día en la anticoncepción hormonal oral combinada es equivalente a las dosis habituales de TH para la menopausia. El éxito terapéutico depende de una correcta elección de la usuaria y el ACO, que a su vez dependen de la calidad de la consejería brindada a la mujer y de la experiencia del médico tratante.

Beneficios no anticonceptivos

Varios estudios muestran la importancia de los efectos beneficiosos no anticonceptivos de los ACO sobre la salud de la mujer, que sobrepasan la ventaja de prevenir el embarazo. En contraste con la difusión pública de los probables riesgos para la salud de la mujer asociados al uso de ACO, no se ha informado con el mismo énfasis sobre los múltiples efectos beneficiosos de este método anticonceptivo.^{44,45} Las usuarias conocen las repercusiones positivas de corto plazo,⁴⁶ como la regularización del ciclo, mejoría de la dismenorrea y el acné, sobre la base de su experiencia personal; mientras que los beneficios de largo plazo, como la disminución del riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer y la protección contra la osteoporosis, que dependen de la información recibida durante las primeras consultas, son generalmente ignorados por las usuarias actuales y potenciales de ACO. Como los efectos beneficiosos más importantes se dan a largo plazo y están relacionados con el tiempo de uso, se debería alentar el empleo prolongado de este método anticonceptivo, cuando corresponda y sea posible.

Protección contra ciertos tipos de cáncer

Cáncer de ovario. Las usuarias de ACO presentan menor riesgo de contraer cáncer ovárico epitelial respecto de las no usuarias. El estudio caso-control realizado en

la población de EE. UU. sobre Cáncer y Hormonas Esteroideas (*Cancer and Steroid Hormone Study*, CASH),⁴⁷ informó que las usuarias de ACO tuvieron una disminución promedio del 40% en el riesgo de contraer cáncer ovárico. Varios estudios de cohorte y caso-control demostraron que los ACO disminuyen el riesgo de cáncer epitelial ovárico y cáncer ovárico *borderline*. Se ha observado un efecto protector con solo 3 a 6 meses de uso de ACO y una mayor disminución del riesgo relacionado con el mayor tiempo de uso de este método anticonceptivo.⁴⁸ El riesgo de cáncer de ovario disminuyó un 40% con 3 años de uso y un 80% con 10 o más años de empleo. Este efecto protector persiste, por lo menos, durante 15 años después de suspendido el ACO, lo que es importante en vista del aumento de la incidencia de cáncer ovárico en mujeres mayores. Los datos del estudio CASH⁴⁷ se basaron en usuarias de ACO de dosis alta, pero datos recientes confirman que los ACO de dosis baja proveen la misma reducción del riesgo de contraer cáncer ovárico y que su uso prolongado también aumenta la protección.²⁷ Este efecto protector se demostró en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario, que tienen un riesgo aumentado, a pesar de lo cual no está esclarecido si la protección es para ese 10% de casos hereditarios de cáncer epitelial de ovario. Un estudio caso-control que comparó a hermanas demostró una reducción del riesgo del 60% asociado al uso de ACO durante 6 o más años para las portadoras de alguna de las mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2.⁴⁹ Este mecanismo de protección de los ACO contra el cáncer de ovario se basa en la inhibición de la ovulación y se sustenta en que la ovulación contribuye al crecimiento neoplásico.⁵⁰ Esta hipótesis se refuerza por la evidencia de que las

diferentes preparaciones farmacéuticas de ACO suprimen eficazmente la ovulación, brindando protección contra este tipo de cáncer. La reducción del riesgo de cáncer de ovario es de largo plazo, según diferentes investigaciones, ya que persiste entre 10 y 19 años después de la discontinuación del ACO, y no se relaciona con ninguna dosis específica de estrógenos ni progestinas o tipo de preparación farmacéutica.^{47,51} Estos criterios deben ser transmitidos a las usuarias actuales y potenciales para que se comprenda la importancia de este beneficio no anticonceptivo a mediano y largo plazo.

Cáncer de endometrio. El riesgo de contraer cáncer de endometrio en las usuarias de ACO es 50% menor respecto de las mujeres que nunca los han utilizado.⁵² Esta reducción del riesgo depende de la duración del uso del ACO, pues se reduce en un 20% con un año de uso, 40% con 2 años de uso y 60% con 4 o más años de uso.⁵³ El estudio CASH⁴⁷ identificó una disminución del riesgo por una mayor duración del uso de ACO de dosis alta y una reducción persistente de dicho riesgo durante los 15 años posteriores a su suspensión. Esto último es importante porque muchos cánceres endometriales ocurren en mujeres mayores de 50 años y el efecto protector de los ACO sobre el endometrio estaría mediado por el componente progestagénico. Las hipótesis propuestas para explicar este efecto protector de los ACO se basan en que las células endometriales serían menos susceptibles a los cambios carcinogénicos después de su exposición al ACO o que las progestinas revierten el efecto proliferativo de los estrógenos y reducen la hiperplasia endometrial relacionada con estos. Considerando la frecuencia de ciclos anovulatorios en la mujer perimenopáusica y el riesgo subsiguiente de hiperplasia endometrial, los beneficios

de los ACO para esta patología, en esta etapa, son mayores que para las usuarias más jóvenes. No obstante, no todos los estudios coinciden en relacionar las diferentes preparaciones de ACO con igual protección endometrial. Un estudio multinacional caso-control⁵⁴ analizó la relación entre el riesgo de cáncer endometrial y la dosis de estrógeno y progesterina del ACO (220 casos y 1.537 controles) y encontró que los ACO que contienen mayores dosis de progestinas podrían brindar mayor protección endometrial que aquellos que contienen bajas dosis de progestinas (RR 0.21; IC 95% 0.05-0.84). Este estudio sugiere que diferentes ACO con distintas dosis de estrógenos y progestinas ofrecerían diferentes grados de protección sobre el riesgo de cáncer endometrial. En la actualidad, se desconoce cuál sería la dosis más baja de estrógeno y progesterina capaz de brindar este beneficio.

Cáncer colorrectal. Es una enfermedad que aumenta su frecuencia en la posmenopausia. Un reciente metanálisis⁵⁵ evidenció que las usuarias de ACO de “alguna vez” tenían menor riesgo de cáncer colorrectal. El RR global fue de 0.81 (IC 95% 0.69-0.94) en ocho estudios caso-control y de 0.81 (IC 95% 0.72-0.97) en cuatro estudios de cohorte. El RR global para todos los estudios fue de 0.82 (IC 95% 0.74-0.92). Este estudio demostró que la duración de uso no se asoció a menor riesgo, pero hay algunas evidencias que sugerirían que la protección sería superior en las usuarias recientes (RR 0.46; IC 95% 0.30-0.71). Otros estudios corroboran lo que se suponía desde hace ya mucho tiempo, que los tratamientos hormonales incluyendo el uso de ACO o la terapia hormonal en la posmenopausia tienen un efecto beneficioso neto sobre la incidencia de cáncer colorrectal, ya que disminuye entre las usuarias de este método anticoncepti-

vo. Un análisis de dos estudios caso-control también sugiere que el uso de ACO disminuye el riesgo de cáncer colorrectal y cáncer de colon. Cuanto más prolongado es el uso de ACO, mayor es la protección contra el cáncer de colon, pero no contra el cáncer rectal. Otros estudios informaron niveles de protección similares o que no se registraban efectos de los ACO sobre el cáncer de colon.^{56,57} El mecanismo protector de los ACO sobre la mucosa colorrectal se debe al componente estrogénico, ya que la TH con estrógenos parece brindar una protección para el cáncer de colon y para su mortalidad en relación con la duración del tratamiento.^{58,59} El efecto potencial de los ACO se estudió en un grupo de mujeres sanas durante el uso de ACO, así como durante las fases del ciclo menstrual sin empleo de ACO.⁶⁰ La bilis estuvo más saturada de colesterol durante el empleo del ACO ($p < 0.001$). El ácido quenodesoxicólico estuvo presente en cantidades inferiores y el ácido cólico se vio incrementado ($p < 0.001$) durante el tratamiento anticonceptivo. Tales hallazgos sugieren que los estrógenos exógenos, en las preparaciones y dosis habituales, inducen importantes modificaciones en la composición biliar, responsables del incremento de las enfermedades de la vesícula biliar durante la ingesta de anticonceptivos. Por lo tanto, el efecto de los estrógenos se ve reflejado en los cambios de las características de la bilis que aparentemente se transformaría en menos agresiva para la mucosa intestinal. Otro mecanismo puede ser por una acción directa sobre el crecimiento de las células de la mucosa intestinal. Un estudio analizó la acción de distintas hormonas sobre el crecimiento de células de cáncer de colon y comprobó que tanto los estrógenos como los andrógenos juegan un importante papel en el crecimiento de estas células.⁶¹

Otros efectos beneficiosos no anticonceptivos

Enfermedad pélvica inflamatoria. Un efecto no anticonceptivo de los ACO es la reducción de la incidencia de la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), según un estudio multicéntrico caso-control,⁶² cuyos resultados muestran que el riesgo de EPI para las mujeres que habían empleado ACO los tres meses previos fue de 0.5 (50% de reducción). Esta protección estuvo restringida a las usuarias actuales de más de 12 meses de uso de un ACO, ajustada por historia clínica, antecedentes, actividad sexual y disponibilidad de cuidados de la salud. Los mecanismos potenciales que disminuyen la frecuencia de EPI incluyen la producción de moco cervical denso que actúa como una barrera mecánica o química para los microorganismos infecciosos, reducción del sangrado menstrual, de las condiciones favorables para el crecimiento bacteriano y de la menstruación retrógrada.⁶² Estos beneficios no anticonceptivos no están relacionados con la edad o el tiempo de uso del ACO y deberían ser considerados en el momento de elegir un método anticonceptivo que se ajuste a las necesidades de la usuaria.

Patología ovárica benigna. La reducción de los quistes funcionales ováricos fue comprobada hace varias décadas en el Reino Unido, con el uso de preparaciones que contenían dosis altas de estrógenos. Se demostró una reducción del 50% de los quistes funcionales ováricos y de más del 78% de cuerpos lúteos quísticos.⁶³ Se ha debatido sobre la utilidad de los ACO de bajas dosis, monofásicos o multifásicos, para proveer los mismos beneficios de las dosis altas. Un estudio comparó varios ACO en esquemas multifásico, monofásico de altas dosis, monofásico de bajas dosis y

un método anticonceptivo no hormonal.⁶⁴ Las usuarias (10 por rama) fueron evaluadas por ecografía vaginal y dosificaciones de progesterona. El RR de desarrollar quistes de más de 3 cm durante el uso de ACO de altas dosis fue 0.5 (IC 95% 0.1-1.9) en comparación con los ACO multifásicos. El RR con los ACO de bajas dosis fue comparable con el de los multifásicos (RR 1.3; IC 95% 0.5-3.6). Por lo tanto, la protección contra los quistes ováricos estaría atenuada con el uso de ACO de bajas dosis, tanto para regímenes mono o multifásicos, en comparación con los de dosis altas (> 50 mcg de EE), en régimen monofásico, que se utilizaron en el pasado. Es necesario confirmar si estos beneficios ocurren en las usuarias de dosis bajas (< 50 mcg de EE) o ultrabajas de estrógenos (< 20 mcg de EE), ya que estos preparados son muy empleados en la actualidad.

Miomas uterinos. El efecto protector que pueden ejercer los ACO sobre los miomas uterinos (MU) es controvertido. Se ha sugerido que el empleo de ACO podría estar asociado a una reducción en el riesgo de MU.⁶⁵⁻⁶⁷ Un estudio informó que el riesgo de MU se redujo un 17% cada 5 años de uso de ACO, con un 31% de protección para las usuarias de este método anticonceptivo durante 10 años (dosis de EE generalmente de 50 mcg). El aumento de las dosis de progestina parecería brindar mayor protección. Dos estudios en los que el diagnóstico se efectuó mediante cirugía o ecografía reportaron una asociación débil entre MU y el empleo de ACO antes de los 17 años.^{68,69} Otro estudio caso-control informó poca o nula reducción de los MU en las usuarias de ACO por al menos 10 años. Los datos existentes indican que los ACO no proveen protección ni aumentan el riesgo de MU.

Endometriosis. La anticoncepción hor-

monal cíclica es el único tratamiento para la endometriosis que permite un sangrado uterino menstrual.⁴⁷ La dismenorrea es el síntoma más frecuente y severo de esta enfermedad, pero no puede ser completamente controlada con el empleo de los ACO. Los ACO se utilizan para el tratamiento de la endometriosis, en función de aliviar la dismenorrea, más que eliminar los focos endometriósicos. Los estudios epidemiológicos muestran resultados controvertidos, pues el uso de ACO puede brindar protección o inducir endometriosis. La dismenorrea y el sangrado uterino disfuncional pueden ocurrir por la endometriosis o por la patología uterina de base, aunque son frecuentes en las mujeres perimenopáusicas. Las mujeres con dismenorrea pueden beneficiarse con el cambio a esquemas monofásicos. Un estudio prospectivo analizó la utilidad de emplear ACO de bajas dosis (EE 20 mcg más desogestrel 15 mcg) durante 2 años en mujeres con endometriosis y dismenorrea recurrente luego del empleo de ACO cíclicos. El 38% de las usuarias reportó amenorrea, 36% *spotting* y 26% sangrado disruptivo. El puntaje promedio de dolor menstrual se redujo en un 59% (75 ± 13 vs. 31 ± 17). Se reportaron efectos adversos moderados o severos en un 14% de las pacientes.⁷⁰ Se demostró que este tipo de ACO puede ser empleado con éxito en pacientes con endometriosis sintomática y que no han respondido al anticonceptivo con iguales componentes, pero de régimen cíclico. De igual manera, otro estudio comprobó la ventaja del tratamiento con ACO de regímenes extendidos (> 21 píldoras activas) y/o con la reducción del intervalo libre de tratamiento sobre la frecuencia y severidad de los síntomas asociados al sangrado uterino.⁷¹

Las progestinas podrían prevenir la im-

plantación y el crecimiento del endometrio regurgitado mediante la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz y la angiogénesis, determinar acciones antiinflamatorias y reducir el estado flogósico (inflamatorio) generado por la actividad metabólica del foco ectópico endometrial y la consecuente respuesta inmune. Este efecto regulador de los ACO sobre el crecimiento endometrial fue estudiado por Mersman y col.,⁷² quienes evaluando material de biopsias demostraron que la apoptosis endometrial es regulada por las hormonas esteroideas y controlada por la expresión de ciertos genes reguladores. El protooncogén de linfoma/leucemia B-2 (*Bcl-2*) bloquea la apoptosis, mientras que la proteína *Bax* la antagoniza; de modo que la relación *Bcl-2/Bax* sería la que determina la susceptibilidad celular a los inductores apoptóticos. Las células endometriales eutópicas (epiteliales y estromales) de pacientes con endometriosis tienen una capacidad de sobrevivida aumentada, probablemente debida a un aumento anormal del efecto de *Bcl-2*. La exposición a ACO monofásicos durante 30 días incrementó en forma significativa la apoptosis endometrial, alcanzando valores similares a los verificados en pacientes controles (sin endometriosis). Debido a esto, la administración de ACO revierte el anormal incremento de la expresión de *Bcl-2* en mujeres con endometriosis, induce un mayor incremento de *Bax* y reduce la proliferación celular endometrial en mujeres con endometriosis tratadas con anticonceptivos. Por otro lado, la anovulación, decidualización, amenorrea y niveles constantes de estrógenos y progestinas contribuyen con la quiescencia de la enfermedad. Las progestinas y los estrógenos combinados con progestinas son efectivos en el control del dolor en tres de cada cuatro mujeres con endometriosis

y su efecto no parecería ser inferior al de otros tratamientos empleados en esta enfermedad.^{73,74}

Enfermedades mamarias benignas. Estudios epidemiológicos demuestran un efecto protector de los ACO contra enfermedades mamarias benignas (EMB), como la enfermedad fibroquística y el fibroadenoma, relacionado con su tiempo de uso.^{65,75,76} Varios estudios sugieren que los ACO ejercen un efecto protector sobre las EMB,^{77,78} aunque en estos las EMB no fueron confirmadas por biopsia. Tres estudios reportaron resultados inconclusos y un pequeño estudio prospectivo sugirió una reducción en la incidencia de EMB diagnosticadas por mamografía y ecografía.⁷⁹ Otro estudio caso-control en pacientes con EMB demostradas por biopsia, puso en evidencia una disminución del riesgo de enfermedades no proliferativas entre las usuarias de ACO antes del primer embarazo de término.⁸⁰ En contraste, un estudio multicéntrico de cohorte en mujeres con *screening* mamario y biopsia, mostró una relación inversa entre el empleo de ACO y EMB proliferativas sin atipia.⁸¹ Otro estudio de cohorte multicéntrico confirmó los hallazgos de 11 estudios previos, en los que se demostró el efecto protector de los ACO sobre las EMB. Los ACO que contienen menores dosis de estrógeno y progestina presentan menores beneficios en las EMB o carecen de estos cuando las dosis son aún inferiores. En conclusión, aunque hay cierta evidencia de que los ACO de altas dosis pueden disminuir el riesgo de EMB, existen sesgos potenciales en los diseños de los estudios y en la interpretación de estos, por lo que no hay evidencia biológica de pausabilidad.⁸² Es decir, no se ha demostrado un aumento del riesgo de EMB y los efectos beneficiosos de la píldora sobre la mama pueden haber

sido sobreestimados.

Densidad mineral ósea. La consolidación de la masa ósea se realiza durante la adolescencia y hasta los 25 años aproximadamente. Nada que no se haya hecho en esa etapa de la vida podrá modificarse más adelante. Las mujeres perimenopáusicas arrastran las consecuencias de una dieta pobre en calcio, regímenes muy reducidos en calorías, abuso de tabaco y café, vida sedentaria y mitos con respecto al uso de hormonas. La densidad mineral ósea (DMO) comienza a declinar en la mujer entre los 30 y 40 años, para acentuarse a partir del cese de la función ovárica. A partir de los 40 años se pierde un 1% de masa ósea por año, lo que se acelera hasta alcanzar un 3-5% por año después de la menopausia.⁸³ Diversos estudios sugieren que el empleo de ACO en la premenopausia es beneficioso sobre la DMO; sin embargo, se desconoce la dosis óptima de estrógeno para lograr dicho efecto. Se ha reconocido una relación positiva entre la DMO en la posmenopausia y el tiempo de uso de ACO.⁸⁴ No obstante los ACO podrían ayudar a preservar la DMO, algunos estudios no han encontrado protección contra varios tipos de fracturas óseas en las mujeres que iniciaron su uso en la premenopausia. Por otra parte, un estudio caso-control en mujeres posmenopáusicas ha informado sobre el efecto protector del uso de ACO para fracturas de cadera. Las mujeres que habían usado ACO a los 40 o más años tenían una protección significativa contra fracturas de cadera, en tanto las usuarias menores de 39 años tenían una pequeña reducción de dicho riesgo, sin significancia estadística.⁸⁵ El uso de ACO sería beneficioso para aquellas mujeres con una perimenopausia prolongada.

Síntomas de hipoestrogenismo. Durante la transición a la menopausia se presen-

tan varios síntomas como sofocos, crisis de sudoración, trastornos del sueño, alteraciones de la memoria y sequedad vaginal, entre otros.^{65,86} Aproximadamente el 85% de mujeres perimenopáusicas experimenta algún tipo de síntoma vasomotor debido al hipoestrogenismo. Los trastornos del sueño son la segunda causa de incomodidad, después de las irregularidades del sangrado menstrual. Existe evidencia, aunque no estadísticamente significativa, de que los ACO reducen la incidencia de síntomas vasomotores en estas mujeres perimenopáusicas.

Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoidea. La evidencia epidemiológica en cuanto al potencial efecto protector de los esteroides exógenos sobre el riesgo de artritis reumatoidea (AR) es contradictoria.⁶⁵ El uso de ACO disminuye la aparición de formas más severas de AR. Un metaanálisis sobre la relación entre el uso de ACO y su papel protector en el desarrollo de la AR mostró que su incidencia en usuarias de ACO fue menor, con significancia estadística. Otros estudios han informado que el uso de ACO podría prevenir la progresión de la enfermedad hacia formas más severas, modificando el curso de esta patología más que previniéndola. Un estudio caso-control en mujeres con AR media o severa mostró un efecto protector significativo en la progresión de la enfermedad con el uso de ACO por más de cinco años, con resultados ajustados para diversos factores de confusión.^{87,88}

Acné. El acné y la seborrea son manifestaciones clínicas frecuentes del hiperandrogenismo leve, que pueden ser tratadas con ACO que contengan progestinas antiandrogénicas, como ciproterona, drospirenona, dienogest, nomegestrol y clormadinona. Una revisión sobre las diferentes alternati-

vas terapéuticas para el acné, como ACO, antibióticos tópicos y orales y retinoides tópicos, consideró a los anticonceptivos como uno de los tratamientos más efectivos del acné.⁸⁹ De igual manera, otra revisión sistemática sobre cinco estudios controlados, que evaluaron el uso de ACO en mujeres con acné moderado a severo, mostró que estos reducen el número y la severidad de las lesiones acneiformes.⁹⁰ El efecto de los ACO sobre el acné depende de la progestina utilizada, que debe ser en lo posible de tipo antiandrogénico.⁹⁰⁻⁹⁵ Los ACO con ciproterona o clormadinona son mejores que los que contienen levonorgestrel o desogestrel y similares a aquellos con drospirenona.⁹⁶

Ciclo menstrual y dismenorrea. La principal razón por la que los ACO podrían convertirse en el método ideal para las mujeres perimenopáusicas es su efecto directo en el ciclo menstrual. La dismenorrea se debe a hiperactividad del miometrio, isquemia uterina, síntesis y liberación de prostaglandinas y hormonas pituitarias, actividad neuronal uterina y niveles circulantes de estrógenos y progesterona; además, la ovulación es un componente fisiológico que contribuye a su presencia. Por ello, la anovulación inducida por los ACO constituye una opción terapéutica para tratar este desorden. Varios estudios controlados demuestran los beneficios de los ACO sobre la dismenorrea y la regularización de los ciclos menstruales, pues reducen la duración y la cantidad del sangrado menstrual. Se consideran la primera opción terapéutica para las mujeres con patrones de sangrado uterino disfuncional. Los ACO de dosis bajas reducen la pérdida hemática y la duración de las menstruaciones de forma significativa después de tres a seis meses de uso, contribuyendo también a aumentar

el almacenamiento de hierro y disminuir la anemia ferropénica. Se ha destacado la utilidad de los regímenes extendidos de ACO (Seasonale®), aprobados para estas indicaciones en varios países.

Efectos adversos

Las mujeres perimenopáusicas deben usar preferentemente ACO con dosis reducidas. En general, se consideran apropiados aquellos preparados que contienen una dosis de 20 a 30 mcg de EE por gragea/comprimido, adecuados para obtener un buen control del ciclo menstrual y proteger la masa ósea, entre otros beneficios. Las progestinas de tercera generación, como desogestrel, gestodeno y norgestimato, o de cuarta generación, como drospirenona, dienogest y nomegestrol, no se relacionan con efectos clínicos de importancia sobre el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, ni con efectos deletéreos sobre la hemostasia-fibrinólisis en usuarias de ACO sin factores de riesgo para trombosis.⁸⁵ En efecto, durante la perimenopausia es importante considerar los efectos sobre el perfil lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono que ejercen los distintos tipos y dosis de progestinas de los ACO. El levonorgestrel, en preparados monofásicos, parecería tener un mayor impacto negativo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Los estrógenos también modifican el metabolismo lipídico y las enzimas hepáticas; por otro lado, provocan un aumento en el cortisol libre. Con los ACO de dosis bajas estos cambios son mínimos. Los ACO no son recomendables para mujeres perimenopáusicas con diabetes mellitus de más de 20 años de evolución, o asociada a vasculopatía, o para mujeres con dislipidemia crónica.⁹⁷

PÍLDORAS CON PROGESTINA SOLA

Los anticonceptivos orales que contienen progestina sola, denominados minipíldoras, no se recomiendan durante la perimenopausia, ya que su eficacia es menor a la de los ACO, con excepción del preparado con 75 mcg de desogestrel, debido a su efecto inhibitor de la ovulación, similar al de los ACO (índice de Pearl 0.14-0.17 en el primer año de uso), a lo que se añade la fertilidad disminuida en la perimenopausia. Sin embargo, por no disponer del componente estrogénico, este preparado anticonceptivo no brinda los potenciales beneficios estrogénicos. Por otro lado, el desarrollo de ciclos menstruales impredecibles durante el uso de las píldoras con progestina sola es un obstáculo importante para su aceptación entre las mujeres perimenopáusicas, que consideran las irregularidades de los ciclos como uno de los aspectos más conflictivos en esta etapa. No obstante, algunas píldoras con progestina sola podrían ser una alternativa válida para aquellas mujeres que no toleran los efectos adversos atribuibles al estrógeno de los ACO o que por sus antecedentes tienen contraindicado su uso.

ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES

Los preparados inyectables combinados no suelen recomendarse durante la perimenopausia, pues se relacionan con una mayor tasa de alteraciones del ciclo menstrual, cefalea, tensión premenstrual, aumento ponderal, depresión y síntomas gastrointestinales, efectos adversos vinculados con el tipo y la dosis de los preparados. Se disponen de varias alternativas que difieren en su composición, pero no tienen buena aceptación en esta etapa y no son de primera elección.

Se desconoce si los anticonceptivos inyectables combinados disminuyen el riesgo de contraer cáncer de ovario, endometrio y colon. El preparado hormonal inyectable de uso más difundido contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito, aplicable por vía intramuscular cada tres meses. Dispone de alta eficacia y comparte algunos efectos beneficiosos con los ACO, como la protección contra el cáncer endometrial, lo que ha hecho que sea una alternativa no quirúrgica en casos seleccionados de carcinoma *in situ* o carcinoma microinvasor de endometrio, cuando se requiere preservar la fertilidad. Luego de suspender su uso puede haber una demora en el retorno de la fertilidad, por lo que no sería la mejor opción como método transitorio en esta edad. Su empleo prolongado se asocia a un deterioro de la DMO durante la perimenopausia.⁶⁵ La hiperplasia endometrial es una indicación para utilizar este preparado en la perimenopausia. Por otro lado, los anticonceptivos inyectables combinados de uso mensual, por su componente estrogénico, tendrían ciertas ventajas frente a los inyectables con progestina sola, como la conservación de la masa ósea y un buen control del ciclo, lo que los haría atractivos para las necesidades de algunas mujeres durante la perimenopausia.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE HORMONAS

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

El sangrado uterino anormal de la perimenopausia puede ser manejado de forma satisfactoria con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (Mirena®), que combina una alta eficacia anticonceptiva y la disminución de la can-

tidad y duración del sangrado menstrual y la dismenorrea. Con frecuencia las usuarias del SIU-LNG desarrollan amenorrea, que no constituye *per se* un motivo para la interrupción del método, aunque puede generar incertidumbre en la usuaria, en una edad en donde la presencia o ausencia de ciclos menstruales requieren de una especial atención.⁹⁸ La consejería en anticoncepción, oportuna y adecuada, puede revertir esta situación y fomentar el uso continuo del método. Cuando exista una franca declinación de la función ovárica que determine síntomas de hipoestrogenismo y determinaciones séricas de FSH alta y E₂ bajo, no es necesario retirar el SIU-LNG, pues brinda protección endometrial útil si se utiliza de forma concomitante TH estrogénica, en función de evitar la hiperplasia endometrial.

Implantes subdérmicos

Los implantes subdérmicos como Norplant® (seis varillas con LNG para un uso por 5 años), Jadelle® (dos varillas con LNG para 5 años) e Implanon® (una varilla con etonogestrel para 3 años), ofrecen una alta efectividad anticonceptiva, larga duración de uso y dosis hormonales bajas liberadas cada día. La mayor desventaja de todos estos implantes, sin excepción, radica en que las usuarias presentan una alta incidencia de ciclos menstruales irregulares e impredecibles, con episodios frecuentes y prolongados de sangrado y manchado, y en ocasiones amenorrea e hipomenorrea. Por esta razón, las mujeres perimenopáusicas que presentan alteraciones del ciclo menstrual no son buenas candidatas para su uso. Por otra parte, al no contener estrógeno, privan a las potenciales usuarias de sus beneficios durante la perimenopausia.

Anillo vaginal

El anillo vaginal que libera diariamente 15 mcg de EE y 120 mcg de etonogestrel (NuvaRing®) está disponible como método anticonceptivo en numerosos países. El anillo se coloca en la cavidad vaginal directamente por parte de la usuaria, se lo mantiene por tres semanas para disponer de acción anticonceptiva en forma continua y se lo retira por siete días, en los que se espera la aparición del sangrado por privación. Después de la semana de descanso, se reinicia el uso del método con un nuevo anillo, en la forma descrita. Varios estudios han demostrado su eficacia y seguridad, similar a la de los ACO tradicionales, con la ventaja de que los esteroides liberados en la vagina evitan el efecto de primer paso hepático. Compare las contraindicaciones y los efectos adversos de los ACO, además de los propios del anillo, como el aumento del flujo vaginal y molestias vaginales. Tiene un alto nivel de aceptabilidad, pues no requiere de motivación diaria para su uso, pero no se lo recomienda en mujeres con distopias urogenitales. No hay suficiente experiencia de su empleo durante la perimenopausia; sin embargo, para aquellas mujeres que, por diversas razones, prefieren evitar las vías de administración tradicionales de los métodos anticonceptivos hormonales, el anillo vaginal anticonceptivo podría ser una excelente opción.

Parche transdérmico

El parche transdérmico anticonceptivo (Evra®) libera diariamente 20 mcg de EE y 150 mcg de norelgestromin durante siete días consecutivos. Su uso es semanal y deben intercalarse siete días de descanso luego de tres semanas de uso continuo. Los sitios de aplicación son los mismos que para la TH transdérmica. Los crite-

rios de elegibilidad, efectos secundarios, complicaciones y eficacia (índice de Pearl 1.2) son similares a los de otros métodos anticonceptivos hormonales combinados. Se ha comprobado una menor eficacia para prevenir el embarazo en las usuarias con un peso corporal de 90 kg o más. Su aceptabilidad es alta, ya que su manejo depende solamente de la usuaria. No hay suficiente experiencia sobre su empleo durante la perimenopausia, pero podría ser una buena opción durante esta etapa.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL DE EMERGENCIA

La anticoncepción hormonal de emergencia debe estar disponible para las mujeres de cualquier edad, expuestas a un embarazo no planificado. Actualmente la combinación estrógeno-progestina, conocida como método de Yuzpe, está en desuso; se utiliza de manera preferente el preparado con progestina sola que contiene LNG, que ofrece mayor eficacia y tolerabilidad.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS BIOACTIVOS

Los dispositivos intrauterinos (DIU) bioactivos constituyen una buena opción anticonceptiva para esta etapa. En lugares donde la anticoncepción quirúrgica voluntaria aún está cuestionada, con un bajo nivel de aceptación, el DIU ha tomado el lugar de la ligadura de las trompas uterinas. Los DIU bioactivos medicados con cobre, como la TCu 380A o el Multiload 375®, serían los más apropiados. Su tasa de fracaso es de 0.8 y 1.2 por cada 100 usuarias durante el primer año de empleo, respectivamente. Se puede utilizar la TCu 380A durante diez años y el Multiload 375® hasta por cinco

años, con la misma eficacia anticonceptiva. Como ocurre en las usuarias de cualquier edad, estos DIU pueden incrementar la cantidad y la duración del sangrado menstrual durante la perimenopausia, junto con mayor frecuencia de dismenorrea. Por estas razones, no deberían ser utilizados en mujeres perimenopáusicas con polimenorrea, hipermenorrea, dismenorrea o anemia ferropénica crónica, como ocurre en mujeres con miomas uterinos submucosos o intramurales, que constituyen una contraindicación para su uso, sobre todo si, por su ubicación, deforman la cavidad uterina. Las potenciales complicaciones de la inserción y el uso de un DIU son independientes de la edad de la usuaria.

MÉTODOS DE BARRERA

Los métodos de barrera, como el preservativo masculino, preservativo femenino, diafragma vaginal, capuchón cervical, esponja con espermicida y espermicidas locales están indicados en cualquier edad. Estos métodos de barrera confieren a la mujer perimenopáusica la ventaja de ser empleados únicamente durante las relaciones sexuales y por ellas mismas, sin la intervención médica. El preservativo es más apropiado para la protección frente a las ITS. Por madurez y experiencia, las mujeres durante la perimenopausia aceptan de mejor manera que las jóvenes la colocación de uno de estos métodos en la cavidad vaginal y programan con más precisión el momento de las relaciones sexuales para prever con tiempo el buen uso de uno de ellos. Sin embargo, es posible que, por cuestiones generacionales de sus compañeros sexuales, enfrenten con mayor frecuencia que las adolescentes su negativa a emplear el preservativo, a

lo que se añade la mayor frecuencia de la disfunción eréctil en hombres mayores de 45 años, lo que acentúa su rechazo a este método. Los métodos de barrera son menos efectivos para prevenir el embarazo que los métodos hormonales, DIU y ligadura de las trompas uterinas; pero, de cualquier forma, la menor fertilidad de la mujer durante la perimenopausia compensa esta diferencia. Cuando el embarazo sea asumido ya como una imposibilidad absoluta, su uso durante la perimenopausia quedaría restringido para casos específicos. Los efectos colaterales son raros y no se han informado riesgos para la salud.

MÉTODOS DE ABSTINENCIA SEXUAL PERIÓDICA

El ritmo menstrual de las mujeres perimenopáusicas es impredecible, se intercalan ciclos más largos o más cortos, lo que determina un patrón de sangrado irregular, más abundante al inicio y luego más escaso, a medida que se aproxima la menopausia. Es común también el goteo premenstrual, secundario a un nivel inadecuado de estrógenos, no suficiente para mantener consistente el endometrio a lo largo del ciclo.⁹⁹ Estos cambios en el patrón menstrual ocasionan que los métodos de predicción de la ovulación o el ritmo sean muy difíciles de implementar en la mujer perimenopáusica, a menos que se implemente un control diario de la temperatura basal o se realice un examen del moco cervical.

ANTICONCEPCIÓN QUIRÚRGICA VOLUNTARIA

La anticoncepción quirúrgica voluntaria femenina, mediante la ligadura de las trom-

pas uterinas, puede efectuarse fuera del período puerperal o de lactancia, durante una operación cesárea tradicional o en el parto inmediato, por laparoscopia, minilaparotomía o culdotomía. La decisión de su realización debe ser tomada con una razonable anticipación y no en un momento de tensión emocional, como es el caso del parto. Este método está indicado sobre todo en mujeres que no desean tener más hijos, que presenten contraindicaciones para utilizar métodos anticonceptivos reversibles o que por razones personales no desean emplearlos. La mujer perimenopáusica con paridad satisfecha constituye el segmento de la población femenina más apto para recibir los beneficios de la anticoncepción quirúrgica voluntaria. Se trata de un método muy seguro para prevenir el embarazo; no obstante, la ligadura de las trompas uterinas tiene una tasa de falla de 0.2% durante el primer año, que puede llegar a ser hasta de 0.75-3.65%. Se han descrito como efectos secundarios el dolor posoperatorio y la cicatriz de la incisión. Sus riesgos están relacionados con las complicaciones anestésicas o quirúrgicas vinculadas con los hábitos personales y el nivel de salud de la mujer, y menos con la edad. No existe relación entre este procedimiento y modificaciones del ciclo menstrual.¹⁰⁰

CONCLUSIONES

La mujer perimenopáusica necesita métodos anticonceptivos, igual que las mujeres jóvenes. Confluyen en esta etapa una reducción importante de la fertilidad con el requerimiento de una alta eficacia anticonceptiva. El descenso de los niveles de estrógenos circulantes ocasiona alteraciones del ciclo menstrual y signos y síntomas propios de esta condición, situaciones que

pueden ser corregidas con el uso de ACO u otros métodos anticonceptivos hormonales. Para el efecto, es indispensable la consejería en anticoncepción, que será útil para la elección del método más adecuado para la usuaria, lo que redundará en la búsqueda de continuidad y cumplimiento de su uso, con los consecuentes beneficios para la salud de la mujer.¹⁰¹ La elección del método anticonceptivo para su uso durante la perimenopausia no depende de la edad de la mujer, sino de ciertas condiciones como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, sedentarismo, etc., que aumentan el riesgo cardiovascular y que permiten saber si la paciente tiene el perfil adecuado para emplear métodos anticonceptivos hormonales. Los métodos anticonceptivos que pueden causar alteraciones importantes de los ciclos menstruales no son tolerados ni aceptados por las usuarias en la perimenopausia y pueden determinar su abandono con las consecuencias de esta decisión. La abstinencia sexual periódica puede ofrecer cierto nivel de efectividad durante la perimenopausia debido a la reducción de la fertilidad por una mayor frecuencia de ciclos anovulatorios; sin embargo, la abstinencia es difícil de implementar por una mayor dificultad para establecer el momento de la ovulación, así como por la falta de señales periovulatorias que ayuden a ello y por la dispersión de la duración de los ciclos menstruales, en forma de oligomenorrea y polimenorrea. Los métodos de barrera son una opción interesante para mujeres sin pareja estable, con una frecuencia baja de relaciones sexuales y para prevenir ITS. El preservativo masculino a veces no puede ser empleado por la presencia de disfunción eréctil en hombres andropáusicos o por renuencia a su uso. Otros métodos como el SIU-LNG, anillo vaginal y parches trans-

dérmicos son alternativas atractivas para la mujer perimenopáusica. Finalmente, se debe insistir en que, tanto en la mujer joven como en la perimenopáusica, el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas al embarazo es mayor que con el uso de cualquier método anticonceptivo.¹⁰²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L. The perimenopause: Definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29:397-410.
2. FSRH Guideline Contraception for Women Aged Over 40 Years. (Updated November 2017). <https://www.fsrh.org/standards-andguidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/> Accessed 10.08.2018.
3. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Contraception for Women Over 40 Years. 2010. <http://www.fsrh.org/standardsand-guidance/documents/cec-ceu-guidance-women-over40-jul-2010/> Accessed 12.8.2018.
4. Antinori S, Gholami GH, Versaci C, et al. Obstetric and prenatal outcome in menopausal women: a 12-year clinical study. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:257-261.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: Full Guideline. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-559549261accessed> 12.08.2018.
6. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44:62-69.
7. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Osteoporosis Overview 2015; https://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/overview.pdf.
8. Bitzer J, Platano G, Tschudin S, et al. Sexual counseling in elderly couples. *J Sex Med* 2008; 5:2027-2043.
9. Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. *Climacteric* 2018; 22(1):1-7.
10. Schmidt-Sarosi C. Infertility in the older woman. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:940-950.
11. Speroff L, Darney PD. Guía clínica para la anticoncepción en las distintas edades. En: Speroff L, Darney PD. *Contraception*. Madrid: Marbán Libros, 1998: 285-309.
12. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014; 21:1-25.
13. Hale GE, Robertson DM, Burger HC. The perimenopausal woman: Endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:121-131.
14. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2016; 56:292-305.
15. Jones HJ, Huang AJ, Subak LL, et al. Bladder symptoms in the early menopausal transition. *J Women's Health* 2016; 25:457-463.
16. Santoro N. Perimenopause: From research to practice. *J Women's Health* 2016; 25:332-339.
17. American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2011. Women's Health Stats and Facts. Accessed from: <https://www.acog.org/-/media/NewsRoom/MediaKit.pdf> on March 13, 2016.
18. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6:115-120.
19. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an

- older reproductive age cohort. *Fertil Steril* 2016; 105:1584-1588.
20. Guttmacher Institute, 2014. Unintended Pregnancy in the United States: Factsheet. Accessed from: <https://www.guttmacher.org/pubs/FB-Unintended-Pregnancy-US.html> on March 12, 2016.
 21. Soules MR, Sherman S, Parrot E, et al. Executive summary: Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Menopause* 2001; 8:402-407.
 22. World Health Organization. *Research on menopause in the 1990s: Report of WHO scientific group*. Geneva: WHO technical report series 866, 1996.
 23. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999; 2:284-286.
 24. Toner JP, Flood JT. Fertility after the age of 40. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20:261-272.
 25. Weisberg E. Anticoncepción después de los 35 años. *Boletín Médico de IPPF* 2001; 35(6):2-3.
 26. Kaunitz AM. Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:S32-S37.
 27. Sparrow M. Contraception in the perimenopause. *Curr Ther (Seafoth)* 1992; 33:43-48.
 28. Gebbie A. Contraception for women over forty. *Menopause Digest* 2001; 13:5-7.
 29. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA, et al. Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1021-1024.
 30. Fraser I. Contraception for the over 35s. In: Porter JF, ed. *The Control of Human Fertility, 2nd edition*. Oxford: Blackwell Scientific, 1987: 56-65.
 31. Arias R. The Perimenopausal transition: Prime time for preventive care. *Medical Economics, Supplement*. Thompson Medical Economics, 2003: 15-19.
 32. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30:24-29.
 33. Center for Disease Control and Prevention. *Safe motherhood: Preventing pregnancy-related illness and death*. Available at: www.cdc.gov/nccdphp/drh. Accessed July 22, 2002.
 34. Maternal mortality United States, 1982-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 705-707.
 35. Pérez-López FR. *Climaterio y Envejecimiento: Medicina Basada en la Evidencia*. Zaragoza: SEISGE, 1999: 47-58.
 36. Bannerman RM. Enfermedades genéticas y defectos congénitos. En: Iffy L, Kaminitzky HA. *Obstetricia y Perinatología. Principios y Práctica*. Buenos Aires: Panamericana, 1985: 367-442.
 37. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970; 2:203-209.
 38. Farley TM, Collins J, Schlesselmann JJ. Hormonal contraception and the risk of cardiovascular disease: An international perspective. *Contraception* 1998; 57:211-230.
 39. WHO Scientific Group. Cardiovascular disease and steroid contraception: Report of a WHO Scientific Group. *Technical Report 877*. Geneva: World Health Organization, 1998.
 40. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; 161:1065-1070.
 41. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect* 1998; 30(46):4-10.

42. Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: A population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception* 1999; 59:277-286.
43. Hatcher RA, Reinehart W, Blackburn R, et al. *Lo esencial de la tecnología anti-conceptiva. Programa de información a la población*. Baltimore, USA: Centro de Programas de Comunicación, Facultad de Salud Pública, Universidad Johns Hopkins, 1999: 19.
44. Fuchs N, Prinz H, Koch U. Attitudes to current oral contraceptive use and future developments: The women's perspective. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1: 275-284.
45. Peipert JF, Gutmann J. Oral contraceptive risk assessment: A survey of 247 educated women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:112-117.
46. Shaaban MM. The perimenopause and contraception. *Maturitas* 1996; 23:181-192.
47. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987; 316:650-655.
48. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions. *Am J Epidemiol* 2000; 152:233-241.
49. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:424-428.
50. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Jones L. The effects of oral contraceptives and parity on ovarian cancer trends in women under 55 years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:783-788.
51. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139:654-661.
52. Prentice RL, Thomas DR. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49:285-401.
53. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40:1-38.
54. Rosenblatt KA, Thomas DB, and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Hormonal content of combined oral contraceptives in relation to the reduced risk of endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 49:870-874.
55. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A metaanalysis. *Br J Cancer* 2001; 84:722-727.
56. Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, et al. A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:1-5.
57. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:703-709.
58. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CWJ. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:517-523.
59. Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1039-1040.
60. Bennion LJ, Ginsberg RL, Gernick MB, Bennett PH. Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women. *N*

- Engl J Med* 1976; 294:189-192.
61. Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992; 12:1327-1330.
 62. Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:630-635.
 63. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, et al. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:1518-1520.
 64. Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, et al. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83:29-34.
 65. Williams JK. Contraceptive needs of the perimenopausal woman. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29:575-588.
 66. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives. *Brit Med J* 1986; 293:539-562.
 67. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: A case control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72:853-857.
 68. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70:432-439.
 69. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception and risk of uterine leiomyomata in African-American women: A prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:113-123.
 70. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-563.
 71. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1142-1149.
 72. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:1141-1147.
 73. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Oxford 2003, Issue 1. Oxford: Update Software.
 74. Prentice A, Deary AJ and Bland E. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Oxford 2003, Issue 1. Oxford: Update Software.
 75. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Oxford 2003, Issue 1. Oxford: Update Software.
 76. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: Perception versus reality. *Contraception* 1999; 59:S29-S33.
 77. Burkman RT, Collins JA, Schulman LP, Williams JK. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:S4-S12.
 78. McGonigle KF, Huggins GR. Oral contraceptives and breast disease. *Fertil Steril* 1991; 56:799-819.
 79. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev* 1997; 19:310-327.

80. Tzingounis V, Cardamakis E, Ginopoulos P, Agriopoulos G. Incidence of benign and malignant breast disorders in women taking hormones (contraceptive pill or hormone replacement therapy). *Anticancer Res* 1996; 16:3997-4000.
81. Charreau I C, Plu-Bureau G, Bachelot A, et al. Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:147-154.
82. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82:191-196.
83. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(Suppl. 4):S5-S22.
84. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
85. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83:100-102.
86. Charalambopoulos JT. Anticoncepción durante la perimenopausia. En: Mártire AL, Bayo JV, Fusaro D, y col. *Terapia Hormonal y Medicina Preventiva durante el Climaterio*. Buenos Aires: Ascune Hnos., 2004: 149-167.
87. Perimenopause: Rocky road to menopause. Symptoms we call "menopausal" often precede menopause by years. *Harv Womens Health Watch* 2005; 12(12):1-4.
88. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: A population based study. *J Rheumatol* 2004; 31(2):207-213.
89. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 92:726-735.
90. Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD004425.
91. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, et al. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:61-65.
92. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: A randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:615-622.
93. Volpe A, Silferi M, Mauri A, et al. Efficacy on hyperandrogenism and safety of a new oral contraceptive biphasic formulation containing desogestrel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53:205-209.
94. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: Results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA and EE/LNG. *Dermatology* 2001; 203:38-44.
95. Piérard-Franchimont C, Gaspard U, Lacante P, et al. A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:275-286.
96. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69:2-15.
97. Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev* 2004, CD004425.
98. Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos. Tercera Edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2005.
99. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36:161-179.
100. Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:921-927.
101. Peterson HB, Jeng G, Folger SG, et al. US Collaborative Review of Sterilization Working Group. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization. US Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1681-1687.
102. Charalambopoulos JT, Rolla ED, López D. Anticoncepción en la perimenopausia. En: Barbato WR, Charalambopoulos JT. *Tratado de Anticoncepción*. Rosario: Editorial Corpus, 2005.

Anticoncepción hormonal en el síndrome genitourinario de la menopausia

26

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán

INTRODUCCIÓN

La menopausia, definida como el último periodo menstrual (UPM), es un momento fisiológico normal que refleja la pérdida de la función folicular ovárica y la ovulación y que ocurre generalmente entre los 45 y los 55 años, con una edad media de inicio a los 51 años.¹ En contraste, la transición menopáusica o perimenopausia se refiere a un periodo de tiempo en el que ocurren cambios endocrinos y del ciclo menstrual, que comienza con las variaciones en la duración del ciclo menstrual y termina con el UPM, aunque también se refiere al tiempo desde el inicio de los síntomas relacionados con la menopausia hasta un año después del UPM (figuras 1 y 2).² Los síntomas relacionados con la menopausia incluyen irregularidades menstruales, molestias genitourinarias, sofocos, sudores nocturnos, disminución de la libido, cambios de humor y dolores de cabeza.³⁻⁶ La transición menopáusica o perimenopausia, en este sentido, constituye una etapa muy importante en la vida de una mujer, cuyas necesidades clínicas o reproductivas provienen de los cambios hormonales y fisiológicos (o fisiopatológicos) que ocurren durante esta transición de la vida reproductiva hacia la no reproductiva.⁷⁻⁹ Estos cambios han sido definidos de acuerdo con las formas de categorizar el climaterio y sus diferentes etapas.¹⁰ En efecto, la transición menopáusica es el referente orientador para un diagnóstico adecuado y un uso oportuno

de la terapia hormonal (TH),¹¹⁻¹³ principalmente por la caída dramática en los niveles plasmáticos de estradiol (E_2) que ocurre en ella, dividida en dos fases, una primera caracterizada por una disminución gradual de los niveles plasmáticos de E_2 y una segunda que se diferencia por una abrupta reducción de estos hasta niveles muy bajos y menores a los evidenciados en la premenopausia, comenzando aproximadamente seis meses antes del UPM y alcanzando su punto más bajo alrededor de cuatro años después del UPM. Estos niveles bajos se mantendrán hasta las etapas extremas, en donde la posmenopausia empieza a confundirse con la geripausia temprana y tardía (figura 1).¹⁴

De acuerdo con las etapas del envejecimiento reproductivo en la mujer del sistema de estadificación STRAW (*Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop [STRAW], 2001*),¹⁵ el UPM continúa siendo el referente para definir la transición menopáusica, la perimenopausia y la posmenopausia (figura 2). Luego del UPM comienza un estadio de cinco años de duración que abarca el último año de la perimenopausia y los cuatro primeros años de la posmenopausia temprana, cuya principal característica es la presencia de cambios óseos, genitourinarios y vasomotores que afectan el bienestar general de la mujer,^{16,17} y que pueden ser prevenidos o tratados en el lapso conocido como “ventana de oportunidad”, que abarca la transición menopáusica, la perimenopausia y la posmenopausia temprana, momento clave para el uso de la

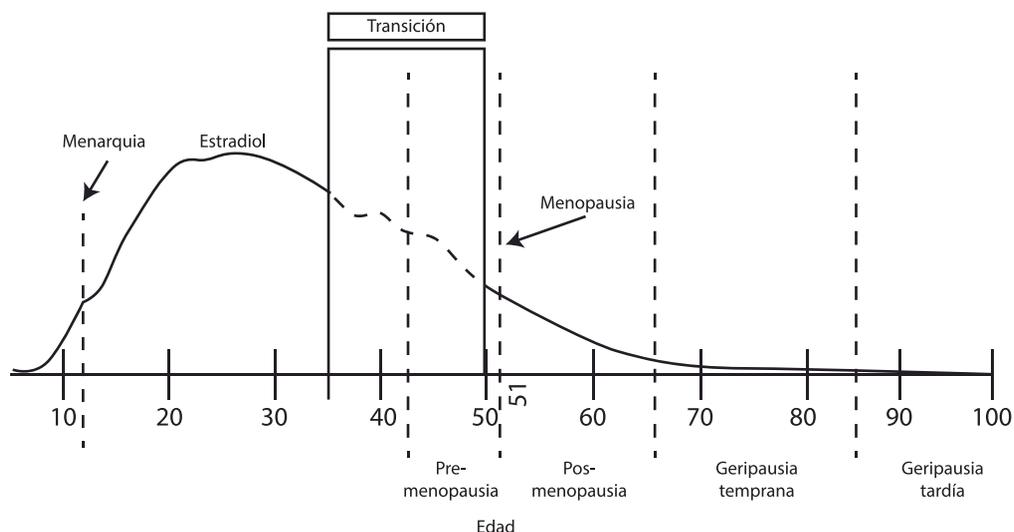


Figura 1. Niveles de estradiol a lo largo de la vida de la mujer y su relación con las diferentes etapas reproductivas. (Modificado de Eskin BA. *The Menopause. Comprehensive Management, 4th edition.* New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 299-302).

TH en las mujeres con síntomas vasomotores. Esto ha facilitado el establecimiento de esquemas terapéuticos para cada etapa de la mujer en el climaterio,¹⁸ particularmente en la necesidad de iniciar la TH en una fase temprana, en la “ventana de oportunidad” descrita.¹⁹ Por otro lado, esto ha permitido también la selección de tratamientos específicos para la mujer menstruante y no menstruante, a través del uso de fármacos que conservan el crecimiento, la maduración y la eliminación del endometrio de manera cíclica en la premenopausia y la perimenopausia, mediante tratamientos combinados cíclicos o combinados continuos secuenciales, y de terapias que inhiben dichas funciones endometriales en la posmenopausia con el uso de tratamientos combinados continuos.²⁰

No obstante que la transición menopáusica puede estar asociada con reducción de la libido, algunas mujeres a esta edad continúan siendo sexualmente activas y pueden

requerir de anticoncepción para evitar un embarazo no deseado. Este tema ha sido abordado en el capítulo sobre anticoncepción en la perimenopausia; sin embargo, el uso de anticonceptivos hormonales en estas pacientes, que aún los necesitan para prevención del embarazo, podría ser de mucha utilidad también para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, como las irregularidades menstruales y las molestias genitourinarias, entre otros. En el presente capítulo se analizan las aplicaciones clínicas de la anticoncepción hormonal en el síndrome genitourinario de la menopausia.

LA MENOPAUSIA Y EL MICROBIOMA VAGINAL

En la mujer que se encuentra en la etapa reproductiva normal, la normoestrogenemia es la responsable de la madurez celular vaginal, glucógeno y lactobacilos normales con una producción adecuada

de ácido láctico, para el mantenimiento de un pH vaginal normal de 3.5 a 4.5. En contraste, la hipoestrogenemia ocasiona inmadurez celular vaginal, situación que conduce a niveles vaginales bajos de glucógeno, disminución de los lactobacilos y reducción importante en la producción de ácido láctico, pH vaginal alcalino, colonización por coliformes, infecciones por vecindad como cistitis y uretritis.²¹ Esto conduce a establecer la conceptualización de lo que se denomina *microbioma vaginal normal*, caracterizado por un ambiente rico en *Lactobacillus spp.* y asociado con la salud vaginal, pues la presencia de *Lactobacillus spp.* produce peróxido de hidrógeno y ácido láctico que tienen propiedades antimicrobianas, en cuyo caso este microambiente previene la colonización vaginal por patógenos anaeróbicos y

microaerofílicos que pueden causar depleción de lactobacilos y disbiosis, como la vaginosis bacteriana, como resultado de la alteración del microbioma vaginal.²²

Los factores que determinan la caracterización del microbioma vaginal en la vida de la mujer incluyen la edad, menstruación, niveles de estrógenos, cigarrillo, coito y hábitos higiénicos. El cambio más dramático ocurre en la pubertad por incremento de estrógenos y glucógeno, que aumentan los lactobacilos, ácido láctico, grosor del epitelio escamoso estratificado vaginal y capa mucosa protectora. El medio ácido desarrollado es antimicrobiano y previene la colonización vaginal por patógenos. Hay niveles altos de glucógeno a lo largo de los años fértiles de la mujer y caen en la menopausia.²³ En la mujer menopáusi-

Último Período Menstrual (UPM)								
0								
Etapas:	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	
Terminología:	Reproductiva			Transición Menopáusica		Posmenopausia		
	Temprana	Pico	Tardía	Temprana	Tardía	Temprana	Tardía	
				Perimenopausia				
Duración de la etapa:	Variable			Variable		(a) 1 año	(b) 4 años	Hasta muerte
Ciclos menstruales:	variables a regulares	regulares		duración variable del ciclo (> 7 días diferente de lo normal)	≥ 2 ciclos faltantes y un intervalo de amenorrea (≥ 60 días)	Amenorrea x 12 meses	ninguno	
Endocrinología:	FSH normal		FSH ↑	FSH ↑		FSH ↑		

Figura 2. Etapas del envejecimiento reproductivo en la mujer. Sistema de estadificación STRAW (Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop) 2001. (Modificado de Soules MR, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76:874-878).

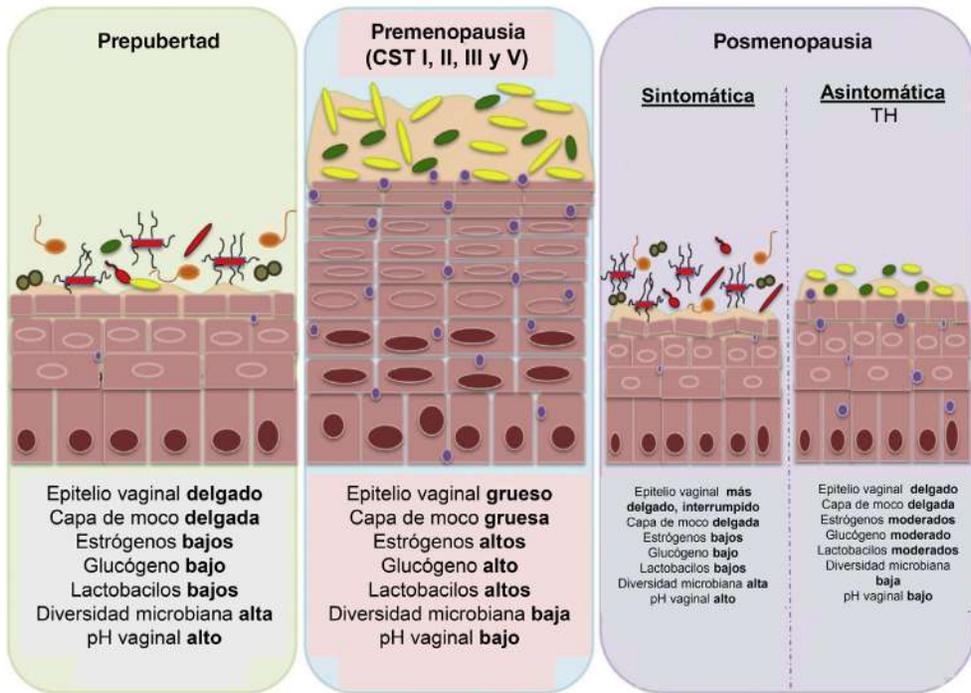


Figura 3. Microbioma vaginal a lo largo del ciclo reproductivo de la mujer. (Modificado de Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91:42-50).

ca la disrupción del microbioma vaginal aumenta la vulnerabilidad a infecciones vaginales, en relación con múltiples cambios que afectan la estructura microanatómica, que tienen lugar durante la transición menopáusica, la perimenopausia y la posmenopausia,²⁴ y modificaciones que alteran el microbioma del tracto reproductivo femenino bajo, provocando síntomas vaginales locales que impactan negativamente en la calidad de vida de la mujer (figura 3).^{25,26}

Los lactobacilos vaginales son menos comunes en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas comparadas con mujeres premenopáusicas. En mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas existe una fuerte asociación entre uso de TH y niveles de colonización por lactobacilos:

44.1% de mujeres sin TH no tienen lactobacilos y apenas 6.9% de mujeres con TH no tienen lactobacilos. Esto establece el paradigma de que en la perimenopausia y la posmenopausia los lactobacilos vaginales disminuyen y los niveles y diversidad bacterianos se alteran, lo que conduce ciertamente a las disbiosis, como la vaginosis bacteriana.²⁷ Para la evaluación de la vaginosis bacteriana como resultado de la alteración del microbioma vaginal se pueden utilizar los siguientes recursos: a) Criterios de Amsel,²⁸ que evalúan pH vaginal, prueba de olor, células clave, secreción vaginal; con tres criterios se obtiene una sensibilidad de 97% y una especificidad de 90%; b) Puntaje de Nugent,²⁹ basado en la coloración Gram, en cuyo caso el puntaje será: si hay presen-

cia de lactobacilos Gram+ dominantes = 0-3 puntos, mixto Gram-/flora variable = 4-6 puntos y no lactobacilos/Gram- dominantes = 7-10 puntos; el puntaje > 7 = vaginosis bacteriana, 4-6 = mixto y 0-3 = salud vaginal.

SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

Definición

Como se ha mencionado, la hipuestrogeneremia de la menopausia produce cambios en las características microanatómicas del epitelio vaginal y del microbioma vaginal que resultan en síntomas menopáusicos de atrofia vulvovaginal (AVV) o urogenitales, en relación con cambios en la vulva, vagina y tracto urinario bajo.³⁰ Los síntomas vulvovaginales son bastante prevalentes entre mujeres menopáusicas: 45-63% y pueden conducir a una grave afectación social, pues 50% de mujeres posmenopáusicas sufren AVV, tema evitado en conversaciones y medios sociales, sobre el que apenas el 54% de pacientes lo discute si su médico pregunta, ya que un 33% tiene vergüenza de hablar al respecto. Así, la mujer y su pareja sexual “sufren en silencio”.³¹

Los términos AVV y vaginitis atrófica (VA) han sido considerados como inadecuados e inexactos para describir el amplio rango de síntomas menopáusicos asociados con los cambios físicos en vulva, vagina y tracto urinario bajo causados por la deficiencia de estrógenos que ocurre en la transición menopáusica, perimenopausia y posmenopausia. Existe una necesidad creciente de una terminología más precisa e inclusiva.³² Así, entre otros criterios, se considera que la AVV describe la apariencia de la vulva y la vagina en la perimenopausia y posmenopausia, sin especificar

la presencia de síntomas asociados; la VA connota un estado de inflamación o infección, que no es un componente primario de la AVV; el término *atrofia* tiene connotaciones negativas para las mujeres de mediana edad, la palabra *vagina* no es un término generalmente aceptado para el discurso público o para los medios y ninguna de las dos hace referencia al tracto urinario inferior. En este sentido, en su lugar, se propone el nuevo término *síndrome genitourinario de la menopausia* (SGM), que para efectos prácticos en esta revisión incluye la transición menopáusica, la perimenopausia y la posmenopausia, previamente conocido como AVV, VA o atrofia urogenital, que es una condición crónica y progresiva vulvovaginal, sexual y del tracto urinario bajo, caracterizada por síntomas secundarios a un estado clínico de hipuestrogenismo durante la menopausia.³³

Frecuencia

El SGM o sus características se manifiestan de alguna forma en aproximadamente 15% de mujeres premenopáusicas y 40-54% de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.³⁴ Puesto que las mujeres tienen una expectativa de vida mayor que los hombres y ya que aproximadamente más del 17% de la población tendrá más de 65 años en 2030, las consecuencias de los niveles reducidos de estrógenos endógenos en las mujeres menopáusicas deberían ser de enorme interés para los médicos.³⁵

Manifestaciones clínicas

El SGM es frecuentemente subdiagnosticado por vincularse a vergüenza sexual o indiferencia general debido a estar asociado con el envejecimiento natural.³⁶ Solamente 4% de las mujeres son capaces de atribuir los síntomas urogenitales al

Tabla 1. Manifestaciones clínicas genitales externas del SGM y sus complicaciones.

Signos y síntomas	Complicaciones
Dolor y presión vaginal/pélvica	Atrofia labial
Sequedad, irritación, quemazón	Atrofia y lesiones vulvares
Sensibilidad, prurito vulvar	Atrofia de glándulas de Bartholino
Turgencia y elasticidad disminuidas	Retracción intravaginal de uretra
Dolor suprapúbico	pH alcalino (5-7)
Leucorrea, equimosis, eritema	Secreción vaginal y cervical reducidas
Pelo púbico delgado/encanecido	Prolapso de órganos pélvicos
Epitelio y mucosa vaginales delgados y pálidos	Prolapso de la bóveda vaginal
Fusión y contracción labial	Estenosis y acortamiento vaginal
Parches leucopláquicos	Estenosis del introito
Petequias	
Menos rugosidades vaginales	

SGM. Alrededor de 25% de mujeres con SGM van al médico para consultar al respecto. Apenas 54% de mujeres discuten sobre su vida sexual con el médico y 33% de las mujeres no lo discuten del todo.³⁷ En las tablas 1, 2 y 3 se incluyen las manifestaciones clínicas genitales externas, urológicas y sexuales, y las complicaciones del SGM.³⁸ Entre las complicaciones sexuales del SGM, la encuesta VIVA (*Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes*)³⁹ destaca que las pacientes: 80% consideró que afecta negativamente sus vidas, 75% reportó consecuencias negativas en su vida sexual, 68% evidenció que se siente menos sexual, 36% refirió que se siente más viejo, 33% reportó consecuencias negativas en su matrimonio o relación, 26% indicó un

efecto negativo en su autoestima y 25% reportó una disminución en su calidad de vida. En tanto en la encuesta REVI-VE (*Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes*),⁴⁰ los resultados mostraron que en el SGM el 85% de mujeres casadas tuvo “alguna pérdida de intimidad”, 59% indicó que los síntomas de AVV ocasionaron disminución del disfrute del sexo, 47% de mujeres casadas reportó que la AVV interfirió con su relación, 29% refirió que la AVV tuvo efecto negativo en el sueño, 27% reportó que la AVV tuvo un efecto negativo en su disfrute general de la vida y solamente 7% de sus médicos inició una conversación sobre la AVV.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas urológicas del SGM y sus complicaciones.

Signos y síntomas	Complicaciones
Frecuencia	Isquemia del trigono vesical
Urgencia	Estenosis meatal
Goteo posmiccional	Cistocele y rectocele
Nicturia	Prolapso uretral
Estrés	Atrofia uretral
Incontinencia	Retracción del meato uretral dentro de vagina con vaciado vaginal
Disuria	Prolapso uterino
Hematuria	Pólipo o carúncula uretral
Infecciones recurrentes del tracto urinario	

Tabla 3. Manifestaciones clínicas sexuales del SGM y sus complicaciones.

Signos y síntomas	Complicaciones
Pérdida de libido Pérdida de excitación Falta de lubricación Dispareunia Disorgasmia Dolor pélvico Sangrado o manchado durante el coito	Ver encuestas VIVA y REVIVE

Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología del SGM, hay que recordar que los genitales y el tracto urinario inferior comparten la función de los receptores estrogénicos, los receptores del tejido urogenital son dependientes de los niveles estrogénicos endógenos para mantener su fisiología normal y el hipoestrogenismo tiene efectos vulvovaginales y urológicos por su origen embriológico común. En la perimenopausia y posmenopausia el número de receptores de estrógenos disminuye notablemente y la administración de estrógenos exógenos puede repone los receptores estrogénicos perdidos.⁴¹ A nivel vulvovaginal, en la premenopausia hay presencia de receptores estrogénicos α y β y, ante estados de normoestrogenismo, son responsables de incrementar la lubricación por aumento del flujo sanguíneo, trasudación y secreción, así como de mantener la elasticidad por incremento del epitelio y las arrugas vaginales, lo que permite disponer de una adecuada conformidad vaginal mecánica. En contraste, en la perimenopausia y posmenopausia hay presencia solamente de receptores α , lo que, junto al hipoestrogenismo característico de esta etapa, conllevará una reducción marcada de la lubricación por disminución de los vasos, la trasudación y la secreción, además de reducción de la elasticidad, pues el epitelio, músculo, ácido hialurónico, colágeno y elastina se encuentran disminuidos, lo

que expone a la paciente a un mayor riesgo de trauma sexual.⁴² En resumen, la fisiopatología vulvovaginal del SGM implica tres elementos clave a recordar: hipoestrogenismo, pérdida de la función prolubricativa y pérdida de la función proelástica.

En tanto, en la fisiopatología urogenital, el normoestrogenismo de la premenopausia determina un epitelio escamoso estratificado no queratinizado de tipo trófico, flora vaginal caracterizada por lactobacilos, glucógeno adecuado para una buena producción de ácidos láctico y acético, pH vaginal de 3.5 a 4.5 que brinda protección frente a las bacterias patógenas y evita la posibilidad de vaginitis e infecciones del tracto urinario (ITU). En la perimenopausia y posmenopausia, en cambio, el hipoestrogenismo conduce a un epitelio atrófico, flora vaginal con pocos lactobacilos, ausencia de glucógeno y de ácidos láctico y acético, incremento del pH vaginal a 5.0 o más, sobrecrecimiento de bacterias patógenas y alto riesgo de vaginitis o ITU.⁴³ La fisiopatología genitourinaria perimenopáusica y posmenopáusica también ocasiona en la vagina baja vascularización, tejido atrófico, reducción del colágeno, pared vaginal delgada y poco elástica, vagina corta y estrecha y dispareunia por el hipoestrogenismo; en tanto, en la vejiga y la uretra, el hipoestrogenismo conduce a vejiga y uretra atróficas, disminución del umbral sensorial en trígono y uretra por vejiga distendida,

reducción de la presión de cierre y disfunción del esfínter uretral, lo que conduce a incontinencia y urgencia urinarias.⁴⁴

El conocimiento de la fisiopatología es importante en función de comprender y tomar muy en cuenta lo que P. Luthje comenta al respecto: “La incontinencia urinaria relacionada con el síndrome genitourinario de la menopausia es una causa clave de infecciones recurrentes del tracto urinario en la mujer perimenopáusica y posmenopáusica, lo que pone en evidencia la importancia de evaluar y tratar adecuada y oportunamente el síndrome genitourinario en la menopausia para evitar las repercusiones del uso no

esencial de antibióticos”.⁴⁵

Diagnóstico

Para la evaluación del SGM es fundamental investigar sobre la historia de la paciente, en la búsqueda del uso previo de irritantes como lubricantes, talco, jabón, espermicidas, toallas íntimas; antiestrógenos; o antecedentes de ooforectomía, radiación o quimioterapia. Al examen pélvico se podrá identificar la presencia de epitelio vaginal atrófico, pálido, brillante; parches de eritema; signos de laceración o lesión, fusión labial, estenosis introital, epitelio friable. La cistoscopia permitirá encontrar meta-

Tabla 4. Herramienta de evaluación del SGM.

	Normal = 0	Leve = 1	Moderado = 2	Severo = 3
Elasticidad	Tejido elástico, estrecho	Ligeramente disminuida	Moderadamente disminuida	Ausente, fibrótico
Lubricación	Humedad y secreciones normales	Ligeramente disminuida	Principalmente seca, alguna humedad	Muy seca
Integridad tejidos	Epitelio intacto, no friabilidad ni Petequias	Alguna friabilidad con contacto vigoroso, no Petequias	Friabilidad moderada o Petequias con algún contacto	Friabilidad significativa, sangrado, Petequias con mínimo contacto
Introito	Tridimensional	Tridimensional principalmente	Alguna contracción, estenosis, bastante plano	Principalmente contraído, estenótico, plano
Labios mayores y menores	Normal para paridad, actividad coital, variación anatómica	Definición presente	Alguna resorción	Tamaño significativamente disminuido, resorbidos
Uretra	Tamaño y posición normales	Normal a ligeramente prominente	Meato moderadamente prominente	Eversión presente, interior sobresalido
Rugosidades	Normales	Presentes a ligeramente disminuidas	Moderadamente disminuidas pero visibles	Significativamente disminuidas o ausentes
Color	Normal	Alguna palidez débil	Palidez moderada	Palidez completa
pH	< 5		5-6.5	
Índice maduración	No células parabasales	↓ superficiales, ↑ parabasales	Pocas superficiales, más parabasales	Pocas superficiales o ausentes, muchas parabasales

Tabla 5. Pruebas diagnósticas para la evaluación del SGM.

Pruebas	Hallazgos
Examen pélvico con espéculo y palpación bimanual (con anestésico tópico); vaginoscopia	Pérdida de rugosidades
Examen rectal	Masas rectales; rectocele
Ultrasonido transvaginal; histeroscopia	Línea endometrial < 5 mm por pérdida de estimulación estrogénica; masas pélvicas
pH test	Sintomática, pH 5-7 (normal 3.5-4.5)
Citología vaginal	Predominio de células epiteliales basales y disminución de células superficiales
Examen en fresco	Presencia de leucocitos y escasez de <i>Lactobacillus</i>
Pap test	Atrofia de cérvix y estenosis de orificio externo
RMN / TC	Anormalidades pélvicas y de anexos

plasia escamosa del trígono, acortamiento de la uretra, membrana mucosa uretral pálida, disfunción del esfínter urinario y trígono pálido. La laparoscopia, si fuese del caso, será de gran ayuda en función de identificar útero atrófico, trompas de Falopio atróficas, ovarios atróficos y ligamentos de soporte laxos. Se han propuesto varios índices de evaluación de la salud vaginal⁴⁶ y vulvar,⁴⁷ cuyas aplicaciones son evidentemente parciales. Esta deficiencia la cubre adecuadamente la herramienta de evaluación del SGM propuesta por D. J. Portman y M. I. Gass (tabla 4),⁴⁸ cuya valoración se expresa por los siguientes puntajes: 0-7 = atrofia leve, 7-14 = atrofia moderada y > 14 = atrofia severa. El diagnóstico diferencial del SGM deberá incluir: vaginosis bacteriana, tricomoniasis, candidiasis, contacto con irritantes, cuerpos extraños, trauma sexual y otros como neoplasia y neoplasia precancerosa de genitales femeninos externos o internos, trastornos endocrinos, infecciones de *piercing* corporal, estenosis vaginal secundaria a radiación, liquen escleroso y liquen plano.⁴⁹ En la tabla 5 se incluyen las opciones de pruebas diagnósticas y sus resultados, que pueden ser de mucha utilidad en la evaluación del SGM.

Tratamiento

Se han propuesto varias recomendaciones generales, partiendo del primer objetivo del tratamiento que es aliviar los síntomas.⁵⁰ El tratamiento varía según la severidad de los síntomas. Así, en los casos leves, las terapias no hormonales son efectivas y adecuadas, particularmente para mujeres en riesgo de neoplasias respondedoras a estrógenos. En los casos moderados a severos, la terapia estrogénica es la opción más adecuada para incrementar el índice de maduración vaginal (IMV). La evaluación de su efectividad deberá realizarse a través de pH test y citología. Se trata de una condición crónica a tratar de por vida para prevenir recurrencias de los síntomas.⁵¹ Para la mujer con síntomas no relacionados con la actividad sexual, los tratamientos de primera línea incluyen: terapias no hormonales, como hidratantes vaginales de larga acción, y estrógenos vaginales en bajas dosis, si no hay contraindicaciones para su uso. Pueden ser necesarios solamente cursos cortos de uno a tres meses hasta eliminar los síntomas, aunque pueden ocurrir recurrencias luego de la suspensión. No existen datos sobre seguridad endometrial con estrógenos vaginales. Si es que hay síntomas relacionados

Tabla 6. Principales progestinas utilizadas para terapia hormonal en la menopausia y sus acciones farmacodinámicas. (+ = actividad a dosis terapéuticas; (+) = actividad insignificante a dosis terapéuticas; - = no actividad a dosis terapéuticas).

Progestina	Actividad progestagénica	Actividad glucocorticoide	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad antimineralocorticoide
Ciproterona	+	(+)	-	++	-
Dienogest	+	-	-	+	-
Drospirenona	+	-	-	+	+
Gestodeno	+	-	(+)	-	(+)
Noretisterona	+	-	(+)	-	-
Progesterona	+	-	-	(+)	+

con la actividad sexual, dependiendo de su severidad, se recomienda el uso de lubricantes vaginales no hormonales durante la actividad sexual, hidratantes vaginales de larga acción usados regularmente varias veces por semana y actividad sexual regular. Si no hay respuesta a este manejo inicial, se puede optar por la terapia estrogénica vaginal a dosis bajas. En el caso de mujeres con dispareunia moderada a severa que prefieren terapia no vaginal, se puede utilizar terapia hormonal oral o transdérmica u ospemifeno. Una consideración especial merece el grupo de mujeres menopáusicas que se encuentran utilizando anticonceptivos hormonales para la prevención del embarazo, en quienes estos podrían ser útiles y oportunos para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, como las irregularidades menstruales y el SGM.

Terapias no hormonales

Los hidratantes y lubricantes constituyen terapias de primera línea. Los hidratantes vaginales de larga acción pueden reducir el pH vaginal pero no mejoran el IMV. Los lubricantes durante el coito pueden reducir

la irritación del tejido atrófico por la fricción. Los lubricantes pueden ser elaborados sobre la base de agua, que son hiperosmolares y han sido relacionados con toxicidad celular epitelial; silicona, que son isoosmolares y no son tóxicos; aceite, que tienen el riesgo de poder erosionar los preservativos. Hay pocos estudios clínicos sobre su eficacia y seguridad, pero se han publicado alertas sobre su toxicidad para los lactobacilos y su contenido en algunos casos de solventes y preservantes como el propilenglicol y los parabenos. Un estudio sobre el uso de productos vaginales en mujeres de 18 a 65 años reporta un riesgo de 2.2 veces mayor de vaginosis bacteriana con el uso de gel con petróleo comparado con controles (IC 95%, 1.3-3.9) y colonización con *Cándida* con el uso de aceites comparado con no usuarias (44.4% versus 5%; $p < 0.01$).⁵² Las terapias no hormonales incluyen también los productos herbarios; sin embargo, el estudio HALT (*The Herbal Alternatives for Menopause Study*) mostró que los suplementos dietéticos como cohosh negro, soya y otras hierbas no tienen efectos benéficos en la

AVV evaluada a través del IMV. No hubo cambios significativos en los niveles de hormona estimulante de folículos (FSH) y E_2 en el grupo que recibió productos herbarios.⁵³

Terapia hormonal

Es el tratamiento estándar para el SGM. Rápidamente restaura el epitelio vaginal y los vasos sanguíneos asociados, mejora las secreciones, reduce el pH vaginal para restaurar la flora vaginal y alivia los síntomas vulvovaginales. Contempla tratamientos sistémicos y vaginales, ambos son efectivos.⁵⁴ En TH,^{55,56} los estrógenos más utilizados son el estradiol (E_2) hemihidrato, valerato de estradiol (VE_2) y estriol (E_3). El E_2 se utiliza por vía oral en una dosis de 1 a 2 mg por día y por vía transdérmica en una dosis de 50 mcg por día. Una dosis de 2 mg de VE_2 tiene aproximadamente igual efecto que 20 mcg de etinilestradiol (EE), empleado en anticoncepción, sobre la supresión de la FSH, estimulación endometrial y maduración de las células vaginales superficiales;^{57,58} sin embargo, 2 mg de VE_2 tienen menor efecto estimulador sobre la síntesis de proteínas hepáticas, por lo que sería más seguro.⁵⁹ El E_3 se utiliza en dosis de 0.5 a 1 mg por vía vaginal. También se han utilizado estrógenos conjugados en una dosis de 0.625 mg por día, aunque actualmente están casi en desuso. Las progestinas también están disponibles para TH en la menopausia, existen varias moléculas^{60,61} con diversas características farmacodinámicas que han permitido que su uso sea muy versátil y aplicable a diferentes tipos de pacientes y situaciones (tabla 6).⁶²

Para el uso de la TH sistémica, la posición de *The North American Menopause Society* (NAMS) del año 2012 es que se debe considerar que los beneficios pueden

superar los riesgos en mujeres sintomáticas menores de 60 años y que están en los primeros 10 años de la menopausia. El uso de TH sistémica para tratar otros síntomas menopáusicos generalmente brinda también resolución satisfactoria de los síntomas vaginales.⁶³ Estos criterios de 2012 son ratificados en el año 2017 por la misma NAMS, al decir que para síntomas vulvovaginales y urinarios que no alivian con terapias no hormonales y sin indicaciones para el uso de terapia hormonal sistémica, la terapia estrogénica (TE) vaginal de bajas dosis u otras terapias están recomendadas y pueden ser usadas el tiempo que sean necesarias. También insiste en que para mujeres menopáusicas menores de 60 años o dentro de 10 años del inicio de la menopausia, sin contraindicaciones, los beneficios de la TH sistémica superan los riesgos para el alivio de síntomas vasomotores y trastornos del sueño y prevención de pérdida de hueso.^{64,65}

Sin embargo, se debe anotar que del 10 al 15% de mujeres en TH sistémica no obtienen alivio adecuado de los síntomas vaginales y pueden requerir TE vaginal adicional en dosis bajas.⁶⁶ La TE vaginal provee mucho beneficio en mujeres que no han respondido a terapias no hormonales y es el *gold standard* cuando los síntomas vaginales son la única molestia. El uso de dosis bajas de TE vaginal provee suficiente estrógeno para aliviar los síntomas con una mínima absorción sistémica y es más efectiva que TE sistémica oral en el alivio de los síntomas por AVV, así la TE vaginal provee un 80-90% de respuesta favorable, frente a la TE oral con un 75% de respuesta favorable.⁶⁷ Una revisión de Cochrane de 19 estudios sobre eficacia de la TE vaginal reportó que todos los productos analizados aliviaron los síntomas con similar eficacia y que la TE vaginal es eficaz en el trata-

Tabla 7. Preparados combinados de estrógenos y progestinas para uso oral.

Preparado	Presentación	Dosis
Hemihidrato de estradiol + acetato de noretisterona	<ul style="list-style-type: none"> 28 tabletas color rosa con hemihidrato de estradiol 2 mg + acetato de noretisterona 1 mg 	Terapia continua 28 <ul style="list-style-type: none"> 1 tableta rosa/día/28 días
Valerato de estradiol	<ul style="list-style-type: none"> 11 grageas color blanco con valerato de estradiol 2 mg 	Terapia cíclica 21/7 <ul style="list-style-type: none"> 1 gragea blanca/día/11 días 1 gragea rosa/día/10 días No toma por 7 días
Valerato de estradiol + acetato de ciproterona	<ul style="list-style-type: none"> 10 grageas color rosa con valerato de estradiol 2 mg + acetato de ciproterona 1 mg 	
Hemihidrato de estradiol	<ul style="list-style-type: none"> 16 comprimidos color beige con hemihidrato de estradiol 1 mg 	Terapia secuencial combinada 16/12 <ul style="list-style-type: none"> 1 comprimido beige/día/16 días 1 comprimido azul/día/12 días
Hemihidrato de estradiol + gestodeno	<ul style="list-style-type: none"> 12 comprimidos color azul con hemihidrato de estradiol 1 mg + gestodeno 25 mcg 	
Hemihidrato de estradiol + drospirenona	<ul style="list-style-type: none"> 28 comprimidos color rojo con hemihidrato de estradiol 1 mg + drospirenona 2 mg 	Terapia continua 28 <ul style="list-style-type: none"> 1 comprimido rojo/día/28 días

miento de la atrofia vaginal.⁶⁸ Otra revisión también de Cochrane mostró que el beneficio terapéutico de la TE vaginal ha sido observado en otras condiciones además de la AVV, por ejemplo, reduciendo el riesgo de infecciones recurrentes de vías urinarias.⁶⁹

En lo que se refiere a los eventos adversos reportados con la TE vaginal, se trata de una vía bastante segura, sobre todo porque se la usa en dosis bajas y produce muy bajos niveles séricos de estrógenos, así el anillo vaginal (7.5 mcg/d) produce 5-10 pg/ml; las tabletas vaginales (10 mcg), 3-11 pg/ml; crema vaginal de E₂ (200 mcg), 80 pg/ml; óvulos vaginales de E₃ (0.5 mg), 70 pg/ml y crema vaginal de estrógenos conjugados (300 mcg) no muestra cambios en los niveles plasmáticos.⁷⁰ Se han reportado candidiasis vulvovaginal, sangrado vaginal, dolor mamario y náusea. La revisión de Cochrane del año 2006 no encontró riesgo incrementado de tromboembolismo venoso (TEV).⁷¹ En cuanto a la seguridad endometrial, la TE vaginal no mostró proliferación o hiperplasia endometrial en un estudio en 336 mujeres posmenopáusicas

no hysterectomizadas tratadas con E₂ vaginal. Se concluye que las dosis bajas de estrógeno vaginal son seguras y no requieren de uso concomitante de progestinas.⁷² De cualquier manera, la absorción sistémica de la TE vaginal es una preocupación para médicos y pacientes. En mujeres con riesgo de TEV o cáncer de mama se han reportado pequeños incrementos en el estrógeno circulante de relevancia poco clara, sobre todo por el efecto promotor del crecimiento o efecto apop-

Tabla 8. Preparados de estrógenos solos para uso transdérmico.

Preparado	Presentación	Dosis
Hemihidrato de estradiol	Parche con hemihidrato de estradiol 3.9 mg	Terapia continua o cíclica 3/1 semanas <ul style="list-style-type: none"> 1 parche/semana Liberación 50 mcg/día
Hemihidrato de estradiol	Solución para pulverización transdérmica con hemihidrato de estradiol 1.53 mg/dosis	Terapia continua o con progestina <ul style="list-style-type: none"> 1 pulverización/día

tótico en cáncer de mama, contrastado con el efecto benéfico en hueso. Se debe recordar que la administración en el tercio superior vaginal resulta en un “efecto de primer paso uterino”, con acciones preferenciales en el útero y pocos efectos sistémicos.⁷³ Un estudio caso-control con pacientes en tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de aromataza por cáncer de mama, no muestra incremento de recurrencia con el uso de estrógeno local comparado con no usuarias.⁷⁴

En las tablas 7, 8 y 9 se anotan los principales preparados de TH y TE disponibles en el mercado para administración oral, transdérmica y tópica vaginal. Otras terapias hormonales con resultados promisorios, como el ospemifeno,⁷⁵ se detallan en la tabla 10 y podrían ser alternativas interesantes para pacientes con SGM. Con alguna frecuencia deberán acompañarse con tratamientos antibacterianos y antimicóticos por vía vaginal.⁷⁶

Anticoncepción hormonal como alternativa de tratamiento

Además de la prevención del embarazo, los anticonceptivos disponen de importantes beneficios no anticonceptivos para las mujeres perimenopáusicas. En efecto, ciertos anticonceptivos hormonales pueden

Tabla 9. Preparados de estrógenos solos y combinados para uso tópico vaginal.

Preparado	Presentación	Dosis
Estriol	Crema vaginal con estriol 1 mg/g	1 aplicación/día
Estriol	Óvulo vaginal con estriol 0.5 mg	1 óvulo/día
Estriol + progesterona + lactobacilos	Cápsula vaginal con estriol 0.2 mg + progesterona 2 mg + lactobacilos 341 mg	1-2 cápsulas/día

Tabla 10. Otras terapias hormonales para el tratamiento del SGM. (SERM = modulador selectivo de los receptores estrogénicos; TSEC = complejo estrogénico selectivo tisular).

Nombre	Categoría	Ruta
Ospemifeno	SERM	Oral
Lasofoxifeno	SERM	Oral
Bazedoxifeno / estrógenos conjugados	TSEC	Oral
DHEA	Andrógeno	Vaginal
Testosterona	Andrógeno	Vaginal

ofrecer alivio de los síntomas relacionados con la menopausia experimentados por las mujeres durante la transición menopáusica. En especial, los métodos que contienen estrógenos pueden aliviar los síntomas vasomotores, como los sofocos y los sudores nocturnos, reducir la sequedad vaginal y mejorar las molestias del SGM.⁷⁷ Estos métodos anticonceptivos, como inhibidores de la ovulación, también son particularmente útiles para regular el sangrado cíclico, disminuir las irregularidades de sangrado y reducir la cantidad de pérdida de sangre en mujeres que sufren menstruaciones abundantes durante la perimenopausia.⁷⁸ Las mujeres perimenopáusicas que no son candidatas para una esterilización permanente o que tienen contraindicaciones para esta, pueden elegir entre una amplia variedad de métodos anticonceptivos de acción corta y larga, cuya efectividad durante la perimenopausia es mayor debido a la disminución de la capacidad fértil asociada con la edad.⁷⁸ No hay contraindicaciones relacionadas con la edad para el uso de anticonceptivos, por lo que todas las formas de anticoncepción son adecuadas para las mujeres perimenopáusicas; sin embargo, se debe tomar en consideración los riesgos asociados con las comorbilidades médicas

que pueden estar presentes durante la transición menopáusica.

Los anticonceptivos hormonales combinados contienen un estrógeno y una progestina, están disponibles en una amplia variedad de sistemas de administración (píldoras, parches transdérmicos y anillos vaginales), proveen anticoncepción altamente efectiva cuando se usan de manera consistente y correcta y proporcionan alivio de los síntomas de la hipoestrogenemia de la transición menopáusica, como los trastornos vasomotores y las complicaciones genitourinarias. La presencia de estrógenos hace que todos estos métodos estén asociados con asuntos de seguridad por el mayor riesgo de eventos tromboembólicos, lo que debe ser tratado antes de decidir su uso en las mujeres perimenopáusicas. El EE ha sido el estrógeno más utilizado en los anticonceptivos combinados orales (ACO), con dosis tan altas como 100 mcg en los primeros preparados, que en la actualidad se han visto reducidas hasta tan solo 10 mcg diarios. Las dosis menores a 50 mcg de EE por día se consideran dosis bajas, aunque en la práctica la mayoría de las píldoras actuales contienen entre 35 o 30 mcg de EE por día, pues las dosis de 20, 15 y 10 mcg de EE por día están asociadas a tasas más altas de discontinuación por un mal control del ciclo menstrual, comparadas con dosis más altas de EE,⁷⁹ lo que en las pacientes perimenopáusicas podría representar un tema crítico. En especial, los preparados que contienen 15 mcg de EE producen una mayor incidencia de sangrado por disrupción y *spotting* que aquellos que contienen 20 mcg de EE,⁸⁰ y pueden estar asociados con discontinuación prematura por irregularidades menstruales.⁸¹ Por lo anotado, estos preparados de bajas dosis parecen no ofrecer mayor beneficio clínico relacionado

con la seguridad o la tolerabilidad con su uso, en comparación con los regímenes que contienen dosis mayores de hasta 35 mcg de EE por día.⁸² No obstante, los regímenes que contienen dosis más bajas de EE (20 mcg/día) con un intervalo sin hormonas acortado (24 días de hormona activa y 4 días sin hormonas) han demostrado ser más efectivos que los regímenes convencionales (21 días de hormona activa y 7 días sin hormonas).⁸³

El E₂ se ha incorporado hace poco a la anticoncepción oral en lugar del EE, combinado con dienogest (DNG) en un esquema tetrafásico. El E₂ administrado exógenamente es químicamente idéntico al 17β-estradiol endógeno (E₂), el estrógeno natural más potente.⁸⁴ La historia de la anticoncepción muestra que un obstáculo importante para usar E₂ en anticonceptivos hormonales era su relativa inactividad cuando se administraba por vía oral. En efecto, el EE ha sido el estrógeno más utilizado en los ACO debido a su buena biodisponibilidad oral (38-48%),⁸⁵ en comparación con el E₂ (5%).⁸⁶ Para sobrellevar la baja biodisponibilidad del E₂ se ha recurrido a la micronización y la esterificación del E₂.⁸⁷ El VE₂ es el éster valerato del E₂ natural, cuyos efectos estrogénicos y perfil farmacocinético son comparables con los del E₂, pues el VE₂ se convierte rápidamente en E₂ en el intestino y el hígado.⁸⁸ Después de la administración oral de VE₂ en combinación con DNG, las concentraciones plasmáticas de E₂ permanecen bastante estables durante un período de 24 horas,⁸⁹ lo que contrasta con los niveles plasmáticos máximos de EE después de la administración de EE en combinación con levonorgestrel (LNG) que se alcanzan después de 1.5 horas y luego se reducen.⁹⁰ Dependiendo del órgano objetivo, 2 mg de E₂ tienen efectos biológicos que son equi-

valentes a 4-20 mcg de EE. Con estas dosis equivalentes el E₂ ha demostrado tener un impacto menor en los parámetros metabólicos y hepáticos que el EE, lo que se refleja en un efecto más favorable del E₂ sobre los lípidos que el EE⁹¹ y un efecto reducido del E₂ sobre la síntesis de proteínas hepáticas, incluida la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y el angiotensinógeno, comparado con el EE;^{92,93} además, el E₂ parece tener un impacto reducido en los marcadores de la hemostasia, comparado con el EE.^{94,95}

La combinación de VE₂ y DNG fue aprobada como ACO en la Unión Europea (UE) en 2008 y en Estados Unidos (EE. UU.) en 2010; en tanto, la aprobación para su uso en la indicación de sangrado menstrual anormal fue obtenida dos años más tarde, en 2010 en la UE y 2012 en EE. UU. El régimen de dosificación tetrafásico de este ACO se basa en un enfoque de reducción de las dosis de E₂ (*step-down*) y un incremento de las dosis de DNG (*step-up*) a lo largo del ciclo de tratamiento de 28 días, con 26 días de tabletas activas y 2 días de tabletas con placebo (figura 4). Este régimen comprende VE₂ 3 mg durante 2 días,

VE₂ 2 mg y DNG 2 mg durante 5 días, VE₂ 2 mg y DNG 3 mg durante 17 días, VE₂ 1 mg durante 2 días y placebo durante 2 días. El intervalo libre de hormonas de apenas dos días en este régimen 26/2 (es decir, 26 días de tratamiento activo y 2 días de placebo) mejoraría la tolerabilidad y el cumplimiento. Este esquema de dosificación dinámica proporciona un predominio estrogénico temprano del E₂ para garantizar la proliferación endometrial inicial y la estabilidad del estroma endometrial durante la parte media a tardía del ciclo dominada por la progestina, debido a la potente actividad endometrial que posee el DNG.⁹⁶⁻⁹⁹ La eficacia, el perfil de sangrado y la seguridad de la combinación de VE₂ y DNG en un régimen de dosificación dinámico ha sido examinado en un ensayo clínico de fase III que incluyó a 1.377 mujeres de 18 a 50 años realizado en Europa durante veinte ciclos de 28 días.¹⁰⁰ Se obtuvo un índice de Pearl ajustado de 0.34 (límite superior del IC 95% = 0.73), buena tolerabilidad y un alto grado de satisfacción de las usuarias. Solo el 2.5% de las 1.377 mujeres tratadas por hasta 20 ciclos interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a irregulari-

Figura 4. Régimen de dosificación tetrafásico de un anticonceptivo oral con valerato de estradiol (VE₂) y dienogest (DNG) administrado con un enfoque de reducción de las dosis de estradiol (E₂) (*step-down*) y un incremento de las dosis de DNG (*step-up*) a lo largo del ciclo de tratamiento de 28 días, con 26 días de tabletas activas y 2 días de tabletas con placebo.



dades menstruales. Otro estudio mostró que la combinación de VE₂ y DNG se asoció con una reducción del 88% en la pérdida de sangre menstrual media (de 142 ml a 17 ml por ciclo) después de 6 meses de tratamiento, en comparación con una reducción del 24% con placebo (de 154 ml a 117 ml por ciclo). Estas reducciones en el volumen de pérdida sanguínea menstrual fueron rápidas y sostenidas y se consideraron clínicamente significativas.¹⁰¹ Los estudios muestran que este régimen de dosificación dinámica proporciona una inhibición efectiva de la ovulación y un nivel adecuado de control del ciclo en mujeres sanas de 18 a 50 años, por lo que podría devenir también en una opción para mujeres que se encuentran en la transición menopáusica y que requieren aún de un método anticonceptivo y un adecuado control de los síntomas vasomotores y de las molestias del SGM.

Las mujeres perimenopáusicas que no están en riesgo de embarazo, por esterilización previa o no sexualmente activas, también pueden beneficiarse del uso de ACO para reducir los síntomas vasomotores, regular los patrones de sangrado y mejorar los síntomas genitourinarios asociados con la perimenopausia, aunque estos usos no se encuentran oficialmente aprobados.⁷⁸ Para el efecto, las pacientes deben ser asesoradas y evaluadas adecuadamente, particularmente en cuanto a los momentos óptimos para el uso de los ACO, pues estos pueden utilizarse durante las primeras etapas de la menopausia para proporcionar anticoncepción y alivio de los síntomas menopáusicos; sin embargo, una vez que ya no sea necesario inhibir la ovulación debido al inicio de la menopausia, serán mejores opciones las terapias no hormonales y hormonales en dosis y esquemas específicos para la transición menopáusica, la perimenopausia y

los primeros años de la posmenopausia,⁷⁷ con el propósito adicional de evitar el uso continuo de anticonceptivos después de la menopausia y evitar exponer a las pacientes a mayores riesgos. El momento adecuado para suspender un ACO y la transición a la TH depende de una combinación de criterios como edad, signos clínicos como los síntomas vasomotores durante el intervalo sin píldora y pruebas de laboratorio para evaluar la menopausia.¹⁰² De manera general, se recomienda que las mujeres que usan anticonceptivos hormonales, los deben usar durante un año de amenorrea en mayores de 50 años o dos años de amenorrea en menores de 50 años. A los 60 años se puede asumir un estado de esterilidad, independientemente de los anticonceptivos o las terapias hormonales utilizadas.¹⁰² Por otra parte, en las mujeres que se encuentran utilizando un anticonceptivo hormonal, se puede suspender este para evaluar la amenorrea y determinar la llegada de la menopausia con la medición de la FSH en varias ocasiones, considerando siempre la necesidad de proveer un método de respaldo por dos a tres meses durante este proceso. Es importante tomar en cuenta que la TH de la menopausia no inhibe la ovulación y no constituye un método confiable para la anticoncepción. En este sentido, es razonable y apropiado suspender los métodos anticonceptivos hormonales o proceder con la transición a la TH solamente cuando se haya diagnosticado la menopausia. Aunque las dosis de estrógenos en los ACO actuales son mucho más bajas que los ACO utilizados hace más de cinco décadas, en los inicios de la anticoncepción oral, sus dosis continúan siendo al menos cuatro veces más altas que las dosis de estrógenos utilizadas en la TH;¹⁰³ por otro lado, las dosis de la TH deben ser las más bajas posibles

para aliviar los síntomas menopáusicos, lo que se acepta ampliamente como una recomendación razonable y consistente para reducir los riesgos y obtener los beneficios buscados.¹⁰⁴ Si no se logra identificar un beneficio claro con el uso de anticonceptivos en lugar de la TH después del inicio de la menopausia y si es evidente la posibilidad de un mayor riesgo de eventos adversos por el uso de las dosis más altas de hormonas de los anticonceptivos, se recomienda proceder con la transición de las pacientes perimenopáusicas hacia la TH después del inicio de la menopausia y solamente cuando se haya comprobado de manera certera la ausencia de la mínima posibilidad de embarazo.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La menopausia es una importante causa de disrupción del microbioma vaginal que aumenta el riesgo de SGM con complicaciones como infecciones vaginales y urinarias, que impactan negativamente en la calidad de vida de la mujer. La alta prevalencia del SGM obliga al médico a investigar esta posibilidad diagnóstica en mujeres menopáusicas, sobre todo porque se trata de un tema evitado por las pacientes, quienes sienten vergüenza de hablar al respecto o lo hacen solamente si el médico toma la iniciativa. Un diagnóstico y tratamiento oportunos y efectivos son indispensables para la corrección de las molestias genitales, urinarias y sexuales, en función de contribuir a mejorar la calidad de vida de las pacientes menopáusicas,¹⁰⁵ bajo el criterio de un manejo integral de la menopausia y sus diversas áreas de afectación.¹⁰⁶

Este manejo integral, enfocado sobre todo en terapias no hormonales y hormo-

nales para la menopausia, debe incluir consideraciones sobre la capacidad de las mujeres perimenopáusicas para concebir y su necesidad de anticonceptivos efectivos y seguros. En efecto, aunque la fecundidad se reduce durante la perimenopausia, no está ausente; por lo que no se debe soslayar el uso de ACO en dosis y esquemas adecuados para brindar también beneficios en el control de los síntomas menopáusicos, sin dejar de tomar en cuenta los riesgos de su uso por condiciones de morbilidad propias de esta etapa. Cada mujer debe ser evaluada de manera individual y recibir información suficiente sobre los riesgos y beneficios de cada método; para este propósito, los Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud son muy útiles y oportunos. En una mujer sana que se encuentra en la transición menopáusica, sexualmente activa y que presenta síntomas menopáusicos vasomotores y genitourinarios, la consideración de la anticoncepción hormonal efectiva es apropiada y justificada para la prevención del embarazo y el alivio de los síntomas.¹⁰⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2011. Women's Health Stats and Facts. Accessed from: <https://www.acog.org/-/media/NewsRoom/MediaKit.pdf> on March 13, 2016.
2. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014; 21:1-25.
3. Hale GE, Robertson DM, Burger HC. The perimenopausal woman: Endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:121-131.

4. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2016; 56:292-305.
5. Jones HJ, Huang AJ, Subak LL, et al. Bladder symptoms in the early menopausal transition. *J Women's Health* 2016; 25:457-463.
6. Santoro N. Perimenopause: From research to practice. *J Women's Health* 2016; 25:332-339.
7. Noboa EF. Editorial: Climaterio y Menopausia y su V Congreso Latinoamericano. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2007; 26(2):61-64.
8. Calle A, et al. Menopausia, climaterio y osteoporosis en el Ecuador. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2007; 26(2):99-107.
9. Hidalgo L. Trastornos vasomotores en el climaterio. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(1):10-13.
10. Burger HG, Dudley EC, Hooper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: A cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3537-3545.
11. Noboa EF. Desplazándonos hacia el manejo individualizado de la mujer climaterica. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(1):1-3.
12. Noboa EF. Terapia de reemplazo hormonal: Redefiniendo alcances, límites y perspectivas. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2004; 23(1):1-3.
13. González-Campos O. Evaluación de la mujer climaterica para una terapia hormonal oportuna, personalizada y segura. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2004; 23(1):8-12.
14. Chedraui P. Cambios hormonales en el climaterio. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(1):4-9.
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76:874-878.
16. Slemenda C, Hui SL, Longcope C, et al. Sex steroids and bone mass: A study of changes about the time of menopause. *J Clin Invest* 1987; 80:1261-1269.
17. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:772-780.
18. Parra M, Medel S. Climaterio y terapia de reemplazo hormonal. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2006; 25(1):5-15.
19. Noboa EF. La "ventana de oportunidad" para el uso de la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2006; 25(1):1-4.
20. Eskin BA. *The Menopause. Comprehensive Management, 4th edition*. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 299-302.
21. Cisneros G, Noboa EF. Alteraciones genitourinarias e infecciones recurrentes en el climaterio. En: Pérez-López FR, Ed. *Climaterio y Envejecimiento. Medicina Basada en la Evidencia*. Zaragoza, España: Editorial SEISGE, 1999.
22. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12(5):856-872.
23. Ravel J, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(Suppl 1):4680-4687.

24. Aguirre W, Ruilova I, Chedraui P. Colección líquida intrauterina en la postmenopausia. Evaluación ecosonográfica, citológica e histopatológica. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continua* 2007; 26(2):108-113.
25. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273(4):195-202.
26. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91:42-50.
27. Cauci S, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2147-2152.
28. Simoes JA, et al. Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94(1):28-32.
29. Krohn MA, et al. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27(6):1266-1271.
30. Kim HK. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med* 2015; 21(2):65-71.
31. Levine KB. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(4 Pt 1):661-666.
32. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79:349-354.
33. Gandhi J. Genitourinary syndrome of menopause: An overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *AJOG* 2016; 215(6):704-711.
34. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009; 63:315-318.
35. Di Bonaventura M, et al. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and Western Europe. *J Women's Health (Larchmt)* 2015; 24:713-722.
36. Mac Bride MB, et al. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:87-94.
37. Nappi RE, et al. Vaginal health: Insights, views and attitudes (VIVA). *Climacteric* 2012; 15:36-44.
38. Gandhi J. Genitourinary syndrome of menopause: An overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *AJOG* 2016; 215(6):704-711.
39. Simon JA, et al. Vaginal health in the United States: Results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey [published online ahead of print April 15, 2013]. *Menopause* doi: 10.1097/GME.0b013e318287342d.
40. Kingsberg SA, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey [published online ahead of print May 16, 2013]. *J Sex Med* doi: 10.1111/jsm. 12190.
41. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Women's Health (Larchmt)* 2010; 19:425-432.
42. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009; 63:315-318.
43. Luthje P, et al. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77:32-36.
44. Willhite LA, et al. Urogenital atrophy: Prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21:464-480.
45. Luthje P, et al. Estrogenic action on innate

- defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77:32-36.
46. Bachmann GA, et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sex* 1992; 8:12.
 47. Palacios S. The vulval health index. Personal communication, 2015.
 48. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014; 17:557-563.
 49. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Women's Health (Larchmt)* 2010; 19:425-432.
 50. NAMS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the NAMS. *Menopause* 2013; 20:888-902.
 51. Rahn DD, et al. Vaginal estrogen for GSM: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147-1156.
 52. Brown JM, et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 121:773-780.
 53. Reed SD, et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: Randomized placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15:51-58.
 54. Palacios S, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas* 2015; 82:308-313.
 55. Bucheli R, Noboa EF. Terapia hormonal para la mujer climatérica. ¿En dónde estamos y hacia dónde vamos? *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2007; 26(2):66-72.
 56. Aguirre W. Dosis bajas en terapia de reemplazo hormonal. Análisis de sus resultados y perspectivas actuales sobre su uso. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(1):28-42.
 57. Mashchak CA, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-518.
 58. Endrikat J, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: Results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78:218-225.
 59. Lindberg BS, et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinylestradiol on haemostasis parameters. *Thromb Haemost* 1989; 61:65-99.
 60. Pérez-López FR. Drospirenona, de la etapa reproductiva a la postmenopausia. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2009; 27(1):30-39.
 61. Martire AL. Drospirenona: farmacología y aplicaciones clínicas en terapia hormonal. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2007; 26(2):143-155.
 62. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62:29-38.
 63. NAMS. The 2012 hormone therapy position paper of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19:257-271.
 64. NAMS. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(9):728-735.

65. Parra M, Blümel B, Burgos N. Terapia hormonal y función del tracto urinario inferior. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2007; 26(2):114-121.
66. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med* 1993; 49:799-808.
67. Long CY, et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13:737-743.
68. Suckling J, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001500.
69. Cody JD, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD001405.
70. Lee JS, et al. Serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3791-3797.
71. Suckling J, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001500.
72. Ulrich LSG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13:228-237.
73. De Ziegler D, et al. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828:291-299.
74. Le Ray I, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: A nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135:603-609.
75. Portman DJ, et al. Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013; 20:623-630.
76. Torres LA, et al. Eficacia, seguridad y tolerabilidad de una nueva combinación tópica de metronidazol y miconazol (Gynotran®) para el tratamiento de vaginosis bacteriana, vaginitis candidiásica, tricomoniasis e infecciones vaginales mixtas. *Revista Iberoamericana Educación Médica Continuada* 2009; 27(1):65-71.
77. Maclennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthcare* 2009; 7:112-123.
78. Kase NG. Impact of hormone therapy for women aged 35 to 65, from contraception to hormone replacement. *Gender Med* 2009; 6(Suppl1):37-59.
79. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003989.
80. Gestodene Study Group 324. Cycle control, safety and efficacy of a 24-day regimen of gestodene 60 microg/ethinylestradiol 15 microg and a 21-day regimen of desogestrel 150 microg/ethinylestradiol 20 microg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4(Suppl 2):17-25.
81. Gestodene Study Group 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15 microg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4(Suppl 2):9-15.
82. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117:33-40.
83. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: Benefits and risks of hor-

- monal contraceptives: Combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(4 Suppl):S9-S13.
84. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 85. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 1):3-63.
 86. 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.
 87. Kuhn W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: Oettel M, Schillinger E, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology, Estrogens and Antiestrogens II.* Berlin: Springer Verlag, 1999: 261-322.
 88. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4:315-324.
 89. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14:221-232.
 90. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C, et al. A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7:79-90.
 91. Bostofte E, Hemmingsen L, Møller KJ, et al. Serum lipids and lipoproteins during treatment with oral contraceptives containing natural and synthetic oestrogens. A controlled double-blind investigation. *Acta Endocrinol* 1978; 87:855-864.
 92. Helgason S. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1982; 107:1-29.
 93. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-518.
 94. Toy JL, Davies JA, Hancock KW, McNicol GP. The comparative effects of a synthetic and a 'natural' oestrogen on the haemostatic mechanism in patients with primary amenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:359-362.
 95. Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004; 70:97-106.
 96. Oettel M, Breitbarth H, Elger W, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4(Suppl 1):2-13.
 97. Oettel M, Graeser T, Hoffmann H, et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 1999; 35(Suppl C):3-12.
 98. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73:222-231.
 99. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: A seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80:436-444.
 100. Palacios S, Wildt L, Parke S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive

- based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149:57-62.
101. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: Pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16:258-269.
102. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas* 2013; 76:235-242.
103. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
104. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123:202-216.
105. Blümel JE, Cano A, Binfa L. Calidad de vida en el climaterio. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2002; 21(1):23-27.
106. Parra M, Burgos N. Evaluación de la mujer mayor. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2005; 24(1):14-27.
107. Linton A, Golobof A, Shulman LP. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric* 2016; 19(6):526-534.

Anticoncepción hormonal y osteoporosis

27

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Andrés Aguilar Pozo, Manuel Parra Armendáriz, Nelson Burgos, Lorena Pardo

INTRODUCCIÓN

La píldora anticonceptiva tiene sesenta años en el mercado y han sido millones las usuarias que se han beneficiado con ella. Es el medicamento más estudiado en el mundo y por lo tanto cada día se le conocen nuevos efectos beneficiosos adicionales desde el punto de vista no anticonceptivo. En este capítulo revisaremos el efecto de los diferentes métodos anticonceptivos hormonales sobre el hueso, lo que nos permitirá tomar las decisiones adecuadas cuando indicamos anticoncepción hormonal a las usuarias.

METABOLISMO ÓSEO Y HORMONAS

El mantenimiento de una estructura ósea normal se logra gracias a un fino equilibrio entre la formación de hueso mediada por osteoblastos y la reabsorción osteoclástica.¹ Esta homeostasis está fuertemente influenciada por los esteroides sexuales, de tal manera que disminuciones plasmáticas hormonales se traducen en deterioro de la microarquitectura ósea.^{1,2} Dentro del proceso de remodelación ósea existen dos etapas. La primera donde se produce un aumento de la reabsorción, comandada por los osteoclastos y que tiene una duración aproximada de 15 días. La segunda etapa corresponde a la formación ósea, en la que todo el hueso removido es reemplazado

por hueso nuevo en 45 a 70 días, bajo la acción de los osteoblastos. Estos procesos están acoplados, de modo que, si aumenta o disminuye la reabsorción, normalmente le sigue un aumento o disminución en la formación ósea sin que se presente un cambio en la cantidad neta de masa ósea. A nivel celular, son los osteoclastos multinucleados los que inician la reabsorción, seguido por una fase inversa donde son reemplazados por células mononucleares y posteriormente por osteoblastos formadores de hueso, que depositan este hueso nuevo en los sitios de reabsorción previa y finalmente el hueso se mineraliza.^{3,4} El proceso de remodelación se ve influenciado por distintas hormonas que regulan el metabolismo del calcio. Una de ellas es la paratohormona (PTH), cuya función principal es el mantenimiento de la calcemia. Esta hormona aumenta la resorción ósea, la reabsorción tubular renal de calcio y la absorción intestinal de calcio, estimulando la síntesis renal de 1,25-vitamina D en respuesta a la hipocalcemia. La vitamina D, similar a la PTH, produce un aumento en la absorción intestinal de calcio manteniendo los niveles normales de calcemia y contribuyendo a la normal mineralización del hueso. Finalmente, en contraposición a las proteínas descritas, la calcitonina es hipocalcemiantes y, por tanto, disminuye la resorción ósea y la reabsorción tubular renal de calcio. Otras hormonas que actúan sobre el metabolismo del calcio y el hueso son los esteroides go-

nadales y suprarrenales, tiroxina, insulina y hormona del crecimiento, aunque, a diferencia de las hormonas calciotropas, su secreción no depende de la concentración extracelular de calcio.⁵

La concentración de las hormonas que regulan el metabolismo del calcio determina la dirección del recambio óseo, pero los factores locales modulan el efecto final y, a su vez, modifican la concentración de las hormonas y la respuesta biológica a nivel de los osteoblastos y los osteoclastos. Hay evidencia de una interacción estrecha entre los dos tipos celulares del hueso que permitirían llevar a cabo la función de remodelación. En lo esencial, hay un vínculo muy cercano entre el calcio, el fosfato y la PTH con la vitamina D en el metabolismo óseo.⁶ Existe un polipéptido llamado RANKL (ligando receptor del activador del factor nuclear kappa-B), miembro de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral (TNF) que se sintetiza en las células estromales de la médula ósea, osteoblastos, condrocitos, células del mesénquima y periostio, osteoclastos, células endoteliales y células T. También se ha encontrado el RNAm del RANKL en tejidos extraesqueléticos como cerebro, corazón, riñón, músculo esquelético y piel. Su producción es mayor en células estromales indiferenciadas, mientras que es reducida en células mesenquimales multipotenciales que terminan en el fenotipo osteoblástico. Su función es estimular la diferenciación, sobrevida y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activar los osteoclastos maduros y prolongar su vida útil. Esto genera, como resultado, la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea. Esta función se lleva a cabo cuando el ligando se une a su receptor de transmembrana (RANK) que induce la

activación de una cascada de eventos intracelulares.^{7,8} En la regulación del sistema de reabsorción participa la osteoprotegerina (OPG), factor soluble sintetizado por osteoblastos y que neutraliza el RANKL, impidiendo su unión al receptor. Finalmente, junto con impedir la activación osteoclástica induce también su apoptosis.^{7,8} Para diferenciarse y madurar, las células de estirpe osteoclástica deben tener contacto directo con los osteoblastos, interrelación mediante la unión de un receptor a su ligando presentes en las respectivas membranas. Si hay suficiente OPG en el medio se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su interacción con el RANK de los precursores osteoclásticos, lo que frenará el proceso de funcionalización osteoclástica. Existen numerosos agentes que regulan el sistema RANKL/OPG/RANK. Entre ellos, las hormonas reguladoras del calcio y citoquinas, incluyendo vitamina D3, PTH, PGE2, IL-11 y glucocorticoides, que actúan estimulando la osteoclastogénesis a través de la doble acción de inhibir la producción de OPG y estimulando la producción de RANKL.^{9,10}

Los estrógenos, al igual que la progesterona y los andrógenos, también regulan el sistema de remodelación, ya sea inhibiendo la producción de RANKL o alterando el patrón de citoquinas inflamatorias, estimulando la proliferación y la diferenciación osteoblástica, con aumento del depósito y la mineralización de la matriz.^{2,11} Dada la fisiopatología descrita, se deduce que los estados de hipoposterogenismo crónico, como los provocados por uso prolongado de algunos tipos de anticonceptivos hormonales, son capaces de alterar la densidad mineral ósea de las usuarias.^{2,12} El hipoposterogenismo provoca una elevada producción de varias citoquinas proinflamatorias que promueven la osteoclastogénesis (IL-1,

IL-6, TNF alfa y M-CSF), disminuye la expresión de OPG y aumenta la producción de RANKL en las células óseas.^{10,13} El hipopostrogenismo provoca un balance óseo negativo al desencadenar una elevada osteoclastogénesis, mediada por la vía inflamatoria, con sobreexpresión del RANKL y represión de la OPG.^{10,12-14}

ANTICONCEPTIVOS DE DEPÓSITO Y OSTEOPOROSIS

Efecto del acetato de medroxiprogesterona de depósito sobre la densidad mineral ósea

Estudios longitudinales informan pérdidas de densidad mineral ósea (DMO) de 0.5-3.5% en la cadera y columna vertebral después de 1 año de uso del acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), una pérdida de 5.7-7.5% en DMO después de 2 años de uso y una pérdida de 5.2-5.4% después de 5 años de uso. Aunque el uso de AMPD se asocia con la pérdida de DMO, la evidencia longitudinal y transversal actual sugiere que la recuperación de la DMO ocurre después de la interrupción del AMPD. La velocidad y la integridad de la recuperación de la DMO difieren según la duración del uso de DMPA y el sitio anatómico.¹⁵ En un estudio prospectivo de Naessen y col.,¹⁶ 22 mujeres (promedio de edad 33 años) fueron aleatorizadas a usar AMPD o implantes subdérmicos de levonorgestrel (LNG). Para medir la DMO se utilizó densitometría de fotón simple antes de iniciar el estudio y a los 6 meses de tratamiento. La DMO disminuyó en promedio 0.41% en las usuarias de AMPD y fue interpretado como estable, ya que esa cantidad de disminución se asumió ser consistente con la historia natural de la disminución ósea

después del pico de masa ósea antes de la menopausia. No se encontraron diferencias significativas entre niveles de estradiol al inicio del estudio y luego de 6 meses de uso en el grupo con AMPD. Usando un diseño de cohorte, Scholes y col.¹⁷ estudiaron la DMO a intervalos de 6 meses en mujeres entre 18 y 39 años, quienes fueron separadas en usuarias ($n = 166$) o no usuarias ($n = 213$) de AMPD. Se encontró una interacción significativa entre los grupos de edad. La gran diferencia en la DMO fue encontrada entre los 18 y los 21 años entre usuarias y no usuarias; las usuarias en este grupo de edad tenían una DMO en promedio 12% menor que la DMO de las no usuarias de la misma edad. Esto contrasta con lo encontrado en mujeres mayores en las que hay una diferencia menor al 3% en la DMO entre usuarias y no usuarias.

En un estudio de DMO en adolescentes usuarias de AMPD, Cromer y col.^{17,18} comparaban prospectivamente los cambios en la DMO, usando la técnica de DEXA, sobre dos años en jóvenes desde los 18 años quienes recibieron tres diferentes formas de anticonceptivos hormonales: anticonceptivos combinados orales (ACO), AMPD o implantes subdérmicos de LNG o no tratamiento hormonal (grupo control). Se evaluó la DMO a los 2 años, disminuyendo esta en promedio 1.5% en quienes recibieron AMPD. Hubo un marcado contraste en el promedio de incremento de la DMO en las usuarias de ACO, implantes subdérmicos de LNG y el grupo control que alcanzó al 2.7% después del primer año de uso y en promedio un incremento del 6.7% para las usuarias de implantes subdérmicos de LNG y el grupo control después del segundo año de uso. Totalizando un 12.4% de diferencia a los 2 años de tratamiento, entre las usuarias de AMPD y los otros tres grupos del

estudio. La diferencia significativa persistió después de controlar las variables potenciales de confusión. La observación de una asociación entre el uso de AMPD y la DMO no es universal. Taneepanichskul y col. presentan dos estudios al respecto,^{19,20} uno de ellos con 50 mujeres (promedio de edad 32.5 años) comparó la DMO de un grupo que recibió AMPD con otro grupo usuario de dispositivo intrauterino (DIU) y otro usuario de implantes subdérmicos de LNG. Se utilizó DEXA para medir la DMO en radio distal. No encontraron una diferencia significativa entre los grupos de anticonceptivos, en relación con la DMO. Sin embargo, encontraron niveles bajos de estradiol que fueron significativos en las usuarias de AMPD comparadas con aquellas que usaron implantes o DIU.

Por lo descrito, el AMPD puede tener un impacto negativo sobre el metabolismo óseo, particularmente en mujeres jóvenes, lo que al parecer puede ser producto de los bajos niveles circulantes de estrógenos, los cuales resultan de una supresión de la producción de gonadotropinas en la glándula pituitaria. Un interesante contraste es el efecto positivo sobre el metabolismo óseo de las progestinas, incluyendo el acetato de medroxiprogesterona (AMP) en mujeres posmenopáusicas.²⁰ Varias posibles explicaciones han sido planteadas para esta aparente contradicción. Primero, el lugar predilecto para los efectos de las progestinas es el hueso cortical (por ejemplo, el radio), mejor que el hueso trabecular (por ejemplo, la columna);²² por lo tanto, es importante el sitio anatómico de medición, el que puede afectar los resultados de la DMO. Segundo, diferentes progestinas tienen distintos potenciales anabólicos, con diferente impacto sobre el hueso. Por ejemplo, progestinas derivadas de la familia de los 19-noreste-

roides (por ejemplo, noretisterona) tienen más alto potencial anabólico que el AMP (derivado de la familia 21-noresteroides) y puede presentar un efecto diferente en el hueso. Tercero, las progestinas tienden a competir con los glucocorticoides en los receptores celulares; si estos últimos compuestos tienen un alto nivel, el tratamiento con elevada cantidad de progestinas debería ejercer un efecto positivo en desplazar los glucocorticoides, los cuales son conocidos por su impacto negativo sobre el hueso.²³ Finalmente, y lo más importante, es el rol de los estrógenos. Puede haber diferencias inherentes en los niveles de estrógenos endógenos derivados de andrógenos adrenales en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, la insuficiencia estrogénica inducida por el AMPD puede supeditar algún potencial efecto positivo de las progestinas,²⁴ particularmente en la adolescente que aún sufre la actividad esquelética de mineralización.

En este sentido, la pérdida de DMO en las usuarias de AMPD es un tema controversial. Los aspectos en debate incluyen si el número de años de uso tiene algún efecto sobre la pérdida continua de DMO, si esta pérdida se estabilizará con los años de uso o si progresará a una masa ósea baja, osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas. Para el efecto, es oportuno anotar los resultados de un estudio transversal que evaluó la DMO con absorciometría de rayos X de energía dual en la columna lumbar y el cuello femoral en 47 usuarias de AMPD y 41 usuarias de DIU-Cu, quienes habían iniciado estos métodos antes de los 40 años y los habían utilizado por al menos diez años, con valores de hormona folículo estimulante < 40 mUI/ml. Los resultados mostraron que el 68.1% y el 36.6% de las usuarias de AMPD y Cu-DIU, respectivamente, tenían

una masa ósea baja; en tanto, el 29.8% y 2.4% de las usuarias de AMPD y CU-DIU, respectivamente, tenían osteoporosis. La DMO disminuyó a medida que aumentaba el número de años de uso de AMPD.²⁵

Efecto de los anticonceptivos inyectables combinados sobre la densidad mineral ósea

Sobre este acápite, se reporta un estudio multicéntrico prospectivo controlado comparativo de dos años de duración realizado por von Kesserü,²⁵ en el que se administró cada 30 ± 3 días un anticonceptivo combinado inyectable (ACI) de 50 mg de enantato de noretisterona (ENET) y 5 mg de valerato de estradiol (VE_2) (Mesigyna®) a 49 pacientes premenopáusicas entre 38 y 50 años, comparadas con 99 mujeres usuarias del dispositivo intrauterino (DIU). En este trabajo se realizó densitometría ósea a la mitad de las mujeres usuarias del ACI antes de su uso y luego del primero y el segundo años del estudio. Al analizar los resultados, no hubo modificaciones en la DMO en la columna vertebral en las usuarias del ACI ni en el grupo control, probablemente por la presencia de niveles estables de secreción estrogénica en las mujeres que están menstruando.²⁶

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS ORALES Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA

En mujeres con función ovárica normal, varios estudios han evaluado el efecto de los ACO en mujeres saludables voluntarias sobre la DMO sobre la masa ósea y han dado resultados conflictivos.^{26,27} Se ha sugerido que el uso por largo tiempo de ACO en mujeres eumenorreicas jóvenes parece que no es de beneficio sobre la

DMO²⁷ y podría aún ser deletéreo.²⁹ En un estudio doble ciego canadiense, realizado en un grupo de mujeres entre 25 y 45 años, se demostró que los ACO pueden estar asociados con baja DMO en vértebras lumbares y trocánter.²⁹ La razón no es muy clara, los autores sugieren las hipótesis de desórdenes del ciclo menstrual en usuarias de ACO, incrementos de las tasas de reabsorción ósea durante las largas semanas del período de retiro y disturbios ovulatorios en los 6-12 meses siguientes a la discontinuación del anticonceptivo.²⁹ Se ha reportado que los ACO de dosis bajas podrían interferir con la adquisición de masa ósea durante la adolescencia. Así, un estudio que evaluó la DMO y el contenido mineral óseo (CMO) en mujeres adolescentes que utilizaban un ACO con etinilestradiol (EE) 20 mcg y desogestrel (DSG) 150 mcg durante un período de un año, comparadas con adolescentes sanas del mismo grupo de edad que no utilizaban ACO, mostró que las usuarias de ACO presentaron baja adquisición de masa ósea en la columna lumbar y tenían variaciones medias de DMO y CMO de + 2.07% y + 1.57%, respectivamente, entre las mediciones al inicio y a los 12 meses. El grupo de control tuvo variaciones medias de + 12.16% y + 16.84% para la DMO y CMO, respectivamente, durante el mismo período. Los autores concluyeron que el uso de ACO de dosis bajas con EE 20 mcg y DSG 150 mcg se asoció con una menor adquisición de masa ósea en adolescentes durante el período de estudio.³⁰ Es también conocido que los ACO de bajas dosis reducen en forma importante la concentración circulante de testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfato.³¹ Aunque esto puede ser beneficioso en mujeres con acné e hirsutismo, la disminución creciente

en los niveles de andrógenos, que son conocidos por su rol en el mantenimiento de la estructura ósea,^{2,29} puede tener un impacto negativo sobre la DMO. Los ACO de bajas dosis pueden impedir la obtención fisiológica del pico de densidad ósea, si se consumen en mujeres saludables menstruando antes de los 20 años.^{17,29}

Estudios con progestinas orales, así como con inyectables e implantes, han demostrado reportes negativos en la DMO.^{15,33} Estudios prospectivos han confirmado que el uso por largos períodos de tiempo de AMPD se asocia con pérdida de hueso, particularmente de la columna lumbar.^{17,33,34} El AMPD suprime la secreción de gonadotropinas pituitarias y evita la ovulación, determinando así un estado de déficit estrogénico.² Por lo tanto, el uso a largo plazo (mayor de 2 años) de AMPD debería ser evitado en mujeres jóvenes quienes todavía no han alcanzado su pico de masa ósea.^{2,33}

En mujeres con amenorrea hipotalámica, aunque la relación entre esta y DMO no está completamente comprendida, la intervención más adecuada en estos desórdenes es el uso de la terapia hormonal (TH) con estrógeno y progestina. Un estudio realizado en 7 mujeres atletas mostró que la administración de EE 50 mcg con acetato de ciproterona (ACP) 2 mg por 8 meses produjo un 9.5% en promedio de incremento de la DMO, mientras que la medición del CMO cortical del radio no tuvo cambios.² Un efecto limitado pero significativo se vio también con el uso de EE 30 mcg y DSG 150 mcg sobre la DMO en mujeres con amenorrea hipotalámica u ovárica.³³ Un pequeño estudio retrospectivo mostró que ambos, vértebra y cuello femoral, incrementaron significativamente la DMO en mujeres con amenorrea inducida por ejercicios, mediante la toma de TH con

suplemento de progestinas por 24-30 meses.³⁶ Por otro lado, un estudio prospectivo aleatorizado en 24 mujeres (edad: 14-28 años) con amenorrea hipotalámica, demostró una mejora en la DMO de la columna lumbar y la DMO total corporal después de 12 meses de ACO con EE 35 mcg y noretisterona (NET) 0.5-1.0 mg/día, comparadas con mujeres tratadas con placebo.³⁶ Los tratamientos con ACO no tienen aparentemente efectos en la DMO de la cadera, lo cual probablemente está relacionado con que la cadera tiene mucho menor porcentaje de hueso trabecular que la vértebra.² El uso de ACO de bajas y ultrabajas dosis con EE 0.02 mg y DSG 0.15 mg por 12 meses, produce un incremento de la DMO de la columna y una disminución del calcio sérico, fosfato y osteocalcina en mujeres con oligomenorrea hipotalámica.² En este sentido, en mujeres adolescentes y adultas jóvenes con amenorrea hipotalámica, quienes reciben ACO, los cambios iniciales se pueden ver en la DMO de la columna lumbar y la DMO corporal total. Mientras que la mejoría en la DMO del cuello femoral sólo puede ser detectable después de 12 meses.³⁷ Cabe destacar que no habría diferencia entre ACO de bajas y ultrabajas dosis.

En mujeres con amenorrea por desórdenes de la alimentación, como anorexia nervosa, el déficit en la DMO parece ser más severa que la observada en otros grupos con déficit estrogénico premenopáusico, probablemente por la mayor desnutrición y la gran restricción calórica.³⁸ Gambacciani y col.² revelan que las mujeres con irregularidades menstruales similares muestran un índice de masa corporal (IMC) bajo (menor a 18 kg/m²), lo que es un factor de riesgo para pérdida de masa ósea. Sin embargo, la reducción en la DMO cortical observada no se ha revertido con rapidez luego de

la recuperación de la anorexia nervosa y, a diferencia de otras formas de osteoporosis premenopáusicas, hay un incremento de siete veces en el riesgo de desarrollar fracturas no lumbares, en comparación con mujeres de igual edad.² Finalmente, el estudio sugiere el importante efecto de reducción de la masa corporal magra sobre la DMO entre mujeres con anorexia nervosa,² en quienes el tratamiento con estrógeno y progestina produce un incremento sustancial en la DMO comparadas con controles de similar peso bajo, quienes muestran un 20.1% de disminución en la DMO. La respuesta a la TH puede diferir de acuerdo con el peso corporal y la severidad de la enfermedad.² En contraste, otro estudio demostró que el uso de EE 50 mcg más norgestrel (NGT) 0.5 mg no ocasionó cambios significativos en la DMO en adolescentes con anorexia nervosa.³⁹ La clave para incrementar la DMO en mujeres con anorexia nervosa es el resultado de una dieta normal más que la administración de ACO. Gambacciani y col.² muestran que en pacientes amenorricas no anoréxicas con un IMC bajo (media de 19.5 kg/m²), el uso de ACO incrementa la DMO solamente cuando se combina con una dieta balanceada.

En cuanto al deterioro óseo premenopáusico y el uso de ACO se puede iniciar comentando que en mujeres oligomenorreicas perimenopáusicas tiene lugar un incremento del recambio óseo.^{2,40} La relación entre la función ovárica y el recambio óseo sugiere que durante la transición perimenopáusica, con la disminución relativa en la producción de estrógenos, se puede perder una proporción de hueso antes de llegar a la menopausia. En mujeres con trastornos ovulatorios el recambio óseo está incrementado y la DMO es menor que en aquellas que tie-

nen ciclos normales.² Se ha reportado que la TH puede prevenir la reducción en la DMO relacionada con el déficit de estrógenos.⁴¹ En mujeres perimenopáusicas, la suplementación con calcio solo no es capaz de prevenir la pérdida de la DMO.⁴² La terapia con estrógenos después de la menopausia mantiene la DMO y reduce el riesgo de fracturas. Sin embargo, aunque los estrógenos son beneficiosos para el hueso, los ACO también disminuyen la producción propia de estrógenos ováricos, eliminan el pico de estrógenos en la mitad del ciclo y aumentan la producción hepática de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), disminuyen los andrógenos plasmáticos libres y disminuyen el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), cambios que afectan la salud ósea.⁴³

En la mujer oligomenorreica perimenopáusica, los ACO pueden bloquear el incremento de la pérdida ósea y fomentan la restauración normal de la DMO. En efecto, todos los estudios prospectivos en mujeres perimenopáusicas² han mostrado un mantenimiento del incremento de la DMO como resultado del uso de ACO, con una pérdida de la DMO en los controles. Hay varios estudios en la literatura que reportan que el uso de ACO de bajas dosis pueden ser una medida óptima para prevenir la disminución perimenopáusica de la DMO en el radio⁴² y las vértebras.² Los posibles efectos protectores de los ACO frente al riesgo de fractura de cadera están sustentados por los resultados de un estudio longitudinal controlado con calcio,⁴⁴ que demostró que en mujeres oligomenorreicas perimenopáusicas tratadas con ACO que contenían EE 20 mcg más DSG 0.15 mg, los niveles plasmáticos de osteocalcina y la excreción urinaria de hidroxiprolina estaban muy

disminuidas, conduciendo a un incremento significativo de la densidad del hueso femoral, comparado con mujeres oligomenorreicas perimenopáusicas no tratadas.⁴ Sin embargo, se ha visto que mujeres longevas que toman ACO, tienen grandes beneficios en términos de DMO.² Después de ajustar por las variables disponibles, los autores informaron una tendencia no significativa de disminución de la DMO con aumentos de la edad. Por último, el hipostrogenismo premenopáusicos está asociado con bajos parámetros cuantitativos ultrasonográficos que son factor de riesgo independiente para futuras fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. La administración de ACO puede prevenir la disminución significativa en los parámetros ultrasonográficos que siguen al deterioro de la función ovárica.²

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS ORALES Y RIESGO DE FRACTURA

Faltan datos sobre el uso de ACO y el riesgo de fractura, los resultados de ciertos estudios son inconsistentes, pocos estudios evalúan esta asociación prestando atención a la edad de uso y escasos estudios se han centrado en mujeres que usan ACO con dosis de menos de 50 mcg de EE.⁴⁵ En un estudio europeo seccional-cruzado de 7.530 mujeres entre 50-79 años de edad, el uso constante de ACO confiere un 24% de disminución en el riesgo de osteoporosis con deformidad de las vértebras.⁴⁶ En un estudio de casos y controles de mujeres en Suecia con media de edad de 63 años, hubo una disminución no significativa en el riesgo de fracturas del antebrazo en aquellas que usaron ACO por 10 o más años.⁴⁷ Otros estudios retrospectivos también han observado una disminución total en el riesgo de fractura en aquellas mujeres posme-

nopáusicas que usaron ACO.² Sin embargo, en el Reino Unido, un estudio de cohorte, con uso constante de ACO, no confirió una disminución sustancial del riesgo de fracturas después de los 50 años, ni a las usuarias de ACO después de los 35 años.⁴⁷ El efecto del ACO sobre el riesgo de fractura de cadera dependería de la edad de la usuaria. En un estudio, Michaëlsson y col. encontraron que el inicio de los ACO después de los 40 años se asoció con una disminución del riesgo de fractura de cadera y cuando estos se usan desde antes de los 30 años no se produciría un efecto significativo en el riesgo de fractura; en mujeres que iniciaron el tratamiento entre los 30 y 40 años, los beneficios mostraron una modesta reducción; en tanto en mujeres que han utilizado ACO después de los 40 años, se sugirió que su uso por largos períodos se correlacionaría con una mayor reducción en el riesgo de fractura.⁴⁸

En resumen, el déficit de estrógenos implicados en la patogénesis de la disminución ósea es sostenido por la correlación positiva entre la DMO y la duración de la amenorrea, mientras que la correlación inversa es con los niveles de estradiol. En mujeres jóvenes amenorreicas, el uso de ACO se sustenta en una serie de estudios y parece ser más beneficioso con dosis iniciales iguales o mayores que 20 mcg de EE. No hay datos que avalen el uso de píldoras que contengan 15 mcg de EE. En mujeres perimenopáusicas oligomenorreicas, el uso de ACO tiende a tener una respuesta positiva en el hueso, restaurando un remodelamiento óseo normal y manteniendo o incrementando la DMO. Los tratamientos pueden ser iniciados sobre la base de influir en los ciclos anovulatorios que afecten la DMO en mujeres perimenopáusicas y jóvenes. Por último, los ACO no confieren

beneficios óseos en mujeres jóvenes con función ovárica normal.

IMPLANTES DE PROGESTINA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El uso de métodos anticonceptivos de progestina sola se ha incrementado de manera importante a nivel mundial, debido a su eficacia alta, pocos efectos colaterales, larga duración, pocas contraindicaciones y ausencia de estrógenos.⁴⁹ Como se describió en los párrafos anteriores, los anticonceptivos inyectables de progestina sola producen un efecto negativo sobre la DMO.¹⁶ La DMO que se adquiere durante la niñez y la adolescencia y que se consolida durante la adultez es uno de los determinantes más importantes como predictor de osteoporosis y de fractura osteoporótica en la vejez.⁵⁰

El hipoestrogenismo ha sido establecido como uno de los factores más importantes en el control de la formación y la reabsorción de hueso en la vida de la mujer,^{25,51} el uso de algunos anticonceptivos de progestina sola afecta los niveles plasmáticos de estradiol, especialmente en mujeres amenorreicas.⁵² La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado un consenso sobre anticoncepción hormonal y salud ósea, en el que concluye que los implantes de LNG no tendrían un efecto negativo sobre la DMO, por lo que anota que no hay restricción ni limitaciones de uso en pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad.⁵³ Las usuarias de implantes de LNG (Norplant®, Jadelle®) muestran solamente un 14% de ciclos con actividad lútea durante el primer año de uso, la que aumenta con los años de uso del producto y la reducción de los niveles plasmáticos de LNG. Los niveles de estradiol plasmático en usuarias y no usuarias de Norplant® no mues-

tran variaciones significativas entre ambos grupos.⁵⁴ Los resultados de estudios seccionales cruzados y longitudinales en usuarias de Norplant® no han mostrado cambios en la DMO.¹⁵ Otros estudios, como el de Díaz y col., muestran aumentos de la DMO en mujeres lactantes usuarias de Norplant® o de un anillo vaginal que libera progesterona, comparadas con usuarias de T de cobre.⁵⁵ Complementando la información ya expuesta, el estudio más grande llevado a cabo respecto del efecto de los implantes de LNG sobre la DMO es el de la OMS, que incluyó 610 usuarias de Norplant® y en el que se observó que la DMO medida en el cúbito de las usuarias era menor que los controles, pero esta diferencia era inferior a 1 desviación estándar (DE) respecto del grupo control. Se trata de uno de los pocos estudios que han evaluado la DMO por más de 24 meses de uso del método.⁵⁶

¿Por qué tanto interés respecto de los anticonceptivos con solo progestina sobre la DMO? La respuesta es simple: porque hoy se sabe, como hemos expuesto en este capítulo, que las usuarias de AMPD presentan un hipoestrogenismo asociado a su uso, lo que claramente repercute en la fisiología del hueso. Este efecto es aún más marcado en mujeres amenorreicas⁵² y esta condición es relevante si queremos conocer qué ocurre en adolescentes y/o mujeres perimenopáusicas usuarias de anticonceptivos con solo progestina, respecto de su riesgo de fractura. Existen muy pocos estudios que evalúan esta condición tanto para las usuarias de AMPD y de implantes de LNG, que han mostrado que en usuarias antiguas no hay diferencia significativa en la DMO respecto de los controles, lo que se explica porque el hipoestrogenismo producido por el uso de AMPD es reversible.⁵⁷ El efecto de Norplant® sobre la

DMO en adolescentes ha sido evaluado en un solo estudio que mide la DMO a los 12 y 24 meses, mostrando un incremento de 2.5 y 9.3% al año y a los 2 años de uso, respectivamente, sin cambios significativos si se compara con no usuarias.⁵⁸ No se ha evaluado el efecto de los implantes de LNG sobre la DMO en la perimenopausia, ya que los estudios han sido realizados en mujeres con edades iguales o menores a 40 años. Respecto de cómo los implantes que contienen etonorgestrel (ENG) (Implanon[®]) afectan la DMO, los trabajos publicados son escasos, con un *n* pequeño y con resultados contrapuestos. Así, el trabajo de Beerthuisen no muestra diferencias en la DMO entre las usuarias de Implanon[®] y DIU en columna lumbar y cadera a los 24 de meses de observación;⁵⁸ en cambio el trabajo de Bahamondes et al.,⁵⁹ que compara la DMO de dos grupos de mujeres, unas usuarias del implante que libera ENG (Implanon[®]) y otras usuarias del implante liberador de LNG (Jadelle[®]), demuestra que en las usuarias de Implanon[®] hay una disminución significativa de la DMO en el cúbito respecto de las usuarias de Jadelle[®], sin diferencias en la DMO para ambos grupos en el radio distal. El siguiente paso será disponer de estudios para establecer el efecto del uso de implantes con solo progestina sobre el riesgo de fractura. De cualquier forma, se puede concluir que el uso de implantes con solo progestina no produce cambios significativos en la DMO de las usuarias.⁶⁰

ENDOCEPTIVO Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El sistema intrauterino de liberación de

levonorgestrel (SIU-LNG, endoceptivo, Mirena[®]) se comercializa en más de 100 países en el mundo y ofrece anticoncepción segura y confiable por al menos 5 años.⁴⁹ El SIU-LNG proporciona dosis bajas de LNG por vía intrauterina y previene el embarazo principalmente a través de la producción de moco cervical espeso y adherente. Por el escaso efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, el SIU-LNG no modifica los niveles de estradiol sistémicos, que permanecen normales durante su uso. Estudios transversales y longitudinales demuestran que el uso a corto y largo plazo (hasta 7 años) del SIU-LNG no afecta la DMO en comparación con las usuarias del DIU no hormonal.⁶¹ Uno de los efectos observados con el endoceptivo es la amenorrea, que se evidencia en cerca del 60% de las usuarias, que es producida por el efecto antiproliferativo del LNG en el endometrio.⁶² La amenorrea se considera un beneficio no anticonceptivo del endoceptivo, útil en pacientes con menorragia idiopática como alternativa a la histerectomía,⁶³ así como en pacientes que sufren de dolor pélvico por endometriosis.⁶⁴ Como la amenorrea se ha asociado muchas veces con hipoestrogenismo, es importante conocer cuál es el efecto del endoceptivo en la DMO. Un trabajo que evalúa este tópico muestra que,⁶⁵ a diferencia de otros métodos con solo progestina, los niveles plasmáticos de estradiol en las usuarias del endoceptivo son normales y similares a los observados durante la fase folicular del ciclo menstrual natural, por lo que no se espera que se afecte la DMO.

Otro estudio que evaluó la DMO en usuarias a largo plazo de SIU-LNG versus usuarias de DIU, fue realizado en mujeres con una edad promedio de 34 y 38 años, en las usuarias de SIU-LNG y DIU durante el séptimo y el décimo años de uso, respectiva-

mente. El IMC promedio fue de 25 en ambos grupos, aumentando a 26 en el décimo año. La amenorrea se presentó en el 51.4 y el 91.9% de las usuarias de SIU-LNG en el séptimo y décimo años de uso, respectivamente. Los niveles de estradiol fueron normales en las usuarias de SIU-LNG en ambas evaluaciones. No hubo diferencias en la DMO en el cúbito ni en el radio distal entre las usuarias de SIU-LNG y DIU, y tampoco entre el séptimo y el décimo años de uso del SIU-LNG. Se observó un *Z-score* < 2 DE en el radio ultradistal en solamente una usuaria de SIU-LNG y en ninguna de las usuarias de DIU en el décimo año.⁶⁶

CONCLUSIONES

El uso de implantes subdérmicos anticonceptivos de LNG y del endoceptivo no conduce a cambios significativos deletéreos sobre la DMO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action on bone. *Clin Sci* 2000; 98:217-240.
2. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani A. Effects of oral contraceptives on bone mineral density. *Treat Endocrinol* 2004; 3(3):191-196.
3. Krane S, Holick M. Enfermedad ósea metabólica. En: *Harrison Principios de Medicina Interna, 14ta edición*. Editorial Mc Graw Hill, 2002.
4. Arteaga E, Bianchi M. Climaterio Femenino: Aspectos Patológicos y Terapéuticos. En: *Ginecología, 3era edición*. Editorial Mediterráneo Ltda., 2003: 317-358.
5. Paoletti AM, Orrù M, Lello S, et al. Short-term variations in bone remodelling markers of an oral contraception formula-

- tion containing 3 mg of drospirenone plus 30 ug of ethinylestradiol: Observational study in young postadolescent women. *Contraception* 2004; 70:293-298.
6. Fogelman I, et al. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. Radionuclide and hybrid bone imaging. DOI 10.1007/978-3-642-02400-9_2, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2012.
7. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology* 2000; 141(9):3478-3484.
8. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: Involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(6):457-475.
9. Gambacciani M, Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor 1, and parathyroid hormone stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvarie and long bones. *Endocrinology* 1989; 125:825-833.
10. Jilka RL. Cytokines, bone remodelling, and estrogen deficiency: A 1998 update. *Bone* 1998; 23:75-81.
11. Burkman R. Oral contraceptives: Current status. *Clin Obst Gyn* 2001; 44(1):62-72.
12. Hergenroeder AC. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J Pediatr* 1995; 126:683-689.
13. Girasole G, Jilka RL, Passeri G. 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone-marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: A potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89:883-891.
14. Cromer B. Bone mineral density in adoles-

- cent and young adult women on injectable or oral contraception. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003; 15:353-357.
15. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Committee Opinion* 2014; 60:76-81.
 16. Cundy T, Evans M, Roberts H. Bone density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303:13-16.
 17. Naessen T, Olsson SE, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception* 1995; 52:905-915.
 18. Cromer B. Effects of hormonal contraceptives on bone mineral. *Drug Safety* 1999; 20(3):213-222.
 19. Cromer BA, McArdle J, Maham J, et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-676.
 20. Taneepanichskul S, Intaraprasert S, Theppisai U, Chaturachinda K. Bone mineral density during longterm treatment with Norplant implants and depot medroxyprogesterone acetate: A cross-sectional study of Thai women. *Contraception* 1997; 56:153-155.
 21. Taneepanichskul S, Intaraprasert S, Theppisai U. Bone mineral density in long-term depot medroxyprogesterone acetate acceptors. *Contraception* 1997; 56:1-3.
 22. Mandel FP, Davidson BJ, Erlik Y, et al. Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. *J Reprod Med* 1982; 27(8):511-514.
 23. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: Comparison with estrogen. *Am J Med* 1991; 90:171-178.
 24. Grecu EO, Weinschelbaum A, Simmons R. Effective therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with medroxyprogesterone acetate. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:294-299.
 25. Jones J. Prevalence of low bone mass and osteoporosis in longterm users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate. *J Womens Health* 2015; 24(8):636-640.
 26. Caird LE, Reid-Thomas V, Hannan WJ, et al. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breastfeeding women. *Clin Endocrinol* 1994; 41:739-745.
 27. Von Kessertü E, Etchepareborda JJ, Wikinski R, Beier S. Premenopause contraception with monthly injectable Mesigyna with special emphasis on serum lipid and bone density patterns. *Contraception* 2000; 61:317-322.
 28. Recker RR, Davies KM, Hinders SM. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268(17):2403-2408.
 29. Lindsay R, Tohme J, Kandars B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and postmenopausal women. *Contraception* 1986; 34(4):333-340.
 30. Biazon J, et al. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15:15-20.
 31. Wanichsetakul P, Kamudhamas A, Watanaruangkavit P. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception* 2002; 65(6):407-410.
 32. Prior JC, Kirkland SA, Joseph L. Oral con-

- traceptive use and bone mineral density in premenopausal women: Cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMJA* 2001; 165(8):1023-1029.
33. Coenen CM, Thomas CM, Borm GF. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996; 53(3):171-176.
 34. Biller BMK, Coughlin JF, Saxe V. Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1991; 78:996-1001.
 35. Polatti F, Perotti F, Fillippa N. Bone mass and longterm monophasic oral contraceptive-treatment in young women. *Contraception* 1995; 51(4):221-224.
 36. Cundy T, Curnish J, Roberts. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998; 92:569-573.
 37. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *BJOG* 2001; 108(12):1214-1221.
 38. Paiva LC, Pinto-Neto AM, Faundes A. Bone density in long term users of medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Contraception* 1998; 58:351-355.
 39. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH. Bone mineral density in young women with long-stading amenorrhea: Limited effect of hormone replacement therapy with ethinyl-estradiol and desogestrel. *Osteoporos Int* 1994; 134:451-456.
 40. Cumming D. Exercise-associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156:2193-2195.
 41. Hergenroeder AC, Smith EO, Shypailo R. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1017-1025.
 42. Grinspoon S, Miller K, Coyle C. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):2049-2055.
 43. Jordan K. Oral contraceptive use and fracture risk around the menopausal transition. *Menopause* 2016; 23(2):166-174.
 44. Muñoz MT, Morande G, Garcia-Centenara JA. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(1):45-50.
 45. Rodin A, Murby B, Smith MA. Perimenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: A study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990; 11:1-5.
 46. Lindsay R. Estrogen therapy in the prevention and management of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1347-1356.
 47. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F. Bone loss in perimenopausal women: A longitudinal study. *Maturitas* 1994; 18:191-197.
 48. Gambacciani M, Spinetti A, Cappagli B. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: Effects on bone mineral density and metabolism. *Maturitas* 1994; 19:125-131.
 49. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83:100-102.
 50. Gambaccini M, Ciaponi M, Cappagli B. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: Effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteopo-*

- ros Int 2000; 11:544-548.
51. O'Neill TW, Silman AJ, Naves-Diaz M. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. *Osteoporos Int* 1997; 7:72-78.
 52. Mallmin H, Ljunghall S, Person J. Risk factors for fractures of the distal forearm: A population-based case-control study. *Osteoporos Int* 1994; 4:298-304.
 53. Cooper C, Hannaford F, Croft P. Oral contraceptive pill use and fractures in women: A prospective study. *Bone* 1993; 14:41-45.
 54. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY. Oral-contraceptive use and risk of hip fractures: A case-control study. *Lancet* 1999; 353:1481-1484.
 55. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd edition*. Geneva, 2004.
 56. Schonau E. The peak bone mass concept: Is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:825-831.
 57. Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L. The effect upon the human vaginal histology of the longterm use of injectable contraceptive Depo Provera. *Contraception* 2000; 62:23-27.
 58. World Health Organization. *Statement on Hormonal Contraception and Bone Health*, 2005.
 59. Croxatto HB. Progestin implants for female contraception. *Contraception* 2002; 65:21-27.
 60. Isley MM. *Progestin-only contraception and bone health*. The Ohio State University: Columbus, 2017.
 61. Diaz S, Reyes MV, Zepeda A, González GB, López JM, Campino C, Croxatto HB. Norplant implants and progesterone vaginal rings do not affect maternal bone turnover and density during lactation and after weaning. *Hum Reprod* 1999; 14:2499-2505.
 62. Petitti DB, Piaggio G, Metha S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid hormone contraception and bone mineral density: A cross-sectional study in an international population. *Obstet Gynecol* 2000; 95:736-744.
 63. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:615-618.
 64. Beerthuisen R, van Beek A, Massai R, Makarainen L, et al. Bone mineral density during longterm use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000; 15:118-122.
 65. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo Provera), levonorgestrel (Norplant®), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-676.
 66. Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Prospective study of the forearm bone mineral density of longterm users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2010; 25(5):1158-1164.
 67. Bahamondes L, et al. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod Advance Publisher* October 27, 2005 doi:10.1093/humrep/dei358.
 68. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *BJOG* 2001; 108:1214-1221.
 69. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical per-

- formance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129-132.
70. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291:1456-1463.
71. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel): A 3-year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20:789-793.
72. Bahamondes L, Espejo-Arce X, Hidalgo MM, et al. A cross-sectional study of the forearm bone density of longterm users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod Advance Access* 2005, doi:10.1093/humrep/dei457.

Anticoncepción hormonal y sexualidad

28

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Alexander Guerrero Espín, Alicia Villacrés Herrera

INTRODUCCIÓN

El cuidado anticoncepcional en el contexto de la conducta sexual y la salud reproductiva se puede lograr escogiendo un método anticonceptivo adecuado, teniendo el deseo y la predisposición de seguir usando el mismo (adherencia anticoncepcional) y que tenga lugar en un contexto más amplio, tomando en cuenta circunstancias sociales, creencias, conducta sexual y necesidades sexuales y reproductivas. Un acercamiento integrado al cuidado anticonceptivo que reconoce la relación de estos factores es, por consiguiente, recomendado para dirigirse a sus necesidades de salud sexual.^{1,2} La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud sexual como “la integración de los aspectos somáticos, afectivos, intelectuales y sociales del ser sexuado, en modo tal que de ella derive el enriquecimiento y el desarrollo de la personalidad humana, la comunicación y el amor; la aptitud para disfrutar de la actividad sexual y reproductiva y para regularla de conformidad con una ética personal y social; la ausencia de temores, sentimientos de vergüenza y culpabilidad, creencias infundadas y otros factores psicológicos que inhiban la reacción sexual o perturben las relaciones sexuales; la ausencia de trastornos orgánicos, enfermedades y deficiencias que entorpezcan la actividad sexual y reproductiva”.³

La vida sexual requiere de una madura-

ción psicológica y una estructuración normal por ser la más profunda de las relaciones afectivas humanas, sobre ella ejercen influencia inhibitoria múltiples factores, lo que explica la alta frecuencia de trastornos sexuales en la población.⁴ La conducta sexual y las actitudes hacia ella están determinadas culturalmente y la tradición ha fomentado y conformado patrones más rígidos para las mujeres que para los hombres.^{5,6} Esto las predispone a presentar dificultades en su vida sexual y a demorar la búsqueda de apoyo especializado e información científica para aprender a disfrutar su sexualidad. Tal noción de salud sexual supone la adopción de un criterio positivo respecto de la sexualidad humana; la finalidad de la asistencia prestada en ese sector debe ser el disfrute intensificado de la vida y de las relaciones personales y no meramente el asesoramiento y la asistencia relacionados con la procreación o las infecciones de transmisión sexual (ITS).

LA RELACIÓN DE LA ANTICONCEPCIÓN CON LA SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

La opción anticoncepcional y la utilización de un método con ese fin pueden ocasionar efectos directos en la actividad sexual y el estado de salud reproductiva. Por ejemplo, la provisión de un anticonceptivo que no sea de barrera puede orientar a una mujer al inicio de una actividad sexual sin el

miedo de embarazo, pero al mismo tiempo corre el riesgo de adquirir una ITS que puede dañar su fertilidad y su salud global. La mayoría de los compañeros sexuales de mujeres jóvenes prefieren que ellas usen los anticonceptivos orales, teniendo menos predilección por los condones, y seguramente muchos de ellos habrán tenido una ITS.^{1,7} Dada la independencia del uso de anticonceptivos y de la salud sexual y reproductiva, el cuidado anticonceptivo debe tomar el contexto más amplio de cada uno de estos factores. Al mantener información, haciendo de un anticonceptivo la opción adecuada a las actitudes, preferencias, entorno constante y recibir de los proveedores de salud asesoramiento en cuanto a la función sexual, violencia en la relación, seguimiento del cáncer cervical, ITS y vacunación contra la hepatitis B.⁸ Por ejemplo, en una mujer que usa un nuevo método anticonceptivo hormonal, la consejería debe estar orientada hacia una relación monógama para la prevención de ITS, incluso con protección dual (uso de anticonceptivos hormonales más preservativo).¹

FASES DE LA RESPUESTA SEXUAL Y DISFUNCIONES ASOCIADAS

A las ya clásicas fases de excitación, meseta y resolución, Kaplan, en 1979, añadió una fase precedente a las anteriores, es decir la fase del deseo. La respuesta sexual humana es la forma que tiene nuestro cuerpo de reaccionar a la estimulación erótica. Al ponerse en marcha la respuesta sexual, la sangre fluye en mayor cantidad hacia los órganos genitales y la tensión muscular aumenta de forma generalizada. Ambos procesos se resuelven casi siempre por medio del orgasmo.⁹

La fase del deseo es distinta de las identi-

ficadas únicamente a través de la fisiología; aquella refleja las fantasías, motivaciones, impulsos y personalidad del paciente. Sobre esta base, los trastornos del deseo sexual pueden ser de tipo hipoactivo o por aversión al sexo, trastorno del deseo sexual hipoactivo debido a enfermedad médica o disfunción sexual inducido por sustancias en las que están incluidos los anticonceptivos, especialmente los que contienen progestinas. La fase de la excitación consiste en una sensación subjetiva de placer sexual que se acompaña de cambios fisiológicos. Todas las respuestas fisiológicas descritas por Masters y Johnson en las fases de excitación y meseta se combinan en esta fase. Los trastornos pueden ser de la excitación sexual en la mujer, trastorno de la erección en el hombre, dispareunia debido a enfermedad médica o provocada por resequead vaginal, disfunción sexual por sustancias que provocan alteración del deseo. El orgasmo es la fase en donde se logra el punto máximo de placer, con la liberación de la tensión sexual y contracciones rítmicas de los músculos perineales y órganos reproductivos pélvicos. La resolución es la fase que se caracteriza por una sensación de bienestar y relajación muscular.¹⁰ La respuesta vascular congestiva en los genitales femeninos ocurre dentro de segundos después de la estimulación erótica,¹¹ en la que participan el parasimpático y el simpático. Durante la fase refractaria, los hombres son refractarios a un nuevo orgasmo por un período de tiempo que se incrementa con la edad, mientras que las mujeres son capaces de conseguir múltiples orgasmos sin que exista este período refractario. En esta fase se puede identificar una disfunción denominada disforia poscoital o cefalea poscoital.

En la fisiología de la respuesta sexual en la mujer participan el óxido nítrico y el po-

lipéptido vascular intestinal que producen vasodilatación inmediata y la acetilcolina que bloquea el mecanismo noradrenérgico de la contracción y promueve que el endotelio libere óxido nítrico. Los nervios simpáticos pelvianos también liberan norepinefrina que es predominantemente vasoconstrictora. Los mediadores de la congestión vascular vaginal están menos claros, pero incluyen el péptido intestinal vasoactivo. La relajación del músculo liso vaginal permite la expansión vaginal y la dilatación de las arteriolas aumenta la trasudación de fluido intersticial que promueve la lubricación.¹² El efecto de los niveles de estrógeno en la función sexual es complejo. Aunque los bajos niveles de estrógeno y la atrofia vaginal están asociados con la reducción de la congestión vaginal cuando la mujer no recibe estímulo sexual, el aumento de la congestión en respuesta a una estimulación erótica se presenta por igual con niveles altos o bajos de estrógenos. Similares cambios se producen en el volumen de la pared vaginal y el clítoris, y en el volumen relativo de la irrigación regional en respuesta a la estimulación; aquellas son similares antes y después de la menopausia. La deficiencia de estrógenos no necesariamente imposibilita la lubricación adecuada, si el estímulo es lo suficientemente fuerte. Sin embargo, hasta cerca del 40% de mujeres puede tener atrofia vaginal sintomática que afecte la función sexual.¹³

La excitación subjetiva se pone en correlación pobremente con la respuesta genital. Por ejemplo, los aumentos en la congestión vascular genital en respuesta a los vídeos eróticos son similares entre mujeres que reportan problemas con la excitación y mujeres que no informan ningún problema con la excitación.¹¹ Hay una correlación baja entre la activación del cerebro en áreas que

controlan la respuesta genital (evaluando la función cerebral con resonancia magnética) y evaluaciones simultáneas de excitación.¹ La evidencia indirecta sugiere que la testosterona y la dopamina juegan un papel modulando la respuesta sexual, por lo que puede manejarse con reemplazo de testosterona o con un agonista dopaminérgico ante una baja producción de andrógenos, como puede ocurrir en enfermedad suprarrenal después de ooforectomía bilateral o durante el envejecimiento normal,^{5-8,19} ocasionando a veces reducción del deseo sexual y de la excitación. Los grandes estudios de la población, sin embargo, no han encontrado correlación positiva entre la función sexual y los niveles de testosterona en el suero.^{12,13} Una posible explicación es que en el suero no se refleja la producción de los precursores de testosterona intracelular suprarrenal y ovárico.¹⁴

TRASTORNOS DEL DESEO SEXUAL EN LA MUJER

Los trastornos del deseo sexual en la mujer están recogidos en la mayoría de los tratados de psiquiatría. Estos trastornos se dividen en dos grupos: deseo sexual hipoactivo, caracterizado por la deficiencia o ausencia de fantasías sexuales y del deseo de tener actividad sexual, y el trastorno por aversión al sexo, caracterizado por una aversión y evitación del contacto genital con un compañero sexual. El primero es el más frecuente, se estima que un 20% de la población presenta un deseo sexual hipoactivo. Este trastorno es mucho más frecuente en la mujer que en el hombre.⁵ Existen factores bioquímicos y a nivel del sistema nervioso central que modulan el deseo sexual en la mujer que no son conocidos en su totalidad.

Factores biológicos del deseo sexual en la mujer

Dentro de los factores biológicos que condicionan el deseo sexual femenino se encuentran los esteroides sexuales, cuyo papel no está bien definido, aunque diversos estudios muestran un rol de los andrógenos sobre el deseo, excitación, orgasmo y satisfacción. Aún faltan estudios prospectivos, aleatorizados y controlados contra placebo para definir el rol exacto de los andrógenos en la sexualidad femenina. Los andrógenos circulantes en la mujer son dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), androstenediona (A) y testosterona (T). Por interconversión periférica se obtienen dihidrotestosterona (DHT), androstanediona y androstenediol. La producción de andrógenos en la mujer tiene lugar en la glándula adrenal (zona reticular) y en el ovario. Sin embargo, en un 50% de los casos, los andrógenos circulantes se producen por conversión periférica de prohormonas. La síntesis es modulada por dos enzimas citocromo P450 críticas en pasos limitantes que catalizan el clivaje de la cadena lateral de colesterol y la 17-hidroxilación. Las hormonas encargadas de liberar estas hormonas periféricas son la hormona luteinizante (LH) y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH).¹⁵ Los esteroides androgénicos actúan en general a través de un receptor intracelular, que contiene varios dominios. El primero de dichos dominios se une a la hormona, en tanto el segundo tiene un sitio de unión al ADN y los otros actúan como modificadores. De esta forma, los esteroides sexuales, inducen una respuesta genómica en la célula blanco. Existen receptores para testosterona en endometrio, vagina, clítoris, mamas, huesos, cerebro y vasos sanguíneos.

Centro del deseo sexual femenino en el cerebro

Se ha encontrado la localización exacta de la parte del cerebro responsable de la libido femenina en un experimento con ratones. El estudio confirma que el estrógeno es vital para la excitación, pero solo en la región denominada núcleo ventromedial en el hipotálamo. La investigación fue realizada por Sonoko Ogawa de la Universidad de Tsukuba en Japón y sus colaboradores de Estados Unidos (EE. UU.). El descubrimiento se realizó gracias a que pudieron evitar los efectos del estrógeno exclusivamente en esa parte del cerebro. Para ello usaron una técnica que combina ARN, especialmente diseñado para bloquear la producción del receptor α del estrógeno y un vector vírico. Receptores de este están presentes en las células de todo el organismo. Para ello usaron un virus inocuo cargado con ese ARN (*small hairpin RNA*) y con él infectaron el núcleo ventromedial en el hipotálamo de ratones hembra. De este modo la señal del estrógeno era bloqueada solo en esa parte del cerebro y no en ninguna otra. El efecto fue dramático, pues después del tratamiento los animales rechazaban tener relaciones sexuales. En efecto, las hembras se mostraban muy agresivas contra los machos, mordéndolos o golpeándolos al aproximarse estos. Por el contrario, hembras del grupo control inoculadas con ARN neutro se apareaban normalmente sin dificultades. La investigación mostró que esa región cerebral había sido siempre la candidata de contener el deseo sexual femenino y se ha demostrado sin ambigüedad que es en esta región donde efectivamente reside el deseo femenino.¹⁶

EFFECTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS SOBRE EL DESEO SEXUAL

La reproducción es un deseo biológico profundo. La actividad sexual se ata a la reproducción en los niveles biológico, intelectual y emocional. La decisión del uso de anticonceptivos está, a menudo, asociada con el deseo de volverse sexualmente activo. La habilidad de ser sexualmente activo, sin el miedo de embarazo, es relativamente nueva en nuestra sociedad, y la disponibilidad extendida de anticonceptivos ha tenido efectos profundos en la conducta sexual y en las creencias. Las relaciones entre la función sexual y los anticonceptivos son complejas. Los cambios en la función sexual relacionados con los anticonceptivos pueden involucrar los conflictos inconscientes profundos sobre la decisión para reproducirse.¹⁵

Anticonceptivos combinados orales

Los anticonceptivos combinados orales (ACO) han sido el método preferido del control de la natalidad, debido a su alta proporción de efectividad. Sin embargo, estos han estado asociados con problemas de salud sexual de las mujeres e insuficiencia de andrógenos.¹⁷ Los cambios hormonales inducidos por los ACO no son inmediatamente reversibles después de la interrupción de uso, de acuerdo con investigaciones de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE).²⁷ En un estudio, Warnock et al. examinaron los efectos potenciales de los ACO en las mujeres con desorden del deseo sexual hipoactivo (HSDD), en que se incluyeron 106 mujeres premenopáusicas saludables entre 22 y 50 años de edad, divididas en dos grupos, uno con administración de ACO y el otro no. Se

exigió a las participantes una relación estable, con una historia de deseo sexual adecuada, debiendo evitar drogas que pudieran afectar el deseo sexual. Se concluyó que las pacientes que tomaron los anticonceptivos tenían niveles más bajos de andrógenos y, por ende, una baja en el deseo sexual, aunque se destacó que se necesitan estudios más extensos.¹⁸

El uso de anticonceptivos orales produce un decrecimiento en la síntesis ovárica de andrógenos (T circulante) y un aumento en la producción de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado, ocasionando una disminución en la T libre.¹⁹ Se ha postulado que la disminución de la T libre reduce el deseo; sin embargo, Bancroft y colegas⁸ no han encontrado ninguna correlación entre el deseo sexual inhibido y los niveles de T. Los problemas psicosociales oscurecen cualquier relación entre la función sexual y la T.¹⁹ Solo hay estudios limitados que evalúan los valores de SHBG después de la interrupción de anticonceptivos orales.²⁰ En un estudio de 102 mujeres premenopáusicas con trastorno sexual, los niveles de SHBG en el grupo de ACO era siete veces superior que en el grupo que no usaba ACO. Los ACO bajan los niveles de andrógenos libres, en parte, por aumento en los niveles de SHBG. A pesar de una disminución en los valores de SHBG, después de la interrupción de uso de ACO, los niveles de SHBG permanecen continuamente elevados hasta un año comparado con el grupo control. El índice del andrógeno libre puede permanecer bajo por un período prolongado.²¹ A menudo, las mujeres sufren cambios significativos en su vida, concomitante con el inicio de los ACO, que pueden asociarse con los cambios en el deseo. Hay poca evidencia sobre el uso de ACO que disminuyeron el deseo

o que ocasionaron algún otro trastorno sexual, y no hay evidencia alguna respecto de si el cambio de un anticonceptivo oral a cualquier otro mejora la función sexual.

La drospirenona, un caso especial

En un estudio prospectivo sobre la conducta sexual en mujeres que usan un anticonceptivo oral con 30 mcg de etinilestradiol (EE) y 3 mg de drospirenona (DRSP) (Yasmín®) titulado *Prospective study on sexual behavior of women using 30 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive*, de Salvatore Caruso y colaboradores del Departamento de Ciencias Microbiológicas y Ciencias Ginecológicas de la Universidad de Catania, Italia, tuvieron como objetivo determinar los cambios, si existe alguno, en la conducta sexual de las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral que contiene 30 mcg de EE y 3 mg de DRSP, para lo cual estudiaron ochenta mujeres voluntarias saludables (rango de edad: 19-31 años), con ciclos menstruales de duración normal (promedio 27.6 ± 3.1) y ovulaciones normales. La conducta sexual fue evaluada usando, de manera autoadministrada, el Cuestionario de Experiencia Personal (*Personal Experience Questionnaire*), antes del inicio del uso del anticonceptivo y en los ciclos 3, 6 y 9 durante el uso del anticonceptivo. Los resultados mostraron que las mujeres evaluadas reportaron a) incremento en el disfrute sexual ($p < 0.001$), b) incremento en la frecuencia de orgasmos ($p < 0.05$) y c) mayor satisfacción con la actividad sexual ($p < 0.05$) durante todos los periodos de toma de la píldora con respecto a los valores basales antes del inicio de la toma del anticonceptivo. Tanto la excitación cuanto la frecuencia de actividad sexual mejoraron en los ciclos sexto y noveno

de uso de la píldora ($p < 0.05$) con respecto a los valores basales. Más aún, las mujeres reportaron disminución del dolor genital asociado con el coito durante la toma de la píldora ($p < 0.05$). El deseo no cambió durante el uso de la píldora ($p = \text{NS}$, no significativa). Los autores concluyeron que la dosis baja de EE puede haber mejorado la lubricación vaginal y la excitación sexual y haber reducido la dispareunia. Consecuentemente, las mujeres pueden haber experimentado un incremento en el desempeño sexual. Además, la actividad sexual mejorada podría haber sido el resultado de los efectos de la DRSP, por sus propiedades antiminerlocorticoides, que podrían haber mejorado la aceptación de la píldora, con una vida sexual más satisfactoria.²²

Anticonceptivos con progestina sola

Hay un espacio grande en la literatura acerca de los efectos del acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) en el deseo sexual y la excitación en hombres. A pesar de su uso mundial como un anticonceptivo para las mujeres, relativamente poco ha sido escrito sobre su efecto en la función y el deseo sexual. El AMPD puede causar ganancia de peso, depresión, atrofia vaginal y dispareunia. La libido disminuida se ha informado como un efecto colateral en 1.6 a 15% de mujeres que la usan.²³⁻²⁵ Un ensayo aleatorio verificó el efecto del uso de progestinas para el tratamiento del sangrado uterino anormal,²⁴⁻²⁶ observando que las progestinas inyectables pueden llevar a vaginitis atrófica y dispareunia, cuyo impacto se puede reducir con el uso de cremas locales de estrógenos. Por otro lado, las progestinas inyectables pueden aumentar el riesgo de disminución de la libido, pero hay poca evidencia que aquellas tengan

otros efectos en la función sexual femenina. Sin embargo, si una mujer se queja de un trastorno sexual mientras usa una progestina inyectable, es razonable discontinuarla y cambiar a otro tipo de método.²⁷ En contraste con los estudios moleculares que ilustran las propiedades antagónicas del acetato de medroxiprogesterona (AMP) dentro de ciertos sistemas neuroendócrinos, se entienden poco los efectos psicológicos de esta progestina. Aunque los datos de varios estudios observacionales han mostrado una tendencia de las mujeres que usan AMP para anticoncepción a quejarse de cambios de humor, depresión y pérdida de la libido, otros estudios no han encontrado estos efectos.²⁷⁻²⁹ No obstante, en otros estudios controlados se ha encontrado que el AMP no se opone a los efectos del tratamiento con estrógenos³⁰ y que su uso en la terapia hormonal puede producir los resultados de humor más favorables que otras progestinas.^{29,31,32}

CONCLUSIONES

Es evidente la necesidad de estrógenos para mantener la excitación sexual al mejorar la congestión vascular y la lubricación. Los anticonceptivos orales aumentan los niveles de SHBG disminuyendo los niveles de andrógenos circulantes, influyendo así en la disminución del deseo sexual; sin embargo, los estrógenos como el EE a dosis bajas puede mejorar la lubricación vaginal y la excitación sexual, y reducir la dispareunia, con lo que las mujeres pueden experimentar un incremento en el desempeño sexual. Las progestinas parecen inhibir la acción de los estrógenos, disminuyendo el interés sexual de las mujeres. El AMP parece tener un efecto fuerte en el comportamiento sexual y humor de las pacientes presentando

una disminución de la libido. En tanto la DRSP ocasiona una actividad sexual mejorada que podría ser el resultado de sus propiedades antimineralocorticoides, que mejoran la aceptación de la píldora y determinan una vida sexual más satisfactoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black A, Francoeur D. Canadian Contraception Consensus. *SOGC Clinical Practice Guidelines* 2004; 143:1-3.
2. Fisher WA, Fisher JD. Understanding and promoting sexual and reproductive health behavior: Theory and method. *Annu Rev Sex Res* 1998; 9:39-76.
3. Organización Mundial de la Salud. *Instrucción y asistencia en cuestiones de sexualidad humana*, 1975.
4. Masters WH, Johnson VE, Kolodny RC. *La sexualidad humana*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1987: 350-586.
5. Kaplan HI, Sadock BJ, Gebb JA. *Sinopsis de Psiquiatría*. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA, 1996.
6. Kolodny R, Masters W, Johnson V. *Tratado de Medicina Sexual*. Barcelona: Salvat Editores SA, 1983.
7. Macdonald NE, Wells GA, Fisher WA, et al. High-risk STD/HIV behavior among college students. *J Am Med Assoc* 1990; 263:3155-3159.
8. Laboratory Centre for Disease Control (LCDC). Expert Working Group on Canadian Guidelines for Sexually Transmitted Disease. *Canadian STD Guidelines, 1998 edition*. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 1998.
9. Cabello F. Respuesta sexual femenina. *Apuntes del Máster en Sexología del Instituto Andaluz de Sexología y Psicología*, 2007.
10. DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico*

- co de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1996.
11. Van Lunsen RHW, Laan E. Genital vascular responsiveness in sexual feelings in midlife women: Psychophysiological, brain, and genital imaging studies. *Menopause* 2004; 11:741-748.
 12. Maravilla KR, Heiman JR, Garland PA, et al. Dynamic MR imaging of the sexual arousal response in women. *J Sex Marital Ther* 2003; 29(1):71-76.
 13. Stenberg Å, Heimer G, Ulmster U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996; 24:31-36.
 14. Karama S, Lecours AR, Leroux JM, et al. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 2002; 16:1-13.
 15. Bertolino MV. Andrógenos y sexualidad femenina. *Revista de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana* 2003; 17(1):74-81.
 16. Chen W, Pfaff DW, Kaplitt MG, Ogawa S. RNAi-mediated silencing of estrogen receptor α in the ventromedial nucleus of hypothalamus abolishes female sexual behaviors. June 27, 2006, 10.1073/pnas.0603045103.
 17. Panzer C, Wise S. Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: A retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3(1):104-113.
 18. Warnock KJ. Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: Those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs. *J Sex Med* 2006; 3(5):878-882.
 19. Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, et al. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II The role of androgens. *Arch Sex Behav* 1991; 20(2):121-135.
 20. Bancroft J, Davidson DW, Warner P, et al. Androgens and sexual behaviour in women using oral contraceptives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12(4):327-340.
 21. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9(3):153-155.
 22. Caruso S, et al. Prospective study on sexual behavior of women using 30 mcg ethinyl-estradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72:19-23.
 23. Matson SC, Henderson KA, McGrath GJ. Physical findings and symptoms of depot medroxyprogesterone acetate use in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10(1):18-23.
 24. Fraser I, Dennerstein G. Depo-Provera use in an Australian metropolitan practice. *Med J Aust* 1994; 160:553-556.
 25. Heber K. Medroxyprogesterone acetate as an injectable contraceptive. *Aust Fam Physician* 1988; 17:199-201.
 26. Kuppermann M, Varner RE, Summitt RL, et al. Effect of hysterectomy vs medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning: The medicine or surgery randomized trial. *JAMA* 2004; 291(12):1447-1455.
 27. Tsang DC. Policing perversions: Depo-Provera and John Money's new sexual order. University of California, Irvine 92713, USA. *J Homosex* 1995; 28(3-4):397-426.
 28. Santoro A, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4836-4845.
 29. Bjorn I, Bixo M, Nojd KS, et al. Negative mood changes during hormone replacement therapy: A comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1419-1426.
 30. Kirkham C, Hahn PM, Van Vugt DA, et al.

- A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:93-97.
31. Wolfe BM, Koval JJ, Nisker JA. Impact on postmenopausal symptoms of adding continuous C-21 versus C-19 progestin to estrogen. *Maturitas* 1999; 33:153-161.
 32. Saure A, Planellas J, Poulsen HK, Jaszczak P. A double-blind, randomized, comparative study evaluating clinical effects of two sequential estradiol-progestogen combinations containing either desogestrel or medroxyprogesterone acetate in climacteric women. *Maturitas* 2000; 34:133-142.

Anticoncepción, microbiota vaginal e infecciones de transmisión sexual

29

Edgar Rivera Ruiz, Diego Larrea Betancourt, Ángel Freire Valencia

INTRODUCCIÓN

La planificación familiar como un derecho de la mujer y la educación sobre los riesgos que representan las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un pilar importante en la salud sexual y reproductiva. Estos no son temas aislados para tratarse por separado, como usualmente suelen ser manejados; todo lo contrario, se encuentran estrechamente relacionados. En este capítulo, con un enfoque inclusivo, se revisan estos temas con el fin de despertar la curiosidad sobre esta relación.

LA VAGINA, ANATOMÍA Y FUNCIÓN

La vagina constituye un tubo músculo-membranoso que se inicia alrededor del cuello del útero por arriba, pasa a través de los músculos del suelo pélvico y termina por abajo en el vestíbulo, hendidura entre los labios menores. Se localiza entre el recto, ubicado por detrás, y la vejiga urinaria y la uretra, por delante. Constituye un conducto por donde se elimina el flujo menstrual, por su gran elasticidad es la parte final del canal de parto y recibe al pene y el líquido seminal durante el coito. Aunque forma parte de los órganos internos del aparato reproductor, se comunica con el exterior a través de la vulva. Desde el punto de vista histológico, la pared vaginal se compone de tres capas: una capa epitelial, una muscular

y la fascia vaginal. El epitelio forma múltiples pliegues de Rugae y contiene pocas glándulas.¹ Aunque no hay glándulas secretoras, el epitelio está recubierto por una pequeña capa de fluido vaginal formado por contenido endometrial, moco cervical, secreciones de las glándulas vestibulares y células de descamación. Desde el punto de vista químico, la vagina está formada por agua y mucina derivada del moco cervical que le da una característica adhesiva y lubricante, influenciada por los cambios cíclicos hormonales de la mujer.² La mucosa vaginal tiene una gran capacidad de absorción, por lo que constituye un sitio viable y seguro para la administración de fármacos, evitando los efectos gastrointestinales de la vía oral, así como el dolor, el daño tisular y el riesgo de infección de la vía parenteral. En efecto, por la vía vaginal se administran antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios y hormonas para anticoncepción y terapia.²

MICROBIOTA VAGINAL Y SU FUNCIÓN PROTECTORA

La vagina no es un órgano estéril; su apertura hacia el exterior y su cercanía al ano hacen que esté en constante riesgo de infección, por lo que dispone de un sistema de protección que evita la proliferación desordenada de gérmenes patógenos, por la presencia de una gran cantidad de bacterias saprófitas que no producen patología y evitan el desarrollo de microorganismos no deseados. Estas bacterias se conocen

como bacilos de Döderlein, pues Albert Sigmund Gustav Döderlein (1860-1941) las describió por primera vez en 1882. Estas bacterias se denominan también lactobacilos acidófilos, pues su metabolismo anaerobio permite generar un ambiente ácido de 3.5 a 4.5 mediante la producción de ácido láctico, principal subproducto de la fermentación sin oxígeno de la glucosa. La proliferación de estas bacterias es tan alta que es posible encontrar de 10 a 100 millones de lactobacilos por gramo de fluido vaginal. Las comunidades bacterianas específicas toman el nombre de microbiota y el material genético colectivo constituye el mibrobioma, que varían en los diferentes sitios del cuerpo e individuos. En contrario a lo que pensaba Döderlein, los lactobacilos acidófilos vaginales son un grupo heterogéneo de más de veinte diversas especies bacterianas, de las que seis son importantes para el ecosistema vaginal: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. gensenii*, *L. buchneri* y *L. vaginalis*. También forman parte del microbiota vaginal sano, especies de *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* y *Mycoplasma*, algunos de ellos productores de ácido láctico. Al parecer, estas comunidades bacterianas constituyen la primera línea de defensa contra las infecciones vaginales, tanto por exclusión competitiva como por exterminio directo mediante el ácido láctico, de patógenos como *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Staphylococcus aureus* y varias especies de *Candida* y *Actinomyces*, este último especialmente en usuarias de dispositivo intrauterino (DIU).

El pH característico de la vagina de una

mujer en edad fértil oscila entre 3.5 a 4.5, es el principal mecanismo de mantenimiento de la composición del microbiota vaginal y se logra por la presencia de cantidad suficiente de ácido láctico, elemento esencial para el desarrollo de lactobacilos acidófilos, que no solo inhibe el desarrollo de bacterias patógenas sino que actúa como agente antibacteriano que altera las membranas bacterianas, estimula la inmunidad del huésped en presencia del lipopolisacárido bacteriano o endotoxina, el antígeno superficial más importante de las membranas de las bacterias Gram negativas.³ Los lactobacilos a su vez obtienen ácido láctico a través de un mecanismo de fermentación de la glucosa, proceso que se inicia con la producción de estradiol, cuya función es la proliferación del epitelio estratificado de la mucosa vaginal y la producción de glucógeno. Las células de la mucosa vaginal se descaman hacia la luz de la vagina, estas células descamadas sufren un proceso lítico que hace que se libere el glucógeno, que es metabolizado por vía anaerobia por parte de los bacilos acidófilos y fermentado hacia ácido láctico para mantener el pH ácido vaginal. Los iones de hidrógeno del ácido láctico se combinan con el agua para formar peróxido de hidrógeno (H₂O₂), con lo que se completa este mecanismo de defensa, pues aquel afecta negativamente a las especies microbianas que carecen de la enzima catalasa, necesaria para destruir la molécula de peróxido de hidrógeno. Finalmente, los lactobacilos producen sustancias específicas como las bacteriocinas que también tienen acción antimicrobiana.⁴

ESTRÓGENO Y MICROBIOTA VAGINAL

Como se anotó, el microbiota vaginal está

formado por varios géneros bacterianos, cuya dispersión depende de la edad de la mujer y su estado hormonal. La modificación del microbiota se relaciona con la influencia de las hormonas sexuales, particularmente de los estrógenos.⁵ En las niñas la inactividad hormonal determina la cantidad de nutrientes a nivel vaginal, el microbiota está influido por bacterias de la piel y la zona perineal y está compuesto por bacterias de origen entérico, como bacilos y cocos anaerobios estrictos y aereotolerantes. En esta etapa de la vida las infecciones vulvares y vaginales son infrecuentes, excepto en casos de malformaciones genitourinarias y cuerpos extraños. Con la menarquia se inicia la producción de hormonas esteroideas de origen ovárico, principalmente los estrógenos y la progesterona, que se producen en mayor cantidad durante la época reproductiva de la mujer; entre estas hormonas el 17-beta-estradiol es el estrógeno predominante y sus funciones están orientadas a mantener la vascularización, el trofismo y la vitalidad de los tejidos.⁶ Se produce un cambio en el hábitat vaginal que facilita la colonización de lactobacilos, pero también de microorganismos como *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y otros. Los lactobacilos constituyen el 70% de los microorganismos del microbiota vaginal y de ellos depende el pH vaginal de 3.5-4.5 en la mujer en edad reproductiva. En el sistema genitourinario el epitelio que recubre las vías urinarias y genitales se mantiene con adecuada irrigación, suficiente grosor y buena funcionalidad cuando existe una adecuada producción de glucógeno, sustrato necesario para que los lactobacilos puedan producir ácido láctico.⁷ En el embarazo el incremento en la producción de IgA ofrece una mayor resistencia a la invasión de agentes patógenos en las mucosas,

aumenta las células fagocíticas neutrófilas y macrófagos y produce un descenso en el pH vaginal. El aumento de nutrientes en el exudado vaginal favorece la proliferación de lactobacilos, la ausencia del aumento del pH por la menstruación y el efecto de barrido sobre el microbiota vaginal contribuye a su mayor estabilidad.⁸ En la posmenopausia la deprivación hormonal produce una disminución del exudado vaginal y los nutrientes en él, con una disminución general de microorganismos desde diez millones a diez mil por ml; la disminución del nivel de estrógenos también reduce la producción de glucógeno del epitelio vaginal, lo que provoca una disminución del número de lactobacilos y de la producción de ácido láctico, por lo que el microbiota pasa a estar constituido por bacterias intestinales y de la piel, con disminución de infecciones por patógenos habituales típicos y un aumento de las infecciones de vías urinarias.^{9,14} En términos generales, el estrógeno parece desempeñar un papel importante en la promoción y crecimiento de los lactobacilos al estimular la acumulación de glucógeno en la mucosa vaginal.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS Y MICROBIOTA VAGINAL

Se estima que el 57% de las mujeres en edad fértil utiliza un método de planificación familiar,¹⁰ por lo que es importante comprender el impacto que estos métodos ejercen sobre el ecosistema vaginal. Los posibles efectos de los anticonceptivos hormonales sobre el microbiota vaginal no son del todo conocidos. La utilización de anticonceptivos con dosis muy bajas de etinilestradiol, o sin este compuesto, parecerían inducir una situación de relativa baja de niveles

de estrógenos, lo que alteraría la producción normal de glucógeno y ácido láctico. Este fenómeno podría dar como resultado una mayor susceptibilidad a la alteración del ecosistema vaginal y la consiguiente aparición de sintomatología genital.¹² Sin embargo, existe una relación consistente entre el uso de anticonceptivos orales y una disminución de vaginosis bacteriana prevalente.^{8,11,12} Algunos trabajos de investigación han demostrado una disminución en la incidencia de vaginosis bacteriana prevalente en mujeres que utilizan acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) inyectable o en implante como método de planificación familiar; sin embargo, se ha observado que el AMPD disminuye los lactobacilos vaginales, lo que se asocia a un aumento del riesgo de adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), posiblemente por los efectos sobre el microbiota vaginal de un proceso inflamatorio cervicovaginal.^{8,13} Los anticonceptivos combinados orales (ACO) pueden causar ectopia cervical, que al exteriorizar el endocérnix expone un epitelio más susceptible al ingreso de gérmenes patógenos de transmisión sexual, pues al ser no queratinizado es menos resistente que el exocérnix a las infecciones.¹⁵ El uso de progestinas solas disminuye el revestimiento vaginal y lo deja más expuesto a desgarros o abrasiones, por lo que los gérmenes patógenos causantes de ITS podrían ingresar en el organismo con mayor facilidad; además, la falta de estrógeno se ha relacionado con una disminución de la acidez vaginal que facilita también la adquisición de infecciones.¹⁵ Se ha encontrado una fuerte asociación negativa entre cualquier método de anticoncepción hormonal, independientemente del tipo (excluyendo dispositivos intrauterinos), y vaginosis bacteriana prevalente, incidente o recurrente.⁸

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS HORMONALES INTRAVAGINALES E INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El microbiota vaginal normal puede modificarse por varios factores como las alteraciones hormonales, frecuencia y número de parejas sexuales, uso de antibióticos de amplio espectro y uso de productos y duchas vaginales. Se ha reportado que el uso del anillo vaginal se relaciona con humedad vaginal y leucorrea, sin demostración de crecimiento excesivo de microorganismos patógenos o mayor incidencia de infecciones vaginales. En el entorno de la salud reproductiva, varios estudios se han centrado en el uso de anticonceptivos reversibles de acción prolongada por la necesidad actual de métodos modernos, de fácil acceso y adecuada efectividad.¹⁵ Está en desarrollo un anillo vaginal anticonceptivo reutilizable, fabricado con silicona y que contiene nesteronel, una progestina sin actividad androgénica, y dosis bajas de etinilestradiol, para proporcionar protección anticonceptiva cíclica durante un año.¹⁵ Varios estudios muestran una buena seguridad en relación a la microflora vaginal, al comparar entre anticonceptivos orales y dispositivos vaginales; estos últimos han mostrado una mayor cantidad de lactobacilos. Los resultados de estudios sobre el uso de dispositivos vaginales no muestran cambios significativos en la detección de vaginosis bacteriana utilizando los criterios de AMSEL, y tampoco se han identificado casos de tricomoniasis, aunque el pH inferior promedio de estas pacientes fue mayor a 4.5.¹⁵ El 75% de las mujeres en edad fértil tiene al menos un episodio de infección vaginal en su vida y el 40-50% podrá llegar a tener un segundo episodio, que se relacionan con alteraciones hormonales femeninas.¹⁶

PRESERVATIVO E INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las ITS son causas comunes y prevenibles de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), sobre todo aquellas por clamidia y gonorrea no tratadas, que pueden complicarse con infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico.¹⁷ Las ITS también pueden producir resultados desfavorables en el embarazo, incluido aborto espontáneo, parto prematuro e infección congénita, así como una mayor facilidad para la transmisión del VIH.^{18,19} Se desconoce con exactitud el nivel de protección que brindan los preservativos frente al VIH y otras ITS. A pesar que los condones de poliuretano y látex ofrecen una protección anticonceptiva similar, hay evidencia de que el condón de poliuretano puede conferir menos protección contra las ITS que el condón de látex, debido a una mayor tasa de rotura y deslizamiento.²⁰ Varios estudios prospectivos demuestran que el uso del preservativo está asociado con una protección estadísticamente significativa de hombres y mujeres contra otros tipos de ITS, como gonorrea, clamidia, herpes simple tipo 2 y sífilis, y en mujeres contra la tricomoniasis, aunque ninguno de los estudios demuestra protección contra la infección genital por virus del papiloma humano (VPH).²¹ La eficacia de los preservativos en la prevención de ITS en hombres y mujeres no alcanza un 100%.²² La utilización constante de condones produce una reducción del 80% en la incidencia de infección por VIH, definiendo como eficacia el uso de un condón para todos los actos de relaciones sexuales con penetración vaginal, lo que depende en gran parte de su uso correcto.²³ Los condones se recomiendan como un método preventivo eficaz para la transmisión heterosexual de herpes simple tipo

2.²⁴ Existe un riesgo reducido de infección por sífilis con el uso invariable del condón, pese a que se necesitan estudios adicionales que incorporen métodos rigurosos para valorar más a fondo el efecto del uso del condón sobre el riesgo de sífilis.²⁵

DIU DE COBRE E INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El DIU es uno de los métodos más utilizados para anticoncepción, por su acción prolongada, reversibilidad, eficacia y seguridad; está disponible con marco de plástico y libera cobre o una progestina para mejorar su acción anticonceptiva. El DIU de cobre consiste en un dispositivo en forma de T, contiene 380 mm² de cobre y está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso durante 10 años.¹⁰ La función del cobre es incrementar la respuesta inflamatoria citotóxica en el endometrio, afectar la migración, viabilidad y reacción acrosomal espermáticas y alterar la implantación del embrión.^{26,27} Existe un aumento transitorio en la incidencia de EPI en los primeros veinte días después de la inserción de un DIU, debido probablemente a la presencia de infección cervical, así como el transporte ascendente de bacterias vaginales hacia el interior de la cavidad uterina.²⁸ Después de la inserción de una T de cobre, la flora vaginal sufre cambios, aumenta la prevalencia de colonización por *Candida* spp e infecciones por micoplasma y se incrementa la frecuencia de cambios inflamatorios inespecíficos corroborados por citología.²⁹ Los microorganismos relacionados con el uso de un DIU de cobre son *Trichomona vaginalis*, *Candida*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Actinomyces* spp. y amebas no patógenas.³⁰

La vaginosis bacteriana también se vería asociada con el uso de DIU y puede conducir a una EPI, así como puede ser un factor de riesgo para VIH, herpes simple tipo 2, gonorrea y clamidia.³¹ Se ha reportado que luego de cuatro años de uso de un DIU de cobre hay una mayor frecuencia de vaginosis bacteriana, que puede ser la puerta de entrada para ITS;³² además, el uso prolongado de un DIU de cobre, por más de tres años, puede promover la proliferación de tricomonas transmitidas por vía sexual;³³ sin embargo, el uso del método dual con preservativo proporciona una adecuada protección frente a las ITS.³⁴

SISTEMA INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL E INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) es un dispositivo en forma de T que libera levonorgestrel (LNG), con cuatro tipos aprobados por la FDA que liberan diferentes cantidades de LNG, aunque en el país se comercializa el SIU-LNG con liberación diaria de 20 microgramos de hormona.³⁵ El LNG proporciona anticoncepción adicional por espesamiento del moco cervical, que crea una barrera que dificulta el paso del esperma, disminución de la movilidad espermática, desestabilización del endometrio, atrofia glandular y bloqueo de la fertilización por incremento de la producción de glicodelina A.^{36,37} La liberación intrauterina de LNG ofrece también cierta protección contra la EPI por los cambios en el moco cervical, la supresión del endometrio y la reducción del sangrado.³⁸ Las pacientes con DIU de cobre tienen mayor probabilidad de desarrollar un flujo vaginal anormal dentro de las cuatro a seis semanas

después de la inserción que aquellas que utilizan un SIU-LNG, por disponer de una flora vaginal normal que reduce la posibilidad de infecciones endógenas e ITS.³⁹

ANTICONCEPTIVOS Y VIH

La salud individual y pública requiere de disponer de las herramientas necesarias para prevenir embarazos no deseados y evitar ITS. Los métodos anticonceptivos hormonales son altamente seguros para la prevención de embarazos no deseados. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos indican una asociación entre el uso de métodos anticonceptivos hormonales, en particular el AMPD, y un mayor riesgo de adquisición del VIH en mujeres; mientras que otros estudios no han reportado esta asociación.⁴⁰ Varios estudios epidemiológicos han reportado la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales orales e inyectables y el posible aumento del riesgo de infección por el VIH, cuyos posibles mecanismos biológicos serían la alteración de la respuesta inmune y cambios en el entorno del tracto genital.⁴¹ Se han realizado múltiples estudios que describen la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo inminente de contraer el VIH, que muestran un riesgo moderado de adquisición de VIH en todas las mujeres que usan AMPD, con un aumento menor en el riesgo para las mujeres en la población general.⁴²⁻⁴⁴ Este tema despierta un especial interés en los países en que las mujeres tienen un alto riesgo de contagiarse por el VIH durante el uso de anticonceptivos hormonales inyectables con solo progestina.⁴⁵ Hace menos de una década la Organización Mundial de la Salud emitió una declaración técnica después de una revisión de la evidencia disponible y aunque no se propusie-

ron restricciones en el uso de anticonceptivos hormonales, sí se agregó una aclaración en las guías para las mujeres con alto riesgo de contraer el VIH, al afirmar que “debido a la naturaleza no concluyente del cuerpo de evidencia sobre el posible aumento del riesgo de contraer el VIH, a las mujeres que usan anticonceptivos inyectables con solo progestina se les debe recomendar que también usen siempre condones, hombres o mujeres, y otras medidas preventivas contra el VIH”.⁴⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guzmán López S, Guzmán López A. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Ed. Panamericana, 2003.
- De Araújo Pereira RR, Bruschi ML. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 2012; 38(6):643-652.
- Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res* 2012; 160:267-282.
- Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis-striving for longterm cure. *BCM Infect Dis* 2015; 15:292. doi: 10.1186/s12879-015-1027-4.
- Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. *Laboratoriums Medizin* 2016; 40(4). doi: 0.1515/labmed-2016-0011.
- Achilles SL, Austin MN, Meyn LA, et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:622-630.
- Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Free glycogenin vaginal fluids is associated with lactobacillus colonization and low vaginal pH. *PLoS One* 2014; 9:102-112.
- Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 129(4):643-654.
- Haya J, García-Arad A, López De La Manzanara C, et al. Ácido láctico y salud vaginal. *Revista de Toco-Ginecología* 2011; 26:1-11.
- Deese J, Pradhan S, Goetz H, et al. Contraceptive use and the risk of sexually transmitted infections: Systematic review and current perspectives. *Open Access Journal of Contraception* 2018; 9:91-112.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91:42-50.
- Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, et al. Longitudinal association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Sex Transm Dis* 2007; 34:954-959.
- Fichorova RN, Chen PL, Morrison CS, et al. The contribution of cervico-vaginal infections to the immune modulatory effects of hormonal contraception. *M Bio* 2015; 6:221-225.
- Smith R. Sequedad vaginal. In *Netter. Obstetricia, ginecología y salud de la mujer* 2010; 6:67-68. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-84-458-1311-9.50026-4>.
- Huang Y, Merkatz RB, Hillier SL, et al. Effects of a one-year reusable contraceptive vaginal ring on vaginal microflora and the risk of vaginal infection: An open-label prospective evaluation. *PLoS One* 2015; 10(8):67-71.
- Cruz J, Yanes M, Isla A, et al. Anticoncepción y enfermedades de transmisión sexual. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2007; 23(2) Recuperado en 02 de mayo de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000200013&ln-

g=es&tlng=es.

17. Weström L. Incidencia, prevalencia y tendencias de la enfermedad inflamatoria pélvica aguda y sus consecuencias en los países industrializados. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:880-886.
18. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, et al. Enfermedades de transmisión sexual y resultados adversos del embarazo. *Clin Perinatol* 1997; 24:23-42.
19. Galvin SR, Cohen MS. El papel de las enfermedades de transmisión sexual en la transmisión del VIH. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:33-37.
20. Frezieres RG, Walsh TL, Nelson AL, et al. Evaluation of the efficacy of a polyurethane condom: Results from a randomized, controlled clinical trial. *Fam Plann Perspect* 1999; 31:81-88.
21. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82:454-458.
22. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr, et al. La eficacia de la consejería de reducción de riesgos para prevenir el virus de inmunodeficiencia humana y las enfermedades de transmisión sexual: un ensayo controlado aleatorio. *JAMA* 1998; 280:1161-1167.
23. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003255.
24. Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP, et al. Effect of condom use on per-act HSV-2 transmission risk in HIV-1, HSV-2-discordant couples. *Clin Infect Dis* 2016; 62:456-459.
25. Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. *Sex Transm Dis* 2009; 36:401-407.
26. Paragard [prospecto]. Gales del Norte, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 2014.
27. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mecanismos de acción de los dispositivos intrauterinos. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:S42-S45.
28. Tetrault AM, Richman SM, Fei X, Taylor HS. Disminución de la expresión de HOXA10 endometrial asociada con el uso del dispositivo intrauterino de cobre. *Fertil Steril* 2009; 92:1820-1824.
29. Gareen IF, Greenland S, Morgenstern H. Intrauterine devices and PID: Metaanalysis of published studies 1974-1990. *Epidemiology* 2000; 11:589-597.
30. Erol O, Simavli S, Derbent AU, et al. The impact of copper-containing and levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptives on cervicovaginal cytology and microbiological flora: A prospective study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2014; 19(3):187-193.
31. Elhag KM, Bahar AM, Mubarak AA. The effect of a copper intrauterine contraceptive device on the microbial ecology of the female genital tract. *J Med Microbiol* 1988; 25:245-251.
32. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104:761-769.
33. Demirezen S, Kucuk A, Beksac MS. The association between copper containing IUCD and bacterial vaginosis. *Cent Eur J Public Health* 2006; 14:138-140.
34. Hodoglugli NN, Aslan D, Bertan M. Intrauterine device and some issues related to sexually transmitted disease and occurrence. *Contraception* 2000; 61:359-364.
35. Toivonen J. Dispositivo anticonceptivo intrauterino y enfermedad inflamatoria pélvica. *Ann Med* 1993; 25:171-176.
36. Mirena [prospecto]. Whippany, NJ: Bayer

- HealthCare Pharmaceuticals, 2017.
37. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, et al. Efectos del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel sobre la calidad del moco cervical y la penetración del espermatozoide. *Anticoncepción* 2010; 82:491-498.
 38. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during midcycle: Another contraceptive mechanism? *Hum Reprod* 1997; 12(12):2671-2675.
 39. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: 3 years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77:960-961.
 40. Neale R, Knight I, Keane F. Do users of the intrauterine system (Mirena) have different genital symptoms and vaginal flora than users of the intrauterine contraceptive device? *Int J STD AIDS* 2009; 20:423-434.
 41. Polis CB, Phillips SJ, Curtis KM, et al. Hormonal contraceptive methods and risk of HIV acquisition in women: A systematic review of epidemiological evidence. *Contraception* 2014; 90:360-390.
 42. Marx PA, Spira AI, Gettie A, et al. Progesterone implants enhance SIV vaginal transmission and early virus load. *Nat Med* 1996; 2:1084-1089.
 43. Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K, Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: A metaanalysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:181-189.
 44. Brind J, Condly SJ, Mosher SW, et al. Risk of HIV infection in depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) users: A systematic review and meta-analysis. *Issues in Law & Medicine* 2015; 30(2):129-139.
 45. Crook AM, Ford D, Gafos M, et al. Injectable and oral contraceptives and risk of HIV acquisition in women: An analysis of data from the MDP301 trial. *Hum Reprod* 2014; 29(8):1810-1817.
 46. WHO. *Hormonal contraception and HIV technical statement*. World Health Organization: Geneva, 2012.

Anticoncepción hormonal e infección por virus del papiloma humano

30

Victoria Argote Barrios, Pablo Yáñez Marcapata

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares.¹ Uno de cada nueve nuevos casos de cáncer a nivel mundial corresponde al cuello uterino² y representa la mayoría del cáncer atribuible al virus del papiloma humano (VPH). En salud pública, los agentes infecciosos relacionados con la causa de cáncer se cuantifican utilizando la fracción atribuible a la población, la cual, en el caso del VPH, es la proporción de casos de cáncer que no se hubieran producido, si el VPH hubiera estado totalmente ausente.³ La fracción atribuible al VPH en el cáncer cervical es aproximadamente del 100%;⁴ sin embargo, la infección persistente con genotipos de VPH de alto riesgo es causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del cáncer cervical, involucrándose a la presencia de otros factores con el riesgo para cáncer cervical, en mujeres con infección por el VPH.⁵

La anticoncepción hormonal es el método de planificación familiar reversible, utilizado por la mayoría de mujeres en edad fértil en los Estados Unidos de Norteamérica.⁶ Hace más de una década, se sugirió que el uso prolongado de anticonceptivos orales (AO) podría ser un cofactor para aumentar el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH.⁷ En este capítulo se realiza una revisión sistemática actualizada del tema, considerando una comprensión fisio-

patológica del mecanismo de oncogénesis del VPH, la interacción existente entre anticoncepción hormonal oral y el VPH, y se presenta la evidencia actual sobre el riesgo de cáncer asociado al uso de AO en mujeres con infección por VPH.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es miembro de la familia *Papillomaviridae*,⁸ que se divide en 39 géneros, de acuerdo a la secuencia de sus proteínas L1.⁹ Los géneros que comparten el 60-70% de su identidad de secuencia de L1 se denominan especies, y dentro de estas se consideran aproximadamente 205 tipos.¹⁰ Los VPH se dividen en grupos de alto riesgo, aquellos más relacionados con el cáncer cervical: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 y los tipos de bajo riesgo, entre ellos: 6, 11, 40, 43, 44 y 54. Otros tipos, como el 26, 53 y 66, se definen como de riesgo desconocido. En el tracto genital se han detectado aproximadamente 40 tipos de VPH, de los que 12 se han relacionado con la carcinogénesis cervical.¹¹ En un metaanálisis efectuado por Guan y colaboradores¹² se evidenció que VPH 16 y 18 estuvieron presentes en una mayor proporción de cáncer cervical invasivo, en comparación con citología normal. En otro metaanálisis, Li y colaboradores¹³ informaron que en una muestra de 30.848 cánceres cervicales invasivos en todo el mundo, la asociación de VPH 16 y 18 fue entre el 70-76% en todas las regiones, menos Asia

occidental y central, en cuyo caso la asociación entre VPH 16 y 18 era del 82%, mientras que en Asia oriental la asociación era solo del 68%. Los VPH también se pueden dividir en cutáneos y mucosos. Los cutáneos infectan las células epiteliales de manos y pies, causando verrugas comunes, mientras que los de tipo mucoso, infectan el tracto respiratorio, orofaríngeo y el epitelio anogenital.¹⁴

El VPH está constituido por ácido desoxirribonucleico (ADN) de aproximadamente 7.000 a 8.000 pares de bases,¹⁵ que se dividen en tres regiones: una región genética precoz (E, de su sigla en inglés *Early*), una región genética tardía (L, de su sigla *Late*) y una región reguladora (LCR, de su sigla *Long Control Region*).¹⁶ La región genética precoz está constituida por cinco proteínas (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), que codifican proteínas para la replicación viral y oncogénesis. La región genética tardía codifica las proteínas estructurales L1 y L2 y la región de control tiene la función reguladora de la transcripción de los genes virales E6 y E7.¹⁷ El genoma viral está protegido por una cápside de estructura icosaédrica, que no posee envoltura, constituida en un 80% por la proteína L1 y el 20% por la proteína L2. Los VPH abarcan una gran familia, que va desde virus benignos hasta altamente cancerígenos. Los VPH tienen diferencias en cuanto a la frecuencia en la que pueden replicar su ADN, al parecer, los virus de alto riesgo oncogénico logran una mayor frecuencia de replicación de su ADN, debido a que la proteína E2, codificada por VPH y sus cuatro sitios de unión en el origen de la replicación, desempeña un papel fundamental.¹⁸ Entre los dos grupos de virus, benignos y oncogénicos, existen variaciones en un nucleótido específico, localizado en el sitio de unión de E2, que se

encuentra solo en los VPH de alto riesgo y cuya función está vinculada a la activación del origen de la replicación viral.¹⁹

RIESGO DE CÁNCER DE CÉRVIX ASOCIADO AL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

El año 1960 marcó un hito en la humanidad, con el desarrollo de los primeros AO,²⁰ hecho que transformó para siempre la vida de las mujeres, pues, desde entonces, serían capaces de tener una vida sexual libre del temor de un embarazo no deseado. En 1964, el profesor Chassar Moir, de Oxford, señaló que era necesario excluir cáncer en la mujer que tenga “sangrados más allá de su menstruación”²¹ y sea consumidora de AO. Esta fue la primera comunicación científica en relacionar los AO con el cáncer en la mujer. En 1972 se realizó la primera encuesta para la detección del cáncer en mujeres²² y en 1975 se creó el primer programa de vigilancia para las pacientes que tomaban AO, en el cual, se incluía la citología cérvico-vaginal dentro de los exámenes que debía realizarse periódicamente la usuaria.²³ En 1976 aparece la primera revisión de la literatura médica que trataba el tema de los efectos secundarios de los AO, en donde estos no podían correlacionarse directamente con la acción farmacéutica de las drogas, siendo atribuidos los efectos indeseables a otros factores, como una alteración del comportamiento psicológico o sexual de la usuaria.²⁴ En ese mismo año,²⁵ B. Gonds informó sobre los cambios histológicos producidos por los AO, entre ellos, la hiperplasia microglandular del cuello uterino. Un estudio observacional realizado en 43.373 mujeres chinas, consumidoras de AO de acción prolongada, señaló que las personas con cáncer de cérvix, entre otras

patologías, no deberían utilizar AO. En la década de los años 70, el profesor alemán Harald zur Hausen propuso que el VPH desempeñaba un papel importante en el cáncer cervical,²⁶ trabajo que le mereció el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2008 y marcó el cierre de un ciclo de incertidumbres con respecto a la patogénesis en el cáncer cervical.²⁷

En 1981 la Federación Internacional de Planificación Familiar (IPPF, por su sigla en inglés, *International Planned Parenthood Federation*) y el Panel Consultivo Médico Internacional (IMAP, por su sigla en inglés, *International Medical Advisory Panel*) señalaron que, entre los efectos adversos de los AO esteroideos, existía una posible carcinogenicidad,²⁸ reafirmando esta información en 1983;²⁹ sin embargo, estudios como el de N. Chowdhury,³⁰ publicado en 1980, en el que analiza varias investigaciones, y la publicación de C. Genton,³¹ en Alemania, a finales de 1981, describen que no existe evidencia que sugiera que los AO tengan efectos cancerígenos en el cérvix. En este mismo año, G. Huggins³² señala que el carcinoma de cérvix parece estar influenciado por la edad de la primera relación sexual y por múltiples parejas sexuales, más que por el uso de AO; en tanto, en 1982, H. McDonald³³ relaciona el cáncer de cérvix con el consumo de tabaco. En 1984, la Administración de Drogas y Alimentos³⁴ (FDA, por su sigla en inglés) señaló que aunque los datos del estudio de cáncer cervical pueden verse confundidos por la actividad sexual, el tabaquismo y otras variables, puede haber un mayor riesgo de carcinoma cervical entre las usuarias de AO. Un estudio multicéntrico de 726 casos y más de 5.000 controles informó que, además del comportamiento sexual de las participantes, el riesgo de cáncer cervical se relacionaba con el au-

mento en la duración del uso de AO.³⁵ En la década de los 90 se señaló que los factores predisponentes para el desarrollo del cáncer cérvicouterino son la edad, tabaquismo, estado socioeconómico, paridad y número de parejas sexuales, especificando que el uso de AO a largo plazo y con menos de 50 mcg de dosis de estrógeno, tienen una débil relación con un mayor riesgo de cáncer.³⁶

En 2002 se publicó un estudio multicéntrico de casos y controles, que agrupó a mujeres positivas para el ADN del VPH, con cáncer cervical invasivo e *in situ* y a mujeres de un grupo control, sin patología cervical. El estudio reunió información sobre el uso de AO a través de entrevistas personales y observó que, en comparación con las no usuarias, las mujeres que habían utilizado AO durante menos de 5 años, no tenían un mayor riesgo de cáncer cervical (cociente de probabilidad 0.73, IC 95% 0.52-1.03). El índice de probabilidad para el uso de AO aumentaba a 2.82 (IC 95% 1.46-5.42) si la mujer había utilizado AO durante 5 a 9 años, y a 4.03 (2.09-8.02) si había utilizado durante 10 años o más, sentando la premisa de que los AO podrían ser un cofactor que aumente el riesgo de cáncer cervical, en mujeres positivas para VPH a nivel cervical.³⁷ En 2003 fue publicado un estudio de casos y controles sobre los factores de riesgo para cáncer cervical, basado en los registros del cáncer del Reino Unido entre 1984 y 1988. Señaló que el uso de anticonceptivos se asoció con un mayor riesgo de cáncer cervical, con una tendencia altamente significativa al aumentar la duración del uso ($p=0.001$ para el adenocarcinoma y 0.0001 para el carcinoma de células escamosas). Comparado con no usuarias (incluido uso durante menos de un año), las tasas de probabilidad para 10 o más años de uso fueron 1.89 (1.22–2.93)

para el carcinoma de células escamosas y 2.06 (1.19-3.57) para el adenocarcinoma.³⁸

Una revisión sistemática publicada en 2013,³⁹ tendiente a evaluar el riesgo de AO y algunos cánceres en la mujer, señaló que se conoce que el riesgo elevado de malignidad se asocia a factores del comportamiento como fumar, consumo excesivo de alcohol, obesidad y sedentarismo, por lo que estos factores pueden modificar la asociación entre los AO y el cáncer. El estudio señaló que la fuerza de la evidencia sobre el efecto del uso de AO en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con VPH fue insuficiente. Es difícil cuantificar el impacto potencial de los cambios en las preparaciones anticonceptivas orales. El estudio europeo sobre cáncer y nutrición EPIC, publicado en 2017, evaluó una cohorte de 308.036 mujeres de forma prospectiva, con una mediana de 9 años de seguimiento, para determinar las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical. El estudio señaló que los factores no actúan de manera independiente. En relación al uso de AO, señaló que la duración del uso incrementa el riesgo, tanto de lesión intraepitelial cervical (CIN3) como cáncer *in situ* y cáncer invasivo del cérvix (HR=1.6 y HR=1.8, respectivamente, durante ≥ 15 años versus no usuarias), riesgo que disminuye con el cese del uso del AO. Este estudio no recopiló datos sobre el comportamiento sexual de las participantes.⁴⁰

INTERACCIÓN ENTRE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y VPH

El epitelio escamoso cervical contiene receptores de estrógenos (RE) y responde a la administración crónica de esta hormona

produciendo proliferación epitelial. Los estrógenos regulan la transcripción de muchos genes, a través de activación nuclear, interacciones entre proteínas y efectos no nucleares mediante receptores de superficie celular. El RE está compuesto por múltiples dominios funcionales, entre ellos el dominio de la unión al ADN, regulando así la transcripción. Este receptor es necesario para el desarrollo y crecimiento continuo del cáncer cervical, pero no para las funciones de los oncogenes del VPH.⁴¹ Sang y colaboradores⁴² demostraron que la eliminación temporal de los receptores estromales inducía la regresión completa de la displasia cervical en ratones K14E7 y, por lo tanto, señalaron que el RE a nivel estromal era necesario para la carcinogénesis inducida por VPH. En un estudio con ratones transgénicos (con VPH 16), a los cuales se les administró estrógeno y se observó la proliferación epitelial cervical, se demostró atipia en las células epiteliales de los ratones transgénicos, e hiperplasia sin atipia en los ratones no transgénicos (sin VPH 16).⁴³ S. Chung y colaboradores⁴⁴ investigaron si el RE alfa era necesario para el desarrollo de cáncer cervical en ratones transgénicos K14E7, observando que el estrógeno exógeno no promueve la displasia ni el cáncer cervical en ratones K14E7 / RE α - / -, a pesar de la presencia continua del presunto tipo de células precursoras de cáncer cervical, células de reserva y evidencia de la expresión de E7 en las mismas. La expresión continua de las oncoproteínas E6 y E7 es necesaria para la transformación de las células normales en células displásicas.⁴⁵ Yoo y colaboradores⁴⁶ informaron que el estrógeno y el RE α son necesarios para el desarrollo de cáncer cervical en ratones, ya que el RE α regula el alza de la expresión del receptor de progesterona (RP), que al

activarse por sus ligandos, promueve o inhibe la carcinogénesis. El RP inhibe la proliferación de células epiteliales cervicales y vaginales de una manera dependiente de ligando.

Las oncoproteínas E6 y E7 immortalizan a los queratinocitos humanos en cultivos de tejido, e inducen cáncer de piel en ratones; entre ellas, se ha comprobado que E7 es capaz de regular la función celular y la diferenciación celular *in vivo*, al unirse a las proteínas pRb, p107, p130 y los inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina p21^{Cio1} y p27^{Kip1}.⁴⁷ En la década de los años 80 se señaló que ciertas secuencias específicas de los VPH eran capaces de unirse al receptor de glucocorticoide (RG), y como este compuesto se parece a los esteroides presentes en los AO, se expuso que podían mejorar la transformación de líneas celulares infectadas con VPH 16.⁴⁸ B. Kost y colaboradores realizaron una investigación tendiente a evaluar si el RG podía funcionar como factor transcripcional en el núcleo de células de cáncer cervical, encontrando que el RG se expresa frecuentemente en el cáncer cervical de células escamosas y se correlaciona con una mejor supervivencia general y una supervivencia libre de progresión.⁴⁹

Para que el VPH logre una progresión neoplásica deben reunirse tres características: existir una infección persistente, falta de regulación de la expresión de los genes tempranos del virus en las células epiteliales basales e inestabilidad genómica en el huésped.⁵⁰ Una vez establecida la infección persistente en la capa basal del epitelio, el genoma circular de doble cadena viral se mantiene como un plásmido replicante de bajo número de copias en el estrato basal durante meses o años.⁵¹ Mediante un proceso de selección clonal, el genoma del VPH

cambia del estado extracromosómico (episomal) al estado integrado en los cromosomas del huésped;⁵² para esto, la desregulación de los oncogenes E6-E7 de los VPH de alto riesgo produce una inestabilidad cromosómica e induce aneuploidia cromosómica, lo que favorece la integración de los genomas de VPH en los cromosomas celulares;⁵³ sin embargo, el hecho de que el VPH 16 logre integrarse, no implica una ventaja en el crecimiento competitivo o en un aumento de los oncogenes virales,⁵⁴ siendo la célula basal, mitóticamente activa, la que desarrolla mutaciones en respuesta al estímulo proliferativo del gen promotor/potenciador de citoqueratina (K14);⁵⁵ además, se necesita que las lesiones que expresan E6 y E7 activen al mTOR, el impulsor oncogénico clave para el desarrollo de una neoplasia asociada a VPH.⁵⁶ Estudios en ratones han demostrado que es necesaria la presencia de las oncoproteínas E6 y E7 para causar cáncer.⁵⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology* 2017; 3(4):524-548.
2. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer* 2017; 141(10):1997-2001.
3. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer* 2017;

- 141(4):664-670.
4. Grupo de expertos de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(12):788-793.
 5. Roura E, Travier N, Waterboer T, De Sanjosé S, Bosch X, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and precancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE* 2016; 11(1):e0147029.
 6. Kavanaugh M, Jenna J. Contraceptive method use in the United States: Trends and characteristics between 2008, 2012, and 2014. *Contraception* 2017; 97(1):14-21.
 7. Moreno V, Bosch F, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on the risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The multicenter case-control study IARC. *Lancet* 2002; 359 (9312):1085-1092.
 8. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard H, et al. ICTV virus taxonomy profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol* 2018; 99(8):989-990.
 9. Da Silva F, Daudt C, Streck A, et al. Genetic characterization of Amazonian bovine papillomavirus reveals the existence of four new putative types. *Virus Genes* 2015; 51(1):77-84.
 10. Harden M, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res* 2017; 772:3-12.
 11. Karbalaie N, Keyvani H, Safarnejhad T, et al. Human papillomavirus type 16 integration analysis by real-time PCR assay in associated cancers. *Transl Oncol* 2018; 11(3):593-598.
 12. Guan P, Howell R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A metaanalysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(10):2349-2359.
 13. Li N, Franceschi S, Howell R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128(4):927-935.
 14. Yeo N, Ito Y, Jha S. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6):1706-1710.
 15. Suárez I, Trave G. Structural insights in multifunctional papillomavirus oncoproteins. *Viruses* 2018; 10(1):37-42.
 16. Senapati R, Senapati N, Dwivedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer* 2016; 11:59-65.
 17. Roman A, Spartz H, Brown D. Virus del papiloma humano y mecanismos de oncogenia. En: Apgar B, Brotzman G, Spitzer M. *Colposcopia. Principio y Práctica. Manual y Atlas Integrados*. España: Elsevier, 2009: 21-33.
 18. Yilmaz G, Biswas E, Biswas S. Genetic variations in the DNA replication origins of human papillomavirus family correlate with their oncogenic potential. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862(4):979-990.
 19. Karbalaie N, Keyvani H, Safarnejhad T, et al. Human papillomavirus type 16 integration analysis by real-time PCR assay in associated cancers. *Transl Oncol* 2018; 11(3):593-598.
 20. No authors listed. A history of oral contraception: From evolution to revolution. *AWHONN Voice* 1995; 3(8):6-11.
 21. McLaren H. The pill and cancer. *Br Med J* 1964; 2(5408):573-580.
 22. Connon A. Cancer detection survey gynecological and epidemiological data. *Med J Aust* 1972; 1(15):738-741.
 23. Lefebvre Y. Program of surveillance of patients under oral contraceptives. *Union Med Can* 1975; 104(10):1535-1539.
 24. Bucher U, Kägi M, Beck E. Real and seeming side-effects of oral contraceptives with

- an emphasis on medical and hematological problems. Review of literature (author's transl). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1976; 65(19):570-580.
25. Gondos B. Histologic changes associated with oral contraceptive usage. *Ann Clin Lab Sci* 1976; 6(4):291-299.
 26. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5):342-350.
 27. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: A brief historical account. *Virology* 2009; 384(2):260-265.
 28. International Planned Parenthood Federation IPPF. International Medical Advisory Panel IMAP. Statement on steroidal oral contraceptives. *IPPF Med Bull* 1981; 15(6):3-5.
 29. No authors listed. The pill and cancer- IPPF response. *IPPF Med Bull* 1983; 17(6):1-2.
 30. Chowdhury N. Risk of carcinogenesis in users of pills. *J Indian Med Assoc* 1980; 74(5):98-99.
 31. Genton C. Oral contraception and cancer risk. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111(46):1742-1748.
 32. Huggins G. Neoplasia and hormonal contraception. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24(3):903-925.
 33. McDonald H. Smoking and oral contraception in cancer of the cervix. *Lancet* 1982; 2(8305):989-994.
 34. No authors listed. Oral contraceptives and cancer. *FDA Drug Bull* 1984; 14(1):2-3.
 35. Vessey M. Cancers of the uterus and ovary and the contraceptive pill. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1985; 13(1 Suppl):339-343.
 36. Harefuah M. The contraceptive pill and cancer. The contraceptive pill and cancer. *Lancet* 1990; 119(12):432-437.
 37. Moreno V, Bosch F, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1085-1092.
 38. Green J, Berrington A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: The UK National Case - Control Study of Cervical Cancer. *British Journal of Cancer* 2003; 89:2078-2086.
 39. Gierisch J, Coeytaux R, Peragallo R, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11):1931-1944.
 40. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and precancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147029.
 41. Son J, Park J, Lambert P, Chung S. Requirement of estrogen receptor alpha DNA-binding domain for HPV oncogene-induced cervical carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 2013; 35(2):489-496.
 42. Sang C, Shin M, Korach K, Lambert P. Requirement for stromal estrogen receptor alpha in cervical neoplasia. *Horm Canc* 2013; 4:50-59.
 43. Arbeit J, Howley P, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2930-2935.
 44. Chung S, Shin M, Korach K, Lambert P. Requirement for stromal estrogen receptor alpha in cervical neoplasia. *Horm Cancer* 2013; 4(1):50-59.
 45. Liu X, Disbrow G, Yan H, et al. Myc and human papillomavirus type 16 E7 genes cooperate to immortalize human keratinocytes. *Journal of Virology* 2007; 65:12689-12695.
 46. Yoo Y, Son J, Mehta F, et al. Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice. *Am J Pathol* 2013; 183(5):1679-1687.
 47. Shin M, Balsitis S, Brake T, Lambert P. Hu-

- man papillomavirus E7 oncoprotein overrides the tumor suppressor activity of p21^{Cip1} in cervical carcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69(14):5656-5663.
48. Chan W, Klock G, Bernard H. Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J Virol* 1989; 63:3261-3269.
 49. Kost B, Beyer S, Schröder L, et al. Glucocorticoid receptor in cervical cancer: An immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(1):203-209.
 50. Groves I, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol* 2015; 235(4):527-538.
 51. van Doorslaer K, Chen D, Chapman S, et al. Persistence of an oncogenic papillomavirus genome requires *cis* elements from the viral transcriptional enhancer. *mBio* 2017; 8(6):e01758-17.
 52. Scarpini C, Groves I, Pett M, et al. Virus transcript levels and cell growth rates after naturally occurring HPV16 integration events in basal cervical keratinocytes. *J Pathol* 2014; 233(3):281-293.
 53. Melsheimer P, Vinokurova S, Wentzensen N, et al. DNA aneuploidy and integration of human papillomavirus type 16 e6/e7 oncogenes in intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *Clin Cancer Res* 2004; 10(9):3059-3063.
 54. Coleman N. Virus and host events in squamous carcinogenesis. *Keio J Med* 2016; 65(4):78-83.
 55. Paiva I, Gil da Costa R, Ribeiro J, et al. A role for microRNA-155 expression in microenvironment associated to HPV-induced carcinogenesis in K14-HPV16 transgenic mice. *PLoS ONE* 2015; 10(1):e0116868.
 56. Callejas J, Iglesias R, Amornphimoltham P, et al. mTOR inhibition prevents rapid-onset of carcinogen-induced malignancies in a novel inducible HPV-16 E6/E7 mouse model. *Carcinogenesis* 2016; 37(10):1014-1025.
 57. Ocadiz R, Marroquín A, Hernández R, et al. Induction of focal epithelial hyperplasia in tongue of young bk6-E6/E7 HPV16 transgenic mice. *Transgenic Res* 2009; 18(4):513-527.

Anticoncepción hormonal y endometrio

31

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Sharon Naranjo Espín, Julio Pozuelos Villavicencio, Juan Carlos Zea Vega, Luis Hernández Guzmán

INTRODUCCIÓN

La mujer por naturaleza ha desarrollado fisiológicamente limitaciones en la fertilidad, lo que se demuestra por la cantidad de días de fertilidad, como consecuencia de la ovulación, proceso que va desde la menarca hasta la menopausia, así como el periodo de lactancia, la infertilidad de la pareja, etc.; sin embargo, debemos reconocer que las técnicas, como el uso de hierbas, soluciones con fines anticonceptivos u objetos aplicados por variadas vías, han sido utilizadas por diferentes culturas alrededor del mundo.¹⁻⁵ Los métodos hormonales anticonceptivos son procedimientos que se utilizan con el objetivo de no producir ovulación en la mujer, utilizándose métodos orales, transdérmicos, implantes, inyectables combinados de estrógenos con progestinas, u orales e inyectables con solo progestinas, o sea que la gama de anticonceptivos que actualmente existe es muy variada y utilizada por millones de mujeres; no obstante, ha sido muy controversial su uso, especialmente cuando el sistema es tomado desde el punto de vista semántico y no desde el punto de vista fisiológico de la acción hormonal, ya que para entender el problema debemos estar claros que la ingesta de estrógenos y progestinas produce un proceso que suprime la hormona luteinizante (LH), lo que ocasiona que no se produzca ovulación, por lo tanto

no hay óvulo presente para ser fecundado por el espermatozoide.⁶⁻⁸ Este proceso se denomina anovulación, no anticoncepción.

ALGUNOS DATOS HISTORICOS

Hipócrates hizo la observación de que las mujeres gordas tenían tendencia a ser estériles; desde ese tiempo se advirtió lo que actualmente se conoce como ovario poliquístico, marcando la importancia de la fertilidad femenina.⁹ En 1798, Thomas Malthus, economista de profesión, quien fue el primero en aplicar la estadística al crecimiento de la población y en utilizar el término demografía, publicó *Essay on the principle of population*, donde hace la advertencia de que “las poblaciones tienden a aumentar más rápido que las posibilidades de alimentación”, proponiendo el matrimonio tardío, estricta castidad prematrimonial.^{10,11} La necesidad de controlar las familias numerosas y los grandes riesgos de morbilidad para las mujeres por multiparidad, hizo que se continuara en la búsqueda de soluciones firmes para ello, y es así como en el siglo XIX se inician estudios con extractos gonadales para tratar la atrofia uterina cuando se extirpaban los ovarios. Sabotta (1896-1897) describió el proceso de luteinización que seguía a la ovulación y John Beard (1897) y August Prenart (1898) sugieren que la presencia del cuerpo lúteo suprime la ovulación, Brown-Séquard

(1889) propuso los extractos gonadales inyectados para rejuvenecer y Villaveuve en Francia utilizó extracto ovárico para tratar la histeria. En 1923 fueron asilados los estrógenos por Allen y Doisy y en 1929 Allen y Bluer obtuvieron de extractos oleosos crudos de cuerpo lúteo el principio activo de lo que Corner llamó progestina; como consecuencia de este hallazgo se introdujo el uso farmacológico del mestranol y es así como nace la píldora con estrógeno y progestina. La primera píldora se llamó Enovid® y contenía 10 mg de progestina y 150 mg de estrógeno. Fue puesta en el mercado en 1960, pero debido a su alta concentración y los efectos indeseables ocasionados se iniciaron investigaciones para lograr la reducción de la concentración de estrógeno y progestina. Así, para 1979 la píldora había reducido su concentración de estrógeno a 30 mcg y de progestina a 30 mcg. De esta manera, se ve que los avances en la investigación en anticoncepción, sobre todo respecto de las concentraciones utilizadas, ha sido cada día un verdadero reto para los científicos, logrando innovadoras sales y nuevas concentraciones que han disminuido las complicaciones tromboembólicas, así como la reducción del cáncer de endometrio, ovario, enfermedades benignas de la mama, embarazo ectópico y enfermedad pélvica inflamatoria.¹²⁻¹⁵

BASES FISIOLÓGICAS

Embriológicamente, el endometrio, su estroma y el área de transición entre el endometrio y el miometrio son de origen celómico. Morfológicamente, en tanto, puede dividirse en una capa funcional o transitoria que ocupa los dos tercios superiores, que a su vez se subdivide en una zona compacta subyacente al epitelio luminal y una zona

esponjosa intermedia con glándulas tortuosas empaquetadas con mayor densidad, y una capa basal adyacente al miometrio, que contiene los fondos de las glándulas y la vasculatura de sostén. Funcionalmente el endometrio es un órgano hormono-dependiente por excelencia y su actividad está íntimamente relacionada con la producción esteroideogénica del ovario y con el equilibrio que este tiene con el sistema nervioso central, a nivel de la hipófisis y el hipotálamo. La capa funcional es la encargada de preparar el ambiente para la implantación del blastocisto y, por lo tanto, es el sitio en el que se lleva a cabo la proliferación, secreción y degeneración, mientras que, la capa basal, es la que provee el sustrato para la regeneración del endometrio luego de cada menstruación.¹⁶

Muchos autores han intentado explicar la fisiología de la menstruación y del endometrio. En 1891 se manejaban tres teorías básicas: a) el derrame sanguíneo y la ovulación son independientes, defendida por Beigel sobre la base de dos premisas, la posibilidad de la concepción en el curso de la amenorrea, que prueba la ovulación fuera del drenaje sanguíneo y la posibilidad de derrames sanguíneos periódicos en mujeres cuyos ovarios han sido extirpados; b) el derrame sanguíneo domina la ovulación, propuesta defendida por Avelling, quien afirmaba que durante el período intermenstrual la mucosa se prepara para recibir el óvulo; cuando el lugar está preparado sobreviene el derrame sanguíneo que provoca “la puesta a ovular”; c) la ovulación domina el derrame sanguíneo; esta era la más aceptada, aunque el concepto fisiológico variaba según cada uno de los diferentes autores; así, Négrier y Gendrin afirmaban que la emisión del óvulo fuera de la vesícula de De Graaf era la causa del derrame sanguíneo

y este se producía a la mitad de la época menstrual; Loewenhardt opinaba de la misma manera, sólo que admitía la puesta del óvulo al principio de la regla; mientras que Loewenthal la admitía al terminar la regla, indicando que el óvulo iba a fijarse en el útero y permanecía “escondido” en un repliegue, y si no se daba la fecundación, este era expulsado por una especie de aborto tres semanas después, desencadenando el sangrado.¹⁷⁻²⁰

Actualmente se conoce perfectamente la relación entre hormonas ováricas y endometrio, y los cambios que sufre el endometrio según el tipo de estímulo hormonal producido en el ciclo ovárico han sido cuidadosamente estudiados por Noyes y colaboradores (Noyes, 1950) y son la base para la evaluación histológica del desarrollo endometrial posovulatorio. Los cambios cíclicos que se producen en el endometrio culminan con el inicio de la menstruación. Estos cambios cíclicos en la histología del endometrio se deben fundamentalmente a la acción de los esteroides ováricos. Así, al inicio de la fase proliferativa, el endometrio es delgado, de aproximadamente 2 mm de espesor, con glándulas endometriales estrechas y rectas, epitelio columnar bajo y estroma denso. A medida que aumentan los niveles de estradiol, durante el final de la fase proliferativa, el endometrio crece rápida y progresivamente con extensas mitosis hasta los 11 mm de espesor, la mucosa se engrosa y las glándulas tubulares se alargan y se vuelven tortuosas. Durante la fase secretoria, en tanto, por la influencia de la progesterona, las glándulas tubulares se dilatan y se llenan con glucógeno, junto con el aumento de la vascularización del estroma. Al final de la fase secretoria, por la disminución de los niveles de estradiol y progesterona, el estroma se vuelve edematoso, se

produce un estado de isquemia y necrosis por vasoconstricción local en el endometrio y se produce la hemorragia endometrial en lo que se denomina la menstruación.²¹ Pueden existir alteraciones intrínsecas o del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que alteran la producción esteroideogénica y, por lo tanto, la morfología histológica del endometrio; así como también la presencia de hormonas exógenas, como las de los anticonceptivos hormonales, que producen cambios en la función endometrial. Los cambios histológicos y funcionales dependerán de la duración de la exposición, del régimen utilizado, la concentración de esteroides, el tipo de esteroide utilizado.²²

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS

Con el uso de preparados con estrógeno y progestina existe un patrón frecuente de discordancia entre la actividad estromal y la glandular. Las glándulas endometriales se vuelven más estrechas, se encuentran muy separadas y están revestidas con un epitelio cuboide más delgado. Con los anticonceptivos de dosis altas, el estroma se observa formado por grandes células con amplio citoplasma y considerable actividad mitótica, dando un estroma de aspecto similar al de la decidua del embarazo; sin embargo, con el uso de anticonceptivos de bajas dosis, se evidencia que el espesor total del endometrio está disminuido y pocas veces se observan figuras mitóticas, dando un aspecto atrófico.

Algunas características de la fase secretoria como el sistema de canales nucleares y mitocondrias gigantes no se observan. Disminuye la cantidad de células ciliadas al igual que las microvellosidades de las células epiteliales. El estroma muestra

cambios predeciduales que varían según la dosis de la progestina y del momento en que se realice la observación, incluso pueden existir células fusiformes en el estroma que pueden dar apariencia pseudosarcomatosa cuando las píldoras contienen progestinas de alta potencia. Pueden estar presentes áreas esporádicas de edema en el estroma. A diferencia de los preparados monofásicos, en los multifásicos las arterias espiraladas no se desarrollan adecuadamente, existiendo trombosis y distensión capilar que conducen a necrosis hemorrágica focal, lo cual da como consecuencia manchados tipo *spotting* en algunas pacientes; sin embargo, en casi todos los casos el resultado final es la regularización de los ciclos y la disminución del flujo menstrual especialmente con estos preparados monofásicos. Cuando persisten los manchados, un cambio en la progestina de la fórmula anticonceptiva puede lograr estabilizar el endometrio.

Debido a los cambios producidos en el ciclo menstrual, además de la acción anticonceptiva, estos preparados tienen efectos beneficiosos por cuanto reducen la incidencia de dismenorrea, regulan el ciclo, ayudan a mejorar el equilibrio hormonal (por ejemplo, en el síndrome de ovario poliquístico), en tanto la disminución del sangrado incrementa los depósitos de hierro, dando una menor tasa de anemia por deficiencia de hierro. Algunos autores indican que la hipomenorrea inducida también puede ser un factor protector para enfermedad pélvica inflamatoria, la cual puede verse reducida hasta en un 50% posiblemente porque disminuye el medio para el crecimiento bacteriano y el tiempo de exposición al mismo, y por la disminución de la menstruación retrógra-

da. No obstante, existe controversia sobre el papel de los anticonceptivos orales en la enfermedad pélvica inflamatoria. Aunque se ha observado un aumento de la colonización por *Chlamydia* en el cuello uterino, secundario al proceso de ectopia favorecido por el uso de preparados hormonales, existe una reducción del 40 al 50% en el riesgo de infección pélvica por este microorganismo, lo cual puede deberse al aumento en el espesor del moco cervical y a cambios intrínsecos del ambiente endometrial.^{5,13,23}

Otro efecto muy importante no anticonceptivo de los productos hormonales combinados, confirmado por varios estudios, es la prevención del cáncer de endometrio. Esta reducción de riesgo puede darse ya desde el primer año de uso y a los dos años el riesgo relativo ajustado para la edad es de 0.4-0.5 para el diagnóstico entre los 40 y 55 años, comparado con las no usuarias. Esta protección puede persistir hasta por 15 años en las ex usuarias. El mecanismo exacto por el cual se da este efecto protector no se conoce por completo, pero se cree que es debido a la supresión repetida del crecimiento endometrial bajo el estímulo de la secreción cíclica de esteroides ováricos y el efecto antiestrogénico producido por las progestinas, aunque no se pueden descartar cambios en la susceptibilidad de la célula endometrial a los potenciales carcinógenos. Con el cambio a anticonceptivos de menores dosis es posible que se disminuya este factor protector, ya que los efectos antiestrogénicos de las progestinas actuales puede que sean distintos a los de antiguos preparados, aunque Voigt y colaboradores han comunicado que esta protección persiste aún con fórmulas de dosis bajas de progestinas.²³

ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTINAS SOLAS

Los preparados que contienen únicamente progestinas pueden administrarse por vía oral, subdérmica, intramuscular de depósito o mediante un dispositivo intrauterino. Cada uno de ellos tendrá invariablemente efectos sobre el endometrio y aunque pueden variar en el tipo de progestina utilizada y su vía de administración, en general, en dosis bajas es más importante el tiempo de uso para determinar cuáles serán sus efectos sobre el endometrio. Al inicio del uso de progestinas se puede observar un patrón secretor, puede presentarse un sangrado irregular hasta por un año en el 50% de las usuarias, debido a que las redes capilares se encuentran distendidas y se da un desarrollo incompleto de las arteriolas espiraladas. Estos cambios se observan en forma similar, independientemente de la vía de administración (oral, inyectable de depósito o subdérmico). Sin embargo, con la administración prolongada, se observa un patrón similar al de las pacientes que utilizan preparados combinados y luego de 6 meses de uso se presenta un endometrio atrófico en la mayoría de las usuarias, con disminución del volumen menstrual hasta en un 87%. Con el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), al año el 80% de las mujeres presenta amenorrea.²⁴ Se han observado efectos beneficiosos no anticonceptivos con el uso exclusivo de progestinas. Con la administración de AMPD se ha demostrado disminución del riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria por efectos directos sobre el moco cervical y el epitelio del endometrio, lo que impide o minimiza el ascenso bacteriano por el aparato genital femenino.²⁵ Por otro lado, también se ha descrito una reducción significativa en

el riesgo de cáncer endometrial, mayor o equivalente al que se observa con el uso de anticonceptivos combinados orales (ACO); este efecto protector persiste por al menos ocho años después de suspender su uso. Sin embargo, las progestinas no son adecuadas como tratamiento alternativo del cáncer endometrial, ya que, a pesar de inducir atrofia, no se logra disminuir la invasión del carcinoma. Un beneficio adicional se relaciona con el tratamiento de la dismenorrea, pues las progestinas producen decidualización de las capas funcionales del endometrio, impidiendo su crecimiento y maduración, y reduciendo la producción de prostaglandinas. De acuerdo con estudios, los anticonceptivos con desogestrel solo mejoran la dismenorrea en un 94% de las pacientes, con una efectividad similar a los ACO.²⁵

ANTICONCEPTIVOS CON ANTIPROGESTÁGENOS

La mifepristona (RU 486) es un potente antiprogéstágeno que al parecer actúa a nivel pituitario, actuando como un antagonista de la progesterona para suprimir la secreción de gonadotropina y hormonas esteroideas, más que evitando la ovulación. Además de su función a nivel central, tiene potentes efectos sobre el endometrio, por lo que puede actuar como anticonceptivo aún en dosis que no evitan la ovulación. Esto se debe a que el endometrio es muy sensible a la mifepristona y en pequeñas dosis puede evitar el desarrollo endometrial en la fase lútea, reduciendo el edema del estroma, aumentando el diámetro venoso y alterando la actividad enzimática y de citoquinas, lo que provoca la degradación de la matriz extracelular con la eventual disrupción de la capa superficial del endometrio.²⁶⁻²⁸ Se ha descrito hiperplasia endometrial en el 20% de las pacientes que reciben 5-10 mg de

mifepristona cada día por seis meses, efecto reversible al suspender el tratamiento. Cuando se utilizan dosis bajas de 2-5 mg/día pueden ocurrir cambios quísticos y estromales inactivos, sin hiperplasia ni atipia.²⁹

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS HORMONALES

Los dispositivos intrauterinos que contienen progestinas de liberación local producen cambios atróficos, con reducción de la cantidad de glándulas, disminución del grosor del epitelio glandular durante la fase proliferativa y cambios predeciduales en el estroma. Ciertos estudios han demostrado una disminución en la actividad de los receptores de estrógeno y progesterona, aunque este efecto pareciera revertirse luego de 6 a 12 meses posinserción, a la vez que pareciera existir expresión de receptores androgénicos. La actividad hormonal es mayor cerca del dispositivo ya que el esteroide y sus metabolitos se acumulan alrededor del dispositivo y penetran poco en las capas endometriales más profundas. Esto da como resultado menor erosión de la superficie epitelial asociado a menor microtrombosis de los capilares, lo cual podría explicar la menor incidencia de manchado en las usuarias de este método y una menor pérdida menstrual que puede reducirse hasta en un 94%, incluso en pacientes con hemorragia uterina disfuncional. La actividad hormonal del dispositivo liberador de progestina y su capacidad de controlar la hemorragia uterina anormal puede llegar a ser comparable con la resección endometrial por histeroscopia, por lo que es uno de los métodos reversibles de largo plazo más eficaces para el tratamiento de la hemorragia disfuncional.³⁰⁻³³

El sistema intrauterino de liberación de

levonorgestrel (SIU-LNG) es un ejemplo de este tipo de dispositivos intrauterinos que liberan hormonas de manera controlada, cuyo efecto es local en el interior del útero. En efecto, las altas concentraciones de levonorgestrel (LNG) en el endometrio inhiben la síntesis local de receptores estrogénicos, volviéndolo insensible a los estrógenos circulantes, con lo que se produce un efecto antiproliferativo marcado. El patrón de sangrado endometrial cambia por esta acción directa del LNG sobre el endometrio y no refleja cambio alguno en el ciclo ovárico, pues no parecen producirse modificaciones sustanciales en el desarrollo folicular, la ovulación y la producción de estradiol y progesterona. Se puede observar manchado durante el primer mes de uso, durante el proceso de inactivación de la proliferación endometrial. Luego se pone en evidencia una supresión potente de la actividad endometrial que da lugar a una reducción de la duración y la cantidad del sangrado menstrual, que puede conducir a oligomenorrea o amenorrea en 20-50% de las usuarias dentro de los dos primeros años tras la inserción. La acción local del LNG también contribuye a reducir el impacto de la dismenorrea e hipermenorrea, pues puede reducir el sangrado en un 90%.²⁹

Al utilizar dispositivos intrauterinos inertes o con contenido de cobre, el endometrio responde inicialmente con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, que es mayor en los dispositivos que contienen cobre. El estroma es comprimido por la presencia del cuerpo extraño, produciendo fibrosis e infiltración de células plasmáticas. Estos cambios inflamatorios pueden extenderse por todo el endometrio. En los dispositivos que contienen cobre, este se libera del dispositivo acumulándose en las capas superficiales del endometrio, donde

afecta la función proteica de las enzimas y receptores esteroideos, contribuyendo a la alteración endometrial, influyendo en la viabilidad de los gametos, principalmente, y, eventualmente, en el desarrollo embrionario y la implantación. Se cree que estas alteraciones asociadas a la actividad fibrinolítica inducida por el cuerpo extraño son las causantes de la menorragia vinculada con el uso de dispositivos intrauterinos no hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Persaud TVN. Embriología del tracto genital y las gónadas femeninas. En: Copeland LJ. *Ginecología*. Buenos Aires: Panamericana, 1994: 33-44.
2. Oehninger S, Hodgen GD. Eje hipotálamo-hipófisis-ovárico-uterino. En: Copeland LJ. *Ginecología*. Buenos Aires: Panamericana, 1994: 81-112.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The uterus. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility, sixth edition*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 123-157.
4. Wynn RM. Histology and ultrastructure of the human endometrium. In: Wynn RM. *Biology of the uterus*. New York: Plenum Publishing, 1977: 341-376.
5. Strauss J, Coutifaris C. Endometrio y miometrio: Regulación y disfunción. En: Yen S. *Endocrinología Reproductiva*. Buenos Aires: Panamericana, 2001: 232-272.
6. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating of the endometrium biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1:3-9.
7. Helsa JS, Kurman RJ, Rock JA. Histologic effect of oral contraceptives on the uterine corpus and cervix. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:213-219.
8. Ermini M, Carpino F, Petrozza V, Beganio G. Distribution and effect on the endometrium of progesterone released from a Progestasert device. *Hum Reprod* 1989; 3:221-230.
9. Crosignani PG, Vercellini P, Moscón P, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90:257-263.
10. Balasch J, González-Merlo J. Riesgos, beneficios, dosis y prescripción de los contraceptivos combinados orales. *Progr Obstet Ginecol* 1995; 38:563-566.
11. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5:227-235.
12. Center for Disease Control. Combined oral contraceptives use and risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257:976-985.
13. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85:793-801.
14. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991; 49:186-195.
15. Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1543-1549.
16. Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: An update for US clinicians. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43:73-83.
17. Wolner-Hanssen P, Echenbach DA, Paavonen J, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptives. *JAMA*

- 1990; 263:54-61.
18. Dhar-Kalyan K, Needhi-Rajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97:294-297.
 19. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 105:592-598.
 20. Bergqvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:255-258.
 21. Martínez F, Faus M, et al. *Guía de actualización de anticonceptivos hormonales*. Universidad de Granada: España, 2002: 18-19.
 22. Ober WB. Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives on the uterus. *Hum Pathol* 1977; 8:513-521.
 23. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *An New York Acad Sci* 2003; 997:199-208.
 24. Collins JA, Schlesselman JJ. Perimenopausal use of reproductive hormones effects on breast and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North America* 2002; 29(3):511-525.
 25. Monterrosa A. Anticonceptivos orales de solo progestina. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2006; 7(2):45-53.
 26. Sarkar NN. The potential of mifepristone (RU 486) as a female contraceptive drug. *Int J Clin Pract* 2002; 56(2):140-144.
 27. Danielsson KG, Marions L, Bygdeman M. Effects of mifepristone on endometrial receptivity. *Steroids* 2003; 68(10):1069-1075.
 28. Papp C, et al. Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU 486) on the endometrium. *Early Pregnancy* 2000; 4(4):230-239.
 29. Suárez D, Díaz I. Antagonistas de receptores de progesterona (PRA) y moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM). Aplicaciones en Ginecología y Obstetricia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2008; 9(1):31-37.
 30. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: More than a contraceptive. *Europ J Contracep Reprod Health Care* 2001; 6(1):15-22.
 31. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15(3):162-172.
 32. De la Cuesta B, Tejada F, Goy I. Actualización en anticoncepción hormonal. *I. T. Sistema Nacional de Salud* 2011; 35:75-76.
 33. Martínez F. Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados de bajas dosis. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 5:84-86.

Anticoncepción hormonal y cáncer en la mujer

32

Angiolo Gadducci, Stefania Cosio, Roberta Tana, Andrea Riccardo Genazzani

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos orales confieren varios beneficios para la salud más allá de la prevención del embarazo, incluyendo alivio de los problemas de la menstruación –síntomas relacionados (por ej., sangrado abundante e irregular, menorragia, dismenorrea y síndrome premenstrual), alivio de la endometriosis sintomática y mejoría del acné e hirsutismo.¹⁻⁶ La mayoría de pacientes ignora estos beneficios para la salud y usos terapéuticos de los anticonceptivos orales, y ellas tienden a sobrestimar sus riesgos; por ello, son necesarias consejería y educación certeras para ayudar a las mujeres a tomar decisiones bien informadas en cuanto se refiere a cuidados de salud.³ Un asunto crítico desde este punto de vista está representado por el riesgo de enfermedades neoplásicas en las usuarias de la píldora, lo cual será discutido en la presente revisión. En particular, se analizará la literatura que evalúa el efecto de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de desarrollar cáncer ovárico, cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer hepático, cáncer de colon y melanoma maligno cutáneo.

CÁNCER OVÁRICO EPITELIAL

El cáncer ovárico epitelial se encuentra entre los cinco principales sitios para cáncer en mujeres por incidencia y mortalidad en

países desarrollados y es el cáncer ginecológico con el peor pronóstico.⁷ Varios estudios epidemiológicos han reportado un efecto protector de los anticonceptivos orales sobre esta malignidad.⁷⁻²⁰ El reanálisis colaborativo de seis estudios europeos caso-control incluyendo 2.768 pacientes con cáncer ovárico y 6.274 controles en hospital, reveló un riesgo reducido para cáncer de ovario en usuarias de píldora comparadas con nunca usuarias (odds ratio [OR], 0.66; 95% intervalo de confianza [IC], 0.56-0.79), y una reducción más fuerte del riesgo en mujeres quienes habían utilizado anticonceptivos orales por más de 5 años (OR, 0.50; 95% IC, 0.33-0.76) comparado con aquellas con un uso más corto.¹² En un estudio australiano caso-control el efecto protector de la duración del uso de la píldora pareció ser multiplicador con un 7% de disminución en el riesgo relativo (RR) por año, persistiendo más allá de 15 años desde la exposición.¹¹ El uso de anticonceptivos orales podría evitar 3.000-5.000 casos de cáncer ovárico, con 2.000-3.000 muertes relacionadas, por año en Europa.²⁰ De acuerdo con un estudio sueco esta protección podría ser más fuerte para tumores serosos que para otros tipos histológicos.¹⁰ De hecho, los OR para cáncer ovárico en usuarias de píldora comparado con nunca-usuarias fueron 0.56 (95% IC, 0.42-0.74) para tumores serosos, 1.96 (95% IC, 1.04-3.68) para tumores mucinosos, 0.71 (95% IC, 0.49-1.03) para tumores endometrioides y

0.66 (95% IC, 0.31-1.43) para tumores de células claras. Si el uso a corto plazo de los anticonceptivos orales tiene efecto protector es aún controversial. En un estudio estadounidense caso-control basado en población comparando 608 casos de cáncer ovárico con 926 controles, se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer ovárico en mujeres quienes habían tomado la píldora por menos de 6 meses (OR, 0.73; 95% IC, 0.54-0.99).¹⁷ Sin embargo, este efecto protector estuvo confinado solamente a mujeres quienes habían usado anticonceptivos orales por menos de 6 meses y quienes los habían suspendido en razón de efectos colaterales (OR, 0.59; 95% IC, 0.40-0.87).

Algunas investigaciones parecen mostrar que las píldoras con estrógenos a bajas dosis confieren protección sustancial en contra del desarrollo de cáncer ovárico. Un estudio estadounidense reveló que el efecto protector fue similar para mujeres quienes iniciaron anticoncepción oral antes de 1972, cuando las píldoras de altas dosis (> 50 mcg de etinilestradiol) dominaron el mercado, entre 1972 y 1980, y después de 1980 cuando las píldoras con dosis más bajas fueron comúnmente utilizadas.²¹ Otro estudio estadounidense caso-control basado en población no mostró una diferencia significativa en el riesgo de cáncer ovárico entre mujeres quienes tomaron píldoras con estrógenos a dosis bajas (< 50 mcg de etinilestradiol o < 80 mcg de mestranol) y aquellas quienes recibieron píldoras con estrógenos a dosis altas.²² En un estudio alemán caso-control basado en población, se detectó también una sustancial reducción del riesgo para esta malignidad en usuarias de anticonceptivos orales con estrógenos a bajas dosis, con un OR de 0.86 (95% IC, 0.77-0.94), 0.91 (95% IC, 0.83-1.00) y 0.95 (95% IC, 0.91-

0.99), respectivamente, por cada año de uso de píldoras conteniendo < 35 mcg, 35 a < 50 mcg y \geq 50 mcg de etinilestradiol.²³ Por el contrario, los anticonceptivos orales con progestina de alta potencia parecen ser más protectores en contra de cáncer ovárico que aquellos con progestina de baja potencia.²⁴ Un estudio caso-control que incluyó 390 pacientes con cáncer ovárico y 2.865 controles mostró que las preparaciones con progestina de baja potencia estuvieron asociadas con un mayor riesgo que las preparaciones con progestina de alta potencia (OR 2.2; 95% IC, 1.3-3.9). Estas observaciones están de acuerdo con los datos biológicos que muestran un efecto protector de la progestina frente a carcinogénesis ovárica. En un estudio experimental, macacos femeninos fueron asignados de manera aleatorizada a recibir una dieta sin hormonas o conteniendo etinilestradiol o levonorgestrel o etinilestradiol más levonorgestrel.^{25,26} Comparados con los ovarios de los monos control y de los monos tratados solamente con estrógeno, los ovarios de los animales tratados con progestina mostraron una disminución marcada en la expresión de factor de crecimiento transformante (TGF)- β_1 y un incremento concomitante en la expresión de TGF- $\beta_{2/3}$. El índice apoptótico del epitelio ovárico estuvo significativamente relacionado con los cambios en la expresión de isoformas de TGF- β inducidas por el tratamiento con progestina.

La exposición de células epiteliales superficiales ováricas humanas inmortalizadas normales y malignas a progesterona ha sido reportada que induciría activación de caspasa-8 y caspasa-3 y expresión incrementada de ligando Fas (FasL).²⁷ De esta manera la progestina es capaz de aumentar la apoptosis de las células epiteliales ováricas a través tanto de una modulación

de la expresión de isoformas de TGF- β cuanto de activación de una vía de señales Fas/FasL iniciada por una caspasa. Mientras el estrógeno puede estimular la proliferación celular^{28,29} y prevenir la apoptosis a través de una regulación en más del gen antiapoptótico Bcl-2 en células epiteliales ováricas,³⁰ las progestinas pueden ejercer efectos proapoptóticos en estas células.²⁵⁻²⁷ De esta manera, los anticonceptivos orales, así como el embarazo, pueden disminuir el riesgo de cáncer ovárico no solamente por vía de sus efectos inhibitorios sobre la ovulación, sino también a través de la inducción de apoptosis mediada por la progestina.¹⁵ El uso de la píldora puede reducir el riesgo de cáncer ovárico incluso en portadoras de mutación de los genes BRCA₁ o BRCA₂.^{31,32} Un estudio canadiense caso-control que incluyó 207 mujeres con cáncer ovárico hereditario y 161 de sus hermanas como controles, encontró que los anticonceptivos orales protegieron tanto a las portadoras de mutaciones de BRCA₁ (OR 0.5; 95% IC, 0.3-0.9) cuanto a las portadoras de mutaciones de BRCA₂ (OR 0.4; 95% IC, 0.2-1.1) frente a esta neoplasia.³¹

CÁNCER ENDOMETRIAL

El cáncer endometrial es la neoplasia ginecológica más común en los países occidentales. En Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) cada año 36.100 nuevos casos son diagnosticados y aproximadamente 6.500 mujeres mueren a causa de este tumor.³³ Dos diferentes tipos clínico-patológicos y biológicos de cáncer endometrial pueden ser considerados.³⁴⁻³⁶ Los carcinomas endometrioides tipo 1 son dependientes de estrógeno, están frecuentemente asociados con hiperplasia endometrial atípica y generalmente tienen un buen pronóstico,

mientras los carcinomas no-endometrioides tipo 2 (por ej., carcinomas serosos papilares y de células claras) son independientes de estrógeno, surgen en un endometrio atrófico, afectan mujeres más viejas, tienen una agresividad biológica alta y un resultado clínico malo. La patogénesis molecular es diferente para las dos variedades. La inestabilidad microsatelital y las mutaciones en los genes PTEN, k-RAS y beta-catenina frecuentemente ocurren en carcinomas endometrioides, mientras los carcinomas no-endometrioides frecuentemente exhiben mutaciones en el gen p53 y pérdida de la categoría de heterocigoto en varios cromosomas.

El uso de anticonceptivos orales reduce significativamente el riesgo de cáncer endometrial tipo endometrioide,^{3,4,6,9,14,16,18,19,37-46} y este efecto protector se incrementa con la duración del uso y persiste por varios años después de la discontinuación de la píldora. El *Cancer and Steroid Hormone Study* (CASH) reportó que las mujeres quienes habían usado anticonceptivos orales por lo menos 12 meses tenían un RR ajustado para la edad de 0.6 (95% IC, 0.3-0.9) para desarrollar cáncer endometrial comparadas con aquellas nunca-usuarias.³⁷ Este efecto protector persistió por al menos 15 años. Otro estudio estadounidense caso-control, que incluyó 142 pacientes con cáncer endometrial y 1.042 controles con edades de 50-64 años, mostró un RR de 0.48 (95% IC, 0.26-0.89) para alguna-vez-usuarias de píldora comparadas con nunca-usuarias.³⁸ De esta manera, las mujeres con edades de 50-64 años quienes habían tomado anticonceptivos orales en algún momento parecieron estar protegidas frente al desarrollo de cáncer endometrial más tarde en la vida. En un estudio sueco caso-control basado en población en mujeres posme-

nopáusicas con edades de 50-74 años, que incluyó 709 pacientes con cáncer endometrial y 3.368 controles con útero intacto, la reducción en el riesgo de cáncer endometrial entre usuarias de píldora fue notable después de tres o más años de uso (OR, 0.5; 95% IC, 0.3-0.7) y se incrementó con la duración de la toma, alcanzando 80% de riesgo menor después de 10 años de uso.⁴⁰ El efecto protector fue similar para todos los grados de diferenciación e invasividad tumoral, y persistió por lo menos 20 años después de la discontinuación de la píldora. La terapia hormonal (TH) posterior no cambió este efecto protector.

Los anticonceptivos orales son comúnmente empleados por mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero datos prospectivos acerca de su influencia sobre el riesgo de cáncer en estas mujeres están aún faltando.⁴⁷ Maxwell y colaboradores⁴⁶ investigaron la relación entre la potencia de la progestina y el estrógeno de la píldora y el riesgo de cáncer endometrial en una serie de 434 pacientes con esta neoplasia y 2.557 controles identificados en el estudio CASH. El uso de anticonceptivos orales con progestina de alta potencia o con progestina de baja potencia estuvo asociado con un riesgo disminuido de cáncer endometrial (OR, 0.21; 95% IC, 0.10-0.43, y, respectivamente, OR, 0.39; 95% IC, 0.25-0.60). Es de interés que, entre mujeres con un índice de masa corporal ≥ 22.1 kg/m², aquellas quienes habían tomado píldoras con progestina de alta potencia tuvieron un riesgo significativamente menor que aquellas quienes habían usado píldoras con progestina de baja potencia (OR, 0.31; 95% IC, 0.11-0.92).

CÁNCER DE MAMA

En los países desarrollados el cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres, quienes tienen un riesgo global a lo largo de la vida de aproximadamente 1:8 de desarrollar este tumor.^{48,49} Existe una fuerte evidencia biológica y experimental de que la etiología del cáncer de mama está estrechamente relacionada con la exposición a largo plazo del epitelio mamario a las hormonas esteroidales sexuales.⁵⁰⁻⁵² La supuesta correlación entre el uso de la píldora y el cáncer de mama es todavía uno de los tópicos más investigados y altamente debatidos para evaluación de la relación riesgo-beneficio de la anticoncepción hormonal.^{9,14,16,18,19,41,52-59} En 1996 el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*⁵³ publicó un reanálisis de los datos de 54 estudios epidemiológicos realizados en 25 países, para un total de 53.297 pacientes con cáncer de mama y 100.239 controles. El RR de este tumor entre alguna-vez-usuarias de píldora comparadas con nunca-usuarias fue 1.07 y el exceso fue estadísticamente significativo ($p = 0.00005$). El riesgo estuvo asociado principalmente con el intervalo desde la última administración de la píldora. De hecho, el RR fue 1.24 (95% IC, 1.15-1.33; $p < 0.00001$) para usuarias actuales, 1.16 (95% IC, 1.08-1.23; $p = 0.00001$) 1-4 años después de la suspensión, 1.07 (95% IC, 1.02-1.13; $p = 0.009$) 5-9 años después de la suspensión y 1.01 (95% IC, 0.96-1.05; $p = ns$) 10 o más años después de la suspensión del uso de anticonceptivos. No hubo tendencia significativa para incremento de la edad al primer uso. Por el contrario, los resultados del estudio *Women's Contraceptive and Reproductive Experience (CARE)*⁵⁴ en 4.575 pacientes con cáncer de mama y 4.682 contro-

les con edades de 35-64 años no mostraron incremento alguno en el riesgo en mujeres quienes estuvieron tomando anticonceptivos orales en ese momento (RR, 1.0; 95% IC, 0.8-1.3) ni en aquellas quienes los habían utilizado previamente (RR, 0.9; 95% IC, 0.8-1.0).

El *Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study*, que analizó 103.027 mujeres quienes proveyeron información sobre el uso de anticonceptivos a través de un cuestionario, encontró un riesgo incrementado de cáncer de mama entre mujeres quienes eran usuarias actuales o recientes de píldora de cualquier tipo (RR, 1.6; 95% IC, 1.2-2.1).⁵⁵ Se encontró un riesgo incrementado del significado límite entre usuarias de corto plazo (p. ej., < 13 meses) antes de la edad de 20 años (RR, 1.3; 95% IC, 1.0-1.7) y antes del primer embarazo a término (RR, 1.4; 95% IC, 1.0-1.8). Un posterior estudio sueco caso-control basado en población encontró que cada año de uso de la píldora antes de los 20 años confería un riesgo significativamente incrementado para cáncer de mama de inicio temprano, mientras no hubo riesgo asociado con el uso después de los 20 años.⁵⁹ En un estudio grande caso-control, basado en población, el uso actual de anticonceptivo oral estuvo asociado con un riesgo significativamente incrementado de carcinoma lobular (RR, 2.6; 95% IC, 1.0-7.1), pero no de carcinoma ductal (RR, 1.2; 95% IC, 0.8-1.9).⁵⁶ El estudio *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* reportó que los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres quienes habían tomado previamente anticonceptivos orales estuvieron en un estado menos avanzado a la presentación que aquellos detectados en nunca-usuarias.⁵³ Todavía se debate si esto depende de una influencia directa de estro/

progesterinas sobre el crecimiento del tumor y de las metástasis o de un diagnóstico más temprano.

Los datos acerca de la relevancia clínica de los tipos y dosis de estrógeno y progestina son aún conflictivos y no concluyentes. Aunque el estudio *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*⁵³ no mostró diferencia alguna en el riesgo asociado con el tipo del compuesto empleado, el estudio *Norwegian Women and Cancer (NOWAC)* reportó que el RR se incrementó significativamente con una dosis acumulativa creciente de levonorgestrel.⁵⁷ Más aún, se encontró un riesgo incrementado con la exposición creciente al estrógeno ($p = 0.002$). En un reciente estudio estadounidense caso-control basado en población,⁵⁸ las mujeres quienes tomaron recientemente anticonceptivos orales conteniendo > 35 mcg de etinilestradiol tuvieron un riesgo mayor de cáncer de mama que las usuarias de preparaciones con dosis más bajas cuando fueron comparadas con nunca-usuarias (RR, 1.99 y 1.27, respectivamente, $p < 0.01$). Esta relación fue más marcada entre mujeres < 35 años, en quienes el RR asociado con el uso de dosis altas y bajas de etinilestradiol fue 3.62 y 1.91, respectivamente. Tendencias significativas de riesgo creciente de cáncer de mama fueron observadas para píldoras con progestina y estrógeno de mayor potencia ($p < 0.05$), las cuales fueron más pronunciadas entre mujeres < 35 años ($p < 0.01$).

En cuanto a cáncer familiar de mama, en un estudio caso control combinado que incluyó 1.311 pares de mujeres con mutaciones de los genes BRCA₁ y/o BRCA₂, el uso ocasional de anticonceptivos orales estuvo asociado con un riesgo modestamente incrementado de esta neoplasia entre portadoras de mutación de BRCA₁ (OR, 1.20;

95% IC, 1.02-1.40) pero no entre portadoras de mutaciones de BRCA₂ (OR, 0.94; 95% IC, 0.72-1.24).⁶⁰

CÁNCER CERVICAL

El cáncer cervical es el segundo más común cáncer con riesgo para la vida entre mujeres de todo el mundo, con una incidencia anual de 4.8 por 100.000 mujeres en el Oriente Medio a 44.3 por 100.000 mujeres en el Este de África.^{61,62} El virus del papiloma humano (VPH) juega un papel mayor en la etiopatogenia de la enfermedad. Un metaanálisis de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), incluyendo 10.058 casos de cáncer cervical de 85 estudios publicados, encontró que los tipos más comunes de VPH identificados en esta neoplasia fueron, en orden de prevalencia decreciente, VPH 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 y 70.⁶² Sin embargo, la infección por VPH no es suficiente para inducir cáncer cervical, y otros factores, tales como infecciones por virus de herpes simplex (VHS) tipo 2, consumo de cigarrillo, duchas vaginales y uso de anticonceptivos orales, han sido involucrados.⁶¹ El riesgo de cáncer cervical entre usuarias de píldora ha sido debatido por décadas.^{14,16,18,63-69} En varias investigaciones los anticonceptivos orales han sido asociados con una incidencia incrementada de anomalías cervicales y cáncer cervical, pero puede haber explicaciones alternativas para estas observaciones epidemiológicas. De hecho, las usuarias de píldora pueden empezar teniendo relaciones sexuales a una edad más temprana, pueden tener más compañeros sexuales y no usan métodos anticonceptivos de barrera.¹⁴ Una revisión sistemática de 19 estudios epidemiológicos falló para detectar una fuerte correlación

positiva o negativa entre infecciones por VPH y uso ocasional o uso de larga duración de anticonceptivos orales.⁶³ Sin embargo, estos resultados deberían ser tomados en consideración con una enorme cautela, en razón de la gran heterogeneidad de los estudios examinados y la posibilidad de sesgos de confusión.

Un estudio sudafricano caso-control, incluyendo 524 casos de cáncer cervical invasivo y 1.541 controles, mostró que el RR global de esta neoplasia para usuarias de píldora fue 0.8 (95% IC, 0.7-1.1) y que no hubo riesgo incrementado cuando los datos fueron divididos en tres categorías de duración de uso, edad, grupo étnico o cercanía de uso. Más aún, estos hallazgos no cambiaron cuando los casos fueron comparados con controles positivos para VPH.⁶⁵ Por el contrario, en el estudio de cohortes sobre anticonceptivos de la *Oxford Family Planning Association* en 17.032 mujeres con edades de 25-39 años, hubo una fuerte relación positiva entre incidencia de cáncer cervical y duración de uso de la píldora (RR de usuarias de largo plazo (> 97 meses) versus nunca-usuarias: 6.1; 95% IC, 2.5-17.9).¹⁸ Un estudio caso control del Reino Unido, que incluyó 180 pacientes con adenocarcinoma cervical, 391 pacientes con carcinoma cervical de células escamosas y 923 controles, mostró que el riesgo de ambos tipos de cáncer cervical se incrementó con la duración creciente de uso de la píldora y que este efecto fue más marcado en usuarias actuales y recientes.⁶⁶ Un metaanálisis de los datos de seis estudios caso-control reveló que un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida, edad más temprana a la primera relación sexual, mayor paridad y duración más larga de uso de anticonceptivos orales fueron factores de riesgo tanto para adenocarcinoma cervi-

cal (910 casos) cuanto para carcinoma de células escamosas (5.649 casos).⁶⁸ Una revisión sistemática de 28 estudios, incluyendo 12.531 pacientes con cáncer cervical, encontró que, comparadas con nunca-usuarias, el RR de esta neoplasia se incrementó con duración creciente de uso de la píldora, siendo 1.1 (95% IC, 1.1-1.2), 1.6 (95% IC, 1.4-1.7) y 2.2 (95% IC, 1.9-2.4) para mujeres quienes habían tomado anticonceptivos orales por < 5 años, 5-9 años y \geq 10 años, respectivamente. Entre el subconjunto de mujeres positivas para VPH, los correspondientes RRs fueron 0.9 (95% IC, 0.7-1.2), 1.3 (95% IC, 1.0-1.9) y 2.5 (95% IC, 1.6-3.9), respectivamente.⁶⁷ Los resultados fueron similares para carcinomas invasivos e *in situ*, así como para carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas. El RR pareció disminuir después de la discontinuación de la píldora. Un reciente análisis de ocho estudios de IARC sugirió un riesgo incrementado de cáncer cervical, hasta en dos veces, solamente para mujeres quienes fueron usuarias de largo plazo de la píldora (\geq 5 años) y quienes tuvieron infección persistente por VPH.⁶⁹

El uso de anticonceptivos orales está asociado con una incidencia incrementada de ectropión cervical, lo cual significa que la unión escamo-columnar, donde la infección por VPH preferentemente induce lesiones neoplásicas, está más expuesta a los carcinógenos potenciales.⁶³ El estrógeno y la progestina pueden también afectar directamente las células cervicales, promoviendo integración del ADN del VPH dentro del genoma del huésped, estimulando la transcripción del ADN del VPH e incrementando la proliferación celular.⁷⁰⁻⁷⁴ Más aún, las hormonas esteroidales pueden incrementar la expresión de los genes E6 y E7 del VPH-16, con inactivación del p53 y proteínas re-

tinoblastoma, conduciendo de esta manera a una falla de la apoptosis y un aumento de la carcinogénesis.^{72,75} Sin embargo, sopesando riesgos y beneficios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda cambio alguno en el uso y la práctica de anticonceptivos orales.⁶⁹

CÁNCER HEPÁTICO

El cáncer hepático es el octavo más frecuente cáncer en mujeres alrededor del mundo.⁷⁶ Sus factores de riesgo establecidos son infecciones por hepatitis crónica viral tipo B (HVB) y hepatitis viral tipo C (HVC), consumo crónico intenso de alcohol, obesidad y diabetes tipo 2, uso de cigarrillo, alimentos contaminados con aflatoxina y uso de anticonceptivos orales.^{76,77} La HVB es la primera causa de esta neoplasia en áreas de alto riesgo incluyendo China y África, mientras HVC juega un papel más prominente en países desarrollados. Se ha sugerido un efecto hepatocarcinogénico para los anticonceptivos orales sobre la base de un riesgo incrementado de cáncer de hígado en jóvenes usuarias de la píldora no-cirróticas en EE. UU. y Europa; este tópico ha sido debatido desde hace mucho tiempo.^{16,77-84} Fiel y colaboradores⁷⁹ han descrito cuatro pacientes quienes desarrollaron esta neoplasia después de uso prolongado de la píldora y quienes tuvieron tejidos hepáticos tumorales y no tumorales negativos para HVB y HVC que fueron sometidos a análisis secuenciales con reacción de cadena de polimerasa (PCR). Nueve estudios casos-control en países desarrollados habían mostrado una relación entre uso de anticonceptivos orales y cáncer de hígado, pero otros datos basados en población de países desarrollados y en desarrollo fallaron para confirmar tal asociación.⁸⁰ Un re-

ciente estudio europeo caso-control reportó que el OR para toma ocasional de algún anticonceptivo oral fue 0.75 (95% IC, 0.54-1.03), sin incremento de riesgo con duración creciente de uso.⁸¹ Sin embargo, en el pequeño subgrupo de pacientes con cáncer de hígado sin cirrosis y con serología negativa para HVB y HVC, hubo una asociación entre la neoplasia y la duración del uso de la píldora. De esta manera los anticonceptivos orales pueden aumentar el riesgo de cáncer de hígado no asociado a infección por HBV o HVC, pero se trata de un efecto adverso extremadamente raro. Un estudio caso-control, incluyendo 218 mujeres con cáncer de hígado y 729 mujeres-control, encontró que la ooforectomía durante la premenopausia fue un factor de riesgo (OR, 2.57; 95% IC, 1.42-4.63) mientras la TH (OR, 0.46; 95% IC, 0.27-0.79) estuvo asociada con un menor riesgo, sugiriendo de esta manera que una exposición incrementada a estrógeno durante la edad adulta puede proteger frente a hepatocarcinogénesis.⁸⁵ De esta manera el riesgo incrementado de cáncer de hígado frecuentemente reportado para usuarias de píldora debería probablemente ser atribuido al componente prostestacional.⁸⁶

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal se clasifica cuarto entre las neoplasias alrededor del mundo y es la tercera causa más importante de mortalidad por cáncer.⁸⁷ Antes de los 60 años, la enfermedad es ligeramente más común en mujeres, mientras es más frecuente en hombres a partir de entonces. Los receptores estrogénicos (RE)- α y RE- β , identificados en la mucosa colónica normal, son ampliamente suprimidos en los tejidos de cáncer colónico.⁸⁸ La mutilación de islas CpG (p. ej., agregados de citosina y guanósina en

la región promotora) del gen de RE, que conduce a silenciamiento del gen, puede determinar uno de los más tempranos eventos moleculares en la carcinogénesis colónica.⁸⁹ Estudios *in vitro* han documentado un efecto inhibitorio del estrógeno sobre la proliferación celular colónica, ligado a una mutilación reducida de islas de CpG del RE, y de esta manera el estrógeno puede ejercer un efecto quimiopreventivo frente al cáncer de colon.⁸⁸ Un metanálisis de los datos publicados desde junio de 2000 encontró que para alguna-vez-usuarias de píldora el RR para cáncer colorrectal fue 0.82 (95% IC, 0.74-0.92).⁹⁰ La duración del uso no estuvo asociada con una disminución en el riesgo, pero hubo alguna indicación de que la protección fue más fuerte en mujeres quienes habían tomado la píldora más recientemente (RR, 0.46; 95% IC, 0.30-0.71). Un reciente estudio estadounidense caso-control basado en población, incluyendo 1.122 mujeres con cáncer de colon y 4.297 mujeres-control estratificadas por edad, encontró que las alguna-vez-usuarias de anticonceptivos orales tuvieron un OR de 0.89 (95% IC, 0.75-1.06) cuando fueron comparadas con nunca-usuarias.⁹¹ De esta manera, los anticonceptivos orales parecen producir una modesta protección frente a esta neoplasia. Un análisis similarmente compartido de estudios de TH sugirió una reducción de 30% en el riesgo de cáncer de colon en usuarias actuales de TH, con menos protección después de la discontinuación de TH.⁹²

MELANOMA CUTÁNEO MALIGNO

El melanoma cutáneo maligno representa el 1% de todas las neoplasias, con una incidencia anual de 2:100.000 habitantes en España y Sudamérica a 20:100.000 habi-

tantes en Australia.⁹³⁻⁹⁵ Existen datos muy conflictivos acerca de la relación entre factores hormonales y melanomas malignos.⁹⁶⁻⁹⁸ Mientras en estudios bioquímicos tempranos la presencia de RE fue altamente variable, los ensayos inmunocitoquímicos o inmunohistoquímicos bastante más recientes nunca detectaron RE en estas neoplasias.⁹⁹⁻¹⁰¹ Por ejemplo, Miller y colaboradores¹⁰¹ encontraron RE solamente en 2 (2.9%) de 69 melanomas. Algunas investigaciones *in vitro* fallaron para detectar un efecto estimulante del estrógeno sobre la proliferación^{102,103} o invasividad de las células de melanoma.^{104,105} Las mujeres con melanoma metastático parecieron experimentar una mejor sobrevida cuando fueron comparadas con hombres.^{105,106} Una revisión de estudios clínicos mostró que un embarazo antes, durante o después del diagnóstico de melanoma no influye en la sobrevida a 5 años.¹⁰⁷ Tres estudios de cohorte publicados hace más de 20 años reportaron un RR de 1.4 a 3.5 para aparición de melanoma en usuarias de anticonceptivos orales cuando fueron comparadas con nunca-usuarias,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y una reciente investigación encontró un incremento en dos veces en la incidencia de melanoma entre usuarias actuales sin riesgo incrementado alguno entre usuarias antiguas.¹¹¹ Sin embargo, la mayoría de estudios fallaron en detectar una relación entre uso de la píldora y riesgo de melanoma.¹¹²⁻¹²⁰ Por ejemplo, un análisis reciente de 10 estudios caso-control, incluyendo 2.391 pacientes con melanoma y 3.199 mujeres-control, no observó un exceso de riesgo asociado con el uso de anticonceptivos orales para ≥ 12 meses cuando fueron comparadas con nunca-usuarias o con alguna-vez-usuarias de < 12 meses (OR, 0.86; 95% IC, 0.74-1.01).¹²⁰ Más aún, no se detectó una relación entre la

incidencia de melanoma y la duración de uso de la píldora, edad al inicio y años desde el primer uso o desde el último uso. De manera similar, casi todos los autores no han encontrado un riesgo incrementado para esta neoplasia entre usuarias de TH.^{92,97,98}

CONCLUSIONES

Existe evidencia concluyente sobre el efecto protector de los anticonceptivos orales frente al cáncer ovárico y endometrial, y tal vez aquellos confieren protección frente al cáncer colorrectal.¹²¹ Por el contrario, el uso de la píldora está asociado con exceso de riesgo de cáncer cervical, cáncer hepático y cáncer de mama. Al respecto de este último punto, el riesgo incrementado parece estar confinado a usuarias actuales o recientes de píldora. Es interesante que en el estudio de cohortes sobre anticonceptivos de la *Oxford Family Planning Association*, la combinación de los datos sobre cáncer cervical, endometrial y ovárico, el RR ajustado para la edad para alguna-vez-usuarias de píldora comparadas con nunca-usuarias fue 0.7 (95% IC, 0.5-0.8), y de esta manera los efectos benéficos de los anticonceptivos orales sobre los cánceres ginecológicos parecen ser de mayor peso que los efectos adversos.¹⁸ Un análisis riesgo-beneficio soporta el uso continuo de anticoncepción hormonal oral en mujeres quienes tienen un Papanicolaou anormal pero también disponen de acceso a vigilancia clínica.¹²² Una pregunta bajo debate está representada por el uso de la píldora en portadoras de mutaciones de BRCA.^{31,32,60,123-125} Los anticonceptivos orales potencialmente protegen a estas mujeres frente al cáncer ovárico pero incrementan el riesgo de cáncer de mama de inicio temprano. El papel quimiopreventivo de la píldora para estas mujeres de alto riesgo es aún debatido.¹²⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75-79.
2. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrisen M. Triphasic norgestimate-ethinylestradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000; 96:913-920.
3. Dayal M, Barnhart KT. Non-contraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin Reprod Med* 2001; 19:295-303.
4. Fraser IS, Kovacs GT. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. *Med J Aust* 2003; 178:621-623.
5. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2003; Issue 2. Oxford: Update Software.
6. The ESHRE Capri Workshop Group. Non-contraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005; 11:513-525.
7. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: A summary review. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:125-129.
8. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004; 92:320-326.
9. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptives and cancer. A review of the evidence. *Drug Saf* 1996; 14:260-272.
10. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:363-373.
11. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Beyond ovulation: Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11:106-110.
12. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102:262-265.
13. Burkman RT. Reproductive hormones and cancer: Ovarian and colon cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29:527-540.
14. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:199-208.
15. Gadducci A, Cosio S, Gargini A, Genazzani AR. Sex-steroid hormones, gonadotropin and ovarian carcinogenesis: A review of epidemiological and experimental data. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:216-228.
16. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4 Suppl):S5-S22.
17. Greer JB, Modugno F, Allen GO, Ness RB. Short-term oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2005; 162:66-72.
18. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385-389.
19. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98:288-296.
20. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: An update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:117-124.

21. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, Morgan M, Wheeler JE. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions. *Am J Epidemiol* 2000; 52:233-241.
22. Sanderson M, Williams MA, Weiss NS, Hendrix NW, Chauhan SP. Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. Does dose matter? *J Reprod Med* 2000; 45:720-726.
23. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: Protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95:370-374.
24. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:32-38.
25. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: Cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5:271-276.
26. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, Whitaker RS, Isner P, Berchuck A, Dodge RK, Hughes CL. Progestin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: Differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:50-60.
27. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene* 2003; 22:6883-6890.
28. Syed V, Ulinski G, Mok SC, Yiu GK, Ho SM. Expression of gonadotropin receptor and growth responses to key reproductive hormones in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Cancer Res* 2001; 61:6768-6776.
29. Stewart SL, Querec TD, Gruver BN, O'Hare B, Babb JS, Patriotis C. Gonadotropin and steroid hormones stimulate proliferation of the rat ovarian surface epithelium. *J Cell Physiol* 2004; 198:119-124.
30. Choi KC, Kang SK, Tai CJ, Auersperg N, Leung PC. Estradiol up-regulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells. *Endocrinology* 2001; 142:2351-2360.
31. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:424-428.
32. Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:93-105.
33. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
34. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: Evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 1995; 26:1268-1274.
35. Matias-Guiu X, Catusas L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Munoz J, Arguelles R, Machin P, Prat J. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32:569-577.
36. Prat J. Endometrial cancer: Epidemiology, pathology, and natural history. In: *Hormo-*

- ne replacement therapy and cancer. *The current status of research and practice* (Genazzani AR, Editor). The Parthenon Publishing Group, Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002; 105-114.
37. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796-800.
 38. Jicks SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82:931-935.
 39. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to metaanalysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1851-1863.
 40. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:277-284.
 41. Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:73-83.
 42. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interaction in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:227-242.
 43. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:341-354.
 44. Weiss JM, Saltzman BS, Doherty JA, Voigt LF, Chen C, Beresford SA, Hill DA, Weiss NS. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164:56-62.
 45. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:227-251.
 46. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006 May 30.
 47. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11:277-291.
 48. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:892-897.
 49. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 to 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:824-842.
 50. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
 51. Yue W, Santen RJ, Wang LP, Li Y, Verderame MF, Bocchinfuso WP, Korach KS, Devasesan P, Torodovic R, Rogan EG, Cavalieri EL. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: Potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:477-486.
 52. Gadducci A, Biglia N, Sismondi P, Genazzani AR. Breast cancer and sex steroids: Critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20:343-360.
 53. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53297 wo-

- men with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
54. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
 55. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1375-1381.
 56. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003; 106:961-964.
 57. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-850.
 58. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-57.
 59. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer* 2005; 41:2312-2320.
 60. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1773-1779.
 61. Haverkos HW. Multifactorial etiology of cervical cancer: A hypothesis. *Med Gen* 2005; 7:57-58.
 62. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: The example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166:277-297.
 63. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003; 88:1713-1720.
 64. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-1092.
 65. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Kelly JP, Cooper DD, Carrara H, Denny LE, du Toit G, Allan BR, Stander IA, Williamson AL. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen oral contraceptives (South Africa). *Cancer Causes Control* 2003; 14:485-495.
 66. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, Deacon J, Hermon C, Jha P, Mant D, Peto J, Pike M, Vessey MP. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years:

- The UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:2078-2086.
67. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
 68. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: A metaanalysis. *Br J Cancer* 2004; 90:1787-1791.
 69. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:27-29.
 70. Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Oestrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. *J Gen Virol* 1989; 70:2227-2232.
 71. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705-708.
 72. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:103-110.
 73. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:20-28.
 74. Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res* 2005; 25:3041-3046.
 75. Nees M, Geoghegan JM, Munson P, Prabhu V, Liu Y, Androphy E, Woodworth CD. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins inhibit differentiation-dependent expression of transforming growth factor-beta2 in cervical keratinocytes. *Cancer Res* 2000; 60:4289-4298.
 76. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006; 387:349-360.
 77. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S72-S78.
 78. Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: Temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol* 1996; 88:945-949.
 79. Fiel MI, Min A, Gerber MA, Faire B, Schwartz M, Thung SN. Hepatocellular carcinoma in long-term oral contraceptive use. *Liver* 1996; 16:372-376.
 80. No authors listed. Oral contraceptives and liver cancer. *Contracept Rep* 1997; 8:4-8.
 81. No authors listed. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56:275-284.
 82. Horowitz J. Mortality associated with oral contraceptive use. Relative risk of liver cancer remains high. *BMJ* 1999; 319:386.
 83. Ye MQ, Suriawinata A, Ben Haim M, Parsons R, Schwartz ME. A 42-year-old woman with liver masses and long-term use of oral contraceptives. *Semin Liver Dis* 1999; 19:339-344.
 84. Vrettou E, Hytiroglou P, Sikas N, Soultouyannis I, Goodman ZD. Hepatic adenocarcinoma expressing inhibin in a young patient on oral contraceptives. *Virchows Arch* 2005; 446:560-565.
 85. Yu MW, Chang HC, Chang SC, Liaw YF, Lin SM, Liu CJ, Lee SD, Lin CL, Chen PJ, Lin SC, Chen CJ. Role of reproductive fac-

- tors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003; 38:1393-1400.
86. Brambilla G, Martelli A. Are some progestins genotoxic liver carcinogens? *Mutat Res* 2002; 512:155-163.
 87. Leon ME, Boyle P. Epidemiology of colorectal cancer. In: *Hormone replacement therapy and cancer* (Genazzani AR, Editor). The Parthenon Publishing Group, Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002: 155-160.
 88. Al-Azzawi F. Estrogen receptors, estrogens and colon cancer. In: *Hormone replacement therapy and cancer* (Genazzani AR, Editor). The Parthenon Publishing Group, Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002: 172-177.
 89. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links aging and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7:536-540.
 90. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A metaanalysis. *Br J Cancer* 2001; 84:722-727.
 91. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: Findings from Wisconsin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1212-1218.
 92. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Position Paper. Controversial issues in climacteric medicine. II Hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001; 40:117-130.
 93. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841.
 94. Armstrong BK, English DR. Cutaneous melanoma. In: *Cancer Epidemiology and Prevention* (Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds). New York: Oxford University Press 1996: 1282-1312.
 95. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:459-463.
 96. Neifeld JP. Endocrinology of melanoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12:402-406.
 97. Gadducci A, Genazzani AR. Cutaneous malignant melanoma: Epidemiology, endocrine features and hormone replacement therapy. In: *Hormone replacement therapy and cancer* (Genazzani AR, Editor). The Parthenon Publishing Group, Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002, 198-206.
 98. Gadducci A, Muraca S, Negri S, Genazzani AR. Melanoma: Risks of non-reproductive cancer and relationship to hormone replacement therapy. In: *Menopause: The state of the art- in research and management* (Schneider HPG, Editor). The Parthenon Publishing Group, New York USA, London UK, 2003: 103-107.
 99. Cohen C, De Rose PB, Campbell WG, Schlosnagle DC, Sgoutas D. Estrogen receptor status in malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1990; 12:562-564.
 100. Duncan LM, Travers RL, Koerner FC, Mihm MC Jr, Sober AJ. Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma: Absence of immunohistochemically detectable hormone receptors. *Hum Pathol* 1994; 25:36-41.
 101. Miller JG, Gee J, Price A, Garbe C, Wagner M, Mac Neil S. Investigation of oestrogen receptors, sex steroids and soluble adhesion molecules in the progression of malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7:197-208.
 102. Lama G, Angelucci C, Bruzzese N, Iacopino F, Nori SL, D'Atri S, Turriziani M,

- Bonmassar E, Sica G. Sensitivity of human melanoma cells to oestrogens, tamoxifen and quercetin: Is there any relationship with type I and II oestrogen binding site expression? *Melanoma Res* 1998; 8:313-322.
103. Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol, progesterone and dihydrotestosterone suppress the growth of human melanoma by inhibiting interleukin-8 production. *J Invest Dermatol* 2001; 117:274-283.
104. Dewhurst LO, Gee JW, Rennie IG, MacNeil S. Tamoxifen, 17beta-oestradiol and the calmodulin antagonist J8 inhibit human melanoma cell invasion through fibronectin. *Br J Cancer* 1997; 75:860-868.
105. Richardson B, Price A, Wagner M, Williams V, Lorigan P, Browne S, Miller JG, Mac Neil S. Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 1999; 80:2025-2033.
106. Stidhman KR, Johnson JL, Seigler HF. Survival superiority of female with melanoma: A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg* 1994; 129:316-324.
107. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:167-171.
108. Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 1977; 36:804-809.
109. Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Kay CR. Royal College of General Practitioners, Manchester Research Unit, UK. Malignant melanoma and oral contraceptives. *Br J Cancer* 1991; 64:430-433.
110. Ramcharan S, Pellegrini FA, Ray R, Hsu JP. *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A prospective study of the side effects of oral contraceptives III*. NIH Publication No. 81-564. Washington DC: National Institutes of Health, 1981.
111. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999; 81:918-923.
112. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Oral contraceptive use and malignant melanoma in Australia. *Br J Cancer* 1984; 50:681-685.
113. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, Coldman AJ, Threlfal WJ, Spinelli JJ. Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985; 52:901-907.
114. Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Kay CR. Oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer* 1991; 63:430-433.
115. Palmer JR, Rosenberg L, Strom BL, Harlap S, Zauber AG, Warshauer ME, Shapiro S. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Cause Control* 1992; 3:547-554.
116. Westerlind J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Johnsson N. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking, and hormonal factors. *Br J Cancer* 1996; 73:1126-1131.
117. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol* 1998; 138:122-124.
118. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influences and the risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol* 1998; 27:751-757.
119. Vessey MP, Painter R, Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in

- a large cohort study. *Br J Dermatol* 2000; 143:815-820.
120. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, Armstrong B, Elwood JM, Gallagher RP, Green A, Holly EA, Kirkpatrick CS, Mack T, Osterlind A, Rosso S, Swerdlow AJ. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptives use. *Br J Cancer* 2002; 86:1085-1092.
121. La Vecchia C. Oral contraceptives and cancer. *Minerva Ginecol* 2006; 58:209-214.
122. Bertram CC. Evidence for practice: Oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16:455-461.
123. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: To use or not to use. *Breast* 2005; 14:264-268.
124. Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:93-105.
125. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:83-86.
126. Hanna L, Adams M. Prevention of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:339-362.

Anticoncepción hormonal y cáncer ginecológico

José Rubén Bucheli Cruz, Francisco Cepeda Mora, Pamela López Cabezas

33

INTRODUCCION

Desde que en el año 2002 se anunció en los medios que, después de 5.2 años de investigación, se suspendía una de las ramas del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) debido al aumento en la incidencia de cáncer de mama con un *hazard ratio* (HR) de 1.24 (IC 95% 1.02-1.50), ha sido de especial interés establecer si existe o no un aumento del riesgo de cáncer con la administración de hormonas naturales y/o sintéticas.¹ Con el advenimiento de nuevos y diferentes regímenes anticonceptivos, se ha visto la necesidad de determinar las probables consecuencias en relación con los diversos tipos de cánceres ginecológicos. Es evidente que se requerirán muchos estudios para que en el futuro se pueda establecer si la administración de anticonceptivos constituye un factor de riesgo o de protección frente a las neoplasias del aparato reproductor femenino. En la actualidad, debido a los cambios en el

estilo de vida, la desmitificación del uso de anticonceptivos, junto con la postergación de la maternidad, ha provocado que su utilización sea cada vez a menor edad y por períodos prolongados. Por esta razón, se observa una mayor atención por parte de las usuarias en cuanto a los posibles efectos a largo plazo que podrían provocar los métodos de planificación familiar.

EPIDEMIOLOGÍA

Ovario

Según el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) desde 1999 la tasa de nuevos casos de cáncer de ovario ha disminuido de 14.2 a 11 por 100.000 habitantes en 2015 y la tasa de mortalidad se ha reducido de 8.8 a 6.7 por 100.000 habitantes en 2015. Esto podría explicarse por la mayor accesibilidad a servicios de salud con la tecnología adecuada y especialistas disponibles para un diagnóstico precoz. En la tabla 1 se presentan las frecuencias relativas de las neoplasias ováricas benignas y malignas. Las neoplasias malignas del ovario pueden aparecer a lo largo de toda la vida de la mujer, tanto en período fértil como posmenopáusico. Los tumores de células germinales son más frecuentes en mujeres con menos de 20 años, mientras que los epiteliales se observan sobre los 50 años. En la tabla 2 se incluyen los factores de riesgo y protectores frente a las neoplasias ováricas con porcentajes y riesgos relativos (RR).¹

Tabla 1. Frecuencias relativas de las neoplasias ováricas benignas y malignas.

Tipos de neoplasias ováricas	%
Epiteliales	50-70
Células germinales	15-20
Estroma específico	5-10
Estroma no específico	5-10
Metástasis	5-10

Tabla 2. Factores de riesgo y protectores frente a las neoplasias ováricas.

Factores de riesgo	Raza blanca	
	Menopausia tardía	
	Ovulación incesante (no interrumpida por embarazo)	
	Historia familiar de cáncer de ovario	
	• Un pariente de primer grado	5%
	• Dos parientes de primer grado	>7%
	• Familia con cáncer de ovario sitio específico	
	• Síndrome de cáncer de mama-ovario o síndrome de Lynch tipo II (ovario, endometrio, colon, recto)	40%
	• BRCA 1	15-44%
	• BRCA 2	16-27%
Historia personal de cáncer de mama		
Factores protectores	Uso de anticonceptivos orales	RR 0.5-0.7
	Paridad	RR 0.7
	Lactancia	RR 0.7

Endometrio

Según el CDC desde 1999 la tasa de nuevos casos de cáncer de endometrio ha aumentado de 23.9 a 26.8 por 100.000 habitantes en 2015 y la tasa de mortalidad ha aumentado de 4.1 a 4.8 por 100.000 habitantes en 2015.¹ El aumento en los nuevos casos y muertes por cáncer de endometrio se podría correlacionar con el incremento de la expectativa de vida en la mujer y con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, obesidad, diabetes y sedentarismo. En la tabla 3 se anotan los factores de riesgo y protectores para cáncer de endometrio con RR.

Cérvix

De acuerdo con el CDC desde 1999 la tasa de nuevos casos de cáncer de cérvix ha disminuido de 9.7 a 7.6 por 100.000 habitantes en 2015 y la tasa de mortalidad ha bajado desde 2.8 a 2.3 por 100.000 habitantes en 2015.¹ Esta disminución puede corresponder a la mayor cobertura del *screening* de cáncer de cérvix, que incluye nuevas técnicas como citología líquida, cotest (genoti-

pificación), colposcopia y métodos destructivos locales. En la tabla 4 se destacan los factores de riesgo para cáncer de cérvix con RR.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es el sexto cáncer más común y la séptima causa de muerte de mujeres a nivel mundial. El uso de cualquier anticonceptivo se asoció con una reducción no significativa del riesgo de cáncer de ovario (CRI 0.86; IC 95% 0.60-1.24). Las inyecciones anticonceptivas son una excepción, ya que tienen una tasa de uso muy baja y dan como resultado estimaciones inestables. Se encontró una tendencia decreciente significativa en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con uso prolongado de dispositivo intrauterino (DIU) (valor de *p* para la tendencia 50.04); en comparación con las usuarias que nunca utilizaron DIU, las mujeres que utilizaron DIU por períodos iguales o mayores que la

Tabla 3. Factores de riesgo y protectores para cáncer de endometrio.

		RR
Factores de riesgo	Edad > 70 años	9
	Obesidad	
	• Sobrepeso 4-8 kg	2
	• Sobrepeso 8-15 kg	3
	• Sobrepeso > 15 kg	10
	Diabetes mellitus	2.8
	Uso de tamoxifeno	7.5
	Estrogenoterapia de reemplazo exclusiva	4.5-13.9
	Menopausia tardía	2.4
	Menopausia precoz	1.6-2.4
	Tumores ováricos productores de estrógenos	
	Nuliparidad	
	• Comparada con 1 hijo	2
	• Comparada con 5 o más hijos	3
Factores protectores	Uso de anticonceptivos orales	0.5
	Consumo de tabaco	0.7-0.9

media (20 años) tuvieron un 38% menos de probabilidades de desarrollar cáncer de ovario (CRI 0.62; IC 95% 0.40-0.97). Dada la alta prevalencia de utilización de DIU, se realizó una exploración más exhaustiva de la asociación entre los años de su uso y el riesgo de cáncer de ovario. Las asociaciones entre usuarias de DIU también indicaron que las mujeres con mayor duración del uso del DIU tenían un menor riesgo de cáncer de ovario (valor de *p* de la tendencia 50.01). Comparando las mujeres con < 12 años de empleo de DIU con las mujeres con > 24 años de uso de DIU tenían un 44% menos de probabilidades de desarrollar cáncer de ovario (CRI 0.56; IC 95% 0.33-0.93). El retiro de DIU también fue evaluado; una reducción significativa del riesgo fue evidente solo para las mujeres con DIU colocado (HR 0.55; IC 95% 0.35-0.88). Este hallazgo no se modificó cuando las no usuarias de DIU se incluyeron como grupo control; el riesgo de cáncer de ovario solo

se redujo entre las mujeres con DIU que no fueron retirados.¹

Existe una cantidad sustancial de evidencia epidemiológica que demuestra que el uso de anticonceptivos combinados orales (ACO) disminuye el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colorrectal en la vida de una mujer.¹ Un nuevo análisis reciente de los datos de 45 estudios en 21 países encontró que el uso de ACO se asoció con una reducción en la mortalidad de los cánceres ováricos (epiteliales y no epiteliales) en

Tabla 4. Factores de riesgo para cáncer de cérvix.

Factores de riesgo	RR
Bajo nivel socioeconómico	
Inicio precoz de la actividad sexual (< 17 años)	1.9-5
Promiscuidad (> 6 versus 1 pareja)	2.8-6
Promiscuidad de la pareja	2.7-6.8
Infección por VPH de alto riesgo	3.0->10

más del 50%. También informó un mayor beneficio con una mayor duración de su uso (1-4 años: RR 0.78; IC 95% 0.73-0.83; 15 años o más: RR 0.42; IC 95% 0.36-0.49). Los efectos de protección persisten hasta 30 años después de la interrupción del ACO.² Las pacientes con anticoncepción oral tuvieron una disminución de casi el 20% en el riesgo entre pacientes con uso habitual y el no uso de ACO.³ La protección era más fuerte en comparación con el uso reciente (< 10 años desde la última toma: OR 0.51; IC 95% 0.35-0.74) en comparación con el uso más distante (> 10 años desde la última toma: OR 0.77; IC 95% 0.60-0.99). También parece que el efecto protector aumenta con la duración del uso de ACO. El uso de 1 a 11 meses dio como resultado una reducción del 14% (no significativa), mientras que durante 60 meses o más, la reducción fue del 50%. Además, la protección parece aumentar en las mujeres que son más jóvenes (< 25 años) cuando usaron anticonceptivos orales por primera vez en comparación con las usuarias de anticoncepción que eran mayores (> 25 años). Al igual que con el cáncer de endometrio, las reducciones de riesgo parecen ser independientes de la formulación del ACO y del subtipo histológico del cáncer de ovario (seroso, endometriode o células claras). No está claro si la protección brindada por el uso de ACO se extiende a los tumores mucinosos.¹

Numerosos estudios de casos y controles han demostrado que el uso de ACO se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de ovario. Tres o más años de uso de ACO reducen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario epitelial en un 30-50%.^{4,5} La asociación aumenta con la duración del uso y parece ser independiente del riesgo inherente de cáncer de ovario.^{6,7} Además, el efecto de protección dura más de 10 a

20 años después del último uso. Estos datos son bastante similares a los datos epidemiológicos relacionados con la paridad, lo que sugiere que la paridad y el uso de ACO puede compartir un mecanismo biológico común que subyace a su efecto protector del cáncer de ovario. Existe una reducción bien establecida en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres que han usado ACO y una reducción en el cáncer de endometrio en mujeres que han usado ACO o inyectable trimestral. El riesgo de cáncer de ovario se reduce al menos a la mitad en mujeres que han usado ACO.^{8,9} La reducción del riesgo ocurre después de 5 años de uso de ACO y continúa durante 15 años o más después de la interrupción.¹⁰

Las mutaciones heredadas en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario BRCA1 y BRCA2 confieren alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario, estimado en 40% y 20%, respectivamente, en comparación con menos del 2% para las mujeres en la población general.¹¹⁻¹³ Las mujeres con mutaciones BRCA tienden a desarrollar cánceres de ovario serosos de alto grado.¹⁴ Dada la alta tasa de mortalidad asociada con el cáncer de ovario, actualmente se recomienda la salpingo-oolectomía bilateral quirúrgica a mujeres portadoras de mutaciones BRCA a los 35 años, para disminuir los riesgos de cáncer de mama y de ovario.¹⁵ El uso de anticonceptivos orales es la opción de prevención no quirúrgica más efectiva para esta población de alto riesgo.¹⁶ Se ha reportado una reducción aproximada del 50% en el riesgo de cáncer de ovario con un historial de uso de anticonceptivos orales, con tres a cinco años de uso que ofrece el nivel máximo de protección.¹⁷ Un metanálisis reciente, informó una reducción altamente significativa del 42% en el riesgo de cáncer de ovario

asociado con BRCA con el uso de anticonceptivos orales (IC 95% 0.46-0.73).¹⁶ Este nivel de reducción del riesgo es comparable a las estimaciones informadas entre las mujeres de la población general.¹⁸ También hay evidencia que sugiere papeles protectores de la paridad y la lactancia para las portadoras de la mutación BRCA1, pero no para las portadoras de la mutación BRCA2.^{19,20} En un metanálisis reciente, Friebe et al., concluyeron que los efectos protectores de la lactancia materna y la ligadura de trompas se limitaron a mujeres con mutaciones BRCA1.²¹ Entre las mujeres de la población general se han propuesto varias hipótesis sobre la patogénesis del cáncer de ovario, incluida la “ovulación incesante”, por la que los factores que suprimen o interrumpen la ovulación (es decir, embarazo, lactancia y anticonceptivos orales) protegen contra el cáncer de ovario.^{22,23} La hipótesis de la “ovulación incesante”, originalmente propuesta por Fathalla en 1971, está respaldada por la evidencia epidemiológica limitada de una asociación inversa entre los ciclos ovulatorios de por vida y el riesgo de cáncer de ovario en la población general. Otros mecanismos sugeridos incluyen la estimulación por exposiciones hormonales (incluyendo gonadotropinas, estrógenos, andrógenos, insulina e IGF-1), inflamación y transporte retrógrado de carcinógenos endógenos y exógenos a través de las trompas de Falopio.²⁴⁻²⁷ Se observa una relación inversa entre el número de ciclos ovulatorios de por vida y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario entre las portadoras de mutaciones BRCA. En mujeres con una mutación BRCA1, esta asociación parece estar impulsada por los importantes efectos protectores del aumento de la paridad, el uso de anticonceptivos orales y la edad de menopausia, mientras que en las mujeres con una

mutación BRCA2 se observan roles más fuertes para la lactancia y el uso de anticonceptivos orales. Esto representa la primera evaluación de los ciclos ovulatorios y el riesgo de cáncer de ovario específicamente en portadoras de mutaciones BRCA. El uso de anticonceptivos orales se asoció con una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en general, con un beneficio máximo observado después de cinco años de uso para BRCA1 (OR 0.50) y tres años de uso para portadoras de mutaciones BRCA2 (OR 0.42). No existe hasta la fecha ninguna información que indique que cualquier tipo de método anticonceptivo esté contraindicado en pacientes que alguna vez tuvieron cáncer de ovario.

SALPINGECTOMÍA BILATERAL Y CÁNCER DE OVARIO

En el estudio de casos y controles más grande realizado hasta la fecha, una variedad de métodos anticonceptivos redujo el riesgo de cáncer de ovario. Los anticonceptivos orales y la ligadura de trompas redujeron el riesgo de cáncer de ovario con índices de probabilidad más bajos con una duración de uso más prolongada; mientras que los DIU redujeron el riesgo en general, teniendo el mayor impacto con la corta duración del uso.²⁸ En los últimos años se ha propuesto un modelo para la carcinogénesis ovárica que surge en la trompa de Falopio.^{29,30} Esta hipótesis de origen tubárico ha ganado fuerza con la identificación de lesiones preinvasivas en las trompas de Falopio de pacientes de alto riesgo sometidas a cirugía de reducción de riesgo. Por lo tanto, la salpingectomía bilateral con conservación ovárica se propuso como un método de prevención primaria, con el beneficio de eliminar el posible tejido de origen y sin los

riesgos de la menopausia quirúrgica. Este método ha sido propuesto para ensayos clínicos en pacientes de alto riesgo, pero los resultados no están disponibles actualmente.³¹ La *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) en 2013 publicó una declaración de práctica clínica que recomendaba “considerar una salpingectomía bilateral en el momento de la cirugía abdominal o pélvica, la histerectomía o en lugar de la ligadura de trompas”.³² El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) tuvo una declaración más moderada, destacando que la salpingectomía debería ser considerada para pacientes con riesgo poblacional. En aquellas sin mayor riesgo basado en antecedentes personales o familiares, el abordaje de la histerectomía o la esterilización no debería cambiar simplemente para completar la salpingectomía bilateral.³³ Ambas declaraciones fueron más conservadoras que el plan propuesto por el programa del Grupo de Investigación del Cáncer de Ovario de Columbia, instituido en 2010, que incluía la realización de salpingectomía oportunista en la histerectomía benigna o en lugar de la ligadura de trompas bilateral para la anticoncepción permanente. Estos autores sugirieron que este enfoque arrojaría una reducción del riesgo poblacional del 20-40% para el cáncer de ovario en los próximos 20 años. La reducción de riesgo estimada para cualquier persona que se someta a salpingectomía oportunista es de hasta 50%. Aunque este es un beneficio apreciable, debe atenuarse con un recordatorio de que las mujeres con un riesgo poblacional de cáncer de ovario solo tienen un riesgo de presentar cáncer de ovario en la vida de 1:70 o 1.4 por ciento.³⁴ Los beneficios significativos de la salpingectomía oportunista, además de la reducción del riesgo, son la facilidad y rapidez del pro-

cedimiento, la rareza de las complicaciones, la conveniencia de extraer la muestra y el hecho de que la extirpación quirúrgica es teóricamente la única manera de reducir permanentemente el riesgo de cáncer de ovario,³⁵ aunque la ligadura de trompas bilateral sin salpingectomía también se ha asociado con una disminución del riesgo.³⁶ No se ha establecido si la salpingectomía es más beneficiosa que la ligadura de trompas.

A pesar de la popularidad de la salpingo-ooforectomía como método para reducir el riesgo de cáncer de ovario, los datos del *Nurses' Health Study* sugieren que la ooforectomía antes de los 47.5 años puede asociarse con un mayor riesgo de muerte por otras causas, como la enfermedad cardiovascular, y que la reducción del riesgo permanente real con salpingectomía, a diferencia de la reducción teórica del 50%,³⁴ no es del todo clara. Quedan muchas preguntas sobre el momento óptimo de la salpingectomía, ya que el período de tiempo durante el cual los ovarios son susceptibles a la inducción del cáncer de las trompas de Falopio ciertamente no está determinado. Una salpingectomía bilateral a los 30 años es lógicamente más efectiva para reducir el riesgo que la misma cirugía a los 60 años. Desafortunadamente, la relación entre tiempo y reducción del riesgo no ha sido caracterizada y los estudios prospectivos del efecto de la edad en la salpingectomía sobre la reducción del riesgo requieren tamaños de cohorte grandes y períodos de seguimiento largos. De manera similar, hay otras intervenciones comúnmente aceptadas asociadas con la reducción del riesgo, incluido el uso de píldoras anticonceptivas orales y la lactancia materna.^{35,36} No se sabe cómo la salpingectomía y el uso de píldoras anticonceptivas orales interactúan entre sí, aunque presumiblemente las mujeres con

antecedentes de salpingectomía utilizarán las píldoras anticonceptivas con menos frecuencia, dado que la prevención de embarazos no deseados ya no es una preocupación.

Una pregunta no resuelta es si la salpingectomía se debe utilizar en lugar de la ligadura de trompas para “matar dos pájaros con un solo tiro”, es decir para obtener la esterilización y la reducción del riesgo. Se debe tener precaución al elegir salpingectomía sobre la ligadura de trompas para la esterilización debido a la incapacidad para revertir la salpingectomía. Tampoco se debe realizar la ligadura de trompas en mujeres que deseen futura maternidad. La fertilización *in vitro* es un método viable para lograr un embarazo después de la salpingectomía o ligadura de trompas,³⁷ pero, aunque la cirugía es considerada de “bajo riesgo”, no es una cirugía “sin riesgo”. Debemos ser advertidos por la experiencia previa con la apendicectomía profiláctica en el momento de la cesárea o histerectomía:³⁸ en la apendicectomía profiláctica se presentaron fugas de muñón, sangrado e infección. Además, la salpingectomía aumenta la duración de la cirugía y esta se ha identificado consistentemente como un factor de riesgo independiente para la morbilidad posoperatoria,³⁹⁻⁴³ por lo que incluso una salpingectomía profiláctica puede aumentar algunos riesgos. El número necesario a tratar para cáncer de ovario informado por Kwon et al. en 2015 fue 273 para la salpingectomía en el momento de la histerectomía y 366 para la salpingectomía en lugar de otros métodos de oclusión tubárica para la esterilización.³⁴

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y CÁNCER DE ENDOMETRIO

El riesgo de cáncer de endometrio también se reduce en más del 50% entre las usua-

rias de ACO en comparación con las que nunca han usado. Los datos que respaldan esta afirmación se derivan de una gran cohorte poblacional bien conducida en estudios,^{44,45} una revisión sistemática y un metaanálisis que evalúan el cáncer colorrectal y combinado. Los datos respaldan una reducción del 50% en el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres que han usado ACO que contiene 30 mcg o más de etinilestradiol (EE). La reducción en el riesgo de cáncer de endometrio ocurre después de 5 años de uso y dura por lo menos 5 años después de la interrupción. El uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) se asocia con una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de endometrio.⁴⁶ Debido a que los cánceres de ovario y endometrio son mediados hormonalmente, el uso de anticonceptivos que contienen progestina (ya sea que contengan estrógeno o no) realmente reduce el riesgo de estos cánceres.⁴⁷⁻⁵³ La obesidad es un factor de riesgo importante para el cáncer de endometrio debido a los niveles más altos de exposición del endometrio a los estrógenos endógenos. Tanto los ACO como algunos métodos con progestina ofrecen una protección significativa.^{54,55} El efecto protector de los ACO sobre el cáncer de endometrio está fuertemente relacionado con la duración del uso y puede durar entre 10 y 15 años después de la interrupción.⁵⁶

Para las mujeres tratadas con tamoxifeno, que puede causar proliferación endometrial e incluso cáncer de endometrio, el sistema intrauterino con levonorgestrel (SIU-LNG) puede ser óptimo tanto para efectos anticonceptivos como endometriales, ya que disminuye la proliferación endometrial y el sangrado vaginal. Mientras que varios estudios que examinaron el uso del SIU-LNG en mujeres cuyo cáncer de mama estaba sien-

do tratado con tamoxifeno no encontraron un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama;⁵⁷⁻⁶¹ un análisis de subgrupos de mujeres que estaban usando un SIU-LNG en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y que continuaron usando ($n = 38$), encontró que tenían significativamente más probabilidades de tener una recurrencia de cáncer de mama que las mujeres que no lo tenían en el momento del diagnóstico (cociente de riesgo ajustado 3.4; IC 95% 1.01-11.35). Por lo tanto, se necesita más investigación para determinar la seguridad a largo plazo del SIU-LNG en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es el octavo cáncer más común entre las mujeres de todas las edades y el más frecuente entre las mujeres de menos de 35 años. El 90% de los casos corresponde a carcinoma de células escamosas y el 10% a adenocarcinoma. La incidencia es de aproximadamente 15 casos en 100.000 y la supervivencia a 5 años es del 60%. La incidencia alcanzó su punto más alto en 1988 y desde entonces ha ido disminuyendo, lo cual se atribuye a las mejoras en los programas de *screening*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) inició en 1979 un estudio colaborativo para determinar el riesgo de cáncer de cérvix (entre otros tipos de cáncer) y el uso de anticonceptivos esteroidales. Este estudio reportó un RR de 1.31 de cáncer de células escamosas en cérvix, en aquellas pacientes que utilizaron alguna vez anticonceptivos orales, lo que significó 5 casos extras por 100.000 mujeres por año. No hubo un incremento significativo sino hasta después de 5 años del primer uso, sugiriendo un pe-

riodo de latencia. El riesgo declinó después de 8 años del primer uso al mismo nivel de riesgo de las no usuarias.⁶²

Desde su introducción en la década de 1960, la seguridad de los ACO ha sido ampliamente debatida. La dificultad para determinar si el uso de ACO aumenta el riesgo de desarrollar cáncer es debido al periodo largo entre la exposición y la posible enfermedad maligna carcinogénica, por lo que es probable que las mujeres hayan tomado una variedad de píldoras diferentes. El estudio sobre anticoncepción combinada oral y cáncer del *Royal College of General Practitioners* (RCGP) mostró un exceso de casos de cáncer cervical invasivo de 8 por 100.000 mujeres al año en usuarias de ACO en comparación con las no usuarias.^{63,64} Se encontró además que la incidencia de cáncer de cuello uterino aumenta con el incremento en la duración del uso de ACO. La incidencia del cáncer de cuello uterino está influenciada por el comportamiento sexual. Sin embargo, tanto la OMS como los estudios del RCGP controlaron algunos de los factores de confusión relevantes. La causa del cáncer cervicouterino no se conoce con certeza en estos casos, pero el virus del papiloma humano (VPH) es cada vez más reconocido como el principal agente etiológico y, además, se estima que fumar duplica el riesgo de una mujer de desarrollar la enfermedad tanto en usuarias como no usuarias.⁶³ Las usuarias de anticonceptivos orales tienen el doble de probabilidad de desarrollar la enfermedad que las que nunca los han utilizado y esto aumenta hasta cuatro veces más con el uso durante más de 12 años. Los resultados encontrados en un estudio realizado en Brasil sugieren que las usuarias de ACO con concentraciones de EE > 0.03 mg podrían desarrollar una lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG),

pero no se pudo determinar una relación causa-efecto debido al diseño del estudio, por lo que se necesitan más investigaciones para concluir con la causalidad. Este hallazgo parece aún más relevante si consideramos el tiempo promedio de 5 años de uso de ACO con concentraciones de EE > 0.03 mg, así como la edad promedio de las usuarias (27.8 años). Los mecanismos implicados en la incidencia y persistencia de las lesiones por el VPH están lejos de aclararse y se necesitan nuevos estudios para dilucidar mejores enfoques con respecto al tipo de anticoncepción, la vía de administración y las dosis hormonales que no están asociadas con las lesiones inducidas por el VPH.⁶⁵ Se debe alentar a todas las mujeres jóvenes a que se hagan frotis cervicales regularmente, según lo recomendado por los programas de detección de cáncer de cuello uterino, lo cual es particularmente importante para las usuarias de ACO a largo plazo. Desde una perspectiva poblacional, los riesgos y beneficios relacionados con el cáncer asociado con el uso de ACO son pequeños y es probable que el efecto general neto sea insignificante. Para la mayoría de las mujeres las ventajas de la anticoncepción oral superan las desventajas de complicaciones poco frecuentes pero graves a largo plazo. La mayoría de las mujeres que eligen usar anticonceptivos orales no se exponen a los riesgos de cáncer a largo plazo; en cambio, muchas se benefician de reducciones importantes en algunos otros cánceres que persisten durante muchos años después de dejar de usar los ACO.⁶⁶

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS Y CÁNCER DE CÉRVIX

El VPH es la infección de transmisión sexual más común en los Estados Unidos.⁶⁷

La infección cervical persistente con un tipo de VPH de alto riesgo es necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.⁶⁸ Desde el punto de vista biológico se destaca que los DIU pueden proteger contra el cáncer de cuello uterino a través de su asociación con la inflamación en el tracto genital,⁶⁹ lo que puede resultar en una eliminación rápida de las infecciones y una protección contra la adquisición inicial del VPH. Algunos estudios han demostrado que los niveles de citoquinas son elevados en el contexto de infecciones persistentes por VPH, lo que sugiere que el reclutamiento de mediadores inmunes es necesario para eliminar el virus.⁷⁰ El uso de DIU no está asociado con la adquisición o la persistencia de la infección por el VPH y es seguro entre las mujeres con infecciones previas de VPH y que se encuentren en riesgo de adquirir el virus por los diferentes tipos de estilo de vida. El uso de DIU puede jugar un papel importante más adelante en la historia natural del cáncer de cuello uterino, inhibiendo el desarrollo de lesiones precancerosas en mujeres con diagnóstico de VPH y mejorando el aclaramiento de lesiones precancerosas establecidas.⁷¹ Varios estudios han demostrado que el uso de DIU reduce la incidencia de cáncer de endometrio, mientras que se han expresado opiniones diferentes sobre el efecto potencial de desarrollar cáncer de cérvix o infección por VPH.⁷² Un aumento en el riesgo de progresión a cáncer cervical en pacientes usuarias de DIU ha sido sugerido por varios autores, así por ejemplo Pincus y García informaron sobre una asociación positiva entre la tasa de displasia y las usuarias de DIU⁷³ y Engineer et al. mostraron una asociación entre el riesgo elevado de displasia y las pacientes con DIU de cobre.⁷⁴ Además, la relación entre el uso de DIU y el riesgo de infección

por VPH fue analizada por Castellsagué et al., demostrando que el uso de DIU no está asociado con el riesgo de contraer VPH (OR 0.96; IC 95% 0.85-1.01). El mismo informe mostró una estimación combinada de diez estudios de casos y controles, que incluyeron 2.205 mujeres con cáncer de cuello uterino y 2.214 mujeres sin cáncer de cuello uterino, que demostró una asociación inversa estadísticamente significativa entre el uso de DIU y el riesgo de cáncer de cuello uterino, independientemente del momento de uso (OR 0.55; IC 95% 0.42-0.70).⁷⁵

Varios autores están de acuerdo en que los DIU crean una afección inflamatoria estéril en la cavidad uterina. Además, la liberación de iones de cobre al útero aumenta su efecto anticonceptivo y puede modificar el mecanismo de acción de los receptores de las hormonas esteroides.⁷⁶ En un estudio de Ishihama y Kagabu en pacientes portadoras de DIU se observó una lesión ectocervical durante la colposcopia, con un grado de atipia que no disminuyó por criterios histológicos de malignidad.⁷⁷ Además, Castellsagué et al. postularon que la inserción y extracción del dispositivo provocaría el desarrollo de pequeños “focos” de inflamación y una respuesta inmune duradera que evitaría la progresión hacia el cáncer cervicouterino y la eliminación de lesiones cervicales preinvasivas. Frega et al. en 2016 reportaron que no se han encontrado diferencias en la presencia, persistencia, progresión y regresión de la lesión intraepitelial escamosa en pacientes usuarias de DIU comparadas con las no usuarias. Tampoco se ha encontrado un aumento en la aparición del carcinoma cervical en usuarias de DIU, lo que sugiere que el DIU no puede considerarse un factor co-causal en el posible desarrollo de cáncer de cuello

uterino.⁷⁸ El cáncer de cuello uterino puede ser aproximadamente un tercio menos frecuente en mujeres que han usado DIU, su posible efecto no anticonceptivo podría ser más beneficioso en poblaciones con acceso muy limitado a los exámenes de detección y en la incidencia concomitante de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en un estudio de casos y controles de 2018, que incluyó 17.559 pacientes, se encontró una asociación de los DIU con LNG y CIN2 (+) y se continúa planteando la pregunta de si puede haber un efecto dañino pequeño de las hormonas anticonceptivas en el desarrollo del precáncer cervical. Se ha observado una asociación entre los anticonceptivos hormonales y CIN3 y el cáncer de cuello uterino,⁷⁹ pero ha sido cuestionado si estas observaciones son casuales. Se desconoce si las hormonas anticonceptivas, sean EE o progestinas, afectan la progresión a CIN entre las mujeres con infección persistente por VPH y se ha destacado como un área prioritaria para la investigación.⁸⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: A systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1):13-16.
2. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87.303 controls. *Lancet* 2008; 371:96-99.
3. Bosetti C, Bravi F, Negri E, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(5):489-498.
4. Anonymous. The reduction in risk of ova-

- rian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316:650-655.
5. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Collaborative Group on Epidemiological Studies of ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87.303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-314.
 6. Risch HA, Weiss NS, Lyon JL, et al. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117:128-139.
 7. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:424-428.
 8. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Benussi C, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: Effects of a low dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporos Int* 2000; 11(6):544-548.
 9. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1):8-14.
 10. Hannaford P, Selvaraj S, Elliot A, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 355(7621):651-657.
 11. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
 12. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-689.
 13. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68:700-710.
 14. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:134-147.
 15. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(15):1547-1554.
 16. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(33):4188-4198.
 17. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8:26-34.
 18. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87.303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-314.
 19. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epi-*

- demiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18:601-610.
20. Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 119:221-232.
 21. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and metaanalysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(8):1-15.
 22. Fathalla MF. Incessant ovulation: A factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 298(7716):163-168.
 23. Hillier SG, Rae MT, Gubbay O. Ovulation and ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617:171-178.
 24. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105:141-148.
 25. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A metaanalysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275-2284.
 26. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: A metaanalysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11:1197-1207.
 27. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers. *Poland Breast Cancer Res Treat* 2006; 95:105-109.
 28. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, et al. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol* 2011; 21:188-196.
 29. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):433-443.
 30. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(2):161-169.
 31. Greene MH, Mai PL, Schwartz PE. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1):19-26.
 32. Society of Gynecologic Oncology (SGO). SGO clinical practice statement: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. November 2013. <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>. Accessed July 27, 2015.
 33. ACOG Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):279-281.
 34. Kwon JS, McAlpine JN, Hanley GE, et al. Costs and benefits of opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(2):338-345.
 35. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: Review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1):55-67.
 36. Cibula D, Widschwendter M, Zikan M, Dusek L. Underlying mechanisms of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(6):559-563.
 37. Lin YJ, Ou YC, Huang FJ, et al. Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: Salpingectomy versus non-salpingectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20(5):637-641.
 38. ACOG Committee on Gynecologic Practice.

- ACOG Committee Opinion #323: Elective coincidental appendectomy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(51):1141-1142.
39. Matulewicz RS, Sharma V, McGuire BB, et al. The effect of surgical duration of transurethral resection of bladder tumors on postoperative complications: An analysis of ACS NSQIP data. *Urol Oncol* 2015; 33(8):338-342.
 40. Catanzarite T, Saha S, Pilecki MA, Kim JY, Milad MP. Longer operative time during benign laparoscopic and robotic hysterectomy is associated with increased 30-day perioperative complications [published online ahead of print June 9, 2015]. *J Minim Invasive Gynecol*. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.022.
 41. Qin C, De Oliveira G, Hackett N, Kim JY. Surgical duration and risk of urinary tract infection: An analysis of 1.452.369 patients using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP). *Int J Surg* 2015; 20:107-112.
 42. Tan TW, Kalish JA, Hamburg NM, et al. Shorter duration of femoral-popliteal bypass is associated with decreased surgical site infection and shorter hospital length of stay. *J Am Coll Surg* 2012; 215(4):512-518.
 43. Reames BN, Bacal D, Krell RW, et al. Influence of median surgeon operative duration on adverse outcomes in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11(1):207-213.
 44. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340:303-308.
 45. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127(2):442-451.
 46. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA 1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91:1911-1915.
 47. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82(3):221-229.
 48. Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, et al. Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110:793-800.
 49. Lu Y, Ma H, Malone KE, et al. Oral contraceptive use and survival in women with invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1391-1397.
 50. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer* 2004; 90:1386-1391.
 51. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87.303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-314.
 52. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127(2):442-451.
 53. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2010; 28:81-90.
 54. Cibula D, Gompel A, Mueck A, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update* 2010; 16(6):631-650.
 55. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated

- with various forms of postmenopausal hormone therapy: A case control study. *International Journal of Cancer* 2011; 128:1644-1651.
56. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptives study. *British Medical Journal* 2007; 335:651-659.
 57. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004; 69:353-360.
 58. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:813-817.
 59. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011; 83:211-217.
 60. McNaught J, Reid RL, Provencher DM, et al. Progesterone-only and non-hormonal contraception in the breast cancer survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:616-639.
 61. World Health Organization. *Intrauterine devices in medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th ed.* Geneva: Reproductive Health and Research World Health Organization, 2009.
 62. WHO Collaborative Study. Invasive squamous-cell carcinoma and combined oral contraceptives: Results from a multinational study. *Int J Cancer* 1993; 55:228-236.
 63. Tuckey J, Road M. *Combined oral contraception and cancer.* London: Faculty of Family Planning and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2018.
 64. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital track. *Lancet* 1988; 2:1331-1335.
 65. Volpato LK, Ribeiro I, Dias R, Piovezan AP. Association between hormonal contraception and injuries induced by human papillomavirus in the uterine cervix. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40(04):196-202.
 66. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 217(2):232-233.
 67. Dunne EF, Markowitz LE, Saraiya M, et al. CDC grand rounds: Reducing the burden of HPV associated cancer and disease. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63:6972-6977.
 68. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55:244-265.
 69. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: Biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007; 75:16-30.
 70. Scott ME, Shvetsov YB, Thompson PJ, et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *International Journal of Cancer* 2013; 133:1187-1196.
 71. Averbach SH, Ma Y, Smith-McCune K, et al. The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1053.
 72. Beining RM, Dennis IK, Smith EM, Dokras A. Metaanalysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008; 18:492-499.

73. Pincus G, Garcia CR. Studies on vaginal, cervical and uterine histology. *Metabolism* 1965; 14:344-347.
74. Engineer AD, Misra JS, Tandon P. Long-term cytologic studies of copper-IUD users. *Acta Cytol* 1981; 25:550-556.
75. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: A pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12:1023-1031.
76. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception* 2007; 75(6):60-69.
77. Ishihama A, Kagabu T. Cytological studies after insertion of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 15:576-578.
78. Frega A, Manzara F, Schimberni M, et al. Human papilloma virus infection and cervical cytomorphological changing among intrauterine contraception users. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20:3528-3534.
79. Cortessis VK, Barrett M, Brown N. Intrauterine device use and cervical cancer risk: A systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2017; 130:1226-1236.
80. Averbach S, Silverberg MJ, Leyden W, et al. Recent intrauterine device uses and the risk of precancerous cervical lesions and cervical cancer. *Contraception* 2018; doi: 10.1016/j.contraception.2018.04.008.

Anticoncepción hormonal y cáncer no ginecológico

34

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Anita Lemache Bonifaz

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los primeros anticonceptivos combinados orales (ACO) en la década de 1960, más de 300 millones de mujeres alrededor del mundo los han utilizado, a menudo por períodos prolongados y en un buen estado de salud. Esta cifra es elocuente y destaca las características de uno de los fármacos más estudiados a lo largo de la historia, cuya relación costo/beneficio ha sido favorable para la gran mayoría de las mujeres en edad reproductiva, aunque persisten miedos infundados sobre su uso. Muchos estudios han examinado la posible asociación entre ACO y el cáncer. La evidencia sugiere que las usuarias actuales de ACO tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, cuello uterino e hígado en comparación con no usuarias. En contraste, las usuarias actuales de ACO tienen un menor riesgo de cáncer de endometrio, ovario y colon.^{1,2} Varios estudios epidemiológicos recientes han confirmado que los ACO proporcionan una protección a largo plazo contra el cáncer endometrial y ovárico, que puede persistir por más de 15 años después de terminado su uso.³ Al parecer, más de 2.000 casos de cáncer de endometrio y más de 1.700 casos de cáncer de ovario son evitados en Estados Unidos (EE. UU.) cada año como consecuencia del uso de anticonceptivos.⁴ En este sentido, es importante que los beneficios y las ventajas del uso de ACO también hayan sido destacados en numerosos estudios, cu-

yos resultados, por el contrario, han sido ignorados de forma habitual por los medios de comunicación.⁵ Esta situación determina que la población no esté informada de manera suficiente, lo que a su vez contribuye a perpetuar mitos y temores.⁶ El incremento rápido del uso de ACO puso en evidencia la aparición de efectos adversos infrecuentes, que establecían la posible relación de estos productos con el cáncer; pues, al tratarse de una patología de crecimiento lento y baja incidencia, se necesitaba un número grande de usuarias que utilizaran los ACO durante un tiempo prolongado para poder sospechar una relación causal entre ambos. A partir de esto, fueron apareciendo estudios que investigaban la relación entre el uso de ACO y el riesgo oncológico sobre todo en el aparato genital y las mamas, que han producido abundante información, que es analizada en otros capítulos de este libro. En contraste, los datos sobre el uso de ACO y cáncer no ginecológico son escasos, en razón de la baja incidencia de este tipo de tumores y los pocos estudios realizados. De cualquier forma, a pesar de estas dificultades, en este capítulo se analizan los cánceres no ginecológicos que con mayor frecuencia han sido asociados al consumo de ACO.

CÁNCER DE PIEL

La piel posee receptores para estrógenos, en particular en la epidermis, glándulas sebáceas, folículos pilosos y glándulas sudo-

ríparas,⁷ cuya mayoría son receptores estrogénicos beta.⁸ Se ha documentado también la presencia de receptores para andrógenos, especialmente para dehidroepiandrosterona (DHEA) y dihidrotestosterona (DHT),⁹ y de receptores para progesterona en cantidad suficiente como para expresar algún tipo de respuesta ante su estímulo, como lo sugieren los reportes de dermatitis y eritema multiforme por hipersensibilidad a la progesterona. En este sentido, la piel es un objetivo para estrógenos, progesterona y andrógenos, con distintos tipos de respuesta. Así, en la piel sana, los estrógenos de los ACO pueden estimular la proliferación celular, en tanto la progesterona parece inhibirla. Sin embargo, algunos estudios muestran que la mayoría de los carcinomas de células escamosas y basales no expresan receptores para estrógenos o progesterona, por lo que la estimulación de estos tumores no parece estar mediada por receptores hormonales. Pero otras publicaciones muestran que estos cánceres de queratinocitos, el carcinoma de células escamosas (CCE) y el carcinoma basocelular (CBC), van en aumento en sus tasas de incidencia en varias partes del mundo.¹⁰ Los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumores que las mujeres, aunque estas pueden sufrir un mayor incremento en las tasas de incidencia debido al uso de esteroides sexuales, lo que ha sido analizado por pocos estudios. Un estudio poblacional, caso control en EE. UU. evaluó el riesgo de CCE y CBC de inicio temprano en relación con las hormonas sexuales endógenas y exógenas. Este estudio encontró que el uso de ACO con dosis altas de estrógenos (> 50 mcg) se asoció con un mayor riesgo de CCE (OR 1.4, IC 95% 1.1-1.8) y CCB (OR 1.4, IC 95% 1.0-1.8).¹⁰

En el caso del melanoma, su asociación

con el uso de ACO ha sido debatida durante mucho tiempo. Estudios en animales sugieren que los estrógenos estimulan el crecimiento de los melanocitos, la producción de melanina y el crecimiento de los melanomas; se ha establecido también la relación entre la aparición de melasma, el embarazo y el uso de ACO. El primer reporte de una posible relación causal entre los ACO y el melanoma fue un estudio caso-control realizado en mujeres californianas y publicado en el año 1977,¹¹ en el que se observó un incremento en el riesgo de melanoma en mujeres que utilizaban ACO, aunque este estudio tuvo sesgos claros, pues en el análisis no se tomaron en cuenta factores de riesgo como la exposición solar. En lo posterior, se han realizado varios estudios con conclusiones dispares, posiblemente por un bajo número de pacientes, insuficiente para obtener conclusiones válidas. Dos publicaciones más recientes, un metanálisis¹² y un *pooled* análisis de diez estudios caso-control,¹³ no encontraron asociación entre el uso de ACO y el melanoma. El primero analizó dieciocho estudios caso-control que incluyeron 3.796 casos y 9.442 controles, cuyos resultados reportaron un OR de 0.95, IC 95% 0.87-1.04. El segundo trabajó abarcó un total de 2.391 casos y 3.199 controles, y mostró un OR de 0.86, IC 95% 0.74-1.01. Estos datos epidemiológicos se pueden explicar porque, aunque algunos estudios han encontrado receptores para estrógenos en células de melanoma, dichos estudios utilizaron pruebas bioquímicas o histoquímicas, pero no pruebas inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales. Por otro lado, un estudio que empleó las tres técnicas reportó la detección de receptores para estrógenos mediante pruebas bioquímicas.¹⁴ Estos resultados pueden ser considerados como

falsos positivos y atribuidos a la unión de la hormona con proteínas diferentes a las de los receptores estrogénicos, a células no melanómicas¹⁵ y a receptores estrogénicos intracitoplasmáticos, o a la existencia de un tipo de receptores estrogénicos antigénicamente diferentes que no puede ser reconocido por los anticuerpos monoclonales, cuya activación determinaría una respuesta disminuida.^{14,16} Es probable que no existan receptores de estrógenos en estas células o que estos presenten una muy baja afinidad.

Los estudios se han centrado en posibles relaciones entre las características del estado endocrino femenino y riesgo de melanoma: un tercio de los melanomas ocurre en mujeres en edad fértil; sin embargo, la relación entre melanoma, ACO y terapia hormonal (TH) de la menopausia y factores reproductivos sigue siendo controversial. De manera general, los estudios reportan un aumento en el riesgo acumulado dependiente de la dosis de estrógenos y el tiempo de uso de ACO o TH de la menopausia. Así, las mujeres que usaron estrógenos durante más de seis meses tenían 40% más de probabilidades de desarrollar un melanoma, comparadas con las mujeres que no usaron estrógenos o lo hicieron menos de medio año (OR ajustado 1.42; IC 95% 1.19-1.70).¹⁷ Por otro lado, treinta y seis estudios observacionales publicados en los últimos 30 años, con un total de 5.626 casos de melanoma, no han encontrado riesgo significativo de melanoma asociado con el uso de ACO y TH de la menopausia. En cuanto a factores reproductivos, en 16.787 casos de melanoma se encontró un mayor riesgo de melanoma en pacientes con edad avanzada al primer parto y un menor riesgo de melanoma en mujeres con más de un hijo.¹⁸ Finalmente, diez estudios de casos y controles, con un total de 5.590 mujeres

analizadas, no encontraron asociación entre el riesgo de melanoma y embarazo, sus datos sugirieron que las mujeres con mayor paridad, de cinco o más nacimientos, tenían menor riesgo de melanoma en comparación con las mujeres nulíparas. Estos estudios tampoco revelaron relación alguna entre el riesgo de melanoma y el uso de ACO y TH de la menopausia.¹⁹

CÁNCER HEPÁTICO

El carcinoma hepático tiene una diversa distribución geográfica de su incidencia, que depende de la prevalencia de sus principales factores de riesgo, como son la hepatitis B y C.²⁰ En los países más desarrollados, la incidencia es menor, y en los países en vías de desarrollo, mayor. Se calcula que a nivel mundial hay 350.000 nuevos casos por año, un tercio ocurren en China y otro tercio en el resto de Asia. En EE. UU. se registran 7.000 nuevos casos anuales.²⁰ Más del 80% de los pacientes con carcinoma hepático tiene cirrosis, patología que *per se* parece predisponer al cáncer, cuyo riesgo varía según la etiología. Los pacientes con cirrosis biliar primaria tienen un riesgo bajo, en tanto aquellos con cirrosis secundaria a una hepatitis viral están expuestos a un riesgo muy aumentado y más aún los pacientes con hemocromatosis. Otros factores de riesgo importantes son el abuso de alcohol, la hipertirosinemia, exposición a aflatoxina, tabaco, diabetes, historia familiar de cáncer y uso de anticonceptivos orales.²⁰

Varios estudios epidemiológicos han relacionado el antecedente de uso de ACO y un aumento en el riesgo de desarrollar un carcinoma hepático, en poblaciones con prevalencia baja de hepatitis B y C y que utilizaron ACO por largo tiempo.^{21,22} En contraste, en estos estudios se reportó una

asociación muy baja en poblaciones con alto riesgo de hepatitis B y C. El estudio caso-control *Multicenter International Liver Tumor Study* (MILTS),²³ realizado en Alemania, identificó 368 pacientes elegibles de cáncer hepático y fueron incluidos 317 (86.1%), para un total de 1.060 casos hospitalarios y 719 controles de la población general. Los resultados de este estudio mostraron valores de OR significativamente elevados en pacientes con pruebas positivas para hepatitis B y C: 3.05 (IC 95% 2.18-4.25) y 37.88 (IC 95% 20.24-70.89), respectivamente. El OR para las mujeres que alguna vez habían utilizado ACO fue de 0.75 (IC 95% 0.54-1.03) comparadas con todos los casos control, sin mostrar un aumento de la incidencia en el grupo global. Al analizar el pequeño subgrupo de pacientes con carcinoma hepático sin evidencia de infecciones por hepatitis B o C o cirrosis, lo que consistió en identificar un total de 51 casos y remover el 83.9% de los casos y el 67.6% de los controles con hepatitis B, C o cirrosis, el OR en mujeres que utilizaron ACO por más de seis años y que lo hicieron por primera vez antes o después de los veinte años de edad, fue de 1.7 (IC 95% 0.51-5.75) y 3.18 (IC 95% 1.34-7.58), respectivamente. Hubo una tendencia estadísticamente significativa a un aumento del riesgo asociado a un incremento de la duración en mujeres que iniciaron su toma después de los veinte años de edad. De todas maneras, este subgrupo de pacientes con cáncer de hígado es pequeño y equivale al 16% de todos los carcinomas hepáticos de este estudio. Los resultados derivados de este subgrupo pueden no ser aplicables a otras formas de carcinomas hepáticos, pero son consistentes con reportes previos de una asociación entre el uso de ACO durante tiempo prolongado y carcinoma hepático

en áreas en las que esta enfermedad es rara.

El resultado global es consistente con los del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS),²⁴ las investigaciones en Sudáfrica²⁵ y un estudio americano,²⁶ que no reportaron asociación alguna con la duración o el tiempo de inicio o final del uso de ACO. Otros dos estudios de cohorte tampoco han encontrado una asociación entre cáncer hepático y el uso de ACO. El estudio MILTS sugiere que, en forma general, los ACO no aumentan los efectos carcinogénicos de la hepatitis B o C sobre el hígado humano. En la mayoría de los países europeos, el riesgo absoluto de carcinoma hepático en mujeres menores de 65 años es de diez casos por un millón. Sobre la base de los riesgos estimados con un OR de 1.05 para todos los ACO, las tasas de prevalencia específicas por edad, las tasas de incidencia de carcinoma hepático y los datos de la población de Alemania, esto significa un caso extra por cada tres millones de mujeres-año que pueden atribuirse al uso de ACO, lo que es aplicable a otros países de Europa. En tanto en el grupo atípico de casos de carcinoma hepático sin evidencia de antecedentes de hepatitis o cirrosis (16% de todos los casos en el estudio MILTS), aproximadamente 1.5 casos por un millón de mujeres-año pueden ser atribuidos al uso de ACO. Por esta razón, el temor al cáncer de hígado no debe afectar la decisión de utilizar o no un ACO por parte de una mujer.²⁷⁻²⁹ Con esta información se puede concluir que el uso prolongado de ACO podría relacionarse con un incremento en la incidencia de carcinoma hepático en pacientes con bajo riesgo de padecerlo, sin hepatitis B y C o cirrosis, cuyo impacto es imperceptible en la población general.

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal es el tipo más frecuente en la población occidental no fumadora y se divide en tumores de colon derecho, colon izquierdo y recto.^{30,31} Se ha reportado una correlación entre el estilo de vida occidental y un incremento en su incidencia.³² Sus factores de riesgo incluyen hábito alimentario, vida sedentaria, factores genéticos y género. En las últimas décadas, la mortalidad por esta patología ha disminuido, más en mujeres que en hombres, por la adopción temprana de dietas saludables por parte de las mujeres y por sus características hormonales, al parecer, las hormonas exógenas tienen un papel importante.³³⁻⁴¹ El uso de TH en la menopausia está inversamente relacionado con la incidencia de cáncer colorrectal, es decir, que las hormonas exógenas podrían proteger contra el cáncer colorrectal, por las modificaciones que producen en la síntesis y secreción biliar y que reducen la concentración de ácidos biliares en el colon. Se han descrito también receptores estrogénicos en células neoplásicas del colon, cuya activación podría inhibir el crecimiento de estas.^{34-37,40} Las acciones de la TH en la menopausia serían análogas a las de los ACO. Un metaanálisis muestra una asociación inversa entre el uso de ACO y la incidencia de cáncer colorrectal; sin embargo, algunos de los estudios incluidos no mostraron una heterogeneidad significativa y sus resultados reportaron un riesgo relativo (RR) global en mujeres con antecedentes de uso de ACO de 0.82 (IC 95% 0.74-0.92), comparadas con aquellas que nunca los utilizaron.³⁷ El tiempo de uso de los ACO no estuvo relacionado con la disminución del riesgo de cáncer colorrectal; se obtuvo un RR de 0.78 para usuarias de 5 años o menos

y 0.85 para usuarias de más de 5 años, con una diferencia no significativa.³⁷

Dos estudios encontraron que la duración del uso no estaba relacionada con una disminución de la frecuencia de cáncer colorrectal, pero sí el tiempo transcurrido desde la discontinuación del uso de ACO. La aparente protección observada contra el cáncer colorrectal fue mayor en mujeres que recientemente habían utilizado ACO (RR 0.46; IC 95% 0.3-0.71), lo que muestra un posible efecto protector no duradero del anticonceptivo.³⁷⁻³⁹ Esta disminución del riesgo estaría relacionada con una reducción del cáncer de recto y un menor efecto sobre los tumores colónicos.⁴⁰ Debido a la cantidad de factores que influyen en esta patología, se debe considerar la posibilidad de sesgos y factores de confusión; así, el control más frecuente en pacientes tratadas con hormonas exógenas podría conducir a una menor mortalidad por tumores colorrectales.^{39,41,42}

OTROS TUMORES

Algunos tumores son más frecuentes en la mujer que en el hombre, lo que podría estar relacionado con el antecedente de uso de hormonas exógenas. El cáncer diferenciado de tiroides es considerablemente más común en mujeres, lo que sugiere que factores hormonales y reproductivos femeninos podrían explicar esta mayor frecuencia, sin embargo que los estudios han demostrado una débil asociación entre ellos. Ante esto, se ha propuesto que una mayor exposición a estrógenos durante la edad reproductiva podría producir un mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides; pero no se ha comprobado esta asociación con el embarazo.⁴³ Un estudio de M. A. Rossing y colaboradores investigó una posible asociación

ción entre el uso de hormonas exógenas y el riesgo de presentar un carcinoma papilar de tiroides.⁴⁴ Se trató de un estudio caso-control multicéntrico en mujeres de 18 a 64 años, que incluyó 410 casos y 574 controles, cuyos resultados no comprobaron esta asociación; por el contrario, en el grupo de mujeres menores de 45 años, el riesgo de padecer cáncer de tiroides fue levemente inferior en las usuarias de ACO con un OR de 0.6 (IC 95% 0.4-0.9). En este sentido, la relación entre ACO y TH de la menopausia y el riesgo de cáncer de tiroides se ha analizado en múltiples estudios, que muestran ausencia de una asociación. El exceso de riesgo moderado en usuarias actuales de ACO podría deberse a una mayor vigilancia de sus masas tiroideas y es similar al descrito para el cáncer de mama, lo que implicaría algún papel de las hormonas femeninas en el cáncer de tiroides. La asociación fue más fuerte para el cáncer papilar, con un OR de 1.6 en usuarias actuales, que para otros tipos histológicos. No se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de tiroides después de diez o más años de la suspensión de los ACO.⁴⁵

En cuanto al cáncer de pulmón, la información actual sugiere que su riesgo es diferente entre los hombres y las mujeres, cuya diferencia no puede ser aclarada por la variación en el uso de cigarrillo entre ambos sexos.⁴⁶ Las mujeres fumadoras son más susceptibles a desarrollar este tipo de cáncer, pues los estrógenos podrían tener algún rol en el desarrollo de esta neoplasia; aunque varias publicaciones sugieren en forma consistente una reducción del riesgo en las usuarias de ACO. En efecto, el trabajo publicado por A. Elliott y colaboradores,⁴⁶ comparó 162 casos con 486 controles y observó que las usuarias actuales de ACO presentaban una reducción del riesgo

de cáncer de pulmón, con una diferencia no estadísticamente significativa (OR 0.47; IC 95% 0.08-2.95), posiblemente por un bajo número de casos. Un metaanálisis de varios estudios que investigaron sobre la posible asociación del uso de ACO y cáncer de pulmón encontró un OR de 0.91 (IC 95% 0.81-1.03) entre el riesgo de cáncer de pulmón y el uso de ACO, es decir este metaanálisis no determinó una asociación entre ellos. Por el contrario, en un estudio europeo se observó un OR de 0.74 (IC 95% 0.60-0.91), que traduce un efecto protector del uso de ACO frente al cáncer de pulmón. Esta interpretación debe ser tomada con mucha cautela por eventuales sesgos potenciales.⁴⁷ Otro estudio de casos y controles mostró una reducción del riesgo de cáncer de pulmón en mujeres de más de 31 años al primer parto (OR 0.57; IC 95% 0.31-1.06, $p=0.05$), más de 51 años en la menopausia (OR 0.49; IC 95% 0.31-0.79, $p=0.003$) y con periodos reproductivos más largos de más de 41 años (OR 0.44; IC 95% 0.25-0.79, $p=0.01$). Se observó también un riesgo reducido en pacientes que utilizaban TH de la menopausia (OR 0.63; IC 95% 0.42-0.95, $p=0.03$) y ACO (OR 0.67; IC 95% 0.45-1.00, $p=0.05$), pero no se detectó ninguna tendencia con la duración de su uso. El estado menopáusico natural o inducido se asoció con un riesgo aumentado. Este estudio sugiere que las mujeres que continúan produciendo estrógenos tienen un menor riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, es evidente que se necesitan más estudios que incluyan una gran cantidad de mujeres no fumadoras, biomarcadores de estrógenos y una adecuada clasificación molecular del cáncer de pulmón, en función de obtener información más clara sobre la asociación entre factores reproductivos y riesgo de cáncer de pulmón.⁴⁸

CONCLUSIONES

La posibilidad de producción de metabolitos de hormonas con posible acción carcinogénica o mutagénica debe ser comparada con la exposición diaria de las personas a carcinógenos y mutágenos presentes en el medio ambiente o en los alimentos. Los mecanismos de defensa inespecíficos de amplio espectro, como los sistemas de enzimas dependientes del citocromo P450, proveen una detoxificación adecuada, pues la evolución ha provisto de respuestas de adaptación; sin embargo, un mecanismo de defensa inmune insuficiente puede permitir la expresión clínica de un carcinógeno.⁴⁹ En esta misma línea de análisis, se puede concluir que la información disponible sobre la relación entre los tumores extraginecológicos y el uso de ACO no es concluyente y no se ha demostrado un aumento en la incidencia de estas neoplasias en mujeres que utilizan anticoncepción hormonal. Se dispone únicamente de evidencias de un posible aumento en la incidencia de carcinoma hepático en un grupo de usuarias sin antecedentes de hepatitis B o C activa crónica o cirrosis, que han utilizado ACO por un tiempo prolongado. El riesgo absoluto es muy pequeño y no debería modificar la conducta ante estas usuarias.⁵⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; bmj.39289.649410.55v1.
2. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 216(6):580-587.
3. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 997:199-208.
4. Huggins GR, Zucker PK. Oral contraceptives and neoplasia. *Fertil Steril* 1987; 47(5):733-761.
5. Lebow MA. The pill in the press: Reporting risk. *Obstet Gynecol* 1999; 93:453-456.
6. Burkman B, et al. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2):760-768.
7. Fraser D, Padwick ML, Whitehead M, et al. Presence of an oestradiol receptor-related protein in the skin: Changes during the normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(12):1277-1282.
8. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4835-4840.
9. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(3):116-124.
10. Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, et al. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 2016; 139(2):300-309.
11. Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 1977; 36(6):804-809.
12. Gefeller O, Hassan K, Willie L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol* 1998; 138(1):122-124.
13. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies

- of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002; 86(7):1085-1092.
14. Cohen C, De Rose PB, Campbell WG, et al. Estrogen receptor status in malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1990; 12:562-564.
 15. Duncan LM, Travers RI, Koerner FC, et al. Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma: Absence of immunohistochemically detectable hormone receptors. *Hum Pathol* 1994; 25:36-41.
 16. Miller JG, Neil SM. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997; 136:657-665.
 17. Koomen ER, Joosse A, Herings RMC, et al. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: A population-based case-control study. *Annals of Oncology* 2009; 20(2):358-364.
 18. Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: Current review and metaanalysis. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2607-2617.
 19. Lens M, Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: Current review on controversial issues. *Cancer Causes Control* 2008; 19(5):437-442.
 20. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353(10):876-882.
 21. La Vecchia C, et al. Oral contraceptives and cancer. *Drug Safety* 2001; 24(10):741-754.
 22. Henderson BE, Preston-Martin S, Edmondson HA, et al. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *British Journal of Cancer* 1983; 48(3):437-440.
 23. The Collaborative MILTS Project Team. Oral contraceptives and liver cancer. *Contraception* 1997; 56:275-284.
 24. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:254-259.
 25. Kew MC, Song E, Mohammed A, Hodgkinson J. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: A case-control study in South African black women. *Hepatology* 1990; 11:298-302.
 26. Hsing AW, Hoover RN, McLaughlin JK, et al. Oral contraceptives and primary liver cancer among young women. *Cancer Causes Control* 1992; 3:43-48.
 27. An N. Oral contraceptive use and liver cancer risk: A dose-response metaanalysis of observational studies. *Medicine* 2015; 94(43):1619-1624.
 28. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, et al. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997; 55(3):145-151.
 29. Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Oral contraceptive use and liver cancer. *American Journal of Epidemiology* 1989; 130(5):878-882.
 30. McMichael AJ, Giles GG. Colorectal cancer. *Cancer Surv* 1994; 19:77-98.
 31. La Vecchia C, Negri E, Levi F, et al. Cancer mortality in Europe: Effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998; 34:118-141.
 32. Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors: A review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58:335-343.
 33. Fernández E, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Sex differences in colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9:99-104.
 34. McMichael AJ, Potter J. Host factors in carcinogenesis: Certain bile-acid metabolic profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75:185-191.
 35. Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. The

- effects of steroids hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992; 12:1327-1330.
36. Thomas ML, Xu X, Norfleet AM, Watson CS. The presence of functional estrogen receptors in intestinal epithelial cells. *Endocrinology* 1993; 132:426-430.
 37. Fernández E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A metaanalysis. *British Journal of Cancer* 2001; 84(5):722-727.
 38. Fernández E, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Oral contraceptives use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998; 9:295-300.
 39. Beral V, Hermon C, Clifford K, et al. Mortality in relation to oral contraceptive use: 25-years follow-up of women in the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Br Med J* 1999; 318:96-100.
 40. Talamini R, Franceschi S, Dal Maso L, et al. The influence of reproductive and hormonal factors on the risk of colon and rectal cancer in women. *European Journal of Cancer* 1998; 34(7):1070-1076.
 41. Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors: A review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58:335-343.
 42. Brändstedt J, Wangefjord S, Nodin B, et al. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinic-pathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC Cancer* 2014; 14:371-379.
 43. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, et al. Female reproductive factors and differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8:111-117.
 44. Rossing MA, Voigt LF, et al. Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer. *Cancer Causes and Control* 1998; 9(3):341-349.
 45. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999; 10(2):157-166.
 46. Elliot AM, Hannaford PC. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2006; 73:331-335.
 47. Wu W, Yin ZH, Guan P, et al. Association of oral contraceptives use and lung cancer risk among women: An updated meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(3):1205-1210.
 48. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE Study. *International Journal of Cancer* 2013; 132(11):2630-2639.
 49. Schneider HPG. IARC Monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy. *Climacteric* 2005; 8:311-316.
 50. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update* 2010; 16(6):631-650.

Esteroides sexuales y mama

Enrique Noboa Flores, Enrique Terán Torres

35

INTRODUCCIÓN

En países desarrollados el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, quienes tienen un riesgo de por vida de desarrollar este tumor de aproximadamente 1:8.¹ La exposición biológica y experimental a largo plazo del epitelio mamario a las hormonas esteroideas sexuales está relacionada cercanamente con la etiología del cáncer de mama.^{2,3} En modelos animales, el uso de estrógenos solos incrementa la incidencia de tumores mamarios, en tanto la eliminación de esteroides ováricos o el uso de inhibidores de la aromatasa reducen el riesgo de tumores.^{4,5}

El estradiol (E_2) ovárico es el estrógeno principal en la mujer premenopáusica; en contraste, la mujer posmenopáusica se encuentra caracterizada por un predominio de estrona (E_1), estrógeno producido por la aromatización de androstenediona, uno de los precursores suprarrenales sometidos a la acción de la aromatasa presente en tejidos extraglandulares, como el tejido adiposo, los músculos y el hígado.^{6,7} La E_1 , así producida por aromatización de androstenediona, es convertida en E_2 en tejidos periféricos por acción de la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (17β -HSD-1). En un paso siguiente, el 40% de E_1 y E_2 plasmáticos se convierten en sulfato de estrona (SE_1) por acción de la enzima sulfotransferasa; el SE_1 resultante es un compuesto con un lento cambio metabólico y puede ser una fuente importante

de precursores para la producción local de estrógenos dentro del tejido mamario canceroso que puede liberar E_1 a partir del SE_1 por efecto de la sulfatasa. El tejido mamario afectado por cáncer también dispone de aromatasas y por ello puede convertir andrógenos en estrógenos en cantidades relevantes; sin embargo, el SE_1 producido por acción de la sulfotransferasa es el principal precursor de E_2 , comparado con la androstenediona como fuente a través de la aromatasa.⁸

Los efectos de las progestinas sobre el crecimiento normal y maligno de las células mamarias aún no muestran mayor certeza en los estudios. Así, la tasa de mitosis de las células mamarias es mayor durante la fase lútea del ciclo menstrual que durante la fase folicular, esto sugiere que la progesterona y el estrógeno juntos inducen más mitosis que el estrógeno solo o que el estrógeno solo induce la mitosis de una manera dependiente de la dosis y que la progesterona no tiene efecto. En este sentido, los estudios muestran resultados disímiles, pues las progestinas pueden inhibir, estimular o simplemente no tienen efecto alguno sobre la proliferación del epitelio mamario normal o de líneas celulares de cáncer de mama.⁹ En un estudio diseñado para evaluar la influencia de los esteroides sexuales en la fracción de crecimiento de 35 cánceres de mama humanos primarios,¹⁰ se encontró que el tratamiento con estrógeno y progestina disminuyó notablemente la fracción de crecimiento del 85% de los tumores tratados; en tanto, el tratamiento con pro-

gesterona a dosis bajas aumentó la fracción de crecimiento en 30% de los tumores tratados y con el uso de dosis altas se registró un aumento de 14% en dicha fracción de crecimiento.

En el presente capítulo se analizan los efectos farmacológicos de los esteroides sexuales en la carcinogénesis en la mama y sus posibles mecanismos de acción en esta patología, como la vía del metabolismo oxidativo, así como el papel de su uso en la anticoncepción y la terapia hormonal (TH) de la menopausia sobre el riesgo de cáncer de mama. Se revisan también las posibilidades del estetrol (E₄) en el campo de la seguridad mamaria.

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

En la tabla 1 se anotan los principales factores de riesgo para cáncer de mama.¹¹ Del primer grupo de factores relacionados con las hormonas se puede destacar que la menarquia a edad temprana, la menopausia a edad avanzada y el intervalo corto entre la edad de la menarquia y la edad en que la menstruación se vuelve regular, constituyen importantes factores de riesgo para el cáncer de mama, probablemente porque el ciclo regular maximiza la exposición del epitelio mamario a los esteroides sexuales.⁴ En cuanto al índice de

masa corporal, las mujeres con mayor peso en la posmenopausia tendrán mayores niveles plasmáticos de estrógeno, por lo que también será mayor su riesgo de cáncer de mama; en contraste, ya que los ovarios son la principal fuente de E₂, el tejido adiposo periférico contribuye escasamente a la producción de estrógenos y su importancia es marginal. Por lo anotado, en mujeres posmenopáusicas, el riesgo de cáncer de mama es más alto en pacientes obesas,^{12,13} mientras que en mujeres premenopáusicas existiría una asociación inversa modesta entre el índice de masa corporal y el riesgo de cáncer de mama.¹⁴

Sobre el embarazo y su papel en el riesgo de cáncer de mama, los estudios muestran que hay un aumento transitorio en el riesgo en los primeros tres o cuatro años después del parto, probablemente por los altos niveles de esteroides sexuales plasmáticos; sin embargo, posteriormente el riesgo a largo plazo se vuelve menor que el de las mujeres nulíparas, posiblemente por la diferenciación terminal del epitelio mamario inducida por el embarazo, con la consiguiente reducción de las tasas de proliferación celular.¹⁵ La lactancia reduce el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, sobre todo cuando ha habido períodos prolongados de lactancia. Un reciente nuevo análisis colaborativo de datos individuales de 47 estudios epidemiológicos en 30 países, que incluyeron a 50.302 mujeres con cáncer de

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de mama.

Factores relacionados con hormonas	Factores personales y sociales
<ul style="list-style-type: none"> • Menarquia antes de los 11 años • Menopausia después de los 54 años • Premenopausia y posmenopausia con alto índice de masa corporal • Usuarías actuales de anticonceptivos orales y terapia hormonal de la menopausia 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Vivir en países desarrollados • Tejido mamario extenso • Cáncer de mama previo • Estado socioeconómico • Abuso de alcohol • Exposición a radiación • Parientes en primer grado con diagnóstico de cáncer de mama

mama y 96.973 controles, mostró que el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama disminuyó en un 4.3% (IC 95%, 2.9-5.8%; $p < 0.0001$) por cada doce meses de lactancia materna, resultado que no es afectado por edad, etnia, paridad ni edad de la mujer en el primer parto. Se añade una disminución del 7.0% (IC 95%, 5.0-9.0%; $p < 0.0001$) para cada nacimiento.¹⁶ El papel del receptor estrogénico beta (RE β) es clave en estos dos estados fisiológicos de la mujer, pues aquel es esencial para una diferenciación completa de la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia, puede contribuir a la diferenciación, homeostasis y control del crecimiento celular, y está involucrado en la protección ofrecida por el embarazo y la lactancia contra el cáncer de mama.¹⁷

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ESTRÓGENOS EN LA CARCINOGENESIS EN LA MAMA

Los niveles medios de E₂ son más altos en las mujeres que en los hombres y el cáncer de mama es cien veces más frecuente en las mujeres que en los hombres; estas dos observaciones permiten establecer un vínculo claro entre la producción de E₂ en las mujeres y el desarrollo del cáncer de mama, lo que se apoya también en el hecho de que el aumento de la exposición al estrógeno a lo largo de la vida, como sucede en situaciones como la menarquia temprana, menopausia tardía, alta densidad ósea y obesidad, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama,¹⁸ así como en que la ooforectomía bilateral antes de los 35 años reduce la incidencia de cáncer de mama en un 75%.¹⁹ Dos estudios demostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama en función de los niveles plasmáticos de E₂ libre,^{20,21} en los que las mujeres ubicadas en el quintil más alto de E₂ plasmático experimentaron una tasa de cáncer de mama 2.5

veces mayor que las del quintil más bajo. Por otro lado, el uso de tamoxifeno o raloxifeno que antagonizan la acción de los estrógenos y de inhibidores de la aromatasa en mujeres de alto riesgo, reduce la incidencia de cáncer de mama en un 38% y un 51-65%, respectivamente. De igual manera, el uso de inhibidores de aromatasa o antiestrógenos previene el desarrollo de cáncer de mama contralateral durante la terapia adyuvante.²²⁻²⁴

Existen dos posibles mecanismos que han sido propuestos para explicar el riesgo incrementado de cáncer de mama: a) proliferación de células mamarias mediada por receptores estrogénicos (RE) con una tasa aumentada concomitante de mutaciones y b) metabolismo del E₂ a metabolitos genotóxicos con un resultado de incremento en mutaciones del ADN (figura 1).²⁵ Los estrógenos pueden causar cáncer de mama a través de mecanismos dependientes o independientes de los RE. Los mecanismos dependientes de los RE en la carcinogénesis establecen una vinculación de la tasa de proliferación con el proceso carcinogénico. El E₂ incrementa la proliferación celular, así como, conforme aumenta el número de divisiones celulares, hay mayores posibilidades de errores en la replicación del ADN y mutaciones.²⁶ Los estrógenos y, en mayor medida, los estrógenos junto con las progestinas, sobre todo cuando sus niveles son altos, aumentan la proliferación de tejido mamario humano maduro e inmaduro, tal como ha sido demostrado en un estudio, en el que el uso de TH de la menopausia con estrógeno o estrógeno junto con progestina, aumenta la proliferación en las unidades lobulares del conducto terminal, el sitio en donde se ha reconocido se desarrolla el cáncer de mama.²⁷ Los mecanismos independientes de los RE, en el papel de los estrógenos en la carcinogénesis, se cree que ocurren a través de las acciones de los metabolitos de estróge-

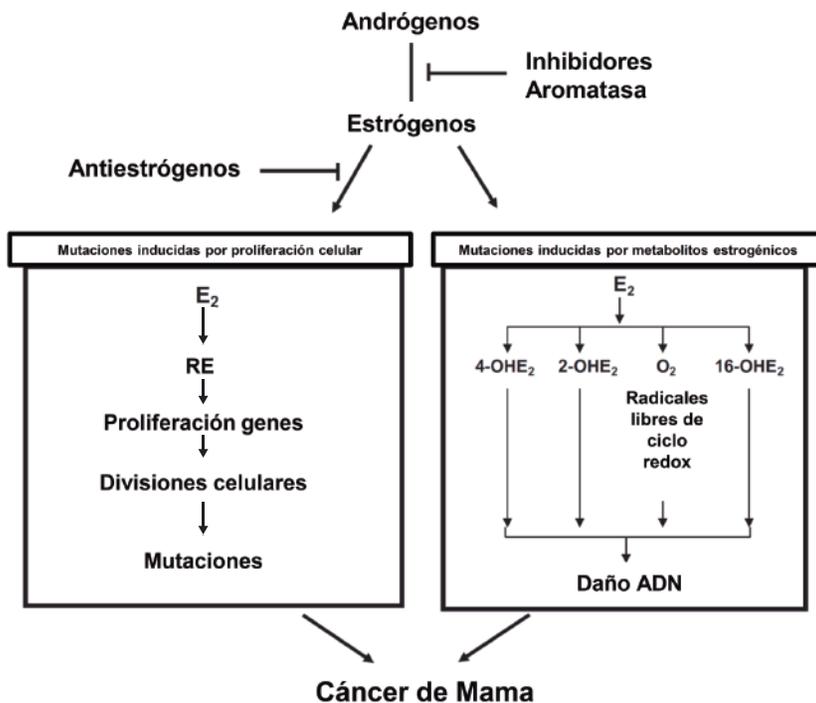


Figura 1. Metabolitos estrogénicos y cáncer de mama.

nos (figura 1).^{28,29} En razón de la presencia del anillo A aromático, el metabolismo oxidativo de E₂ y E₁ da como resultado la formación de metabolitos catalizados por enzimas presentes en el tejido mamario humano y radicales de oxígeno libres que pueden causar daño del ADN e inducir mutaciones.³⁰⁻³²

Los efectos farmacológicos de los estrógenos que promueven el desarrollo del cáncer de mama consisten fundamentalmente en la estimulación de la tasa de proliferación celular, aumento en el número de errores que ocurren durante la replicación del ADN y daño en el ADN causado por sus metabolitos genotóxicos producidos durante las reacciones de oxidación (tabla 2). Los estrógenos pueden inducir factores de crecimiento, con los que interactúan funcionalmente a través de vías de señalización complejas en las células de cáncer de mama.^{33,34} El factor de crecimiento

epidérmico (EGF), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y heregulina-β1 pueden modular la expresión y actividad del receptor estrogénico alfa (REα) en la línea celular MCF-7 del cáncer de mama positivo para REα.³⁵ El sistema IGF también es importante en la regulación del crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama; así, el receptor de IGF (IGF-R) e IGF funcionan como factores de supervivencia mientras que la proteína IGF (IGFBP) actúa como un inhibidor de crecimiento.³⁴ Los estrógenos potencian la actividad de IGF-1, principalmente al aumentar la expresión de IGF-R y al disminuir la expresión de IGFBP-3 que modula la biodisponibilidad de IGF-1.³⁶ En un estudio de casos y controles realizado en 397 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y 620 controles de la misma edad, dentro de la cohorte prospectiva *Nurses' Health Study*, no se

Tabla 2. Efectos farmacológicos de los estrógenos en la carcinogénesis en mama.

- Estimulación de la transcripción de genes involucrados en la proliferación celular vía receptores estrogénicos
- Inducción de la expresión de factores de crecimiento
- Aumento de la transactivación de la transcriptasa reversa de la telomerasa humana
- Inducción de la expresión de metaloproteasas de la matriz
- Inducción de la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial
- Daño del ADN vía metabolitos genotóxicos mediante metabolismo oxidativo estrogénico

detectó relación entre los niveles de IGF-1 y el riesgo de cáncer de mama en posmenopáusicas, mientras que en premenopáusicas el RR de este tipo de tumor se asoció con las concentraciones de IGF-1, particularmente en mujeres premenopáusicas menores de 50 años, en las que esta relación fue significativa.³⁷ Esta relación positiva entre los niveles circulantes de IGF-1 y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en posmenopáusicas, ha sido confirmada por un metaanálisis reciente.³⁸ Los estrógenos también potencian la transactivación de la subunidad catalítica de la telomerasa, denominada transcriptasa reversa de la telomerasa humana,³⁹ e inducen la expresión de metaloproteasas de la matriz⁴⁰ y el factor de crecimiento endotelial vascular⁴¹ en células humanas de cáncer de mama.

VÍA DEL METABOLISMO OXIDATIVO DEL ESTRÓGENO

Esta vía oxidativa comienza con la hidroxilación de E₂ a los metabolitos del estrógeno del catecol, denominados 2-hidroxi(OH)-E₂ y 4-OH-E₂, y la conversión de E₁ al metabolito 16=H sulfato, por enzimas del citocromo P450 (CYP).⁴² Estas enzimas oxidan aún más los estrógenos de catecol a intermedios inestables de semiquinona/quinona, que a su vez forman aductos con desoxinucleósidos. Además, los estrógenos de catecol y sus metabolitos de semiquinona/quinona se someten a ciclos redox, lo que da como resultado la

producción de especies reactivas de oxígeno capaces de causar daño oxidativo en el ADN e inducir mutaciones.^{43,44} Por lo tanto, la activación local de los estrógenos en metabolitos potencialmente reactivos por el CYP puede jugar un papel en la carcinogénesis de los senos. La importancia del CYP se refleja en que las mujeres que han tomado TH de la menopausia durante 4 años o más y eran portadoras de un genotipo CYP1B1 particular, tenían un RR de cáncer de mama de 2.0 (IC 95%, 1.1-3.5), en comparación con usuarias de TH de la menopausia a largo plazo sin este genotipo.⁴⁵ Las enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y glutatión-S-transferasa (GST) pueden interferir con la vía del metabolismo oxidativo del estrógeno.^{46,47}

ANTICONCEPCIÓN ORAL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Los anticonceptivos orales constituyen uno de los pilares fundamentales en los que se ha sustentado la planificación familiar en los últimos 60 años. Enovid® 10 mg (9.85 mg de noretinodrel y 150 mcg de mestranol), desarrollado por G. D. Searle & Company, estuvo disponible en Estados Unidos en 1957 para el tratamiento de desórdenes menstruales y el 23 de junio de 1960 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su comercialización como anticonceptivo. Se considera, por ello, el primer anticonceptivo oral en ser aprobado por la FDA. Sin embargo, aunque la FDA aprobó

Enovid® 10 mg para anticoncepción y uso durante dos años, Searle nunca llegó a comercializarlo como un anticonceptivo por nuevas exigencias de la FDA. Ocho meses más tarde, el 15 de febrero de 1961, la FDA aprobó Enovid® 5 mg (5 mg de noretinodrel y 75 mcg de mestranol) para uso anticonceptivo y apenas en julio de 1961, más de un año después de la primera aprobación por parte de la FDA, Searle finalmente comenzó a comercializar Enovid® 5 mg como anticonceptivo con los médicos,^{48,49} versión no compartida por León Speroff, quien resalta que la FDA otorgó una aprobación no condicionada en dicha fecha del 23 de junio de 1960.⁵⁰ De cualquier forma, un mes antes de la introducción oficial de Enovid® 5 mg, el 1 de junio de 1961, Schering AG introdujo Anovlar® (4 mg de noretisterona y 50 mcg de etinilestradiol) en Alemania del Oeste, el primer anticonceptivo oral en Europa. Estos datos históricos sirven para visualizar que entre 1960 y 1961, cuando se introdujeron los primeros anticonceptivos a nivel mundial, inició una de las grandes revoluciones sociales que sobre todo han brindado una herramienta de liberación a la mujer moderna, al poder separar la función sexual de la reproductiva. Además de su efecto anticonceptivo reversible, los anticonceptivos orales han ofrecido también opciones de tratamiento del sangrado uterino anormal, la dismenorrea, endometriosis, hiperandrogenismo, disfunciones del ciclo menstrual, etc.

A pesar de su uso general y actual, la seguridad de los anticonceptivos orales ha sido un aspecto de permanente preocupación por parte de usuarias y médicos, lo que ha determinado que hayan sido profundamente investigados a lo largo de estas seis décadas, en función de evaluar su relación riesgo-beneficio,

sobre todo frente al tromboembolismo y el cáncer de mama. Un nuevo análisis de 54 estudios epidemiológicos realizados en 25 países, incluyendo un total de 53.297 pacientes con cáncer de mama y 100.239 controles, fue publicado en 1996 por el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*.⁵¹ Este análisis mostró que el RR de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales en comparación con las nunca-usuarias fue de 1.07, cuyo exceso fue estadísticamente significativo ($p=0.00005$). El riesgo se asoció principalmente con el intervalo de tiempo transcurrido desde la última administración de la píldora. Así, el RR fue 1.24 (IC 95%, 1.15-1.33; $p<0.00001$) para usuarias actuales; 1.16 (IC 95%, 1.08-1.23; $p=0.00001$) 1-4 años después de la interrupción; 1.07 (IC 95%, 1.02-1.13; $p=0.009$) 5-9 años después de la interrupción; y 1.01 (IC 95%, 0.96-1.05; $p=0.00001$) 10 o más años después de suspender el uso de la píldora. Hubo también una tendencia débil de aumento del riesgo con el incremento de la duración total de uso ($p=0.05$); no hubo una tendencia significativa con el aumento de la edad al primer uso. Otro aspecto a destacarse de este estudio del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* tiene que ver con que los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que habían tomado anteriormente anticonceptivos orales eran menos avanzados clínicamente que los detectados en nunca-usuarias; sin embargo, no está claro si esto depende de una influencia directa de los estrógenos y progestinas sobre el crecimiento tumoral y las metástasis, o simplemente se trata de un diagnóstico más temprano. En contraste con los principales resultados de este reanálisis del *Collabora-*

tive Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, el estudio *Women's Contraceptive and Reproductive Experience (CARE)* que incluyó 4.575 mujeres con cáncer de mama y 4.682 controles, con edades entre 35 y 64 años, no mostró ningún aumento en el riesgo para mujeres que se encontraban tomando anticonceptivos orales (RR 1.0; IC 95%, 0.8-1.3) ni para aquellas que los habían utilizado previamente (RR 0.9; IC 95%, 0.8-1.0).⁵² Un estudio de casos y controles basado en la población, encontró que el uso actual de anticonceptivos orales estuvo asociado con un mayor riesgo de carcinoma lobular (RR 2.6; IC 95%, 1.0-7.1), mientras que el uso de anticonceptivos orales no se asoció claramente con carcinoma ductal (RR 1.2; IC 95%, 0.8-1.9).⁵³

En cuanto al tipo utilizado de estrógenos o progestinas, el estudio del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* no encontró diferencia alguna en el riesgo asociado; sin embargo, el estudio *Norwegian Women and Cancer (NOWAC)* mostró que, clasificando las progestinas según los grupos químicos, el RR aumentó de forma significativa con el incremento de la dosis acumulada de levonorgestrel, y se encontró también un riesgo significativamente mayor con el aumento de los miligramos por mes de estrógenos ($p=0.002$).⁵⁴ Otro estudio de casos y controles mostró, por su parte, que las mujeres que tomaron recientemente anticonceptivos orales con más de 35 mcg de etinilestradiol (EE) tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama que las usuarias de preparaciones de dosis bajas en comparación con nunca-usuarias (RR 1.99 y 1.27, respectivamente, $p<0.01$), relación más marcada en mujeres menores de 35 años, cuyo RR asociado con el uso de EE a dosis altas y bajas fue de 3.62 y 1.91, respectivamente.⁵⁵

TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Los resultados obtenidos en 1997 por el estudio del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* mostró que la mayoría de los estudios epidemiológicos publicados en ese entonces mostraban que el uso de TH de la menopausia durante algunos años no aumentaba el riesgo de cáncer de mama y que la incidencia de tumores aumentaba progresivamente solo después de 5 años de tratamiento hormonal,⁵⁶ resultados que han sido confirmados por otros estudios.⁵⁷⁻⁶³ El 80% de las pacientes en este estudio del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* recibió estrógenos solos. La duración del tratamiento y el tiempo transcurrido desde la última administración influyeron en el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, el aumento en el riesgo por cada año de uso de TH fue de 1.023 (IC 95%, 1.01-1.03), ligeramente inferior al esperado para cada año de menopausia retrasada en mujeres que nunca han usado TH (RR 1.028; IC 95%, 1.02-1.03). En general, el RR de cáncer de mama fue 1.14 (IC 95%, 1.11-1.17) entre usuarias habituales y 1.35 (IC 95%, 1.21-1.49) entre las mujeres que tomaron hormonas durante 5 años o más. El número acumulado excesivo de cánceres de seno diagnosticados entre estas edades por cada 1.000 mujeres que iniciaron TH a la edad de 50 años y lo tomaron durante 5, 10 o 15 años se estimó que eran, respectivamente, 2, 6 y 12. Después de 5 años de suspensión del tratamiento, el riesgo se volvió similar al de nunca-usuarias.

Los estudios *Women's Health Initiative (WHI)* y *Million Women Study* publicados con gran resonancia entre 2002 y 2004, han

demostrado un RR de cáncer de mama en desarrollo para usuarias de TH que van de 1 a 2, con diferencias relacionadas con el régimen de tratamiento. El riesgo de desarrollar cáncer de mama estaría influido por diferentes dosis, vías de administración y preparaciones (estrógeno solo o estrógeno más progestina) utilizadas en los estudios. Los estudios parecen haber detectado un efecto negativo de las asociaciones de estrógeno más progestina en el riesgo de cáncer de mama en comparación con estrógeno solo, incluso si los datos siguen siendo contradictorios. El WHI informó que después de un seguimiento medio de 5.2 años, las mujeres tratadas de manera continua con estrógenos equinos conjugados (EEC) 0.625 mg al día combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2.5 mg al día por vía oral, tenían un RR de cáncer de mama de 1.26 (IC 95%, 1.00-1.59). El riesgo aumentó solo después de 4 años de consumo y es notable que las mujeres que nunca usaron TH antes del enrolamiento en el estudio tuvieron un RR de 1.06 (IC 95%, 0.81-1.38), mientras que el RR aumentó a 2.13 (IC 95%, 1.15-3.94) en las mujeres que habían tomado TH durante menos de 5 años y hasta 4.61 (IC 95%, 1.01-21.02) en aquellas que habían recibido TH durante 5-10 años antes de comenzar el ensayo WHI. En cuanto a las mujeres posmenopáusicas histerectomizadas que recibieron estrógeno solo, EEC 0.625 mg diarios por vía oral sin oposición, el riesgo de cáncer de mama no fue diferente del de aquellas usuarias que tomaron placebo. Después de un seguimiento medio de 6.8 años, el RR para las usuarias de estrógeno solo incluso pareció reducirse a 0.77 (IC 95%, 0.59-1.01).⁶¹ El estudio *Million Women Study* demostró un doble aumento del riesgo de cáncer de mama para las combinaciones de estrógeno

y progestina en comparación con estrógeno solo, sin diferencias significativas asociadas con los tipos específicos de estrógeno y progestina o sus dosis. Las usuarias actuales de TH tuvieron un RR ajustado de 1.66 (IC 95%, 1.58-1.75; $p < 0.0001$) para cáncer de mama en desarrollo en comparación con nunca-usuarias, mientras que las usuarias en el pasado no tuvieron un riesgo incrementado. El RR para usuarias actuales de estrógeno solo fue de 1.30 (IC 95%, 1.21-1.40; $p < 0.0001$), régimen combinado de estrógeno y progestina 2.00 (IC 95%, 1.88-2.12; $p < 0.0001$) y tibolona 1.45 (IC 95%, 1.25-1.68; $p < 0.0001$). El uso de TH por 10 años resulta en cinco cánceres de mama adicionales por cada 1.000 usuarias de estrógenos y 19 cánceres de mama adicionales por cada 1.000 usuarias de estrógeno y progestina.⁶²

Respecto de las progestinas, algunos estudios han demostrado una cierta variabilidad de los resultados que pueden atribuirse a diferentes acciones biológicas de estos compuestos, especialmente vinculados a la actividad androgénica de algunos de ellos, como los derivados de la 19-nortestosterona.⁶⁴ El riesgo de cáncer de mama parecía ser mayor solo entre las mujeres tratadas con progestinas androgénicas, con un aumento del 8% por cada año de uso y un RR de 3.41 (IC 95%, 1.91-6.08) después de 10 años de tratamiento.⁵⁷ En un estudio francés en 3.175 mujeres posmenopáusicas, la gran mayoría de usuarias de TH recibió sobre todo una combinación de estradiol transdérmico y una progestina distinta al AMP. El RR ajustado de cáncer de mama para las mujeres que tomaron TH fue de 0.98 (IC 95%, 0.65-1.5) y el RR por cada año de uso fue de 1.005 (IC 95%, 0.97-1.05).⁶⁵ Otro estudio también francés, el estudio E3N-EPIC, que incluyó a 54.548 mujeres

posmenopáusicas, el RR ajustado de cáncer de mama fue de 0.9 (IC 95%, 0.7-1.2) para el grupo que recibió estrógenos combinados con progesterona micronizada y 1.4 (IC 95%, 1.2-1.7) para mujeres que utilizaron estrógenos combinados con progestinas sintéticas. En el primer grupo, no hubo evidencia de incremento del riesgo con el aumento de la duración de la exposición a la hormona.⁶⁶

El tipo de esquema de tratamiento utilizado (continuo o cíclico secuencial) y la relación que podría tener con el riesgo de cáncer de mama, se encuentra aún en evaluación. El estudio *US Breast Cancer Detection Demonstration Project*, en el que la mayoría de las mujeres fueron tratadas con AMP secuencial durante 10 días por mes, ha mostrado que el RR de desarrollar cáncer de mama es mayor con el uso de combinaciones de estrógeno y progestina (1.4; IC 95%, 1.1-1.8) en comparación con el uso de estrógeno solo (1.2; IC 95%, 1.0-1.4), con un incremento del riesgo por cada año de uso de 0.08 y 0.01, respectivamente.⁶⁷ Otro estudio reportó que el RR de cáncer de mama por cada 5 años de uso de hormonas fue mayor para el tratamiento combinado de estrógeno y progestina (1.24; IC 95%, 1.07-1.45) que para la terapia con estrógenos solos (1.06; IC 95%, 0.97-1.15). Por otro lado, el RR fue mayor para el esquema secuencial (1.38; IC 95%, 1.13-1.68) que para el esquema combinado continuo (1.09; IC 95%, 0.88-1.35), aunque no hubo significancia estadística para esta diferencia.⁶⁸ En contraste con estos datos, un estudio de casos y controles con mujeres estadounidenses de 35-64 años de edad, 1.870 casos y 1.953 controles, reveló un aumento del RR de cáncer de mama para las usuarias actuales de 5 o más años de TH combinada continua (1.54; IC 95%, 1.10-

2.17), mientras que el uso de estrógeno solo o asociaciones secuenciales, incluso durante largos períodos, no determinó ningún aumento significativo en el riesgo.⁶⁹

ESTETROL Y SEGURIDAD MAMARIA

El E₄, estrógeno hepático fetal, muestra interesantes aplicaciones clínicas potenciales en la mujer adulta. Este estrógeno solamente es producido en grandes cantidades por el hígado fetal durante el embarazo humano. Su molécula fue descubierta por Egon Diczfalusy y colaboradores en 1965 en el Instituto Karolinska de Estocolmo.⁷⁰ El E₄ dispone de una estructura química con ciertas características que lo diferencian de otros estrógenos naturales: contiene un grupo alfa-hidroxi (OH) adicional en la posición 15 de la molécula, cuya presencia provee al E₄ una vida media de 20-28 horas, bastante más larga si se la compara con la del estriol (E₃), 10 minutos; 17β-estradiol (E₂) natural, 1-2 horas; y E₂ micronizado, 10-12 horas.⁷¹ La absorción de E₄ por administración oral es mejor que E₂, pues al parecer E₄ está menos sujeto al metabolismo presistémico y de primer paso. Por esto, E₄ se considera un estrógeno ideal para el desarrollo de un fármaco oral con dosificación de una vez al día, además de que, por ser un estrógeno natural con abundante excreción urinaria en la mujer embarazada, parece bastante seguro.⁷²

Estudios farmacológicos preclínicos indican que E₄ actúa como un estrógeno en vagina, útero y hueso,^{73,74} y muestra una interacción limitada con el hígado.⁷⁵ Estudios *in vitro* han demostrado que E₄ es capaz de unirse tanto al RE_α como al RE_β, aunque con una preferencia de cuatro a cinco veces por el RE_α. E₄ muestra una

afinidad relativamente baja en comparación con EE y E₂, pero E₄ no se une a otros receptores de esteroides.⁷⁵ El metabolismo de E₄ en las células hepáticas humanas es lento. Hasta la fecha no se han detectado metabolitos activos de E₄ y el hígado y el riñón excretan E₄ de forma inactiva tras la conjugación a sulfato y/o glucurónido, lo que lo hace muy diferente de E₂, pues este, después de su administración oral, se metaboliza produciendo E₁, SE₁ y muchos otros metabolitos derivados de E₁ y E₂.⁷⁶ También en estudios farmacológicos preclínicos, utilizando dosis de hasta 10 mg/kg/día durante cuatro semanas, E₄ no causó ningún efecto secundario relevante. Sobre la base de una serie de estudios que abordan la interacción de E₄ con hepatocitos humanos, su perfil de seguridad es especialmente importante, particularmente si se lo compara con los efectos secundarios producidos por otros estrógenos en la función hepática. En contraste con EE y E₂, E₄ no aumenta la síntesis de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) ni se liga a ella, y no modifica la actividad de las cinco enzimas hepáticas más relevantes relacionadas con el citocromo P-450.⁷⁷

En estudios clínicos en mujeres sanas posmenopáusicas, el E₄ muestra una biodisponibilidad oral alta y proporcional a la dosis, con una larga vida media de eliminación de 28 horas, lo que da soporte suficiente a su potencial como fármaco para administración oral. Este estudio también mostró que el E₄ dispone de un pico dependiente de la dosis dentro de los 15 a 30 minutos después de la administración oral, que fue seguido por un descenso agudo de sus niveles plasmáticos y luego un aumento secundario y una lenta eliminación a partir de entonces, lo que sugiere que E₄ experimenta recirculación gastrointestinal.

No se observaron efectos secundarios.⁷⁸ E₄ muestra interesantes aplicaciones clínicas potenciales en anticoncepción y TH de la menopausia, que se analizaron en otros sitios de este libro.⁷⁹ En esta parte, cabe solamente mencionar que en cuanto a seguridad mamaria E₄ muestra ser un estrógeno más seguro para las mamas, pues exhibe efectos antagonistas estrogénicos en estudios preclínicos y clínicos, especialmente en presencia de E₂. A diferencia de E₂ administrado por vía oral, E₄ no produce una gran cantidad de SE₁, que constituye una fuente potencial de resíntesis no deseada de E₂ en la mama. En efecto, el antagonismo estrogénico de E₄ determina un mejor perfil de seguridad en relación con el cáncer de mama.⁷²

Los estudios preclínicos relacionados con el cáncer de mama muestran que el E₄ actúa como un antagonista estrogénico en el tejido tumoral mamario, antagonismo que ha sido comprobado en modelos *in vitro*. Se han descrito también estudios preclínicos en los que E₄ puede prevenir o tratar tumores mamaros en forma dependiente de la dosis.^{80,81} Incluso en situaciones de completa supresión de la función ovárica y de su producción de E₂, se ve que E₄ no promueve el crecimiento tumoral, aunque sus efectos podrían también deberse a mecanismos citotóxicos, como ocurre con EE y E₂ a altas dosis, aunque con la ventaja de que E₄ a altas dosis muestra una mejor tolerabilidad. Al parecer, la acción estrogénica de E₄ sería de tipo genómico, en tanto su acción antiestrogénica sería de tipo no genómico,⁸² por lo que varios autores coinciden en considerar a E₄ como el primer modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM, por su sigla en inglés), lo que brinda soporte al uso seguro de E₄ en el cáncer de mama por sus efectos antiestrogénicos.

Sobre la experiencia clínica, se dispone de un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de 14 días, preoperatorio, neoadyuvante en 15 mujeres premenopáusicas y 15 posmenopáusicas con cáncer de mama temprano positivo para receptores estrogénicos.⁸³ Los resultados mostraron que E₄ tuvo un efecto proapoptótico significativo en el tejido tumoral. Por otro lado, E₄ aumentó significativamente la SHBG, reduciendo así las concentraciones biodisponibles de E₂; en tanto la hormona estimulante de folículos (FSH) disminuye en mujeres posmenopáusicas, la hormona luteinizante (LH) se mantiene sin cambios y el IGF-1 disminuye significativamente. De manera muy interesante este estudio mostró también que la expresión de RE α epitelial intratumoral disminuyó significativamente, en tanto se observó una tendencia hacia una expresión aumentada de RE β . Estas acciones de E₄ pueden explicar su efecto antagonista estrogénico, pues el RE α está relacionado con la proliferación y el RE β con la antiproliferación del tejido mamario.

Finalmente, en cuanto al uso de E₄ como tratamiento complementario estrogénico, es bien sabido que el tratamiento complementario, conocido en inglés como *add-back treatment*, consiste en utilizar un estrógeno después de la supresión farmacológica completa de la síntesis de estrógenos endógenos mediante un tratamiento antiestrogénico de enfermedades tales como el cáncer de mama y la endometriosis grave, en razón de los efectos secundarios inaceptables que pueden ocasionar estos fármacos antiestrogénicos, lo que puede entorpecer su cumplimiento. Frente a esta situación, usualmente la estrategia terapéutica complementaria se basa en la adición de un estrógeno a dosis bajas, por lo que es considerada como un

tipo especial de TH en la menopausia, pues con el uso de fármacos antiestrogénicos se está provocando precisamente un estado de “menopausia farmacológica”. E₄ dispone de un perfil farmacológico agonista/antagonista, al actuar como agonista de estrógenos en la vagina,⁸⁴ hueso⁷⁴ y cerebro,⁸⁵ mientras lo hace como antagonista de estrógenos en la mama. En consecuencia, este perfil particular de E₄ es adecuado para su uso como tratamiento complementario estrogénico en combinación con tratamientos antiestrogénicos, como los inhibidores de la aromataasa (IA), tamoxifeno y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Su actividad antagonista en el tejido mamario permite que E₄ sea administrado como tratamiento complementario en pacientes con cáncer de mama positivo para RE, tratadas con IA o tamoxifeno. El propósito de este tratamiento complementario con E₄ es contrarrestar los sofocos, sequedad vaginal, pérdida ósea, artralgia y problemas de cognición, que son resultado de la deficiencia extrema de estrógeno inducida por los IA y el tamoxifeno, sin interferir con su eficacia. La combinación de E₄ con IA es adecuada, pues sus mecanismos de acción son diferentes.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es más común en mujeres, entre otros factores, por la exposición a las hormonas esteroideas sexuales. El SE₁ puede ser una fuente importante de precursores para la producción local de estrógenos dentro del tejido mamario canceroso. Los efectos de las progestinas sobre el crecimiento normal y maligno de las células mamararias aún no han sido identificados de manera clara en los estudios, cuyos resultados son disímiles, pues las progestinas pueden

inhibir, estimular o simplemente no tienen efecto alguno sobre la proliferación del epitelio mamario normal o de líneas celulares de cáncer de mama. Se necesitan aún investigaciones más profundas sobre los efectos farmacológicos de los esteroides sexuales en la carcinogénesis en la mama y sus posibles mecanismos de acción, como la vía del metabolismo oxidativo, así como sobre el papel de su uso en la anticoncepción y la terapia hormonal de la menopausia sobre el riesgo de cáncer de mama. Estudios recientes ponen en evidencia las posibilidades del E₄ en el campo de la seguridad mamaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, et al. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:892-897.
2. Yue W, Santen RJ, Wang JP, et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: Potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:477-486.
3. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
4. Ross RK. Breast cancer: Epidemiology, pathology, and natural history. In: Genazzani AR, editor. *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice*. London: Parthenon Publishing, 2002: 31-37.
5. Gunson DE, Steele RE, Chau RY. Prevention of spontaneous tumors in female rats by fadrozole hydrochloride, an aromatase inhibitor. *Br J Cancer* 1995; 72:72-75.
6. Gadducci A, Genazzani AR. Endocrine therapy for gynaecological cancer. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:441-456.
7. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in breast cancer and hormonally sensitive tumors of the uterine body. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:1031-1044.
8. Pasqualini JR, Chetrite GS. Endocrine, paracrine and intracrine mechanisms of growth regulation in normal and malignant breast epithelium. In: Genazzani AR, editor. *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice*. London: Parthenon Publishing, 2002: 44-53.
9. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
10. Jones B, Russo J. Influence of steroid hormones on the growth fraction of human breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:132-138.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant metaanalysis, including 118.964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:1141-1151.
12. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:49-56.
13. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: A review of the literature. *Breast* 2004; 13:85-92.
14. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A metaanalysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1995; 6:137-141.
15. Helewa M, Levesque P, Provencher D, et al. Breast Disease Committee and Execu-

- tive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Breast cancer, pregnancy, and breast-feeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:164-180.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breast-feeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-195.
 17. Forster C, Makela S, Warri A, et al. Involvement of estrogen receptor beta in terminal differentiation of mammary gland epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:15578-15583.
 18. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al. Breast cancer prevention collaborative group critical assessment of new risk factors for breast cancer: Considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:169-187.
 19. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:315-329.
 20. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous hormones and breast cancer collaborative group endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:606-616.
 21. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(4):1071-1082.
 22. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361(9354):296-300.
 23. Goss PE, Ingle JN, Cheung AM, et al. NCIC CTG MAP exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364:2381-2391.
 24. Cuzick J, Sestaki FDM. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS II): An international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial; online [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-62298](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-62298), 2014.
 25. Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids* 2015; 99:61-66.
 26. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50:7415-7421.
 27. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559-4565.
 28. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:270-282.
 29. Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Cancer Inst Monogr* 2000; 25:67-73.
 30. Cavalieri EL, Rogan EG. Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 125:169-180.
 31. Lavigne JA, Goodman JE, Fonong T, et al. The effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on estrogen metabolite and oxidative DNA damage levels in estradiol-treated MCF-7 cells. *Cancer Res* 2001; 61:7488-7494.

32. Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: Implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1766:63-78.
33. Gadducci A, Genazzani AR. Steroid hormones in endometrial and breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:371-378.
34. Helle SI. The insulin-like growth factor system in advanced breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:67-79.
35. Stoica GE, Franke TF, Moroni M, et al. Effect of estradiol on estrogen receptor-alpha gene expression and activity can be modulated by the ErbB2/PI 3-K/Akt pathway. *Oncogene* 2003; 22:7998-8011.
36. Sismondi P, Biglia N, Ponzzone R, Ambroggio S. Hormone replacement therapy, insulin-like growth factor I and breast cancer. In: Genazzani AR, editor. *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice*. London: Parthenon Publishing, 2002: 78-85.
37. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-1396.
38. Shi R, Yu H, McLarty J, Glass J. IGF-1 and breast cancer: A metaanalysis. *Int J Cancer* 2004; 111:418-423.
39. Gao J, Chen D, Tian Y, et al. Effect of estrogen on telomerase activity in human breast cancer cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003; 23:286-287.
40. Mitropoulou TN, Tzanakasis GN, Kletsas D, et al. Letrozole as a potent inhibitor of cell proliferation and expression of metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) by human epithelial breast cancer cells. *Int J Cancer* 2003; 104:155-160.
41. Takei H, Lee ES, Jordan VC. *In vitro* regulation of vascular endothelial growth factor by estrogens and antiestrogens in estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer* 2002; 9:39-42.
42. Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, et al. Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27:75-93.
43. Liehr JG, Roy D. Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radic Biol Med* 1990; 8:415-423.
44. Terashima I, Suzuki N, Shibutani S. Mutagenic properties of estrogen-quinone derived DNA adducts in Simian kidney cells. *Biochemistry* 2001; 40:166-172.
45. Rylander-Rudqvist T, Wedren S, Granath F, et al. Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2003; 24:1533-1539.
46. Dawling S, Roodi N, Mernaugh RL, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: Comparison of wild-type and variant COMT isoforms. *Cancer Res* 2001; 61:6716-6722.
47. Hachey DL, Dawling S, Roodi N, Parl FF. Sequential action of phase I and II enzymes cytochrome p450 1B1 and glutathione S-transferase P1 in mammary estrogen metabolism. *Cancer Res* 2003; 63:8492-8499.
48. Marks LV. *Sexual Chemistry: A History of the Contraceptive Pill*. New Haven: Yale University Press, 2001: 110-114.
49. Watkins ES. *On the Pill: A Social History of Oral Contraceptives, 1950-1970*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
50. Speroff L. The FDA approves the pill. *A Good Man: Gregory Goodwin Pincus*. Portland, Oregon: Arnica Publishing, Inc., 2009: 228.
51. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormo-

- nal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
52. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
 53. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003; 106:961-964.
 54. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-850.
 55. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-57.
 56. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
 57. Magnusson C, Baron JA, Correia N, et al. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81:339-344.
 58. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 2000; 283:485-491.
 59. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *J Am Med Assoc* 2002; 287:734-741.
 60. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk (1). *Obstet Gynecol* 2002; 100:1148-1158.
 61. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:321-333.
 62. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
 63. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 291:1701-1712.
 64. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Aspects of progestin activity on the breast: European Progestin Club. *Maturitas* 1998; 29:61-65.
 65. Lignieres B, Vathaire F, Fournier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3.175 women. *Climacteric* 2002; 5:332-340.
 66. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114:448-454.
 67. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 2000; 283:485-491.
 68. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus

- estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:328-332.
69. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk (1). *Obstet Gynecol* 2002; 100:1148-1158.
 70. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol* 1965; 49:207-220.
 71. Gorpide E, Schwers J, Welch MT, et al. Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:1355-1365.
 72. Coelingh Bennink HJT, Foidart JM. Estetrol, a fetal steroid for the treatment of adults. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12(4):399-403.
 73. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJT. Estrogenic utero-vaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):22-28.
 74. Coelingh Bennink HJT, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):2-14.
 75. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):64-68.
 76. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinylestradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013; 87:706-727.
 77. Hammond G, Hogeveen K, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):41-46.
 78. Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):31-40.
 79. Duijkers I, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20:6, 476-489.
 80. Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, Genazzani A, Kubista E. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):29-32.
 81. Visser M, Kloosterboer HJ, Coelingh Bennink HJT. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2012; 9:95-103.
 82. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and antiestrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget* 2015; 6:17621-17636.
 83. Singer C, Coelingh Bennink HJT, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35:2447-2451.
 84. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJT. Estrogenic utero-vaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):22-28.
 85. Holinka CF, Brincaat M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric* 2008; 11(Suppl I):15-21.

Anticoncepción hormonal y mama

Verónica Andino Araque, José Rubén Bucheli Cruz

36

INTRODUCCIÓN

La anticoncepción hormonal es uno de los métodos de mayor uso en el mundo. La disminución de las dosis hormonales y el desarrollo de nuevas progestinas han reducido sus riesgos y aumentado sus beneficios, lo que permite su administración prácticamente hasta la menopausia. Además de su eficacia anticonceptiva, existen también varios beneficios como la regulación de los ciclos menstruales, tratamiento de la dismenorrea e hipermenorrea, etc.;¹ sin embargo, no son muy claros los efectos que ocurren a nivel mamario. Es necesario recomendar, durante la prescripción de los anticonceptivos, una evaluación de la paciente en contexto general, así como la realización de un examen físico adecuado y estudios de imagen complementarios de la mama, con el fin de conocer si la paciente presenta alguna patología benigna o tiene riesgo familiar para cáncer de mama, al momento de prescribir anticonceptivos hormonales.

FISIOLOGÍA DE LA MAMA

La mama está formada por unidades funcionales, alvéolos, conductos lactíferos y su tejido de sostén. Para su desarrollo funcional completo, requiere de la presencia de hormonas como los estrógenos, progesterona, insulina, cortisol, tiroxina, hormona del crecimiento y prolactina. El tejido adiposo se deposita entre el tejido fibroglandular para dar forma y proporcionar un medio

esteroideogénico, adecuado para la conversión directa de hormonas. Cuando no hay embarazo, los alvéolos son insignificantes; en tanto, sin lactancia, los conductos mayores se encuentran incluidos en la red estromática (tejido fibroso, grasa, vasos sanguíneos y linfáticos).² En la mama se pueden encontrar cambios histológicos en relación con los cambios endócrinos del ciclo menstrual, tanto en el estroma como el epitelio. Los receptores de estrógenos y progesterona en el epitelio permiten que se ejecuten sus efectos hormonales. Por acción de las hormonas estimulante de folículos (FSH) y luteinizante (LH), en la fase folicular del ciclo menstrual, se producen niveles crecientes de estrógenos en el ovario, que estimulan la proliferación epitelial de la mama. En la mitad del ciclo y en la fase lútea se observa una síntesis alta de progesterona, que induce cambios en el epitelio mamario, caracterizados porque los conductos se dilatan y las células epiteliales alveolares se diferencian en células secretoras, con una organización parcial en monocapa. Esto se traduce en un aumento de tensión mamaria premenstrual. Con el inicio de la menstruación, tras una rápida disminución de los niveles circulantes de hormonas sexuales, la actividad secretora del epitelio desaparece.^{2,3,4}

PATOLOGÍA BENIGNA

Existen varios estudios y una extensa bibliografía acerca del riesgo de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos; sin

embargo, siempre se debe considerar la presencia previa de una patología benigna de la mama, así como conocer si existen riesgos o beneficios. El uso de anticonceptivos combinados, especialmente los que contienen altas dosis de progestinas, disminuye el riesgo de enfermedad benigna de la mama, por lo que se considera ahora que los anticonceptivos combinados de bajas dosis disponen de un efecto protector.^{1,5} El efecto benéfico alcanza tanto al desarrollo de enfermedad fibroquística, cuanto al de fibroadenoma, y se observa luego de dos años de uso.¹ La menor incidencia de enfermedad benigna de la mama, asociada al uso de anticonceptivos orales (AO), debería por lo tanto disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero esto no sucede. La explicación de esta paradoja consiste en que la utilización de AO está asociada a una menor incidencia de enfermedad mamaria, cuando se tiene atipia celular baja o moderada, sin influir sobre la frecuencia de enfermedad con atipia celular alta. Esta atipia alta es la que aumenta el riesgo de cáncer de mama.^{6,7} El aumento del riesgo es leve para las usuarias, mientras consumen los anticonceptivos, cuyo efecto desaparece a los 5-10 años de concluido el tratamiento.⁸

En el estudio de M. Vessey y colaboradores de 2007, en el que se realizó una revisión del estudio de *Oxford-Family Planning Association*, que incluyó 17.032 mujeres que utilizaban diferentes métodos de anticoncepción, concluyó con algunos datos parecidos a los del estudio de 1981, señalando que el uso de anticonceptivos con 50 mcg de estrógenos o menos no incrementa el riesgo para enfermedad fibroquística. El aparente efecto protector estaba presente para las

mujeres que usaban AO que contenían más de 50 mcg, 50 mcg y menos de 50 mcg de estrógeno, pero no para los AO de progestina sola.⁵

Entre las patologías benignas de mama, E. F. Scanlon definió la enfermedad fibroquística desde el punto de vista clínico, como “una condición en la cual se presentan masas palpables bilaterales en la mama, usualmente asociadas con dolor e hipersensibilidad, que fluctúan con el periodo menstrual y que disminuyen progresivamente hasta la menopausia”.⁹ Las mujeres en edad reproductiva y aquellas que tienen mamas con nódulos las presentan en un 50% e histológicamente en un 90%, por lo que E. Quintero Roa cuestiona si son realmente una enfermedad.¹⁰ S. Love y colaboradores descartan el concepto de “enfermedad” y consideran que son manifestaciones secundarias fisiológicas de las variaciones hormonales normales.¹¹ Todas estas manifestaciones mamarias, que se presentan en la condición fibroquística, se deben al desequilibrio hormonal, principalmente por exceso de estrógenos o déficit de progestinas.^{11,12} La estimulación persistente de los estrógenos, con variación cíclica de la secreción de progesterona, parece ser la base de muchas distrofias mamarias benignas. Es por eso por lo que se supone que el uso de AO disminuye el riesgo de enfermedad fibroquística, dado que ofrece una fuente equilibrada de estrógenos y progestinas.¹¹ Las fluctuaciones hormonales y la respuesta tisular individual, determinan el grado de nodularidad y sensibilidad de la mama en cualquier momento.¹¹

Otra de las patologías más frecuentes, que es motivo de consulta frecuente, son los fibroadenomas, particularmente cuando se desea utilizar anticonceptivos. Los

fibroadenomas son tumores sólidos benignos del tejido mamario, de crecimiento generalmente lento. El epitelio de este tumor responde ante un incremento en la sensibilidad a los estrógenos y puede aparecer durante el embarazo.¹³ Este tipo de tumores constituye el diagnóstico más frecuente en mujeres menores de 35 años con masas mamarias.^{13,14} Por lo tanto, los estrógenos parecen estar relacionados con la génesis del fibroadenoma.¹⁵ A propósito del riesgo de lesiones proliferativas, los fibroadenomas simples no están relacionados con cáncer de mama.^{14,16} Solamente los fibroadenomas complejos, definidos como aquellos con quistes mayores de 3 mm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambios apócrinos papilares, tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, con un riesgo relativo (RR) de 2 a 4.^{14,16-19}

En un estudio de casos y controles por P. F. Canny y colaboradores, diseñado para examinar la epidemiología del fibroadenoma, incluida la asociación exógena de hormonas, AO y aparición de fibroadenomas, se concluyó que entre las mujeres menores de 45 años, el uso de AO se asoció negativamente con la aparición de fibroadenomas.²⁰ De igual manera, en el estudio de M. Vessey se encontró que el aparente efecto protector estaba presente en las mujeres que usaban AO que contenían más de 50 mcg, 50 mcg y menos de 50 mcg de estrógeno, pero no para los AO de progestina sola. Los anticonceptivos combinados orales (ACO) a dosis bajas que contienen menos de 50 mcg de estrógeno, parecen reducir el riesgo de hospitalización por fibroadenoma, así como las preparaciones más antiguas que contenían dosis más altas de estrógeno.⁵ En otro estudio de R. A. Fernández y

colaboradores, se administró estriol junto con el AO, con el objetivo de investigar su comportamiento en relación con el fibroadenoma de mama, cuyas evaluaciones se hicieron con mediciones por ultrasonido. Se observó una disminución del fibroadenoma entre las pacientes que tomaron AO con placebo.²¹ Este criterio está respaldado por N. Sawhney y colaboradores (1992), quienes estudiaron el epitelio y el estroma en fibroadenomas y tumores *phyllodes*, demostrando una relación espacial entre la mitosis del estroma y la concentración del tejido epitelial. Midieron la distribución epitelial en sucesivos anillos concéntricos que rodean a las mitosis de fibroblastos. Observaron que cuando la distancia entre el estroma y el epitelio era superior a 200 μm , la actividad mitótica del estroma era expansible, ya que se limitaba a la entrega de oxígeno entre el estroma y el epitelio. Esta distancia representa el límite del alcance de la difusión pasiva de oxígeno y demuestra que la proliferación del fibroadenoma depende de factores humorales locales, de naturaleza parácrina, y no de mecanismos endocrinos. Por lo tanto, hay algunas regiones estromales con una mayor actividad proliferativa y una mayor concentración de epitelio.^{21,22}

T. Hasebe y colaboradores (1999) estudiaron fibroadenomas estándar con baja actividad estromal, fibroadenomas hipercelulares con mayor actividad estromal y tumores *phyllodes* también con mayor actividad estromal, utilizando el análisis de expresión de antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA). Encontraron que la expresión del PCNA era baja en los fibroblastos de fibroadenoma estándar y que, a medida que aumentaba la celularidad estromal, como ocurre en

los fibroadenomas hiper celulares y los tumores *phylloides*, aumentaba la expresión de PCNA. La mayor expresión se observó en los tumores *phylloides*. Por lo tanto, los autores sugirieron que la celularidad del estroma estaba regulada por la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos y sus receptores en las vías de crecimiento parácrino.^{21,23} En los tumores fibroepiteliales, los elementos epiteliales se encuentran dentro de un tipo de estroma que tiene un grado anormal de proliferación, pero un patrón uniforme. Si la actividad mitótica estromal, debida a mecanismos parácrinos, dependiese de factores humorales producidos por el epitelio, se esperaría que la actividad proliferativa fuera muy alta, cerca del epitelio, como lo observaron N. Sawhney y colaboradores.²² Estos autores reconocieron que el epitelio tenía la capacidad de producir factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que actúan sobre los fibroblastos para estimular la síntesis de ADN e inducir su crecimiento.

La proliferación del estroma produciría nuevos factores de crecimiento, necesarios para el crecimiento epitelial, dando lugar a fibroadenomas. Esta interdependencia se pierde en las neoplasias malignas, pero aún se conserva en los tumores fibroepiteliales, que son lesiones especializadas del estroma mamario con la capacidad de estimular el crecimiento del epitelio vecino, alcanzando así un equilibrio entre los factores de crecimiento e inhibición. De esta forma, se puede explicar el crecimiento lento de los fibroadenomas y la estabilización de su crecimiento después de alcanzar cierto tamaño en un gran

número de pacientes.^{21,24} El efecto más potente del etinilestradiol de los ACO sobre el epitelio es su proliferación y la producción de más factores inhibidores del estroma. A través del control parácrino, esto causa menos proliferación del estroma. El efecto final es la disminución de las dimensiones del fibroadenoma, ya que el compartimiento del estroma es responsable de estas.^{20,21}

CÁNCER DE MAMA

Factores endocrinos y riesgo de cáncer de mama

Los factores de riesgo que predisponen al cáncer de mama son muy bien conocidos: menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, no lactancia materna, uso prolongado de terapia hormonal con estrógeno y progestina, antecedentes personales de cáncer de mama o lesiones proliferativas con atipia, antecedentes familiares de cáncer de mama (madre, hermana, hija), mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, radioterapia en el pecho antes de los 30 años, obesidad después de la menopausia, alcoholismo, sedentarismo.²⁵ Al analizar estos factores de riesgo involucrados en el cáncer de mama, se observa que existe suficiente evidencia sobre la importancia de las hormonas sexuales en su desarrollo. Edad temprana de la menarquia, edad tardía de la menopausia y paridad se asocian a un mayor riesgo. Tras la menopausia, el tejido graso es la principal fuente de producción endógena de estrógenos; por ello, las mujeres obesas presentan niveles más altos de estrógenos circulantes, traduciendo un mayor riesgo de padecer la enfermedad.^{26,27} El papel que desempeñan otras hormonas sexuales, como andróge-

nos, progesterona, prolactina, en el riesgo de desarrollar cáncer de mama es más discutible, pues existen pocos datos al respecto. S. E. Hankinson y colaboradores describieron una relación positiva entre la concentración circulante del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en posmenopáusicas, en un estudio realizado en 397 mujeres. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I pueden ser útiles en la identificación de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y en el desarrollo de estrategias para reducir los riesgos.^{27,28}

El mecanismo de estos factores en el riesgo de cáncer de mama parece estar relacionado con la estimulación hormonal cíclica de la mama. La estimulación mensual, ininterrumpida y continua del tejido mamario promueve la proliferación celular. Una mayor exposición al estrógeno endógeno en cada ciclo hace más probable una proliferación incontrolada de células y una eventual proliferación de un cáncer de mama. Además de la activación de oncogenes y la inactivación de los genes supresores de tumores (por ejemplo, BRCA1, TP53), se produce una secuencia de cambios genéticos que conducen a un fenotipo maligno. Por esto, cualquier disminución de ciclos menstruales, en teoría, debería disminuir el riesgo de cáncer de mama, atribuyendo un papel protector para el embarazo y la lactancia. Sin embargo que los factores hormonales endógenos son bastante consistentes en este sentido, los datos de los estrógenos exógenos son menos conocidos. La mayoría de los estudios recientes sobre el uso de los AO y el riesgo de cáncer de mama tiene poco impacto sobre sus tasas

de incidencia. En mujeres que han utilizado AO por largos períodos de tiempo, por ejemplo, durante más de 10 años, se observa un mínimo incremento y no significativo de casos de cáncer de mama. Este aumento se produce con mayor frecuencia en el grupo de mujeres que empiezan el uso de AO a una edad temprana, menor a los 20 años.^{3,29-31}

Mujeres portadoras de BRCA 1 y BRCA 2

En un metaanálisis y revisión sistemática de P. G. Moorman y colaboradores, se analizó la relación que existe entre el uso de AO y el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de BRCA 1 y BRCA 2. Se debe tomar en cuenta que, en la población general, el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de AO es leve (odds ratio [OR] ~ 1.08), con un mayor riesgo para usuarias actuales o recientes. El uso de anticonceptivos en portadoras de BRCA 1/2 para disminuir el riesgo de cáncer de ovario, quienes no desean una salpingooforectomía, produce una reducción aproximada del riesgo de 30% con una mayor duración de uso. La asociación inversa entre el uso de AO y el cáncer de ovario es considerablemente más fuerte que la asociación positiva con el cáncer de mama; sin embargo, el cáncer de mama tiene una incidencia más alta y la prevalencia de las mutaciones de BRCA1/2 es más alta para el cáncer de mama que de ovario. Por lo tanto, el efecto quimiopreventivo de los AO para el cáncer de ovario debe sopesarse frente al posible mayor riesgo de cáncer de mama.³² En el estudio de casos y controles de J. Kotsoopoulos y colaboradores, realizado en 2.492 mujeres con mutación del BRCA 1, el uso de AO se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer de mama en muje-

res que comenzaron antes de los 20 años (OR 1.45; IC 95% 1.20-1.75; $p = 0.0001$) y posiblemente entre los 20 y 25 años (OR 1.19; IC 95% 0.99-1.42; $p = 0.06$). Este efecto estuvo limitado a los cánceres de mama que fueron diagnosticados antes de los 40 años (OR 1.40; IC 95% 1.14-1.70; $p = 0.001$). El riesgo de cáncer de mama de aparición temprana aumentó en un 11% con cada año adicional de uso de la píldora, cuando se inició antes de los 20 años (OR 1.11; IC 95% 1.03-1.20; $p = 0.008$). No se observó un aumento en las mujeres diagnosticadas a los 40 años (OR 0.97; IC 95% 0.79-1.20; $p = 0.81$). El uso de anticonceptivos antes de los 25 años aumenta el riesgo de cáncer de mama de aparición temprana entre las mujeres con mutación BRCA1, con incrementos según la duración del uso.^{1,33} Finalmente, las pacientes que tienen antecedentes familiares y desconocen si son portadoras de BRCA 1/2, al momento de iniciar AO, deben tener un control con el genetista para determinar si requiere de la prueba de detección del BRCA 1/2, en cuyo caso será necesario un alto nivel de precaución si la prueba resulta positiva.

Riesgo de cáncer de mama

El riesgo de cáncer de mama es leve por el uso de AO; sin embargo, el uso desde antes de los 20 años ocasiona un aumento significativo.³²⁻³⁴ Frente a esto, los AO han evolucionado en su composición y dosis de estrógenos y progestinas, en función de reducir el riesgo. El estudio *Nurses' Health Study II* informó sobre un aumento del riesgo de cáncer de mama (RR 1.3; IC 95% 1.0-1.7) asociado con el uso actual de AO;³⁵ mientras, el Estudio de anticonceptivos femeninos y experiencias reproductivas (CARE) no encontró

un riesgo elevado asociado con el uso actual de AO o preparaciones anticonceptivas orales únicas, es decir, considerando los componentes de estrógeno y progestina.³⁶ De cualquier manera, se debe anotar que estos estudios y otros carecen de información sobre la preparación o existe una clasificación errónea de la exposición debido a su dependencia únicamente de la memoria de las usuarias. En otro estudio de casos y controles de Beaver y colaboradores, realizado en mujeres de 20 a 49 años inscritas en un importante plan de salud del *Group Health Cooperative* (GHC) de Estados Unidos, evaluó el uso de AO entre 1989 y 2009, mediante el uso de registros de dispensación de medicamentos, con el propósito de determinar si los diferentes tipos de AO están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama.³⁷ Los hallazgos sugieren que el uso reciente de AO se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres de 20 a 49 años. Este riesgo puede estar más fuertemente asociado con cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos y puede aumentar con relación al mayor número de píldoras dispensadas. También sugieren que el riesgo puede variar según la preparación anticonceptiva oral. Las dosis altas de estrógenos, diacetato de etinodiol y noretindrona, así como los AO trifásicos posiblemente estén asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que las dosis bajas de AO pueden no estar asociadas con riesgos elevados.³⁷

Como conclusión, se puede destacar que el riesgo de cáncer de mama con el uso de AO es variable. Ciertos estudios epidemiológicos no encuentran asociación,^{5,8,28,36,38,39} en tanto otros han observado un aumento en el riesgo durante

el actual, pero no por el uso pasado. En los estudios que muestran un aumento, el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama es muy bajo.^{34,35,39-42} Un último estudio prospectivo de cohortes de L. S. Mørch y colaboradores (2017), realizó una evaluación de las asociaciones entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres de Dinamarca, de 15 a 49 años, que no habían tenido cáncer o tromboembolismo venoso y que no habían recibido tratamiento para la infertilidad. En 1.8 millones de mujeres seguidas en promedio por 10.9 años (un total de 19.6 millones de mujeres-año), se presentaron 11.517 casos de cáncer de mama. En comparación con las mujeres que nunca habían usado anticoncepción hormonal, el RR de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes fue de 1.20 (IC 95% 1.14-1.26). Este riesgo aumentó de 1.09 (IC 95% 0.96-1.23) con menos de 1 año de uso a 1.38 (IC 95% 1.26-1.51) con más de 10 años de uso ($p = 0.002$). Después de la interrupción de la anticoncepción hormonal, el riesgo de cáncer de mama era aún mayor entre las mujeres que habían usado anticonceptivos hormonales durante 5 años o más, que entre las mujeres que no habían utilizado anticonceptivos hormonales. Así mismo, las pacientes que utilizaron el sistema intrauterino de progestina también tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos hormonales (RR 1.21; IC 95% 1.11-1.33). En el estudio se concluyó que el riesgo de cáncer de mama fue mayor en las mujeres que usaban anticonceptivos hormonales actuales recientes que en las mujeres que nunca habían usado anticoncepti-

vos hormonales; este riesgo aumentó con una mayor duración de uso. Los aumentos absolutos en el riesgo fueron pequeños.⁴¹

Pacientes sobrevivientes de cáncer de mama

La seguridad y eficacia de la anticoncepción hormonal no se ha estudiado bien en mujeres con cáncer de mama, ya que estas mujeres han sido tradicionalmente excluidas de los estudios de anticonceptivos hormonales. Ante esta ausencia de datos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determina en sus criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, que se los debe evitar en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a pesar de que las mujeres jóvenes tratadas para el cáncer de mama permanecen en un estado premenopáusic o lo recuperan después del tratamiento, no deben utilizar anticonceptivos hormonales, independientemente del estado del tumor, con relación a los receptores hormonales. Se recomienda métodos anticonceptivos alternativos, incluidos los dispositivos intrauterinos, métodos de barrera, ligadura de trompas o vasectomía en la pareja,^{43,44} tomando en cuenta las preferencias de las usuarias, siempre acorde a su estilo de vida y creencias. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) ha sido evaluado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, principalmente como un método de protección endometrial frente a los efectos del tamoxifeno. Los datos son limitados y poco concluyentes, pero sugieren un mayor riesgo de recurrencia del cáncer a pesar de una baja tasa de absorción sistémica de hormonas. Esto se

demostró en un estudio de cohortes retrospectivo en sobrevivientes de cáncer de mama, que evaluó el riesgo de recurrencia del cáncer entre las usuarias ($n = 79$) y los controles ($n = 120$). La tasa de recidiva del cáncer de mama fue mayor en los casos, en comparación con los controles (22 versus 17%; OR 1.86, IC 95% 0.86-4.00), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.⁴⁵

CONCLUSIONES

En mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama, los beneficios de prevenir un embarazo no deseado superan los riesgos potenciales de los AO. Por el contrario, en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, por ejemplo, aquellas que son portadoras de mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo del cáncer de mama, probablemente se deben considerar métodos anticonceptivos no hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Etchepareborda JJ. Hormonal contraception. Risks and benefits. *Revista SAEGRE* 2011; 18(3):66-69.
2. Díaz-Faes J, Ruibal A. *Cáncer de mama: avances en diagnóstico, tratamiento e investigación del riesgo para el cáncer de mama*. Madrid: Fundación de Estudios Mastológicos, 2005: 81-86.
3. Harris J, Lippman M, Morrow M, et al. *Enfermedades de la Mama, 3ra edición*. 2010: 9-10.
4. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, séptima revisión. Colima, 2017.
5. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: An update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76:418-424.
6. Le MG, Charreau I. Oral contraception and benign breast diseases: Point of view of the epidemiologist. *Bull Cancer* 1991; 78:357-363.
7. Pastides H, Kelsey JL, LiVolsi VA, et al. Oral contraceptive use and fibrocystic breast disease with special reference to its histopathology. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:5-9.
8. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16:631-650.
9. Scanlon EF. The early diagnosis of breast cancer. *Breast* 1981; 48:523-528.
10. Quintero-Roa E. El riesgo de cáncer de mama en pacientes con antecedentes de patología mamaria benigna. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2000; 51:67-69.
11. Love S, Gelman R. Fibrocystic “disease” of the breast - a non-disease? *The New England Journal of Medicine* 1982; 307:1010-1014.
12. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional, Robbins, 6a edición*. Madrid: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2000: 1143.
13. Salud SA. *Diagnóstico y tratamiento de la patología mamaria benigna en primer y segundo nivel de atención*. México, 2009.
14. Díaz Casas SE, García Angulo OA, Aristizábal JA. *Protocolo de patología mamaria benigna*. Instituto Nacional de Cancerología ESE, Ministerio de Salud y Protección Social: Colombia, 2014: 14-23.
15. Sitruk-Ware LR, Sterkers N, Mowszowicz I, et al. Función inadecuada del cuerpo lúteo en mujeres con enfermedades mamarias benignas. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44(4):771-774.

16. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology, 2nd ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1004.
17. Santen RJ, Mansel R. Benign Breast Disorders. *N Engl J Med* 2005; 353(3):275-285.
18. Neal L, Tortorelli CL, Nassar A. Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3):274-279.
19. Bucheli R. *Ginecología Clínica y Quirúrgica, segunda edición.* Quito, 2014: 687.
20. Canny PF, Berkowitz GS, Kelsey JL, et al. Fibroadenoma and the use of exogenous hormones: A case control study. *Am J Epidemiol* 1988; 127:454-461.
21. Fernandes Estevão RA, Pinto Nazário AC, Chada Baracat E. Effect of oral contraceptive with and without associated estriol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: Randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007; 125(5):275-280.
22. Sawhney N, Garrahan N, Douglas-Jones AG, et al. Interacciones epiteliales-estromales en tumores. Un estudio morfológico de tumores fibroepiteliales de la mama. *Breast* 1992; 70(8):2115-2120.
23. Hasebe T, Imoto S, Sasaki S, et al. La actividad proliferativa y la angiogénesis tumoral están estrechamente relacionadas con la celularidad estromal del fibroadenoma: fibroadenoma propuesto, variante celular. *Pathol Int* 1999; 49(5):435-443.
24. Bartow SA, Pathak DR, Black WC, et al. Prevalencia de lesiones mamarias benignas, atípicas y malignas en poblaciones con diferente riesgo de cáncer de mama. Un estudio de autopsia forense. *Breast* 1987; 60(11):2751-2760.
25. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2025-2032.
26. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94:606-616.
27. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. *Tratado de Oncología.* Publicaciones Permanyer, 2009: 891-893.
28. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-1396.
29. Patrick I, Borgen Arnold DK. *Breast Diseases.* Georgetown, Texas: Hill Landes Bioscience, 2000: 82.
30. Bombardieri E, Gianni L, Bonadonna G, et al. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options.* Springer, 2008: 4.
31. Bonadonna G, Hortobagyi G, Valagussa P. *Textbook of Breast Cancer. A Clinical Guide to Therapy, third edition.* Taylor & Francis, 2006: 7-8.
32. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(33):4188-4198.
33. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. *Breast Cancer Research and Treatment.* Springer, 2014: 143-179.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54

- epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
35. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(10):2496-2502.
 36. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
 37. Beaber EF, Buist DSM, Barlow WE, et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res* 2014; 74(15):60-65.
 38. Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. *Aust N Z J Public Health* 2015; 39(5):441-452.
 39. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, et al. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol* 2018; 4(4):516-521.
 40. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(6):580-592.
 41. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(23):2228-2239.
 42. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11):576-582.
 43. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Breast Cancer*. New York, 2017: 2-18.
 44. Granados García M, Herrera Gómez A. *Manual de Oncología: Procedimientos Médico-Quirúrgicos, cuarta edición*. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2010: 666-670.
 45. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90(1):17-22.

Anticoncepción hormonal y riesgo cardiovascular

37

María Soledad Vallejo M., Juan Enrique Blümel M.

INTRODUCCIÓN

La píldora anticonceptiva oral es un método muy seguro y eficaz en la prevención del embarazo no deseado. Según las Naciones Unidas el 63.6% de las mujeres de 15 a 49 años usa algún método anticonceptivo en todo el mundo.¹ Su historia comienza en 1951 cuando Luis Ernesto Miramontes químico mexicano sintetizó la noretisterona, principio activo del primer anticonceptivo oral. Posteriormente la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el Enovid® en 1960. Y aunque la composición es esencialmente la misma que el primer anticonceptivo, al contener un estrógeno junto con una progestina, en los últimos años la concentración de etinilestradiol (EE) ha sido disminuida para mejorar la tolerancia; en tanto, las progestinas constituyen los componentes activos básicos para la acción anticonceptiva hormonal.² No obstante, el temor a los efectos cardiovasculares adversos ha acompañado a los anticonceptivos hormonales casi desde el momento mismo de su introducción al mercado. La incidencia de enfermedad cardiovascular es menor entre las mujeres que los hombres, sugiriendo que los estrógenos podrían jugar algún rol protector cardiovascular; aunque los estudios que han analizado el uso de esteroides ováricos, tanto en anticoncepción como en terapia hormonal de la menopausia, han mostrado un mayor riesgo en las usuarias.³

Un anticonceptivo debiera idealmente

ser neutro en relación con los factores de riesgo cardiovascular o, mejor aún, inducir cambios metabólicos que atenuaran el riesgo. Dependiendo de su composición, los anticonceptivos actualmente en uso afectan la hemostasis, el metabolismo de las lipoproteínas y de los hidratos de carbono. Algunos de estos efectos podrían disminuir el riesgo cardiovascular, pero otros lo podrían incrementar. Como estos efectos están, al menos en parte, relacionados con las dosis y el tipo de estrógenos y progestinas, las dosis de esteroides ováricos se han visto reducidas de manera continua y las progestinas se han modificado varias veces para atenuar los efectos metabólicos negativos de ellas, especialmente las que son androgénicas. Por lo tanto, cuando hablamos de riesgos, tendremos que precisar si nos referimos a los anticonceptivos combinados orales (ACO) que contienen estrógeno y progestina o a los anticonceptivos con progestinas solas (APS); o si nos referimos a preparados con estrógenos en dosis altas o bajas, es decir más de 50 mcg de EE o menos de 30 mcg de EE, respectivamente, y en los últimos años preparados con valerato de estradiol; o si contienen progestinas de primera (linestrenol, noretindrona), segunda (levonorgestrel), tercera (desogestrel, gestodeno) o cuarta generación (drospirenona, dienogest). Finalmente, los riesgos cardiovasculares podrían ser distintos cuando administramos los anticonceptivos por vía oral, transdérmica o vaginal, debido al diferente impacto metabólico sobre el hígado.

IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS EN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo cardiovascular y debido a que el uso de anticonceptivos hormonales es muy frecuente, es importante considerar los niveles de presión arterial al momento de su prescripción. Los ACO tienen efectos positivos y negativos sobre el riesgo de hipertensión. Así, por ejemplo, las mujeres normotensas que toman ACO tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial, riesgo que desaparece entre uno a tres meses después de suspender el fármaco.⁴ Los estrógenos inducen la expresión del ARN mensajero de angiotensinógeno, estimulan la síntesis hepática de angiotensinógeno y aumentan la actividad de renina plasmática, lo que determina una vasoconstricción renal con disminución del flujo plasmático renal e hiperaldosteronismo secundario, con retención de sodio y agua, elevación del volumen plasmático y aumento del gasto cardíaco. Por el contrario, los ACO que contienen drospirenona (DRSP), por su acción antialdosterónica, podrían tener menor impacto e incluso disminuir la presión arterial. El uso de ACO en las mujeres hipertensas conlleva un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto, por lo que en mujeres con alto riesgo se ha sugerido usar anticonceptivos orales con progestinas solas (AOPS), aunque no existen evidencias clínicas convincentes que avalen esta posición; sin embargo, parece que con este tipo de APS no se ha observado el desarrollo de hipertensión arterial en mujeres normales.⁵ En una revisión sobre el riesgo de hipertensión arterial asociado

al uso de anticonceptivos hormonales, sean ACO o AOPS, independientemente del tipo y la vía de administración, se encontró un ligero incremento en la presión arterial sistólica y diastólica. En las mujeres que usaron ACO se observó un aumento del riesgo de hipertensión entre 0.6 y 8.5%, mientras que el uso de AOPS es seguro.⁶ Hay que recordar que el uso de ACO está contraindicado en las mujeres hipertensas, aunque estén bien controladas. Por ello, como norma debería controlarse la presión arterial en cada consulta inicial y subsecuente.

Sistema hemostático

Un estudio aleatorizado controlado multicéntrico mostró que un ACO compuesto por 35 mcg de EE y 1 mg de noretisterona (NET) inducía un estado de hipercoagulabilidad, con incremento del número de plaquetas y del tiempo de protrombina, aumento de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, factor VII, factor X, plasminógeno, proteína C, además de una disminución de los niveles de t-PAI y antitrombina.⁷ Otro estudio que comparó diferentes variables metabólicas y hemostáticas señaló que bajar las dosis de 20 mcg de EE no modificaba sustancialmente el estado de hipercoagulabilidad inducido por las dosis de 30 mcg de EE; en tanto la progestina presente sí parecía influir sobre las variables hemostáticas.⁸ Van Rooijen encontró que la combinación de EE con desogestrel (DSG) modificaba más la concentración plasmática de factor VII total y factor VII activado que su asociación con levonorgestrel (LNG).⁹ De manera muy interesante se ha demostrado que la anticoncepción de emergencia (AE) a las dos horas de su administración induce síntesis hepática de factores de coagulación y una rápida activación de la hemostasis, lo que plantea dudas sobre su

inocuidad en pacientes con predisposición a las trombosis.¹⁰

Lípidos

Las dislipidemias son factores de riesgo importantes para la enfermedad cardiovascular. Se conoce también que los triglicéridos (TGC) elevados se asocian con pancreatitis. El EE y las progestinas de los ACO afectan el metabolismo de los lípidos. Cuando se usan ACO con mayor dosis de EE se observan mayores niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) y TGC y menores cantidades de lipoproteína de baja densidad (LDL). Las progestinas con mayor acción androgénica pueden producir efectos completamente inversos sobre las lipoproteínas. El resultado final sobre el perfil lipídico de los ACO depende de si predomina el efecto estrogénico o androgénico. Es lo que se ha denominado la estrogenicidad de los anticonceptivos, descrita desde los primeros estudios que analizaban el efecto lipídico de los ACO; los que contenían 30 mcg de EE con 250 mcg de LNG tenían un mayor efecto negativo sobre el perfil lipídico que los que contenían 150 mcg de LNG, lo que sugiere que los primeros disminuían más fuertemente los niveles plasmáticos de HDL y deterioraban más la relación colesterol/HDL.¹¹ Las dosis de EE y LNG se han reducido progresivamente hasta obtener combinaciones con 20 mcg de EE y 100 mcg de LNG, pero aún se observa disminución de HDL y aumento de LDL y TGC, aunque en menor magnitud que con las dosis más altas.¹²

Una forma de mejorar los efectos lipídicos de los ACO ha sido mediante el uso de progestinas menos androgénicas como DSG o DRSP. Gaspard, usando estas progestinas combinadas con 30 mcg de EE, señaló que los niveles de HDL, contra-

riamente al LNG, aumentaban 12.8% con DRSP y 11.8% con DSG. La LDL aumentó 10.6% con DSG y apenas 1.8% con DRSP, probablemente por el efecto antiandrogénico de esta última progestina; en tanto, los niveles de TGC aumentaron 61.3% con DSG y 73.6% con DRSP.¹³ Klipping, usando las mismas progestinas, pero con dosis de EE de 20 mcg, observó que ambas combinaciones mejoraban los niveles de HDL y disminuían los de LDL, aunque no encontró diferencias significativas en los efectos positivos de ambas progestinas.¹⁴ Otro estudio mostró que los ACO con gestodeno (GSD) tenían efectos similares sobre el perfil lipídico que los que contienen DSG.¹⁵ De manera particular, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) que han recibido una combinación con 30 mcg de EE y 2 mg de acetato de ciproterona (ACP) se ha observado que LDL, HDL y TGC aumentan significativamente.¹⁶ Los anticonceptivos administrados por vía transdérmica también alteran el perfil lipídico; así, un parche con norelgestromin (NEGM) y EE aumenta los niveles plasmáticos de HDL y TGC y reduce los de LDL.¹⁷ Dragoman et al. han evaluado si el uso de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo ACO, parche transdérmico, anillo vaginal o inyectable, modifica el riesgo relativo (RR) de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolismo venoso (TEV) o pancreatitis en mujeres con dislipidemias conocidas. 306 artículos analizados sugieren que las mujeres con dislipidemias conocidas que usan anticoncepción hormonal combinada pueden tener un mayor riesgo de IAM y un aumento leve en el riesgo de ACV o TEV. No se encontraron pruebas sobre el riesgo de pancreatitis. Se necesitan estudios más

rigurosos para analizar mejor estas asociaciones.¹⁸

Metabolismo de los hidratos de carbono

El impacto de los ACO en el metabolismo de los glúcidos produce cambios similares a los observados en las mujeres que tienen un alto riesgo coronario. Un estudio publicado a inicios de los noventa que revisó nueve preparados de ACO encontró que los niveles plasmáticos de glucosa en la curva de tolerancia eran entre 43 y 61% más altos que en los controles, la respuesta de la insulina 12 a 40% más alta y los niveles de péptido-C 18 a 45% mayor.¹⁹ De igual forma, en adolescentes con SOPQ, condición caracterizada por la existencia de resistencia a la insulina, los ACO con ACP o DSG provocan un incremento de la resistencia reflejada en un aumento del *homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR).²⁰ Se considera que los ACO con dosis bajas de esteroides tienen menos efectos negativos sobre la secreción de insulina. Se ha observado que los ACO con 20 mcg de EE y 100 mcg de LNG provocan menos incremento de insulina que aquellos con dosis de 30 mcg de EE y 150 mcg de LNG.¹¹ Con la reducción de las dosis de EE a 20 mcg y la introducción de progestinas más modernas como la DRSP o el GSD en la curva de sobrecarga se observa apenas una ligera elevación de la glucosa y el péptido C, marcador de la secreción de insulina, pero sin salir de los márgenes de normalidad.¹⁵ El incremento de la resistencia a la insulina se ha descrito también en las mujeres sanas usuarias de APS administrados por vía intramuscular o con implantes subdérmicos. Una revisión de ocho estudios sobre progestinas de este tipo señala que en siete de ellos se encontró que estos

anticonceptivos al menos duplican los niveles de insulina después de una sobrecarga de glucosa.²¹ En cambio, los AOPS provocan cambios menores en el metabolismo glucídico. Una revisión Cochrane de 2019 sugiere que no hay diferencias importantes en el metabolismo de los carbohidratos con los diferentes anticonceptivos hormonales en mujeres sin diabetes; sin embargo, hay pocos estudios que comparan los mismos tipos de anticonceptivos y todavía se conoce poco sobre las mujeres con riesgo de trastornos metabólicos debido al sobrepeso.²²

Otros factores de riesgo cardiovascular

En los últimos años se ha establecido que la inflamación tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica. La proteína C reactiva (PCR), marcador de la inflamación, se considera el más fuerte predictor de riesgo cardiovascular. Se ha observado que los ACO que contienen progestinas de segunda generación elevan la PCR, con un mayor aumento con los anticonceptivos con progestinas de tercera generación. Sin embargo, por no existir elevación de otros marcadores inflamatorios como la IL-6 o el TNF- α , se ha postulado que la elevación de la PCR se debería a un efecto directo del estrógeno en la síntesis de PCR en los hepatocitos.²³ Por otra parte, el estado inflamatorio vascular está determinado por las adipocitoquinas, citoquinas sintetizadas por los hepatocitos. Una de las más conocidas es la resistina, péptido que podría estar involucrado también en la patogenia de la resistencia a la insulina observada en la obesidad abdominal. Rechberger ha mostrado que los ACO con DSG no modifican los niveles de resistina y que los ACO que contienen GSD

la disminuyen, con lo que se descarta que la resistina pudiera estar relacionada con la resistencia a la insulina generada por el uso de estos ACO.²⁴ Otros marcadores de riesgo cardiovascular como la homocisteína y el óxido nítrico no son modificados por ACO con EE y GSD o LNG.²⁵ También se ha señalado que este tipo de ACO no modifica la función endotelial, evaluada por la medición de los niveles plasmáticos de endotelina-1 y óxido nítrico.²⁶

RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS

Riesgo de enfermedad venosa tromboembólica

El riesgo de enfermedad venosa tromboembólica, que incluye trombosis de venas profundas (TVP) y embolia pulmonar (EP), en las usuarias de anticonceptivos hormonales se remonta a la introducción de estos fármacos en los años 60 del siglo pasado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1995 publicó una investigación multinacional en 21 centros de Europa, África, Asia y América Latina diseñada para evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica en usuarias de ACO. En este estudio se encontró que el uso de anticonceptivos hormonales se asocia a un RR de 4.15 (IC 95% 3.09-5.57) en Europa y de 3.25 (IC 95% 2.59-4.08) en los países en desarrollo, con un riesgo mayor en las mujeres con sobrepeso u obesidad; este riesgo comienza a los cuatro meses de uso y desaparece tres meses después de suspender el fármaco; predomina la trombosis venosa periférica sobre la EP.²⁷ El riesgo de TEV en mujeres que discontinúan el ACO y lo reinician es igual al observado en las usuarias por primera vez.²⁸ La OMS también publicó otro

estudio multinacional que comparó los riesgos de tromboembolismo con el uso de ACO con LNG comparados con los ACO que contienen progestinas de tercera generación. En este estudio se observó que el LNG produce un RR de 3.5 (IC 95% 2.6-4.7), DSG 9.1 (IC 95% 4.9-17.0) y GSD 9.1 (IC 95%, 4.9-16.7). De manera global, comparados con los anticonceptivos con LNG, los anticonceptivos con progestinas de tercera generación muestran un RR de 2.6 (IC 95% 1.4-4.8) para enfermedad tromboembólica.²⁹ Otro estudio observó que la enfermedad tromboembólica afecta a 3.8 de cada 100.000 mujeres usuarias de ACO y que este riesgo aumenta significativamente con la edad, consumo de tabaco, obesidad y anticonceptivos con progestinas de tercera generación.³⁰ Un metanálisis que incluyó doce estudios comprobó este mayor riesgo trombótico en las usuarias de ACO más modernos y determinó que comparados con los ACO que contienen LNG, el RR de las mujeres que usan anticonceptivos con DSG o GSD es de 1.7 (IC 95% 1.3-2.1), lo que traducido a riesgo absoluto (RA) significa 11 casos adicionales por cada 100.000 usuarias.³¹ Otro metanálisis determinó también el mismo RR de 1.7 para las usuarias de ACO con progestinas de tercera generación y descartó que este mayor riesgo se deba a sesgos de selección.³² Poca información existe sobre el riesgo tromboembólico de la DRSP, progestina que se encuentra en los ACO más recientes y populares. Datos de farmacovigilancia poscomercialización sugieren un riesgo de 61/100.000 usuarias que no se aleja del riesgo de 60/100.000 del LNG y 73/100.000 de otros anticonceptivos.³³ En la actualidad se ha establecido que el uso de ACO determina una serie de alteraciones en las vías procoagulantes, anticoagulantes

y fibrinolíticas. Su uso está asociado con un aumento de los niveles de factores procoagulantes como el fibrinógeno, protrombina, factores de la coagulación VII, VIII y X, así como con una disminución moderada del factor procoagulante V que aumenta el riesgo de trombosis.³⁴⁻³⁶ La vía anticoagulante también se afecta con el uso de ACO al disminuir los niveles plasmáticos de inhibidores naturales de la hemostasia, como la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y aumentar el riesgo de trombosis.³⁷

La vía de administración de los anticonceptivos hormonales no influye en el efecto protrombótico. El mecanismo de la hipercoagulación por el uso de ACO parece estar relacionado con el efecto de los estrógenos y progestinas en el primer paso hepático, ya que la mayoría de los factores de coagulación y anticoagulantes son sintetizados en el hígado. Sin embargo, los anticonceptivos administrados por otras vías, como el parche transdérmico y el anillo vaginal, mantienen los mismos efectos protrombóticos. También se ha propuesto otro mecanismo mediante la producción de proteína S y TFPI por parte de las células endoteliales.³⁸ En algún momento se pensó que los parches transdérmicos anticonceptivos pudiesen tener menos riesgo trombótico al evitar el primer paso hepático; sin embargo, no se ha observado una disminución del riesgo en un estudio que comparó un parche anticonceptivo que contiene EE y norgestinato (NGM) con un producto oral con igual combinación.³⁹

Riesgo de accidente cerebrovascular

El uso de ACO figura entre las principales causas de trombosis cerebral en mujeres jóvenes. Esta aseveración ha sido confirma-

da en un metanálisis que evaluó cuarenta años de uso de anticonceptivos hormonales y revisó 73 publicaciones que estudiaron el riesgo de ACV isquémico en las usuarias. En 16 estudios que cumplieron con todos los requisitos para el análisis respectivo se encontró que el RR de ACV es de 2.75 (IC 95% 2.24-3.38) y disminuye a 1.93 (IC 95% 1.35-2.74) con los preparados que contienen dosis más bajas de estrógenos; el RA de ACV isquémico es de 4.1/100.000 mujeres normotensas que usan ACO con dosis bajas de estrógenos.⁴⁰ Influyen también en el riesgo de ACV las progestinas contenidas en los anticonceptivos; así, por ejemplo, un metaanálisis que revisó 14 estudios y que analizó el RR de ACV isquémico en usuarias de ACO con dosis de EE inferiores a 50 mcg, concluyó que el RR global de ACV isquémico con diferentes progestinas es de 2.12 (IC 95% 1.56-2.86), pero este RR es de 2.54 (IC 95% 1.96-3.28) para los ACO con progestinas de segunda generación y 2.03 (IC 95% 1.15-3.57) para ACO con progestinas de tercera generación.⁴¹ La influencia de las dosis de estrógenos y progestinas en el riesgo de ACV ha sido estudiada por Lidegaard en Dinamarca, quien señala que el RR de trombosis y crisis isquémicas transitorias es de 4.5 (IC 95% 2.6-7.7), 1.6 (IC 95% 1.3-2.0) y 1.7 (IC 95% 1.0-3.1) para las dosis de EE de 50, 30-40 y 20 mcg, respectivamente. El RR para los ACO con progestinas de segunda generación es de 2.2 (IC 95% 1.6-3.0), tercera generación 1.4 (IC 95% 1.0-1.9) y AOPS 1.0 (IC 95% 0.3-3.0). El autor concluye que el riesgo aumenta con las dosis altas de estrógenos y que las progestinas de segunda generación tienen mayor riesgo que las de tercera.⁴² Por otra parte, varios estudios observacionales han señalado que existe una asociación entre migraña y ACV. En efecto, un

metaanálisis de 14 publicaciones sugiere que el RR aumenta en las mujeres con migraña a 2.16 (IC 95% 1.89-2.48) y se eleva a 8.72 (IC 95% 5.05-15.05) si además toman ACO, por lo que es indispensable evaluar de manera rigurosa el método anticonceptivo a iniciar en estas mujeres.⁴³ Hay que señalar también que un metaanálisis de 11 estudios sugiere que los ACO producen un ligero aumento del riesgo de hemorragia subaracnoidea en las usuarias (RR 1.42; IC 95% 1.12-1.80).⁴⁴

Riesgo de infarto agudo del miocardio

El riesgo cardiovascular de los ACO afecta el territorio venoso y arterial. Un metaanálisis de 19 estudios caso-control y 4 estudios de cohortes encontró que las usuarias de anticonceptivos tienen un mayor riesgo de IAM de 2.48 (IC 95% 1.91-3.22);⁴⁵ sin embargo, este riesgo desaparece después de suspender el fármaco, efecto demostrado en un metaanálisis de 13 estudios que evidenció un RR de 1.01 (IC 95% 0.91-1.13) de las ex usuarias comparadas con las nunca usuarias de ACO.⁴⁶ También influye en el riesgo de IAM la progestina que contiene el anticonceptivo. Spitzer en siete estudios que reclutaron 6.464 mujeres encontró que el RR de IAM en las usuarias de ACO con progestinas de segunda generación es de 2.18 (IC 95% 1.62-2.94) y en usuarias de ACO con progestinas de tercera generación 1.13 (IC 95% 0.66-1.92), lo que apunta a una mayor seguridad coronaria de los ACO más modernos.⁴⁷ Un metaanálisis de Cochrane con datos de 24 estudios concluyó que los ACO en general no se asocian con un mayor riesgo de IAM o ACV. Un análisis más detallado de los datos sugiere que, aunque el riesgo no se ve afectado por el tipo o la generación de la progestina, pa-

rece que sí depende de la concentración de los estrógenos, pues habría un mayor riesgo con dosis más altas.⁴⁸

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTINAS SOLAS

Los antecedentes personales y familiares constituyen un factor de riesgo para la trombosis arterial y venosa. Los ACO están contraindicados en mujeres con antecedentes personales de TEV idiopático, trombosis arterial, IAM o ACV; lo mismo ocurre cuando hay antecedentes familiares, especialmente en pacientes jóvenes. En estas mujeres es frecuente la presencia hereditaria de alguna alteración en los mecanismos fisiológicos de coagulación y anticoagulación. Por lo tanto, las mujeres con antecedentes trombóticos que deseen utilizar ACO deben realizarse previamente exámenes que permitan descartar estas patologías. Todos los anticonceptivos hormonales combinados están contraindicados en mujeres con trombofilia biológica, factores de riesgo vascular combinados, antecedentes de eventos arteriales o venosos en familiares de primer grado menores de 50 años, así como en mujeres que sufren de migraña con aura.⁴⁹ Una alternativa para estas pacientes son los preparados que contienen progestinas solas, ya que no tienen efectos sobre la coagulación, metabolismo glucídico e hipertensión arterial, por lo que es plausible biológicamente la ausencia de efectos adversos de estos fármacos sobre el sistema cardiovascular.

Con el propósito de evaluar el riesgo por el uso de APS se realizó el *Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women*, estudio caso-control que analizó el riesgo cardiovascular total con estos preparados y encontró ausen-

cia de riesgo en las usuarias (OR 0.84; IC 95% 0.45-1.58) comparadas con las nunca usuarias; el OR para IAM fue de 0.94 (IC 95% 0.31-2.91), ACV 0.60 (IC 95% 0.24-0.72) y TEV 0.68 (IC 95% 0.28-1.66). Los autores concluyeron que los APS no incrementan el riesgo cardiovascular.⁵⁰ Adicionalmente el uso de progestinas solas orales o inyectables no se asocia con un mayor riesgo de TEV en un estudio caso-control.⁵¹ Finalmente, un estudio ha confirmado que el sistema intrauterino liberador de LNG no se asocia con mayor riesgo de TEV.⁵² Los APS deben considerarse para mujeres mayores de cuarenta años que tienen mayor riesgo de trombosis por antecedentes de TEV y para mujeres más jóvenes con trombofilia hereditaria o adquirida.⁵³ El uso seguro de APS en estas mujeres deberá ser validado y confirmado con nuevos estudios.

CONCLUSIONES

Los ACO tienen efectos negativos y positivos sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Estos efectos son más deletéreos con las dosis mayores de estrógenos y con las progestinas más antiguas. Sin embargo, la mayoría de los anticonceptivos actuales incrementa el riesgo de trombosis venosa y arterial, con lo que aumenta la incidencia de enfermedad tromboembólica, IAM y ACV. Este mayor riesgo se traduce en un número extremadamente bajo de mujeres con complicaciones cardiovasculares entre las usuarias de ACO. Para disminuir los riesgos, antes de prescribir anticonceptivos a una mujer, se deben evaluar sus factores de riesgo convencionales de enfermedad cardiovascular y procurar que abandone sus hábitos como el sedentarismo, la excesiva ingesta de comida y el cigarrillo. En general, los ACO son extremadamente

seguros desde el punto de vista cardiovascular en mujeres con bajo riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in contraceptive use worldwide 2015. (ST/ESA/SER: A/349), 2015.
2. Regidor PA. Clinical relevance in present day hormonal contraception *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 26:37-42.
3. Medina RA, Aranda E, Verdugo C, et al. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biol Res* 2003; 36:325-341.
4. Pollara T, Kelsberg G, Safranek S, Schragger S. Clinical inquiries. What is the risk of adverse outcomes in a woman who develops mild hypertension from OCs? *J Fam Pract* 2006; 55:986-988.
5. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: Is there an association? A literature reviews. *Contraception* 2004; 69:89-97.
6. Perol S, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension and contraception. *Lancet* 2019; 48:1269-1283.
7. United Nations Development Programme, United Nations Population Fund, World Health Organization, World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception* 2003; 68:159-176.
8. Endrikat J, Klipping C, Cronin M, et al. An open label comparative study of the effects

- of a dose-reduced oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 100 mcg levonorgestrel on hemostatic, lipids, and carbohydrate metabolism variables. *Contraception* 2002; 65:215-221.
9. Van Rooijen M, von Schoultz B, Silveira A, et al. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:44-48.
 10. Van Rooijen M, Silveira A, Thomassen S, et al. Rapid activation of haemostasis after hormonal emergency contraception. *Thromb Haemost* 2007; 97:15-20.
 11. Larsson-Cohn U, Fahraeus L, Wallentin L, Zador G. Effects of the estrogenicity of levonorgestrel/ethinylestradiol combinations on the lipoprotein status. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 105:37-40.
 12. Skouby SO, Endrikat J, Dusterberg B, et al. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 mcg ethinylestradiol combined with 100 mcg levonorgestrel. *Contraception* 2005; 71:111-117.
 13. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69:271-278.
 14. Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 20 mcg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71:409-416.
 15. Van der Mooren MJ, Klipping C, van Aken B, et al. Academisch Ziekenhuis, Leiden, The Netherlands. A comparative study of the effects of gestodene 60 mcg/ethinylestradiol 15 mcg and desogestrel 150 mcg/ethinylestradiol 20 mcg on hemostatic balance, blood lipid levels and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4(Suppl 2):27-35.
 16. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77:919-927.
 17. Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold G. A transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinylestradiol. Effects on the lipid profile. *J Reprod Med* 2003; 48:179-186.
 18. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: A systematic review of critical safety outcomes. *Contraception* 2016; 94(3):280-287.
 19. Godsland IF, Crook D, Simpson R, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323:1375-1381.
 20. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeorgiou E, et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85:420-427.
 21. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:216-225.
 22. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: Effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2019 (11). doi: 10.1002/14651858.CD006133.pub5.
23. Van Rooijen M, Hansson LO, Frostegard J, et al. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost* 2006; 4:77-82.
 24. Rechberger T, Tomaszewski J, Pieprzowska-Bialek A, et al. Serum resistin levels in women taking combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene. *Contraception* 2004; 69:477-480.
 25. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* 2002; 51:1216-1221.
 26. Merki-Feld GS, Rosselli M, Dubey RK, et al. Long-term effects of combined oral contraceptives on markers of endothelial function and lipids in healthy premenopausal women. *Contraception* 2002; 65:231-236.
 27. World Health Organization. Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346(8990):1575-1582.
 28. Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, et al. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 2000; 15(4):817-821.
 29. World Health Organization. Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346(8990):1582-1588.
 30. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:580-590.
 31. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: A metaanalysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64:125-133.
 32. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Metaanalysis. *BMJ* 2001; 323(7305):131-134.
 33. Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf* 2004; 27:1001-1018.
 34. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, et al. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestogens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2002; 87(2):199-205.
 35. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: A cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84(1):4-8.
 36. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: A randomized cross-over study of two low. *Thromb Haemost* 2000; 84(1):9-16.
 37. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T. Oral contraceptives and TRH risk of thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018; 24:217-225.
 38. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126(1):5-11.
 39. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk

- of non-fatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 mcg of ethinylestradiol. *Contraception* 2006; 73:223-228.
40. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A metaanalysis. *JAMA* 2000; 284:72-78.
 41. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863-3870.
 42. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:197-205.
 43. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330(7482):63-72.
 44. Johnston SC, Colford JM Jr, Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. *Neurology* 1998; 51:411-418.
 45. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: A metaanalysis. *Contraception* 2003; 68:11-17.
 46. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: A metaanalysis in the context of the Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:285-291.
 47. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: Aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002; 17:2307-2314.
 48. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8):CD011054.
 49. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46(12):823-833.
 50. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:67-73.
 51. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57(5):315-324.
 52. Van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(11):2297-2300.
 53. Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(10):1353-1360.

Anticoncepción hormonal y tromboembolismo

38

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Ricardo De La Roche Martínez, Julia Lucía Mena Castañeda, Milton Barrera Vásquez

INTRODUCCIÓN

La necesidad de controlar la fertilidad es tan antigua como la propia humanidad.¹ La píldora anticonceptiva ha sido comercializada desde hace seis décadas y representa un importante avance en la ginecología, pues provocó una auténtica revolución social, sexual y reproductiva. Sus nuevos desarrollos han contribuido a mejorar su eficacia anticonceptiva, lo que ha permitido reducir de forma dramática el riesgo de los embarazos no deseados.² Los anticonceptivos combinados orales (ACO) son de uso universal y se denominan así por contener un estrógeno junto con una progestina. El componente estrogénico en la gran mayoría de ACO es el etinilestradiol (EE) en dosis de 10 a 35 mcg, aunque está disponible también un ACO que contiene valerato de estradiol (VE₂) junto con dienogest; otros estrógenos, como el mestranol, son usados más raramente. Las combinaciones de uso más frecuente contienen las progestinas levonorgestrel (LNG), desogestrel (DSG), gestodeno (GSD), norgestimato (NGM), acetato de ciproterona (ACP), acetato de clormadinona (ACM), nomegestrol (NMG), dienogest (DNG) y drospirenona (DRSP).^{3,4}

Los primeros trabajos epidemiológicos sobre patología cardiovascular y anticoncepción oral mostraban con crudeza un aumento de la patología tromboembólica venosa, que se atribuyó al componente es-

trogénico de los preparados.² El aumento del riesgo atribuido a los antiguos anticonceptivos, en general, oscila entre 6 y 10 veces. Varios trabajos concluyen que los anticonceptivos con progestinas de tercera generación presentaban un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). Este riesgo ocurría de manera particular dentro del primer año de uso (sobre todo en los cuatro primeros meses) y desaparecía a los tres meses después de suspender su uso. El riesgo se asocia a un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m² y no se asocia con el cigarrillo, la edad ni la hipertensión. Ciertos estudios han establecido que la trombosis venosa es una enfermedad con una probabilidad de herencia del 60%; en tanto, otros estudios realizados en gemelos reportan más parámetros de hemostasia en el plasma que estarían relacionados con trombosis y herencia.⁵⁻⁸

EFFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS SOBRE LA COAGULACIÓN

En condiciones normales el sistema hemostático es mantenido en un delicado balance que es gobernado por proteínas procoagulantes y anticoagulantes en la sangre. La hiperactividad de la vía procoagulante o defectos en las proteínas anticoagulantes puede llevar a lo que se conoce como un estado protrombótico, el cual bajo ciertas condiciones puede resultar en una exce-

siva formación de trombina y un subsecuente tromboembolismo venoso (TEV).⁹ El uso de ACO puede tener efectos sobre la homeostasis, lípidos y marcadores inflamatorios, con incremento de los niveles de factores de la coagulación VII, IX, X, XII y XIII, y disminución de los niveles de los anticoagulantes naturales, proteína S y anti-trombina.^{4,10,11} Las usuarias de ACO tienen incrementada la resistencia a la proteína C activada, comparadas con las mujeres que no toman anticonceptivos; en tanto, las usuarias de anticonceptivos de tercera generación tienen más resistencia a la proteína C activada que las mujeres que utilizan ACO de segunda generación.¹¹ Los efectos sobre la coagulación son más marcados con progestinas de tercera generación que con las de primera y segunda generaciones.^{4,12}

FISIOPATOLOGÍA DEL TROMBOEMBOLISMO

El TEV se manifiesta como TVP, embolismo pulmonar (EP) o ambos; puede ocurrir de forma espontánea o asociado a una enfermedad o intervención. Su incidencia anual es de 2 a 3 por mil habitantes, con valores similares en diversas partes del mundo y en hombres y mujeres;¹³⁻¹⁸ sin embargo, su incidencia es mayor en mujeres embarazadas y en usuarias de anticonceptivos orales.^{19,20} En el siglo pasado, Virchow identificó los factores que aumentan la posibilidad de que la sangre pierda su estado natural líquido dentro de una vena, para convertirse en un trombo. Estos factores integran la tríada de Virchow: estasis, lesión endotelial y presencia de sustancias procoagulantes, que son los responsables de activar los mecanismos que forman un trombo.²¹ Una vez formado un trombo en el sistema venoso profundo de las extremidades, que generalmente se

localiza en las válvulas de las venas de la pantorrilla, puede sufrir fibrinólisis y desaparecer. Si no ocurre así, el trombo se puede extender de forma proximal y distal a lo largo de la extremidad, llegando a ocluir por completo el flujo venoso. En este momento, el trombo es friable, por lo que se puede romper con facilidad, cuyos fragmentos se desplazarán hacia la vena cava, luego al corazón derecho y desde allí a la arteria pulmonar, donde puede ocluir una arteriola del pulmón y ocasionar una tromboembolia pulmonar (TEP).¹²

ANTICONCEPCIÓN Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Antes de optar por el uso de anticonceptivos, se debe evaluar su perfil de riesgo-beneficio y seleccionar a las usuarias que no presenten factores de riesgo. La posible relación de los ACO de tercera generación con el riesgo cardiovascular ha generado debates y controversias. Como clase terapéutica, los ACO aumentan cinco veces el riesgo de trombosis venosa en comparación con el no uso (odds ratio [OR] 5.0, interva-

Tabla 1. Incidencia (x100.000/año) de patología vascular en usuarias de ACO según la progestina utilizada.²

Trastorno	Tipo de anticonceptivo		
	Ninguno	LNG, NE	GSD, DSG
Trombosis venosa	3	9.6	7.7-21.1
Ictus			
• Isquémico	1	2.5	2.5
• Hemorrágico	2	2	2
Infarto de miocardio	0.2	0.5	0.2

LNG = levonorgestrel, NE = noretisterona, GSD = gestodeno, DSG = desogestrel.

Tabla 2. Riesgo relativo (RR) e incidencia de tromboembolismo venoso.²

Población	RR	Incidencia/100.000/año
Mujeres jóvenes	1	4-5
Mujeres gestantes	12	48-60
Usuarías ACO alta dosis	6-10	24-50
Usuarías ACO baja dosis	3-4	12-20
Portadoras de mutación de factor V de Leiden	6-8	24-40
Portadoras de mutación de factor V de Leiden y ACO	30	120-150
Homocigota para factor V de Leiden	80	320-400

lo de confianza [IC] 95% 4.2-5.8). El riesgo difiere claramente según el tipo de progestina y la dosis de estrógeno. Así, en comparación con no usuarias de ACO, el riesgo de trombosis venosa con el uso de ACO con LNG aumenta 3.6 veces (OR 3.6, IC 95% 2.9-4.6), con GSD aumenta 5.6 veces (OR 5.6, IC 95% 3.7-8.4), con DSG 7.3 veces (OR 7.3, IC 95% 5.3-10.0), con ACP aumenta 6.8 veces (OR 6.8, IC 95% 4.7-10.0) y con DRSP aumenta 6.3 veces (OR 6.3, IC 95% 2.9-13.7).²² Los estudios muestran que las mujeres que utilizan un ACO con DRSP no tienen un mayor riesgo de tromboembolia, comparadas con las mujeres que usan ACO con otras progestinas.²³ El riesgo de trombosis venosa se asocia con dosis altas de estrógenos. Por otro lado, es interesante también anotar que el riesgo de trombosis venosa es mayor durante los primeros meses de uso de ACO.

Los ACO se han asociado con patologías cardiovasculares y, aunque existe controversia sobre la relación causa-efecto, el componente estrogénico sería el factor más importante, en una forma dosis dependiente. Estas enfermedades cardiovasculares asociadas al uso de ACO con estrógenos son la TVP, TEP, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) (tabla 1). La TVP, y el subsiguien-

te riesgo de TEP, es uno de los efectos secundarios más temidos por los clínicos que prescriben ACO. La incidencia de TEV en una mujer joven no usuaria de ACO es 4-5 por 100.000 por año. En una mujer gestante esta cifra aumenta a 48-60 por año, lo que supone un aumento de 12 veces.^{2,10} El riesgo de trombosis venosa parece ser más alto en el primer año de uso que en los años subsiguientes (tabla 2).^{10,11}

Los nuevos ACO deben ser sometidos a evaluaciones de seguridad y eficacia rigurosas e independientes, antes de entrar al mercado,²⁴ debido a su uso amplio en mujeres saludables y por los aspectos de seguridad planteados por los denominados “temores frente a las píldoras de tercera generación” que surgieron en Europa hace más de dos décadas, que aumentaron la preocupación de las pacientes y sus médicos frente a un eventual riesgo incrementado de complicaciones tromboembólicas, sobre todo TEV, asociado con el uso de ACO. Los estudios clínicos de fase I-III no tienen usualmente el suficiente poder para detectar eventos adversos raros tales como TEV y permitir comparaciones entre ACO. Por ejemplo, una evaluación extensa y amplia sobre el riesgo de TEV asociado con ACO con EE y DRSP ha sido asumida desde datos de revisión a partir de programas de desarro-

Tabla 3. OR para trombosis venosa asociada a trombofilia y uso de ACO.²

Condición	OR	IC 95%
ACO en mujeres sin trombofilia	3.10	2.17-4.42
Mujeres con trombofilia		
Factor V de Leiden	3.78	2.22-6.42
Protrombina 20210A	1.34	0.81-2.23
Factor V Leiden + protrombina 20210A	4.03	1.01-16.01
Deficiencia de proteína S	5.31	2.48-11.37
ACO en mujeres con trombofilia		
Factor V Leiden	15.62	8.66-28.15
Protrombina 20210A	6.09	0.81-45.64
Factor V Leiden + protrombina 20210A	7.85	1.65-37.45
Deficiencia de proteína S	4.88	1.39-17.10
Deficiencia de proteína C	6.33	1.68-23.87
Deficiencia de antitrombina	12.60	1.37-11.79

llo clínico, vigilancia poscomercialización y reportes espontáneos alrededor del mundo, así como a partir de información de otras fuentes. Los reportes espontáneos globales han revelado una tasa de TEV de 5.1/100.000 mujeres-año con el uso de EE/DRSP. En contraste, los resultados preliminares de 3 años de un estudio largo, controlado, prospectivo de vigilancia poscomercialización, sugiere una tasa de TEV de 61/100.000 mujeres-año para EE/DRSP, la cual es similar a las tasas de 60/100.000 y 73/100.000 mujeres-año para ACO que contienen LNG y otras progestinas, respectivamente. Cuando se toman en cuenta los sesgos potenciales y los factores de confusión que podrían influir sobre el riesgo de TEV con un nuevo ACO, la tasa de TEV con EE/DRSP no constituye un asunto de seguridad preocupante; pues, dicho riesgo de TEV con EE/DRSP u otros ACO es más bajo que aquel asociado con el embarazo y el parto (hasta 800/100.000 mujeres-año) o con otras situaciones de la vida diaria.²⁴ Los datos disponibles indican que un ACO con EE/DRSP no está tampoco asociado con incremento alguno del riesgo de otros eventos adversos serios como hipercalie-

mia, arritmia cardiaca o defectos al nacimiento. Sin embargo, hay que ser cautos con la prescripción de EE/DRSP a mujeres con situaciones que predisponen a la hipercaliemia. En resumen, los reportes de seguridad con EE/DRSP y otros ACO indican que estos fármacos no tienen impacto negativo sobre el riesgo de TEV, ni sobre otros eventos adversos, en mujeres que utilizan ACO para anticoncepción.²⁵ Sobre el riesgo de tromboembolia y anticoncepción de emergencia, un reciente análisis de cohorte retrospectivo no encontró ningún caso de tromboembolismo en más de 100.000 episodios de uso de anticoncepción poscoital con el esquema de Yuzpe.² Por otro lado, en cuanto al riesgo de trombosis venosa en mujeres que utilizan ACO y que tienen factores predisponentes, varios estudios han reportado el incremento de este riesgo en mujeres que usan ACO y que tienen déficit de antitrombina (OR 12.6), y si también existe deficiencia de proteína C o S el riesgo aumenta en 6.33 y 4.88, respectivamente.¹¹ Las mujeres portadoras de mutación del factor V de Leiden tienen un riesgo 34.7 veces más alto de trombosis venosa, comparadas

con aquellas que no lo son (tabla 3).^{11,12}

ANTICONCEPCIÓN Y TROMBOSIS ARTERIAL

Infarto agudo de miocardio

Varios metanálisis no han encontrado relación entre el uso de ACO e IAM. Por otro lado, el cigarrillo es sin lugar a duda uno de los mayores factores de riesgo para sufrir un IAM en pacientes usuarias de anticonceptivos. En la tabla 4 se muestra la influencia de factores distintos al cigarrillo en el aumento de la incidencia de IAM en usuarias de ACO, lo que permite destacar que las mujeres que no fuman y que no tienen otros factores de riesgo, como hipertensión, no están expuestas a ningún aumento del riesgo de IAM con el uso de ACO. El IAM es un evento extremadamente raro en mujeres sanas en edad reproductiva. El riesgo en las mujeres mayores que fuman supera el riesgo de un embarazo no deseado. Varios estudios epidemiológicos que incluyeron mujeres que usaron ACO con dosis altas (≥ 50 mcg) y bajas (≤ 35 mcg) de EE, han reportado un aumento en el riesgo de IAM, posiblemente relacionado con un mecanismo diferente al desarrollo de placas ateroscleróticas, y un aumento de la mortalidad cardiovascular en usuarias de ACO mayores de 35 años que fuman. El riesgo absoluto de un IAM en mujeres no fumadoras que utilizan ACO con 20-40 mcg de EE es muy bajo. Los ACO con progestinas de tercera generación, que contienen DSG, NGM o GSD, tienen efectos más favorables sobre el perfil lipídico que aquellos con progestinas de segunda generación, pero esto no se traduce en un menor riesgo de IAM, cuyo número de casos fue demasiado bajo para estimar el riesgo de otras opciones anticonceptivas, como el parche y el anillo vaginal.

Tabla 4. Incidencia de infarto de miocardio en mujeres en edad reproductiva.²

Incidencia de infarto de miocardio	n/100.000/año
Incidencia global	5
Mujeres < 35 años	
No fumadoras	4
No fumadoras y usuarias de ACO	4
Fumadoras	8
Fumadoras y usuarias de ACO	43
Mujeres > 35 años	
No fumadoras	10
No fumadoras y usuarias de ACO	40
Fumadoras	88
Fumadoras y usuarias de ACO	485

Tampoco se observó un exceso de riesgo con las preparaciones de progestina sola.²⁵

Accidente cerebrovascular

Un ACV es un episodio neurológico que tiene lugar después de la interrupción del flujo sanguíneo a causa de un trombo, émbolo, hemorragia o hipotensión. Aproximadamente un 30% de los ACV causa muerte inmediata y otro 30% requiere de cuidados a largo plazo. Por lo anotado, su prevención es muy importante, a través de la identificación temprana de sus factores de riesgo, como hipertensión, diabetes y tabaquismo. El riesgo de ictus es de 5-10/10.000 mujeres al año. Los ACO constituyen un factor de riesgo para ictus isquémico, de manera dependiente de la dosis de estrógeno y la edad de la mujer. No existen diferencias de riesgo entre usuarias de ACO con progestinas de segunda o tercera generación. El tabaquismo es el mayor factor de riesgo para ictus, con un OR de 2 y si se asocia a ACO el OR puede llegar a 6. En este sentido, el uso de ACO como factor que aumenta el riesgo de ACV isquémico ha sido una preocupación sobre todo con los primeros

preparados que contenían dosis altas de estrógeno. En contraste, los ACO que contienen menos de 50 mcg de EE se asocian con un menor riesgo de ACV. En mujeres jóvenes, sanas, no fumadoras y sin hipertensión, el riesgo atribuible de ictus isquémico es muy bajo, por tratarse de una población cuyo riesgo basal es también muy bajo. En efecto, en los estudios de referencia, el riesgo absoluto de ACV en mujeres jóvenes es muy bajo, pues registra 11.3 casos por 100.000 pacientes por año. El riesgo de ACV es similar con las diferentes progestinas.²⁵

VALORACIÓN PREVIA AL USO DE ANTICONCEPTIVOS

Es indispensable la realización de un examen clínico completo antes de iniciar el uso de ACO, que incluya una historia clínica minuciosa, de manera particular en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, enfermedades actuales, uso de otros medicamentos, evaluación de peso, talla y presión arterial, etc.¹² Si la sospecha es alta, se debería realizar un *screening* del factor V de Leiden, sobre todo a quienes tienen antecedentes de tromboembolia venosa o familiar. En razón de la rareza de la trombosis fatal, se ha concluido que la realización de un *screening* de marcadores trombofílicos a más de un millón de candidatas a usar ACO, podría prevenir apenas dos muertes asociadas al uso de ACO por dicha condición. Si una mujer tiene antecedentes de trombosis, se puede realizar *screening* general o preferentemente descartar mutaciones para el factor V de Leiden y para G20210A. A pesar de la controversia entre los datos epidemiológicos y los mecanismos fisiopatológicos de la tromboembolia, las eventuales usuarias deben ser alertadas sobre los riesgos

y los síntomas del tromboembolismo.² En las pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica y que se encuentran utilizando anticoagulantes, el uso de ACO estaría justificado para prevenir un embarazo, controlar el sangrado uterino anormal por el uso de los anticoagulantes, minimizar la interacción entre medicamentos y reducir al mínimo el riesgo de un evento tromboembólico nuevo o recurrente.²⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabero L. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid, España, 2003; 1453-1514.
2. Sánchez R, Martínez O. *Guía Práctica en Anticoncepción Oral Basada en la Evidencia*. Madrid, España, 2003.
3. Feldman E. Contraceptive care for the adolescent. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2006; 8:405-431.
4. Cheryl F. An overview of oral contraceptives. *Neurology* 2006; 66(Suppl 3):29-36.
5. Souto JC, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: The GAIT study: Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1452-1459.
6. Souto JC, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in spanish families. *Circulation* 2000; 101:1546-1551.
7. Ariens R, De Lange M, Snieder H, et al. Action markers of coagulation and fibrinolysis in twins: Heritability of the prethrombotic state. *Lancet* 2002; 359:667-671.
8. Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:375-382.
9. Kyrle P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350:2558-2563.

10. SOGC. Canadian Contraception Consensus. *Clinical Practice Guideline* 2004; 143:578-580.
11. Walker I. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33:467-479.
12. Lesnewski R, Prine L. Initiating hormonal contraception. *American Academy of Family Physicians* 2006; 74:105-112.
13. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3:1554-1560.
14. Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis. *Haemostasis and Thrombosis*. Hagerstown: Lippincott. William and Wilkins, 2001: 1153-1178.
15. Heit JA, et al. Familial segregation of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2:731-736.
16. Simon T, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4:71-76.
17. Farreras R. Angiología e hipertensión. *Medicina Interna, 13a edición*, 2000: 653-661.
18. Heit JA, et al. The incidence of venous thromboembolism among V Factor Leiden carriers: A community based cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3:305-311.
19. Heit JA, et al. Thrombomodulin gene polymorphism or haplotypes as potential risk factors for venous thromboembolism: A population-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3:710-717.
20. Selighson U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001, 344(16):2346-2351.
21. Bates S, Ginsberg J. Treatment of deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004; 351:268-277.
22. Heinemann LAJ, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Safety* 2004; 27(13):1001-1018.
23. Van Hylekama-Vlieg A, Helmerhorst FM, Van den Broucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:2921-2929.
24. Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5):898-903.
25. Kathryn AM, Pamela SD. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives. *UpToDate*, 2018.
26. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and metaanalysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17:7-29.

Anticoncepción no hormonal

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Marianela Robalino Jácome

39

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la anticoncepción como “una manera de pensar y de vivir adoptada voluntariamente por individuos y parejas que se basa en conocimientos, actitudes y decisiones, tomadas con sentido de responsabilidad, para promover la salud y el bienestar de la familia y, secundariamente, de la comunidad”. Al elegir un método anticonceptivo se busca que este sea eficaz, con mínimos efectos secundarios y, en lo posible, reversible. En la actualidad se dispone de una amplia variedad de métodos anticonceptivos, cuya elección depende de factores como la edad, estilo de vida, condición de salud, necesidad de protección contra infecciones de transmisión sexual (ITS) y el deseo de escoger el mejor momento para tener descendencia.¹⁻⁵ La anticoncepción se basa en el uso de técnicas que separan la actividad sexual de la concepción con el fin de controlar su fertilidad en un momento determinado y como una opción personal, con lo que se evita que la actividad sexual tenga como consecuencia la reproducción. Para el efecto es indispensable que el profesional de la salud informe adecuadamente a la usuaria y su pareja sobre la eficacia, aceptabilidad, inocuidad, coste y disponibilidad del método anticonceptivo seleccionado.^{6,7}

MÉTODOS NATURALES

Los métodos naturales son adecuados para parejas que prefieren regular su fertilidad

adaptando su vida sexual a las fases fértiles e infértiles del ciclo. El conocimiento sobre estas fases del ciclo natural permite a la pareja calcular las fechas de las relaciones sexuales, ya sea para evitar o conseguir un embarazo. No se trata de abstenerse de tener relaciones sexuales, sino de tenerlas con protección o evitar el coito vaginal cuando se desea prevenir un embarazo. Los métodos naturales tienen unas pocas bases científicas relacionadas con la observación de la fisiología de la mujer y del ciclo menstrual: el supuesto de una ovulación única y la vida media del óvulo de 24 horas y de los espermatozoides de cinco días en la vagina, con una capacidad de fecundar de tres días. Para el efecto, es necesario conocer los periodos de infertilidad relativa, de ovulación y de infertilidad absoluta (posovulatoria) a lo largo del ciclo menstrual.⁸

Método del calendario o abstinencia periódica de Ogino-Knaus

Se basa en el cálculo estadístico de cuándo puede producirse la ovulación más temprana y la más tardía (período fértil) que ha tenido una mujer en una serie de ciclos, para lo que es necesario hacer un registro previo de la duración de los ciclos durante un año, siempre que no haya más de diez días de diferencia entre el ciclo más corto y el más largo. El período fértil se calcula de la siguiente manera: a) el ciclo más corto menos 19 días = primer día fértil y b) el ciclo más largo menos 11 días = último día fértil. El método de Marshall es

una variación del método de Ogino-Knaus y se basa en el cálculo del período fértil según los siguientes parámetros: a) ciclo más corto menos 18 días = primer día fértil y b) ciclo más largo menos 10 días = último día fértil. Para una mujer con ciclos de 26-32 días, el período fértil va del octavo al vigésimosegundo días. Este método tiene como desventajas que es de difícil aplicación en mujeres con ciclos irregulares, pues puede ser difícil determinar con exactitud el momento de la ovulación. Se necesitan los datos de al menos doce ciclos consecutivos para un cálculo confiable.⁹

Temperatura basal

Luego de la ovulación, la temperatura del cuerpo aumenta por efecto de la progesterona, que indica que el óvulo ha salido del ovario y que esta hormona se está produciendo en el cuerpo lúteo que determina un aumento sostenido de la temperatura. Este incremento de la temperatura por efecto lúteo es de 0.2-0.5 grados centígrados. La temperatura por tomar es la basal, es decir la temperatura con un reposo mínimo de dos horas en cama antes de tomarla; se debe tomar la temperatura diariamente, desde el quinto día de la menstruación, siempre en el mismo sitio, más o menos a la misma hora, durante tres minutos como mínimo. Desde dos días antes del aumento de la temperatura hasta dos días después estaría comprendido el período fértil femenino. Las conclusiones sobre estos parámetros se extraen luego de seis tomas, como mínimo.¹⁰

Método de Billings

Se basa en la observación de la filancia del moco cervical que se produce en la ovulación. En efecto, el moco cervical cambia de consistencia durante el ciclo

menstrual y tiene un papel importante en la fertilización del óvulo, pues sus características durante los días que preceden la ovulación ayudan a que los espermatozoides suban hacia las trompas de Falopio donde usualmente ocurre la fertilización. Estos cambios del moco cervical se relacionan con las variaciones hormonales que tienen lugar durante el ciclo: los estrógenos incrementan la cantidad y la filancia del moco cervical, mientras que la progesterona disminuye su cantidad y lo vuelve espeso y turbio. La mujer debe tomar muestras de la secreción cervical con sus dedos y observar si al unir y separar los dedos se forman hilos de moco, en cuyo caso significa que el tapón mucoso que cierra el cuello uterino se ha vuelto más líquido y filamentosos y que está cerca la ovulación.

Este método ha sistematizado las características de la secreción cervical uterina en cuatro fases: 1) tras la menstruación, hay cuatro a cinco días sin secreción vaginal aparente (días secos), debido a que los índices de progesterona y de estrógenos están bajos, el moco es pegajoso y opaco; 2) durante los siguientes tres o cuatro días, aparece una secreción lechosa y espesa; 3) a continuación, durante dos o tres días, se produce un moco claro, transparente, fluido y lubricante, signo de máxima ovulación, por el aumento de los estrógenos; 4) finalmente, el moco cervical disminuye en cantidad y se hace espeso y opaco. El ciclo acaba con una nueva fase premenstrual, seca debido a una caída brusca de los estrógenos, determinando el período de infertilidad total. Hay que tomar en cuenta que el moco cervical puede sufrir variaciones también por razones diferentes al influjo hormonal, lo que otorga una escasa confiabili-

dad a este método, sobre todo porque el moco podría no dar señales relevantes de modificación antes de la ovulación.¹¹

Método sintotérmico

Consiste en la determinación de la ovulación a partir de los síntomas de ella y la temperatura basal, por lo que es una combinación de los métodos del moco cervical y la temperatura basal. Para el efecto se debe hacer un doble control: a) de la ausencia de moco cervical (sequedad) para determinar el final de la fase de fertilidad relativa (inicio de la fertilidad potencial) y b) de la temperatura basal más el moco para determinar el inicio de la fase infértil (tercer día de temperatura elevada, cuarto día pospico). Otras valoraciones incluyen la observación del cérvix (marca el inicio y el fin de la fertilidad) y existencia de tensión mamaria posovulatoria. Los principales síntomas de ovulación son cambios en el moco cervical (método de Billings); palpación de los cambios del cérvix uterino que se va ablandando cuatro o cinco días antes de la ovulación, su orificio se abre y el cuello del útero es menos accesible, en tanto, tras la ovulación, el cuello del útero se endurece, se cierra y desciende en uno o dos días. La palpación cervical puede ser de gran ayuda durante la lactancia o en la premenopausia, cuando los cambios en la temperatura y el moco son difíciles de interpretar; por otro lado, también es un método adecuado para las mujeres invidentes que desean controlarse personalmente, sin ayuda. Otros síntomas de la ovulación pueden ser el dolor en el hipogastrio, cambios emocionales o una pequeña pérdida hemática genital. Este método se considera como el más fiable entre los métodos de planificación fami-

liar natural, ya que la observación de varias manifestaciones o síntomas permite precisar con mayor exactitud cuándo tienen lugar las fases fértiles y no fértiles.¹¹

Coitus interruptus

Consiste en retirar el pene del interior de la vagina en el momento de la eyaculación y alejarlo de los genitales externos para evitar que a través del moco cervical haya una migración de los espermatozoides y se produzca un embarazo. Es muy utilizada por muchas parejas, sin embargo, no se lo considera un método anticonceptivo. Las estadísticas no son claras, pero algunos informes indican que es el método más utilizado por parejas que han intentado protegerse de alguna forma y que de todas maneras obtuvieron un embarazo; por lo que globalmente no parece ser un método muy seguro. No se recomienda y se debe alertar a las parejas que lo utilizan sobre la alta tasa de fracasos relacionados con escurrimientos de semen antes de la eyaculación. Este método dificulta la relación sexual normal y no previene las ITS.¹¹

MÉTODOS DE BARRERA

Estos métodos consisten en producir un obstáculo para el paso y depósito de los espermatozoides en el interior del tracto reproductivo de la mujer. El método más conocido y utilizado es el preservativo masculino, aunque existen otros como el preservativo femenino, el diafragma, el capuchón cervical y las esponjas cervicales.¹²⁻¹⁵

Preservativo masculino

El preservativo masculino es una funda fina y elástica diseñada para cubrir el pene y re-

tener el semen en su interior, con lo que se evita el encuentro de los espermatozoides con el óvulo y su fecundación. El preservativo también reduce el riesgo de contraer ITS, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mediante una acción de barrera frente al contacto directo con el semen, lesiones genitales, desprendimiento viral subclínico en el glande y pene y descargas peneanas, vaginales o anales. La efectividad de este método depende de su uso correcto, se estima un 2% de riesgo de embarazo durante el primer año de uso correcto y 18% de riesgo de embarazo durante el primer año de uso habitual. Los preservativos se fabrican con látex natural o poliuretano, útil en los casos de alergia al látex. El preservativo masculino generalmente posee un espacio en el extremo cerrado para el depósito del semen. Sus medidas varían de 16 a 22 cm de longitud y 3.5 a 6.4 cm de diámetro. La medida estándar de un preservativo es de 18 cm de largo, 5.2 cm de ancho y 0.06 a 0.07 mm de grosor. Están disponibles en color natural y pueden ser transparentes, opacos y fosforescentes; lisos o con texturas para lograr una sensación más intensa; aromas diversos; formas anatómicas especiales para aumentar la comodidad o la sensibilidad; más largos y anchos o ajustados; más gruesos para mejorar su resistencia o más delgados para aumentar la sensibilidad; con lubricante o sin lubricante, lubricados ligeramente o extra lubricados, con lubricante saborizado o con lubricante combinado con espermicida.¹⁵

Para un correcto uso del preservativo se debe tomar en cuenta que su colocación debe tener lugar cuando el pene está erecto y antes de la penetración, se lo debe mantener colocado durante todo el coito. La apertura del envase debe ser muy cuidadosa, evitando su rotura con las uñas

u objetos cortantes. Se lo coloca sobre la punta del pene con la parte enrollada hacia afuera, se debe apretar el extremo del preservativo entre los dedos pulgar e índice para expulsar el aire y dejar un espacio entre el extremo del preservativo y el extremo del pene en donde se recogerá el semen, acto seguido, se lo desenrolla a lo largo del pene, cubriéndolo completamente. Después de la eyaculación es importante retirarlo cuidadosamente antes de que termine la erección, sujetándolo por la base para evitar escurrimientos de semen dentro de la vagina. El preservativo debe ser desechado inmediatamente y no reutilizarlo.^{14,15}

Las principales ventajas del preservativo incluyen su capacidad de protección frente a las ITS; es fácil de conseguir, de bajo costo y no requiere control médico; muy útil para varones con eyaculación precoz, pues la erección dura más al retardar la eyaculación; sin efectos secundarios, con excepción de la alergia al látex. En contraste, sus desventajas comprenden la necesidad de interrumpir la relación sexual para su colocación, lo que puede restar espontaneidad al juego sexual; disminución de la sensibilidad superficial cutánea del pene; rotura accidental del látex por una inadecuada manipulación del preservativo; eventuales reacciones alérgicas al látex.

Preservativo femenino

Consiste en una funda transparente de poliuretano, delgado, prelubricado, con un anillo flexible en ambos extremos que determinan la forma de un pequeño túnel de 17 cm de largo y 7.8 cm de diámetro, cerrado en uno de los extremos. El anillo de la parte cerrada del preservativo sirve de guía para su colocación en el fondo de la vagina, mientras que el otro extremo

termina en un aro más grande que queda fuera de la vagina cubriendo los genitales externos de la mujer y la base del pene, con lo que se evita el contacto entre el pene y la vagina. Es decir, el preservativo femenino cubre el cuello uterino, recubre la vagina y protege el introito, proporcionando así una barrera física entre los genitales y las secreciones durante las relaciones sexuales, por lo que está diseñado para proteger contra el embarazo y las ITS. Al concluir la relación sexual, se debe dar media vuelta al anillo externo con el propósito de evitar que se derrame el semen. Este preservativo femenino no es reutilizable y no se debe usar junto con el preservativo masculino. El poliuretano es más fuerte que el látex, inodoro y no produce reacciones alérgicas. Un estudio sobre la efectividad del preservativo femenino incluyó a 221 parejas y reportó un porcentaje de embarazos de 5 y 21%, durante los doce primeros meses de uso perfecto y típico, respectivamente, por lo que se aprecia que su efectividad es menor que con el uso del preservativo masculino.¹⁶

Las ventajas del preservativo femenino incluyen la protección frente a las ITS; es de un solo uso, irrompible y económico; no necesita control médico; no produce efecto hormonal alguno; no reduce la sensibilidad, pues el poliuretano transmite el calor corporal más que el látex; se puede usar cuando hay alergia al látex. Sus desventajas, en tanto, consisten en que no es reutilizable; es poco estético por su gran tamaño; puede reducir la espontaneidad de la relación sexual; requiere de cierto nivel de entrenamiento para su colocación; no se aconseja su uso al inicio de la relación sexual.

Diafragma

El diafragma consiste en un aro metálico flexible con una membrana de látex, que se inserta en la vagina e impide el paso de los espermatozoides hacia el útero. Puede ser adquirido con una receta dada por un ginecólogo, ya que las medidas de la vagina de cada mujer varían y requieren un diafragma de diferente tamaño. El diafragma está hecho de silicona o de látex y está diseñado para ser utilizado con espuma, gel o crema de espermicida. El diafragma junto con espermicida puede tener un riesgo anual de embarazo de 6% con uso perfecto y 12% con uso típico. El diafragma es más eficaz que la esponja. No protege frente a las ITS. Para colocarlo se debe presionar los bordes del anillo hasta que adopte una forma de ocho y se lo debe empujar hasta el fondo de la vagina. Es importante tener la precaución de haberlo insertado alrededor de tres horas antes de la relación sexual y de retirarlo después de 8 horas de terminado el coito para que el espermicida tenga efecto. No se lo debe dejar en el interior de la vagina por más de 24 horas. Para retirarlo es necesario tirar suavemente de su borde delantero. Una vez retirado, se lo lava con jabón neutro. Su vida útil es de un año.¹⁷⁻¹⁹

Entre sus ventajas se puede mencionar que protege frente a ciertos procesos infecciosos e ITS; no se nota durante la relación sexual; se puede utilizar cuando hay intolerancia a otros métodos; no produce efectos secundarios, es inocuo; no interrumpe el coito; no requiere de control ni seguimiento médico. Entre sus desventajas se incluye que es efectivo solo en combinación con espermicidas; algunas características corporales contraindican su uso y disminuyen su efec-

tividad; puede producir infecciones si se mantiene colocado durante más de 24 horas; no protege contra el VIH; es aconsejable renovarlo cada año de uso, si la mujer sufre una alteración de peso o si ha tenido hijos, pues el tamaño podría variar; su colocación puede ser dificultosa, por lo que se necesita entrenamiento con un profesional sanitario; puede producir alergias al caucho o al espermicida; se requiere consejería médica la primera vez, ya que su tamaño debe ajustarse adecuadamente al cuerpo de la usuaria; no se pueden realizar lavados vaginales con el diafragma puesto y nunca antes de las 6-8 horas luego del coito; no se puede usar hasta tres semanas luego del parto. El diafragma está contraindicado en casos de anomalías morfológicas genitales como prolapso y cistocele, vaginitis, pared pélvica atónica o dolorosa, infección recurrente de vías urinarias, alergia o hipersensibilidad a sus componentes, rechazo de la usuaria a la manipulación de sus genitales.

Capuchón cervical

El capuchón cervical es un dispositivo de látex, en forma de tasa, que se introduce dentro de la vagina y cubre el cuello uterino. La succión o efecto de vacío sobre el cuello lo mantiene en su sitio, con lo que proporciona una barrera para impedir la entrada de los espermatozoides en el útero y prevenir la fertilización. Para utilizarlo, una vez que el médico haya seleccionado el tamaño adecuado para la usuaria, se cubre con espermicida y se inserta en la vagina media hora antes de la relación sexual. Luego del coito no debe ser extraído hasta después de 8 horas para que la acción del espermicida no se interrumpa. Su uso continuo por más de 48 horas puede dar lugar

a infecciones. Tras su empleo debe ser limpiado con agua y jabón neutro. Se aconseja desecharlo luego de un año de utilización. Su efectividad es de 80-91% junto con espermicida y 60-74% en mujeres con hijos. Esta variabilidad en pacientes nulíparas o multíparas se debe a que el embarazo y el parto cambian el tamaño del cérvix y el capuchón cervical podría no adaptarse de manera adecuada sobre el largo del cérvix. Como la eficacia del capuchón cervical es menor que otros métodos anticonceptivos, se debe alentar a las usuarias a que consideren alternativas más eficaces, en particular a las mujeres multíparas.¹⁸

Sus ventajas incluyen protección frente a algunas ITS, incluidas las infecciones por clamidia; no produce efectos hormonales; se puede dejar de emplear en cualquier momento; no interrumpe el coito. En tanto, sus desventajas consisten en que es efectivo solo en combinación con espermicidas; algunas características corporales contraindican su uso y disminuyen su efectividad; las mujeres con hijos presentan índices más altos de embarazo accidental; crea una barrera física para el esperma, pero no constituye una defensa eficaz frente a todos los agentes que pueden atacar el cuello del útero; es aconsejable cambiarlo cada año de uso, sobre todo si la usuaria ha experimentado una modificación importante en su peso o si ha tenido hijos; su colocación resulta difícil para muchas usuarias, por lo que requiere de entrenamiento; es posible la sensibilidad al espermicida que acompaña a este método; la primera vez, el médico debe adaptarlo al cuerpo de la usuaria; no se puede retirar inmediatamente, pues se debe esperar hasta por ocho horas para que el espermicida tenga efecto.

Esponja vaginal

Establece una barrera física entre el semen y el cuello del útero y química por la liberación de espermicida. Es sintética, blanda y está impregnada de espermicida. Con las manos limpias, se humedece con agua y se coloca en la vagina, deslizándola por la pared posterior hasta que la cara cóncava (la que no tiene el asa) contacte con el cérvix. Su introducción debe tener lugar antes de la relación sexual y, luego de ella, debe permanecer dentro de la vagina entre 2 y 3 horas, pero no más de 24 horas por riesgo de infecciones. Su efectividad en mujeres nulíparas es 80-91% y en mujeres que tienen hijos 60-80%; en combinación con el preservativo su efectividad asciende a 98%. En un ensayo que comparó el uso de la esponja vaginal frente al diafragma, la esponja fue menos efectiva y tuvo una mayor tasa de discontinuación, por tal motivo se debe direccionar a las usuarias al uso de otros métodos anticonceptivos. Sus ventajas consisten en protección por 24 horas, talla única, no interrumpe el coito, no requiere prescripción médica y no produce cambios hormonales. Sus desventajas, por otro lado, incluyen posible alergia e irritación por el espermicida, no protege frente a las ITS, su colocación es complicada y no es reutilizable.¹⁹

MÉTODOS QUÍMICOS

Espermicidas vaginales

Son sustancias químicas que actúan en la vagina mediante un doble mecanismo: como barrera física para el paso de los espermatozoides y como destructores de estos. Se utilizan solos o combinados con preservativos o diafragmas, para incrementar su efectividad. Se presentan en crema, gel, óvulos vaginales, tableta espumosa,

película anticonceptiva vaginal y espuma en aerosol. Los más habituales son las cremas y los óvulos vaginales que deben ser utilizados unos 15-30 minutos antes del coito, para que se puedan esparcir de forma uniforme en la pared vaginal. La mayoría contiene nonoxynol-9 como espermicida y no se han evidenciado diferencias en la efectividad de sus variadas preparaciones. Los espermicidas tienen una efectividad anticonceptiva de 71-82%, cuyo riesgo de embarazo es más alto que otros métodos anticonceptivos modernos, por lo que se debe alentar a las usuarias al uso de otros métodos anticonceptivos.²⁰⁻²⁴

Las ventajas de los espermicidas vaginales incluyen que son fáciles de usar y adquirir, de bajo costo, no requieren receta médica, disponen de un efecto antimicrobiano, no provocan trastornos hormonales, no se absorben por la vagina ni pasan a la sangre, pueden ser utilizados durante toda la etapa reproductiva de la mujer, no interfieren con la fertilidad futura, pueden usarse en el posparto y posaborto, no alteran la flora vaginal, son reversibles y no requieren seguimiento médico. De otro lado, sus desventajas consisten en que no pueden realizarse lavados vaginales antes de las 6 horas de uso, no se pueden utilizar durante tratamientos vaginales, pueden producir irritación local, por sí solos no ofrecen protección anticonceptiva suficiente, no se puede utilizar en mujeres con cáncer cervical sin tratamiento o con riesgo de contraer VIH y no deben ser administrados a usuarias con alergia o hipersensibilidad a los espermicidas.

MÉTODOS MECÁNICOS

Dispositivo intrauterino

El dispositivo intrauterino (DIU) es el

método anticonceptivo reversible de acción prolongada más utilizado por su alta eficacia, seguridad y costo-beneficio. El DIU provee una opción no quirúrgica para prevenir el embarazo, aunque es tan eficaz como la esterilización quirúrgica. Consiste en un pequeño dispositivo de plástico, de 3-4 cm de largo, que se presenta en diversas formas y se coloca dentro del útero a través del cérvix, siempre por un profesional de la salud entrenado. El DIU puede permanecer en el útero de forma continua durante mucho tiempo, entre 5 y 10 años, lo que depende del tipo de DIU. Se trata de un método anticonceptivo muy eficaz, con apenas 1-3% de fallos, y reversible. Existen dos tipos de dispositivos: a) inertes, que consisten en polímeros de plástico más sales de bario, su tiempo de uso es largo y pueden presentar muchos efectos secundarios que han reducido su utilización; b) medicados, que incluyen los que poseen metales como el cobre o la plata, denominados bioactivos, y los que liberan una hormona, como el levonorgestrel (LNG). De manera general, los liberadores de iones se clasifican en dispositivos con baja carga de cobre (< 300 mg), con alta carga de cobre (> 300 mg), con cobre y plata y con cobre y oro. La inserción de un DIU se debe realizar apenas ha concluido la menstruación, momento en que el cuello se encuentra más blando y el orificio cervical más abierto.²⁵⁻³²

Se han postulado múltiples mecanismos de acción anticonceptiva para los DIU, como efecto de cuerpo extraño y cambios locales. El efecto de cuerpo extraño produce una reacción inflamatoria estéril, tóxica para los espermatozoides y los óvulos, que afecta la implantación. La producción de péptidos citotóxicos y la

activación de enzimas conducen a la inhibición de la motilidad de los espermatozoides, reducción de su capacidad de fertilización y de su supervivencia, e induce fagocitosis de los espermatozoides. Estos efectos citotóxicos son respaldados por estudios que muestran que las trompas de Falopio de usuarias de DIU no contienen espermatozoides ni óvulos fertilizados, y tampoco se han encontrado embriones ni gonadotropina coriónica humana detectable, lo que indica que no se producen embarazos transitorios o químicos.^{26,28,31}

Las ventajas de los DIU incluyen sus altos niveles de seguridad y efectividad (> 99%), reversibilidad, no se necesita de la atención ni de la adherencia regular por parte de la usuaria, no alteran el ritmo ni la espontaneidad de las relaciones sexuales, son cómodos, de acción prolongada, rápidamente reversibles y con costos reducidos por el uso a largo plazo. En contraposición, las desventajas contemplan el riesgo de perforación uterina (rara) y migración, expulsión, pérdida del hilo guía, metrorragias, dismenorrea, enfermedad inflamatoria pélvica, dolor pélvico, embarazo ectópico y embarazo en 0.5-3%. Sus contraindicaciones son absolutas, como embarazo, malformaciones uterinas, antecedentes de procesos oncológicos, displasias leves, dismenorrea severa, historia de enfermedad pélvica inflamatoria, alergia al cobre, enfermedad de Wilson; y relativas, como promiscuidad, nuliparidad, antecedentes de amenorrea o hipermenorrea, coagulopatías, anemias graves, valvulopatías, embarazo ectópico y epilepsia.

Ligadura de trompas uterinas

La ligadura de trompas uterinas o salpingectomía bilateral es un método

quirúrgico de anticoncepción muy utilizado a nivel mundial y que consiste en la sección y ligadura de las trompas de Falopio. Se la puede realizar por minilaparotomía, que es el método más común y requiere de una incisión abdominal de 5 cm, a través de la que se tiene acceso a las trompas de Falopio; o, por laparoscopia, con una incisión más pequeña, de apenas 1 cm, usualmente a las seis semanas posparto, cuando el útero ha involucionado por completo, que sería el mejor momento para su realización. La candidata ideal para esterilización tubárica debe ser mayor de 30 años, casada y con paridad satisfecha. La recanalización tubárica es posible, pero es costosa y lleva a una baja tasa de fertilidad.

La ligadura tubárica laparoscópica es una cirugía ambulatoria que generalmente requiere de dos días de recuperación. Se recomiendan dos puertos para este procedimiento, uno umbilical y otro suprapúbico. Una vez que se realiza el neumoperitoneo, el cirujano eleva el útero con el manipulador uterino e identifica cada trompa en su origen en el fondo uterino. En cada trompa es imprescindible la visualización de la fimbria con el fin de evitar la ligadura del ligamento redondo en lugar de la trompa de Falopio. Los medios de oclusión para la ligadura de trompas incluyen anillos elásticos, clip de Hulka, corriente bipolar, corriente monopolar o resección con ligadura. La tasa de falla en la ligadura tubárica es 0.55 por 100 mujeres en 1 año, 1.31 por 100 en 5 años y 1.85 por 100 mujeres en 10 años. La ligadura usando corriente bipolar en mujeres jóvenes tuvo la más alta tasa de falla; la ligadura tubárica con corriente monopolar y posparto por minilaparoto-

mía tuvo la más alta tasa de éxito en prevenir el embarazo. La electrocirugía se asoció con la formación de hidrosálpinx y adherencias. Las complicaciones de la ligadura tubárica se presentan entre 0.1 a 4.6%, la más común es la hemorragia de la trompa de Falopio o mesosálpinx. Las complicaciones mayores que son raras (0.6%), incluyen perforación intestinal, lesión vascular y perforación genitourinaria. La técnica de esterilización tubárica, tanto monopolar como bipolar, puede ser de tres formas diferentes: electrocoagulación, electrocoagulación y sección y electrocoagulación, sección y remoción. Se puede practicar la electrocoagulación y sección a ambos lados de la pinza, mediante una tijera especial, y remoción de una parte de la trompa. Esta última es la técnica más recomendable y la que estadísticamente ha dado los mejores resultados, aunque es la más laboriosa.³⁰

La salpingectomía parcial es el método de oclusión de uso más común, las trompas de Falopio se cortan y se atan con material de sutura. La técnica de Pomeroy, descrita póstumamente por colegas de Ralph Pomeroy en 1930, es una versión de la salpingectomía que se emplea mucho, consiste en atar la base de un asa pequeña de la trompa y en extirpar el segmento superior del asa. La salpingectomía parcial se considera segura, eficaz y fácil de aprender. No se requiere equipo especial para realizarla; se puede efectuar solo con tijeras y suturas; generalmente no se usa con laparoscopia. Se han descrito otras técnicas. La técnica de Irving, con resección de la parte media de la trompa y retorno del muñón proximal en sentido retrógrado para introducirlo en una incisión uterina, formándose un asa ciega. La técnica de Uchida, en la que se inyecta

solución con adrenalina bajo el mesosálpinx de la porción media de la trompa, se lo abre por el borde antimesentérico y se reseca el segmento tubárico, con lo que el muñón proximal se retrae bajo la serosa, que se cierra con puntos.³⁰

No se ha demostrado diferencia en riesgo de fracaso entre técnicas abiertas en comparación con laparoscopia, excepto para técnicas de Irving y Uchida, con menor riesgo de fracaso. El riesgo más alto se encontró con el clip de Hulka (36.5/1000) y cauterización bipolar (24.8/1000). Las tasas más bajas se encontraron con ligadura posparto y cauterización unipolar (7.5/1000 cada una). El anillo tuvo riesgo intermedio (17.7/1000), las mujeres esterilizadas a menor edad (< 30 años) también tuvieron tasas de fracaso más altas. Puede haber fracasos diferentes al error quirúrgico por formación de fístulas útero-peritoneales o reanastomosis espontáneas. El riesgo de fístula es menor con el uso de anillos o grapas y son más frecuentes en pacientes objeto de cauterización de los 2 cm proximales de la trompa. En cuanto al grado de reversibilidad, la ligadura de las trompas se considera un método de esterilización permanente, por ello las mujeres que se someten a esta técnica deben estar muy seguras de no querer tener más hijos. Las mujeres jóvenes suelen arrepentirse de este tipo de esterilización, por ello deben ser bien aconsejadas y tener la decisión suficientemente evaluada. La cirugía para restablecer la permeabilidad de las trompas requiere de un procedimiento quirúrgico llamado microcirugía de trompas o plastia tubárica, más sofisticado y complicado, cuyo éxito suele ser del 70%. Tiene mejores resultados después de oclusión mecánica que después de electrocoagu-

lación, porque este procedimiento último destruye una parte mayor de la trompa. Con técnicas microquirúrgicas modernas el éxito es cercano al 75% de los casos. Corson en 1985 señaló que después de una recanalización aumenta el riesgo de embarazo ectópico. El estudio CREST señaló una tasa de 32% de embarazos ectópicos después de ligadura tubárica, siendo mayor para cauterización bipolar por formación de fístulas. Se ha descrito el síndrome posligadura tubárica que consiste en un conjunto de síntomas en pacientes a las que se ha realizado ligadura tubárica, como dismenorrea, sangrado disfuncional, dispareunia y síndrome de tensión premenstrual intenso. Se postula la hipótesis de que los trastornos hemorrágicos menstruales son producto de alteración del flujo sanguíneo ovárico, con cambios consecutivos en la producción hormonal. Estudios recientes a gran escala no apoyan la existencia de este síndrome.³⁰

Essure

Es un método de anticoncepción permanente sin hormonas ni incisiones. Se colocan pequeños y flexibles microinsertos en las trompas de Falopio que permitirán al cuerpo crear una barrera natural que evitará que el esperma llegue hasta el óvulo. Después de tres meses se realiza una prueba para confirmar que los microinsertos están colocados adecuadamente; mientras se forma esta barrera natural, se deberán utilizar otros métodos anticonceptivos. Essure tiene una efectividad del 99.8%, según los resultados de cuatro años de seguimiento. Su seguridad ha sido puesta bajo análisis, por lo que ha sido retirado del mercado.³³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marston C, Clelan J. *The effects of contraception on obstetric outcomes*. Department of Reproductive Health and Research. World Health Organization: Geneva, 2004.
2. Barrett G, Wellings K. What is a “planned” pregnancy? Empirical data from a British study. *Social Science and Medicine* 2002; 55:545-557.
3. Eggleston E. Unintended pregnancy and women’s use of prenatal care in Ecuador. *Social Science and Medicine* 2000; 51(7):1011-1018.
4. Bongaarts J, Westoff CF. The potential role of contraception in reducing abortion. *Studies in Family Planning* 2000; 31(3):193-202.
5. Meléndez E, et al. Uso de métodos anticonceptivos en un centro de planificación familiar. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50(12):675-681.
6. Torrents M, Menéndez M, Tamargo A, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine devices clinical experience and acceptability. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11:125-126.
7. Barrabeig I, Falguera G. Métodos anticonceptivos. En: Torrens RM, Martínez C. *Enfermería de la Mujer*. Madrid: DAE (Grupo Paradigma), 2001: 328-356.
8. Métodos anticonceptivos de venta libre. Medline plus. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/004003.htm>.
9. Anticoncepción siglo XXI. ¿Sabes cómo hablar de sexo con tus hijos? Madrid: Schering-Plough, 2009.
10. Arribas-Mir L, et al. Actualización y perspectivas de futuro de los métodos anticonceptivos. Hemeroteca de atención primaria. Art 139.135.
11. Arribas L. Panorama anticonceptivo 2002. *Aten Primaria* 2002; 29:359-365.
12. López del Burgo C, Marina C, Herranz A, et al. Conocimiento de los mecanismos de acción de los métodos de planificación familiar. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49(8):424-433.
13. Upadhyay UD. *Elección informada en la planificación familiar: cómo ayudar a la gente a decidir*. Population Reports, Serie J,n.o 50. Baltimore: Johns Hopkins School of Public Health, Population Information Program, 2001.
14. Drazen JM, Green MF, Wood AJJ. The FDA, politics and Plan B. *N Engl J Med* 2004; 350:2414-2418.
15. Organización Mundial de la Salud. *Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Genève: OMS, 2004. Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/mec.pdf.
16. Farr G, Gabelnick H, Sturgen K, Dorflinger L. Contraceptive efficacy and acceptability of the female condom. *Am J Public Health* 1994; 84:1960-1964.
17. Trussell J. Contraceptive Efficacy. In: *Contraceptive Technology, 20th ed*. Ardent Media: New York, 2011.
18. Schwartz JL, Weiner DH, Lai JJ, et al. Contraceptive efficacy, safety, fit, and acceptability of a single-size diaphragm developed with end-user input. *Obstet Gynecol* 2015; 125:895-899.
19. Bounds W, Guillebaud J, Dominik R, Dalberth BT. The diaphragm with and without spermicide. A randomized, comparative efficacy trial. *J Reprod Med* 1995; 40:764-770.
20. Grimes DA, Lopez LM, Raymond EG, et al. Spermicide used alone for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;

- CD005218.
21. Einarson TR, Koren G, Mattice D, Schechter-Tsafiri O. Maternal spermicide use and adverse reproductive outcome: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:655-662.
 22. Centers for Disease Control and Prevention: Effectiveness of family planning methods, 2018.
 23. Grimes DA, Lopez L, Raymond EG, et al. Uso de espermicida solamente para anticoncepción. *The Cochrane Library* 2008, No. 2.
 24. Vandebosch A, Goetghebeur E, Ramjee G, et al. Acceptability of COL-1492, a vaginal gel, among sex workers in one Asian and three African cities. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80:241-243.
 25. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356:1013-1019.
 26. Shelton JD. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet* 2001; 357:443-451.
 27. El-Habashi M, El-Sahwi S, Gawish S, Osman M. Effect of Lippes loop on sperm recovery from human fallopian tubes. *Contraception* 1980; 22:549-557.
 28. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1699-1708.
 29. Nelson AL. The intrauterine contraceptive device. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:723-740.
 30. http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/PDF/Contraceptive_methods_508.pdf (Accessed on February 18, 2016).
 31. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49:768-774.
 32. Seleem S, Hills FA, Salem HT, et al. Mechanism of action of the intrauterine contraceptive device: Evidence for a specific biochemical deficiency in the endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11:1220-1227.
 33. FDA News Release. La FDA restringe la venta y distribución del Essure para proteger a las mujeres y exigir que las pacientes reciban información sobre los riesgos. <https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-restringe-la-venta-y-distribucion-del-essure-para-proteger-las-mujeres-y-exigir-que-las>.

Anticoncepción hormonal masculina

Rubén Bucheli Terán, Luis F. Danckers Peralta, Enrique Noboa Flores

40

INTRODUCCIÓN

Una de las preguntas que suele formularse es que en este mundo de la anticoncepción la referencia usualmente se da en la mujer. Históricamente, las mujeres han tenido esta responsabilidad. Muchos argumentos pueden explicar ello, por lo que cuando se revisa el tema que marca el título, se encuentra con bibliografía que puede ser escasa, comparada con la obtenida para anticoncepción hormonal femenina. Fácilmente se podría señalar que no se trabaja en ello; craso error al respecto, pues existen numerosas publicaciones que hacen hincapié sobre este tema. También se debe anotar que influye una cultura que señala que los métodos anticonceptivos para los varones que clásicamente se mencionan son el preservativo, la vasectomía y el *coitus interruptus*; y que, con la sola excepción del condón, los métodos masculinos no son reversibles. Por ello, muchas veces se pregunta ¿qué hay de nuevo para los hombres? La eventual respuesta sería que hoy en día hay una serie de preparados que están en fase de estudio, en función de una pronta comercialización. Actualmente se observa en evaluaciones llevadas a cabo en adolescentes mayores y adultos jóvenes por la Universidad de Maryland, Baltimore, que se habla de la necesidad de los jóvenes varones en el deseo de aumentar sus conocimientos y verse envueltos en la salud reproductiva. Otro punto que se indica es la aprehensión de los hombres por métodos hormonales seguros y la necesidad de uni-

formizar la educación en este tema.¹ Esto da una idea sobre la necesidad de satisfacer estas inquietudes que van a repercutir en la salud pública.

FISIOLOGÍA DE LA ESPERMATOGÉNESIS

Es necesario recordar algunas pautas referentes a la fisiología de la espermatogénesis, en función de comprender más fácilmente la manera de actuar de ciertos compuestos para anticoncepción hormonal masculina. Dentro de los túbulos seminíferos, junto a la lámina basal, se encuentran las espermatogonias que van a madurar en espermatocitos primarios. Esto se inicia en la adolescencia. Los espermatocitos primarios, por división meiótica, experimentan una reducción de cromosomas; se dividen en espermatocitos secundarios y luego en espermátides, las cuales sólo tienen un número haploide de 23 cromosomas. Finalmente, las espermátides van madurando y se convierten en espermatozoides que integran el espermatozoide. Hay que insistir en que las espermatogonias al dividirse y madurar aún permanecen unidas a sus descendientes por medio de unos puentes citoplasmáticos. Se calcula que de una espermatogonia se forman 512 espermátides. Las espermátides van a madurar en espermatozoides en los repliegues del citoplasma de las células de Sertoli. Cuando los espermatozoides son maduros, estos son liberados de las células de Sertoli hacia la luz de los túbulos seminíferos.²

Entre los túbulos seminíferos se encuentran las células intersticiales de Leydig que secretan testosterona al torrente circulatorio y dentro de los túbulos seminíferos se hallan las células de Sertoli que secretan proteína fijadora de andrógeno (ABP), inhibina y sustancia inhibidora mülleriana (MIS). Estas células no producen andrógenos, pero sí aromataza que permite convertir los andrógenos en estrógenos. La maduración de espermatogonias a espermátides parece ser independiente de los andrógenos; pero, la maduración de espermátides a espermatozoides dentro de la célula de Sertoli sí requiere de andrógenos, y es por ello que hay una gran cantidad de estos en los testículos, fundamentalmente por la participación de la ABP. La hormona foliculoestimulante (FSH) actúa en las células de Sertoli en las últimas etapas de maduración de las espermátides y promueve la producción de ABP.² Se debe mencionar que los espermatozoides no son completamente móviles, capacidad que la van adquiriendo en su paso a través del epidídimo; por ello, los espermatozoides ubicados en la cabeza del epidídimo tienen una nula capacidad de fertilizar óvulos (0%), en tanto que los espermatozoides de la mitad del epidídimo disponen de esta capacidad en un 50% y los de la cola adoptan un 100% de capacidad de fertilizar óvulos.

ACCIONES DE LAS HORMONAS

Es importante analizar la forma en que actúan las diferentes hormonas, con el propósito posterior de entender los mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal masculina. Así, la FSH actúa sobre las células de Sertoli y junto con los andrógenos tiene la función de formar espermatozoides en los testículos; estimula la ABP en las cé-

lulas de Sertoli para que atraigan más andrógenos; y, estimula la inhibina que por retroalimentación disminuye la FSH. Por su parte, la hormona luteinizante (LH) estimula las células de Leydig para que produzcan más testosterona y, al aumentar esta, por retroalimentación provoca una disminución de la LH. Si hay una atrofia de los túbulos seminíferos, se observará que la FSH está elevada; pero, si los valores de testosterona y LH están normales, es correcto pensar que debe existir una hormona inhibitoria, la inhibina. Pues bien, hay que precisar que la inhibina efectivamente existe y que es de dos tipos, dependiendo de las unidades que la conforman: subunidades α glucosilada y dos β no glucosiladas A y B. Cuando se une la α con la β A, se genera la inhibina A, y lo propio cuando se une la α con la β B, se forma la inhibina B. Ambas inhiben la producción de FSH por una acción directa sobre la hipófisis anterior.²

MÉTODOS HORMONALES

El estudio de Kamischke,³ del Instituto de Medicina Reproductiva de Münster, Alemania, es una muestra de que la mayoría de los trabajos en anticoncepción hormonal masculina se basa en la utilización de ésteres de testosterona, en forma inyectable, sean solos o con progestinas, o también con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); pero, una de las grandes dificultades es el tiempo de vida corta de estos ésteres, lo que ha entorpecido el avance en su desarrollo. El estudio mencionado revela que con la combinación de undecanoato de testosterona con levonorgestrel a razón de 250 mg/día o con placebo tenía una respuesta muy beneficiosa, es decir azoospermia y/o severa oligospermia, comparable con el enantato de testosterona

200 mg semanales, con la ventaja de aplicarse cada seis semanas. Leo Turner y col. (Anzac Research Institute, Universidad de Sydney, Australia, 2002),⁴ llevaron a cabo una investigación en 55 hombres entre 18 y 50 años, a los que les aplicaron acetato de medroxiprogesterona 300 mg cada tres meses y testosterona de depósito, cuatro *pellets* de 200 mg cada uno, en forma de implantes en la piel abdominal cada cuatro a seis meses. En este ensayo se encontró un porcentaje de falla de 0.74/100 personas-años de exposición. Se entraba a la fase de supresión con la primera dosis y se requirieron métodos de barrera hasta tener dos muestras mensuales de espermograma con menos de 1 millón de espermatozoides por mililitro. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento tuvieron un recuento de espermatozoides mayor de 20 millones por mililitro a los 5 meses. Los investigadores han buscado desarrollar anticonceptivos hormonales basados en la observación de que la espermatogénesis depende de la estimulación por parte de las gonadotropinas FSH y LH. La testosterona y las progestinas, por ejemplo, suprimen la circulación de las gonadotropinas y la espermatogénesis. En este sentido, Wang y Swerdloff (2002),⁵ indican que la base para la anticoncepción hormonal masculina está en la presencia de testosterona, con o sin agentes supresores de gonadotropinas, tal como las progestinas o los antagonistas de la GnRH, que han demostrado que la espermatogénesis se vuelve a dar luego de la azoospermia que provocaron. Lo que se busca hasta la fecha es la progestina más adecuada y la vía de administración más conveniente, sea como inyectables o implantes. Se debe anotar que la testosterona sola y en altas dosis (para suprimir la espermatogénesis), podría disminuir los valores

plasmáticos de la lipoproteína de alta densidad (HDL), con lo que se incrementaría el riesgo de aterogénesis.⁶

FUNDAMENTOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL MASCULINA

La base para la anticoncepción hormonal masculina es la testosterona, con o sin agentes supresores de gonadotropinas, tal como las progestinas o los antagonistas de la GnRH. En 1990, Matsumoto publicó que la secreción de LH y FSH es sensible a los efectos de la retroalimentación negativa causada por la administración de testosterona en la espermatogénesis. Esto determinó el fundamento para el uso del enantato de testosterona como agente anticonceptivo masculino.⁷ En este sentido, la utilización de diferentes progestinas buscan provocar un estado de azoospermia, caracterizada por ser reversible y con efectos adversos nulos.^{4,8,9} Turner (2003),¹¹ utilizando testosterona (4 implantes de 200 mg, cada cuatro a seis meses) más 300 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito intramuscular, cada tres meses, demostró resultados promisorios, pese a que falló en 2 de los 55 hombres que participaron en este estudio de un año. En la búsqueda de un anticonceptivo hormonal masculino que genere menos inconvenientes, Brian Brady de la Universidad de Edimburgo en el Reino Unido, empleando implantes de etonogestrel (204 mg) y un inyectable de decanoato de testosterona, en dosis de 600 mg cada cuatro semanas o 400 mg cada seis semanas, demostró una profunda y marcada supresión de la espermatogénesis, notándose una leve elevación de la hemoglobina.¹¹ Estas publicaciones ponen en evidencia el punto en que se encuentra la investigación en el campo

de la anticoncepción hormonal masculina.

Otro de los problemas para tener en cuenta es el factor humano, es decir el hombre que va a utilizar esta metodología. No siempre va a tener una respuesta favorable y muchos no están capacitados para asumir un rol protagónico en la salud reproductiva debido a marcados prejuicios al respecto. Sobre este aspecto, Marcell Arik de la Universidad de Maryland, Baltimore,¹ revela hechos interesantes con respecto a la perspectiva que se da a la utilización de la anticoncepción hormonal masculina, resaltando la existencia de factores que facilitarían su uso, como el rol femenino en este campo, pues la mujer cambiaría su papel y a su vez se vería al varón con un mayor grado de responsabilidad. Sin embargo, habría también factores que obstaculizarían su uso, pues los hombres no están involucrados en forma activa en la atención médica, sobre todo en la salud reproductiva, con lo que se generaría reducción de la confianza por parte de los hombres para la utilización de la anticoncepción hormonal masculina. De otra parte, también se debe tomar en cuenta lo anotado por Klass Heinemann, del Instituto de Epidemiología e Investigación en Salud de Berlín, Alemania, quien luego de realizar una encuesta en 9.000 hombres, entre 18 y 55 años de edad, provenientes de América del Norte, Central y del Sur, y de Asia y Europa, explica que el 55 al 83% de estos sujetos compartía con sus parejas la decisión de qué método usar y que el 55% estaría dispuesto o muy dispuesto a probar un nuevo método de control hormonal masculino de la fertilidad, variando los rangos desde el 28.5% en Indonesia al 71.4% en España.¹²

CONCLUSIONES

Con los elementos anotados y luego de una revisión exhaustiva de la literatura médica actual, se puede llegar a la conclusión de que la anticoncepción hormonal masculina no está lista aún para su uso clínico. Todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha son estudios que tienen poblaciones pequeñas, por lo que su poder para detectar diferencias importantes es limitado y sus resultados imprecisos; así, la definición de oligospermia ha sido imprecisa o inconsistente en muchos de dichos reportes. Por ello, los futuros ensayos necesitarán más atención en su metodología, requiriéndose de estudios aleatorizados y controlados, que con toda seguridad marcarán el futuro en este campo de investigación. Sin embargo, no se debe dejar de lado que, por el ritmo de las investigaciones que se vienen desarrollando, es probable que muy pronto se podría contar con un producto hormonal capaz de controlar la fertilidad masculina.¹³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcell A, Plowden K, Bowman S. Exploring older adolescents' and young adults' attitudes regarding male hormonal contraception: Applications for clinical practice. *Hum Reprod* 2005; 20(11):3078-3084.
2. Ganong WF. Gónadas: Desarrollo y funciones del aparato reproductor. En: Ganong WF, ed. *Fisiología Médica*. México: El Manual Moderno, 1998: 474-484.
3. Kamischke A, Ploger D, Venherm S, et al. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: A randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(1):43-52.

4. Turner L, Conway A, Jimenez M, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4659-4667.
5. Wang C, Swerdloff RS. Male contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 2:193-203.
6. Anawalt BD, Amory JK. Male hormonal contraceptives. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(9):1389-1398.
7. Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: Safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(1):282-287.
8. Matthiesson KL, Amory JK, Berger R, et al. Novel male hormonal contraceptive combinations: The hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5-alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):91-97.
9. Gui YL, He CH, Amory JK, et al. Male hormonal contraception: Suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. *J Androl* 2004; 25(5):720-727.
10. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4659-4667.
11. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, et al. A multicenter study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod* 2006; 21:285-294.
12. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, et al. Attitudes toward male fertility control: Results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005; 20:549-556.
13. Grimes D, Gallo M, Grigorieva V, et al. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004316.

Anticoncepción hormonal, de la teoría a la práctica

Rubén Bucheli Terán, Enrique Noboa Flores, Enrique Amores Espín (†), Tamara Herrera Fonseca, Ximena Zurita Vinueza, Jenny Hernández Arroyo

INTRODUCCIÓN

La elección de un anticonceptivo hormonal no solo depende de la eficacia ofrecida por cada método, sino también de su uso correcto. Esto se evidencia al comparar el uso típico y el uso perfecto de los anticonceptivos (tabla 1).¹ Para elegir y usar adecuadamente un anticonceptivo se deben tomar en cuenta varios parámetros: a) criterios de elegibilidad; b) clasificación, farmacología y actividad biológica de cada preparado; y c) normas de administración correcta. Además se debe conocer del método anticonceptivo elegido, los efectos secundarios, la conveniencia y los beneficios no anticonceptivos, para que la paciente pueda decidir, dependiendo de su plan reproductivo, apoyada por su médico para aclarar cualquier falta de conocimiento, percepciones erróneas o preocupaciones exageradas sobre la seguridad de los métodos anticonceptivos, aspectos que pueden constituir verdaderas barreras para el uso adecuado de los anticonceptivos.²

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA EL USO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los embarazos no deseados se asocian con depresión materna, mayor riesgo de violencia física hacia la madre, atención

prenatal tardía, reducción de la lactancia materna y carga financiera.³ Los bebés nacidos de embarazos no deseados tienen más probabilidades de tener defectos de nacimiento, bajo peso al nacer y un funcionamiento mental y físico deficiente en la primera infancia.⁴ Por lo que el acto de prescribir el anticonceptivo hormonal ideal para cada paciente debe ser una prioridad para el médico que la atiende, tomando en consideración los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) anotados en la tabla 2 y la eficacia de cada opción anticonceptiva.^{5,6,7} Para efectos de la interpretación de la tabla 2 es necesario aplicar las categorías de la OMS para métodos temporales descritos en la tabla 3.

Entre los métodos temporales destacan los anticonceptivos intrauterinos y los implantes de progestina que no requieren atención por parte de la paciente, son seguros y económicos, brindan pronta recuperación de la fertilidad después de su retiro, no requieren cirugía, no alteran la función sexual y brindan una adecuada satisfacción.⁸ Los enfoques probados para mejorar la aceptación incluyen asesoramiento específico, costo accesible y cobertura dentro del sistema de salud. Un estudio en 1.500 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente para recibir asesoramiento estandarizado para anticonceptivos reversibles de acción prolongada o asesoramiento anticonceptivo de rutina,

el asesoramiento estandarizado resultó en un aumento en el porcentaje de uso de anticonceptivos reversibles de acción prolongada (28% versus 17%) y, lo que es más importante, una reducción en los embarazos no deseados (8% versus 15%), en comparación con el asesoramiento de rutina.⁹

CLASIFICACIÓN, FARMACOLOGÍA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Desde la introducción de los anticonceptivos orales en los años 60 más de 300 millones de mujeres los han utilizado,¹⁰ recibien-

Tabla 1. Porcentaje de mujeres con embarazo no planificado durante el primer año de uso y porcentaje que continúa el uso del método al final del primer año.

Método	% de mujeres con embarazo no planificado dentro del primer año de uso		% de mujeres que continúan el uso después del primer año
	Uso típico	Uso perfecto	
Ningún método	85	85	
Espermicidas	29	18	42
Coito interrumpido	27	4	43
Abstinencia periódica	25		51
Calendario		9	
Método de la ovulación		3	
Método sintotérmico		2	
Método posovulación		1	
Capuchón			
Mujeres que han tenido 1 o más partos	32	26	46
Nulíparas	16	9	57
Esponja anticonceptiva			
Mujeres que han tenido 1 o más partos	32	20	46
Nulíparas	16	9	57
Diafragma	16	6	57
Preservativo			
Femenino	21	5	49
Masculino	15	2	53
Anticonceptivos combinados orales y de progestina sola	8	0.3	68
Parche anticonceptivo combinado	8	0.3	68
Anillo vaginal combinado	8	0.3	68
Anticonceptivo inyectable de progestina sola	3	0.3	56
Anticonceptivo inyectable combinado	3	0.05	56
DIU			
T de cobre 380	0.8	0.6	78
Sistema intrauterino de levonorgestrel	0.1	0.1	81
Implantes de levonorgestrel	0.05	0.05	84
Esterilización femenina	0.5	0.5	100
Esterilización masculina	0.15	0.10	100

do no solamente eficacia anticonceptiva, sino también múltiples beneficios en su calidad de vida, como el tratamiento del hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), sangrado uterino anormal (SUA), síndrome premenstrual (SPM), dismenorrea y una mejor adherencia al tratamiento, en razón de la disminución de los eventos adversos típicos de los anticonceptivos convencionales, como el au-

mento de peso, turgencia mamaria, edema de extremidades, elevación de la presión arterial, etc. Al elegir un anticonceptivo es indispensable considerar la clasificación, farmacología y actividad biológica de los principios activos de cada una de las alternativas disponibles.

Tabla 2. Criterios de elegibilidad para el uso de los anticonceptivos hormonales.

Condición	ACO/ PAC/AVC	ACI	AOPS	AMPD EN-NET	Implantes de LNG/ENG	DIU-Cu	SIU-LNG
Lactancia materna							
a) < 6 semanas posparto	4	4	2	3	2		
b) ≥ 6 semanas a < 6 meses (principalmente con lactancia materna)	3	3	1	1	1		
c) ≥ 6 meses posparto	2	2	1	1	1		
Posparto (en mujeres que no estén amamantando)							
a) < 21 días			1	1	1		
(i) sin otros factores de riesgo para TEV	3	3					
(ii) con otros factores de riesgo para TEV	4	4					
b) ≥ 21 días a 42 días			1	1	1		
(i) sin otros factores de riesgo para TEV	2	2					
(ii) con otros factores de riesgo para TEV	3	3					
c) > 42 días	1	1	1	1	1		
Posparto (en mujeres que estén o no estén amamantando, incluso después de una cesárea)							
a) < 48, horas incluida la colocación inmediatamente después de la expulsión de la placenta						1	sin LM = 1 LM = 2
b) ≥ 48 horas a < 4 semanas						3	3
c) ≥ 4 semanas						1	1
d) Sepsis puerperal						4	4

ACO = anticonceptivos combinados orales; PAC = parche anticonceptivo combinado; AVC = anillo vaginal combinado; ACI = anticonceptivos combinados inyectables; AOPS = anticonceptivos orales con progestina sola; AMPD = acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET = enantato de noretisterona; Implantes de LNG/ENG = implantes de levonorgestrel o etonogestrel; DIU-Cu = dispositivo intrauterino de cobre; SIU-LNG = sistema intrauterino de levonorgestrel, LM = lactancia materna.

Tabla 3. Categorías de la Organización Mundial de la Salud para métodos temporales.

Categoría	Recomendaciones
OMS 1	Puede usar el método. Ninguna restricción sobre el uso
OMS 2	Puede usar el método. Las ventajas generalmente exceden los riesgos comprobados o teóricos. Si se dispone de un médico para tomar una decisión clínica, podrían considerarse las condiciones de la categoría 2 al escoger el método. Si la usuaria escoge el método se podría necesitar más que un seguimiento rutinario
OMS 3	No debe usar el método a menos que un médico decida clínicamente que la paciente puede usarlo en forma segura. Los riesgos teóricos o comprobados generalmente exceden las ventajas del método. Método de última elección para el cual podría necesitarse un monitoreo regular
OMS 4	No debe usar el método. La condición/afección representa un riesgo inaceptable para la salud si se usa el método

PAUTAS DE INICIO

Anticonceptivos combinados orales

Los primeros anticonceptivos combinados orales (ACO) tenían dosis innecesariamente altas, por lo que se los denominaba macro dosificados, al tener 50 mcg de etinilestradiol (EE) con dosis altas de progestinas. Estas dosis eran eficaces y permitían el sangrado mensual por privación regular. Se indicaba su toma desde el quinto día del ciclo menstrual.^{11,12} Hacia la década de los años 70 aparecieron los anticonceptivos micro dosificados con 30 mcg de EE y dosis bajas de progestinas, cuyo inicio se continuaba recomendando en el quinto día del ciclo. Mediante datos de farmacovigilancia se observó una mayor incidencia de escapes ovulatorios al inicio del tratamiento, evidentemente determinados por la disminución en la dosis. Esto motivó la recomendación de un método no hormonal adicional (como los de barrera) durante los primeros quince días de uso. Después de varios años se observó que al usar los ACO micro dosificados desde el primer día del ciclo, se obtenía la eficacia anticonceptiva

esperada y no era necesario usar medidas adicionales.¹² La anticoncepción hormonal puede proporcionarse de manera segura después de un cuidadoso examen clínico y la medición de la presión arterial. Aunque los exámenes de mamas, papanicolaou y detección de infecciones de transmisión sexual (ITS) son importantes, actualmente se acepta que estos procedimientos no son necesarios antes de la primera ocasión de uso de los ACO; de todas maneras, se sugiere la documentación del índice de masa corporal (IMC) antes del inicio de los ACO, pues las mujeres obesas tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con estos anticonceptivos.¹³

Con ciclos menstruales. La mujer puede iniciar el uso de ACO el primer día de la menstruación y no requiere medidas anticonceptivas adicionales. También puede iniciar entre el segundo y el quinto días de la menstruación, necesitando entonces siete días de protección anticonceptiva no hormonal.

En amenorrea o en cualquier otro momento. La paciente puede iniciar el uso de ACO si no existe la posibilidad de embarazo. Advertir no tener relaciones sexuales

o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna. Si la paciente está entre la sexta semana y los seis meses posparto y su bebé se alimenta principalmente con lactancia materna, no se recomiendan ACO, salvo que otros métodos más apropiados no estén disponibles o no sean aceptables. Después de seis meses posparto y en amenorrea, la mujer puede iniciar el uso de ACO siguiendo las recomendaciones para las mujeres con amenorrea. Si han pasado más de seis meses de posparto y se han reanudado los ciclos menstruales, la paciente puede iniciar el uso de ACO siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posparto sin lactancia materna. En el caso de las mujeres con menos de veintiún días de posparto, generalmente no se recomienda el uso de ACO. Si no se han reanudado los ciclos menstruales y si han transcurrido veintiún días o más después del parto se puede iniciar el uso de ACO inmediatamente, si se está razonablemente seguro de que la usuaria no está embarazada. Advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes. Si se han reanudado los ciclos menstruales, se puede iniciar el uso de ACO siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posaborto. La mujer puede iniciar el uso de ACO inmediatamente después del aborto. No se necesita protección anticonceptiva adicional.

Cambio desde otro método hormonal. Se puede iniciar el uso de ACO inmediatamente, si se usó el método hormonal anterior de forma consistente y correcta, o si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. No es necesario esperar

hasta la próxima menstruación. Si la mujer anteriormente usaba un método inyectable, deberá iniciar el uso del ACO en la fecha en que se habría suministrado la próxima inyección. En todos los casos se debe aconsejar que utilice un método de barrera los siete primeros días de toma.^{11,12}

Cambio desde un método no hormonal que no sea DIU. Revisar las recomendaciones de inicio con ciclos menstruales y con amenorrea o en cualquier momento.

Cambio desde un DIU, incluido el SIU-LNG. Se puede iniciar el uso de ACO el primer día del sangrado menstrual, sin necesidad de medida anticonceptiva adicional alguna y se podrá retirar el DIU en ese día; también se puede iniciar entre el segundo y el quinto días, necesitando en este caso siete días de un método de barrera adicional, entonces el DIU puede retirarse en la siguiente menstruación. También se puede comenzar en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada y se recomienda la extracción del DIU durante la siguiente menstruación.

Anticonceptivos combinados inyectables

Con ciclos menstruales. La paciente puede recibir la primera inyección de anticonceptivos combinados inyectables (ACI) el primer día de la menstruación, en cuyo caso no se necesitan medidas adicionales de protección anticonceptiva. Se podría administrar entre el segundo y el quinto días, en este caso se recomienda usar anticoncepción no hormonal por siete días. También se puede administrar en cualquier otro momento, siempre que se esté seguro de que la mujer no está embarazada, debiendo abstenerse de tener relaciones sexuales o debiendo utilizar protección anticonceptiva

adicional durante los siete días siguientes.

En amenorrea. Se puede administrar la primera inyección en cualquier momento, si se está seguro de que la mujer no está embarazada. Es indispensable advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna. Si la mujer está entre la sexta semana y los seis meses posparto y si su bebé se alimenta principalmente con lactancia materna, no se recomienda habitualmente el uso de ACI, salvo que otros métodos más apropiados no estén disponibles.^{11,12} Después de los seis meses posparto y en amenorrea, la mujer puede recibir la primera inyección siguiendo las recomendaciones para las mujeres con amenorrea. Después de los seis meses posparto y la reanudación de los ciclos menstruales, la mujer puede recibir la primera inyección siguiendo las recomendaciones para las mujeres que presentan ya ciclos menstruales.

Posparto sin lactancia materna. En el caso de las mujeres con menos de veintidós días de posparto, no se recomienda habitualmente el uso de ACI. Si la mujer aún no ha reanudado los ciclos menstruales y han transcurrido veintidós días o más del parto, puede recibir la primera inyección inmediatamente, siempre que se esté razonablemente seguro de que no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes. Si se han reanudado los ciclos menstruales, puede recibir la primera inyección siguiendo las recomendaciones para las mujeres durante los ciclos menstruales.

Posaborto. La mujer puede recibir la primera inyección inmediatamente después del aborto. No se necesita protección anti-

ceptiva adicional.

Cambio desde otro método hormonal. Puede recibir la primera inyección inmediatamente, si la mujer usó el método hormonal de forma constante y correcta, o si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. No es necesario esperar hasta la próxima menstruación. Si anteriormente usaba otro método inyectable, deberá recibir la inyección de ACI en la fecha que se habría suministrado la próxima inyección. No se necesita protección anticonceptiva adicional. En todos los casos se debe aconsejar que utilice un método de barrera los siete primeros días del método.^{11,12}

Cambio desde un método no hormonal que no sea DIU. Se aconseja revisar las recomendaciones de inicio con ciclos menstruales y con amenorrea o en cualquier momento.

Cambio desde un DIU, incluido el SIU-LNG. Se puede iniciar el uso de ACI el primer día del sangrado menstrual sin necesidad de alguna otra medida anticonceptiva y se podrá retirar el DIU en ese día; también se puede iniciar entre el segundo y el quinto días del ciclo, necesitando siete días de uso de un método de barrera adicional, entonces el DIU puede retirarse en la siguiente menstruación. También se puede comenzar en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada y se recomienda la extracción del DIU durante la siguiente menstruación.

Anticonceptivos orales con progestina sola

Con ciclos menstruales. La mujer puede iniciar el uso de los anticonceptivos orales con progestina sola (AOPS) el primer día de la menstruación y no requiere medidas anticonceptivas adicionales. También puede empezar entre el segundo y el quinto

días de la menstruación, necesitando entonces siete días de protección anticonceptiva no hormonal.

Con amenorrea. La mujer puede iniciar el uso de AOPS en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. Advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna. Si la mujer se encuentra entre las seis semanas y los seis meses posparto y está en amenorrea, puede iniciar el uso de AOPS en cualquier momento. Si está en lactancia total o casi totalmente, no necesita protección anticonceptiva adicional. Si han pasado más de seis semanas posparto y se han reanudado los ciclos menstruales, puede iniciar el uso de AOPS siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posparto sin lactancia materna. Si aún no han pasado veintiún días después del parto, la mujer puede iniciar el uso de AOPS en cualquier momento. No se necesita protección anticonceptiva adicional. Si han pasado veintiún días o más después del parto y aún no se han reanudado los ciclos menstruales, la mujer puede iniciar el uso de AOPS en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. Es necesario advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes. Si se han reanudado los ciclos menstruales, se puede iniciar el uso de AOPS siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posaborto. La mujer puede comenzar a usar AOPS inmediatamente después del aborto. No se necesita protección anticonceptiva adicional.

Cambio desde otro método hormonal. La mujer puede comenzar a usar AOPS inmediatamente, si usó el método hormonal de forma constante y correcta, o si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; no es necesario esperar hasta la próxima menstruación. Si anteriormente usaba otro método inyectable, deberá comenzar a usar AOPS en la fecha en que se habría suministrado la siguiente inyección. En todos los casos se debe aconsejar que utilice un método de barrera los siete primeros días de toma.^{11,12}

Cambio desde un método no hormonal que no sea DIU. Se debe revisar las recomendaciones de inicio con ciclos menstruales y con amenorrea o en cualquier momento.

Cambio desde un DIU, incluido el SIU-LNG. Se puede iniciar AOPS el primer día del sangrado menstrual sin necesitar de alguna otra medida anticonceptiva y se podrá retirar el DIU en ese día; también se puede empezar entre el segundo y el quinto días, necesitando siete días de un método de barrera adicional; entonces el DIU puede retirarse en la siguiente menstruación. También se puede comenzar en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada; se recomienda la extracción del DIU durante la siguiente menstruación.

Anticonceptivos inyectables con progestina sola

Con ciclos menstruales. La mujer puede recibir la primera inyección de progestina sola dentro de los siete días posteriores al comienzo del sangrado menstrual. No se necesita protección anticonceptiva adicional. También puede recibirla en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada.

Si han transcurrido más de siete días desde el inicio del sangrado menstrual, deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

En amenorrea. La mujer puede recibir la primera inyección en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. Es necesario advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna. Si la mujer se encuentra entre las seis semanas y los seis meses posparto y está en amenorrea, puede recibir la primera inyección en cualquier momento. Si está dando de lactar total o casi totalmente, no necesita protección anticonceptiva adicional. Después de seis semanas posparto y si se han reanudado los ciclos menstruales, la paciente puede recibir la primera inyección siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posparto sin lactancia materna. Si aún no han pasado veintidós días después del parto, la mujer puede recibir la primera inyección en cualquier momento; no se necesita protección anticonceptiva adicional. Si han pasado ya veintidós días o más del parto y aún no se han reanudado los ciclos menstruales, la paciente puede recibir la primera inyección en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes. Si se han reanudado los ciclos menstruales, puede recibir la primera inyección siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posaborto. La mujer puede recibir la primera inyección inmediatamente después

del aborto. No se necesita protección anticonceptiva adicional.

Cambio desde otro método hormonal. Se puede administrar la primera inyección inmediatamente, si se usó el método hormonal de forma consistente y correcta, o si se está razonablemente seguro de que no hay embarazo; no es necesario esperar hasta la próxima menstruación. Si la paciente anteriormente usaba otro método inyectable, deberá recibir la inyección de progestina sola en la fecha en que se habría suministrado la siguiente inyección. En todos los casos se debe aconsejar el uso de un método de barrera los siete primeros días de toma.^{11,12,14}

Cambio desde un método no hormonal que no sea DIU. Se deben revisar recomendaciones de inicio con ciclos menstruales y con amenorrea o en cualquier momento.

Cambio desde un DIU, incluido el SIU-LNG. Se puede administrar la primera inyección dentro de los siete días posteriores al comienzo de la menstruación; no se necesita protección anticonceptiva adicional; el DIU puede retirarse en ese momento. También se puede comenzar en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada y se recomienda la extracción del DIU durante la siguiente menstruación.

Implantes subdérmicos

Con ciclos menstruales. Se puede insertar un implante subdérmico dentro de los siete días posteriores al comienzo del sangrado menstrual. No se necesita protección anticonceptiva adicional. También puede insertarse en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. Si han transcurrido más de siete días desde el inicio del sangrado menstrual, deberá abstenerse de tener rela-

ciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

En amenorrea. Puede insertarse un implante en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. Se debe advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna. Si se encuentra entre las seis semanas y los seis meses posparto y en amenorrea, se puede insertar un implante en cualquier momento. Si está amamantando total o casi totalmente, la mujer no necesita protección anticonceptiva adicional. Después de las seis semanas posparto y una vez se han reanudado los ciclos menstruales, la mujer puede recibir la inserción de un implante siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posparto sin lactancia materna. Si no han pasado veintiún días después del parto, puede insertarse un implante en cualquier momento; no se necesita protección anticonceptiva adicional. Si han pasado veintiún días o más desde el parto y si aún no se han reanudado los ciclos menstruales, puede insertarse un implante en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. Es indispensable advertir no tener relaciones sexuales o sugerir utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes. Si se han reanudado los ciclos menstruales, se puede insertar un implante siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posaborto. Se puede insertar un implante inmediatamente después de un aborto. No se necesita protección anticonceptiva adicional.

Cambio desde otro método hormonal. Puede insertarse un implante inmediatamente, si la mujer usó el método hormonal de forma consistente y correcta, o si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; no es necesario esperar hasta la siguiente menstruación. Si la mujer anteriormente usaba un método inyectable, deberá recibir la inserción de un implante en la fecha en que se habría suministrado la próxima inyección. En todos los casos se debe aconsejar el uso de un método de barrera los siete primeros días de uso.¹²

Cambio desde un método no hormonal que no sea DIU. Se aconseja considerar las recomendaciones de inicio con ciclos menstruales y con amenorrea o en cualquier momento.

Cambio desde un DIU, incluido el SIU-LNG. Se puede insertar un implante dentro de los siete días posteriores al comienzo del sangrado menstrual; no se necesita protección anticonceptiva adicional; el DIU puede retirarse en ese momento. También se puede comenzar en cualquier otro momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada y se recomienda la extracción del DIU durante la siguiente menstruación.

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Con ciclos menstruales. Se puede insertar el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) en cualquier momento dentro de los primeros siete días después del inicio del sangrado menstrual, a conveniencia de la usuaria, y no solamente durante la menstruación; no se necesita protección anticonceptiva adicional. También se lo puede hacer en cualquier otro momento durante el ciclo menstrual, a conveniencia de la usuaria, si se está ra-

zonablemente seguro de que no está embarazada. Si han transcurrido más de siete días desde el inicio del sangrado menstrual, deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

En amenorrea, pero no en período posparto. Puede insertarse el SIU-LNG en cualquier momento, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. Deberá abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siete días siguientes.

Posparto con lactancia materna, incluso poscesárea. Si la mujer tiene cuatro o más semanas posparto y está en amenorrea, puede insertarse el SIU-LNG si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; no se necesita protección anticonceptiva adicional. Si la mujer tiene cuatro semanas posparto o más y se han reanudado los ciclos menstruales, puede insertarse el SIU-LNG siguiendo las recomendaciones de las mujeres con ciclos menstruales.

Posparto y sin lactancia materna, incluso poscesárea. Si la mujer tiene cuatro o más semanas posparto y está en amenorrea, puede insertarse el SIU-LNG si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; no se necesita protección anticonceptiva adicional. Si la mujer tiene cuatro o más semanas posparto y se han reanudado los ciclos menstruales, puede insertarse el SIU-LNG siguiendo las recomendaciones para las mujeres con ciclos menstruales.

Posaborto. Puede insertarse el SIU-LNG inmediatamente después del aborto.

Cambio desde otro método. Si la mujer tiene ciclos menstruales, puede insertarse el SIU-LNG inmediatamente si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. Si presenta amenorrea, puede in-

sertarse el SIU-LNG inmediatamente, si se está razonablemente seguro de que no está embarazada; no es necesario esperar hasta la próxima menstruación. Si se encuentra dentro de los primeros siete días del inicio del sangrado menstrual, no se necesita protección anticonceptiva adicional. Si han transcurrido más de siete días desde el inicio de la menstruación, deberá guardar abstinencia o utilizar protección anticonceptiva adicional durante los siguientes siete días. Si antes usaba un método inyectable, deberá insertarse el SIU-LNG en la fecha en que se habría aplicado la siguiente inyección.

CONDUCTAS FRENTE A LOS OLVIDOS

Anticonceptivos combinados orales

Las píldoras perdidas, particularmente si el intervalo libre de hormonas de siete días se extiende en cada extremo, son una causa común de fallo de los anticonceptivos.¹⁵ Algunos estudios han demostrado que el bloqueo de la ovulación persiste eficientemente luego de haber olvidado la toma de la píldora durante varios días.^{16,17} A pesar de las diferencias observadas, la mayoría de los autores concluye en que las variaciones interindividuales y el momento en el que se produce el olvido son más importantes que el número de píldoras olvidadas. Por lo anotado, hoy se recomienda una posología homogénea asegurando así la anovulación.¹⁸ La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de una píldora se retrasa menos de doce horas, en este caso la mujer deberá tomar el comprimido en el momento que lo recordó y seguirá tomando los siguientes comprimidos

a la hora habitual. Si, por el contrario, la toma se retrasa más de doce horas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y la conducta recomendada consistirá en tomar los comprimidos de forma continua durante siete días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Semana 1. Se deberá tomar el último comprimido olvidado inmediatamente como lo recuerde, incluso si esto significara tomar dos comprimidos a la vez. El resto de los comprimidos se seguirá tomando a la hora habitual. Además, durante los siete días siguientes debe usar un método de barrera. Si ha mantenido relaciones sexuales en los siete días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo.¹¹

Semana 2. Se recomienda tomar el último comprimido olvidado inmediatamente como lo recuerde, incluso si esto significara tomar dos comprimidos a la vez. El resto de los comprimidos se seguirá tomando a la hora habitual. Siempre y cuando en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado los haya tomado correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así o si se ha olvidado tomar más de un comprimido, se debe recomendar precauciones adicionales durante siete días.¹¹

Semana 3. El riesgo de disminuir la eficacia anticonceptiva en esta semana es inminente debido a la cercanía del siguiente intervalo sin toma de comprimidos. Se puede recomendar una de dos opciones que se escriben a continuación y no se requiere de medidas anticonceptivas adicionales si en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado se han tomado todos correctamente; si

no es así, se recomiendan medidas adicionales durante siete días.

- a. Tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significara tomar dos comprimidos a la vez. Los siguientes comprimidos serán tomados a la hora habitual y el siguiente envase en cuanto termine con el actual, es decir sin interrupción entre envases, descartando los comprimidos placebo si es que existen. Entonces es posible que se presente un manchado o una hemorragia por disrupción en los días de toma.
- b. Otra posibilidad es interrumpir la toma de los comprimidos del envase actual y desechar los comprimidos que sobren y a continuación se completará un intervalo de siete días como máximo sin tomar comprimidos,¹⁹⁻²³ (cuatro días para esquemas 24/4),²⁴ incluyendo en este periodo los días en que olvidó tomar los comprimidos y luego se continuará con un nuevo envase. En caso de no presentarse hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos después de un olvido, debe tenerse en cuenta la posibilidad de embarazo.¹¹

Anticonceptivos orales con progestina sola

El olvido en la toma de minipíldoras más allá de las veintisiete horas de la última toma (atraso de más de tres horas) puede determinar cambios en el moco cervical, disminuyendo así la eficacia del anticonceptivo. Se recomienda usar un método anticonceptivo adicional por siete días.^{25,26}

CONSEJOS FRENTE A TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Anticonceptivos combinados orales

Vómito y/o diarrea en un solo episodio, independiente del motivo. Si ocurre dentro de cuatro horas posteriores a la toma de la píldora, la paciente podría no absorber los principios activos del ACO, es como si la paciente no hubiese tomado la píldora. Se debe tomar una píldora activa adicional.^{27,28}

Vómito y/o diarrea en varios episodios. La paciente debe seguir tomando las píldoras (si es que puede hacerlo) a pesar del malestar; debido al aumento del tránsito intestinal, podría no absorber los principios activos del ACO, por lo que la paciente deberá utilizar precauciones anticonceptivas adicionales (métodos de barrera) durante los siguientes siete días, después del último episodio de vómito o diarrea.^{1,6}

Uso de antibióticos. La paciente debe seguir tomando las píldoras (si es que puede hacerlo) a pesar del malestar. Algunos antibióticos reducen la eficacia de los anticonceptivos, por lo que se deberán utilizar precauciones anticonceptivas adicionales (métodos de barrera) durante siete días después de la última toma de antibióticos. Es adecuado revisar el listado de interacciones medicamentosas de cada una de las marcas de anticonceptivos.^{1,6}

Píldora anticonceptiva de emergencia

La píldora anticonceptiva de emergencia debe contener levonorgestrel (1.5 mg), utilizado en una sola dosis. Otra alternativa es el régimen de Yuzpe,²⁹ utilizando etinilestradiol 100 mcg más levonorgestrel 0.5 mg, o un segundo régimen de dos dosis con

0.75 mg de levonorgestrel. La frecuencia de náusea y vómito para este método es de 0-50% y 15-25%, respectivamente.³⁰ El método de levonorgestrel solo posee una incidencia menor de náusea y vómito³¹ y una mayor eficacia que el régimen de Yuzpe para prevenir el embarazo (RR 0.51; IC 95% 0.31-0.83).³² Se podría considerar un antiemético bajo criterio clínico, tomando en cuenta que este medicamento también podría producir eventos adversos.¹

CONDUCTA FRENTE A LAS IRREGULARIDADES DEL SANGRADO

Anticonceptivos inyectables con progestina sola

Incluye acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y enantato de noretisterona (EN-NET).^{33,34}

Amenorrea. La amenorrea no exige ningún tratamiento médico extra, además de orientación. Si la paciente desea menstruar, debe suspender el uso del anticonceptivo inyectable y se la debe guiar a elegir otro método.^{1,6}

Manchado o sangrado leve irregular. a) *Spotting*, manchado, goteo o sangrado leve irregular es común durante el uso de los anticonceptivos inyectables con progestina sola (AIPS), en especial en el primer ciclo de la inyección;¹¹ b) sangrado persistente o después de amenorrea, en cuyo caso deben descartarse problemas ginecológicos, cuando sea clínicamente apropiado; c) ITS o enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), en las que la mujer puede continuar con las inyecciones, al mismo tiempo que recibe tratamiento antibiótico.¹¹

Sangrado abundante o prolongado de más de ocho días o el doble del período menstrual habitual. El sangrado abundan-

te o prolongado es frecuente en el ciclo que sigue a la primera inyección. Si el sangrado abundante o prolongado persiste, será necesario descartar problemas ginecológicos. Si el sangrado abundante se convierte en una amenaza para la salud de la paciente o si ella no lo acepta, se recomienda suspender el anticonceptivo inyectable. Su tratamiento a corto plazo con etinilestradiol puede ser útil. Para prevenir la anemia, se debe proporcionar un suplemento de hierro y/o fomentar la ingesta de alimentos con hierro. Los anticonceptivos inyectables con enantato de noretisterona 50 mg más valerato de estradiol 5 mg tienen menos discontinuación por amenorrea o sangrado prolongado, en comparación con acetato de medroxiprogesterona 25 mg más cipionato de estradiol.³⁵

Implantes subdérmicos

Las alteraciones del sangrado son casi inevitables en las usuarias de implantes subdérmicos.³⁶ Norplant® en un 75-80% de las mujeres presenta irregularidades en el sangrado, especialmente durante el primer año, mejorando con el tiempo.³⁷ Los implantes presentan amenorrea prolongada infrecuentemente. Se pueden implementar medidas similares que en el caso de los anticonceptivos inyectables, para lo que se añaden los puntos específicos que se anotan a continuación.

Amenorrea. Igual que el caso de los anticonceptivos orales.

Manchado o sangrado leve irregular. Si no se observan problemas ginecológicos y la mujer desea tratamiento, están disponibles opciones hormonales, si la mujer es médicamente elegible, así dosis bajas de ACO o etinilestradiol,³⁸ además de opciones no hormonales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si

la paciente no desea tratamiento, o si este no es eficaz, y no acepta el sangrado, deben retirarse los implantes y se deberá proporcionar ayuda para elegir otro método.

Sangrado abundante o prolongado de más de ocho días o el doble del período menstrual habitual. Si la paciente no desea tratamiento o si el tratamiento no es eficaz y el sangrado se convierte en una amenaza para la salud de la mujer o esta no lo acepta, deben retirarse los implantes y ofrecer ayuda para elegir otro método.

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Durante el uso del SIU-LNG se pueden aplicar similares medidas a las implementadas con los anticonceptivos inyectables, además de los puntos específicos anotados a continuación.

Frecuencia. Los trastornos de sangrado son eventos frecuentes, aproximadamente el 20% de las usuarias en edad fértil ha presentado sangrado escaso, oligomenorrea o amenorrea.³⁹⁻⁴¹ El sangrado más abundante o más prolongado es frecuente durante los primeros tres a seis meses del uso del SIU-LNG. Por lo general, esto no altera la salud de las pacientes y el sangrado se vuelve menos abundante con el tiempo.⁴¹

Evaluación. Las pacientes deben ser reexaminadas en cuatro a doce semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año, o más a menudo si su condición clínica lo requiere para evaluar la posición del SIU-LNG.⁴¹

Terapia estrogénica coadyuvante. Si una paciente continúa usando el SIU-LNG, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse la posibilidad de una patología endometrial, en caso de que ocurran trastornos hemorrágicos tras el inicio de la terapia estro-

génica.

Sangrado más dolor o aumento del sangrado. Se debería descartar la posibilidad de expulsión del SIU-LNG, mediante una ecosonografía. Es preciso recordar que el control usual de la ubicación adecuada del dispositivo es semestral.⁴¹

Enfermedad pélvica inflamatoria. Según las guías del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) para ITS, el riesgo de presentar EPI por el uso de DIU está relacionado durante las tres primeras semanas después de la inserción y es infrecuente después.^{42,43} La tasa de discontinuación acumulada debida a EPI en cinco años fue de 2.2 para el DIU de cobre versus 0.8 para el SIU-LNG.⁴¹ Para su corrección, se debe tratar la EPI con antibióticos adecuados, independientemente del DIU utilizado;²¹ no es necesario retirar el SIU-LNG si la usuaria desea continuar con este; si la mujer no desea conservar el SIU-LNG, se lo puede retirar después de haber comenzado el tratamiento antibiótico; cuando se retira el SIU-LNG, la mujer puede considerar el uso de píldoras anticonceptivas de emergencia, si es apropiado; el SIU-LNG debe ser extraído si la usuaria padece endometritis o infecciones pélvicas recurrentes, o si una infección aguda es severa y no responde al tratamiento en el curso de algunos días.⁴¹

Embarazo ectópico. La tasa de embarazo ectópico en las usuarias del SIU-LNG es de 0.06 x 100 mujeres/año.⁴¹ La mujer con historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tiene un riesgo mayor de embarazo ectópico. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor pélvico, especialmente en combinación con ausencia de menstruación,

o si una mujer amenorreica comienza a sangrar.

Retiro del SIU-LNG. El procedimiento en sí implica un pequeño riesgo de aborto espontáneo. Se recomienda buscar atención médica de inmediato si la paciente presenta sangrado abundante, calambres, dolor, secreción vaginal anormal o fiebre. Si se ven los hilos del SIU-LNG o si se los puede recuperar con seguridad desde el canal cervical, se aconseja retirar el SIU-LNG. Al retirar el SIU-LNG, se lo debe hacer tirando de los hilos suavemente. En el caso de que no se vean los hilos del SIU-LNG o si no se los puede recuperar con seguridad, si se dispone de equipos ecosonográficos, estos pueden ser útiles para establecer la ubicación del SIU-LNG. No localizar el SIU-LNG puede indicar que ha habido una expulsión. Si no se dispone de equipos ecosonográficos o si por ecosonografía se establece que el SIU-LNG está en el útero, se deben explicar los riesgos.^{11,41}

EXÁMENES O PRUEBAS DE RUTINA

En cuanto a los exámenes o pruebas de rutina que deben realizarse antes de proveer un método anticonceptivo,⁴⁴⁻⁴⁸ la OMS ha desarrollado una tabla explicativa al respecto (tabla 4).¹¹ La siguiente clasificación se consideró para diferenciar la aplicabilidad de los diversos exámenes clínicos o de laboratorio: a) clase A, esencial y obligatorio en todos los casos; b) clase B, contribuye en forma significativa, pero la implementación puede considerarse dentro del contexto de servicios y debe sopesarse los beneficios; c) clase C, no contribuye en forma significativa.

Tabla 4. Clasificación para diferenciar la aplicabilidad de los exámenes clínicos o de laboratorio en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos.

Situación específica	Orales combinados	Inyectables combinados	Orales con progestina sola	Inyectables con progestina sola	Implantes	DIU	Condones	Diafragma/ Capuchón cervical	Espemicidas	Esterilización femenina	Vasectomía
Examen de mamas por el proveedor	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	N/A
Examen de pelvis/genital	C	C	C	C	C	A	C	A	C	A	A
Tamizaje de cáncer cervical	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	N/A
Laboratorio de rutina	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Análisis de hemoglobina	C	C	C	C	C	B	C	C	C	B	C
Evaluación de riesgo de ITS: examen físico y antecedentes médicos	C	C	C	C	C	A	C	C	C	C	C
Tamizaje de ITS/VIH: análisis de laboratorio	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C
Tamizaje de presión arterial						C	C	C	C	A	C

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trussell J. Contraceptive efficacy. En: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al. *Contraceptive Technology, 18th revised edition*. New York: Ardent Media, 2004.
2. Comité de atención médica para mujeres desprotegidas. Dictamen del comité No. 615: Acceso a la anticoncepción. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 250-255.
3. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Embarazo no deseado: niveles, tendencias y resultados en todo el mundo. *Stud Fam Plann* 2010; 41:241-250.
4. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Efectos del espaciamiento de nacimiento en la salud materna: una revisión sistemática. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:297-304.
5. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, 3era ed. Ginebra: OMS, 2005.
6. Medical Eligibility for Contraceptive Use (2005-2006). Published by the Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. This document is also available on the Faculty website www.fffprhc.org.uk.
7. Kost K, Singh S, Vaughan B, et al. Estimaciones de falla anticonceptiva de la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar 2002. *Contraception* 2008; 77(1):10-14.
8. Higgins JA, Sanders JN, Palta M, Turok DK. Función sexual, satisfacción y percepciones de la mujer después de comenzar a usar anticonceptivos reversibles de acción prolongada. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1143-1151.
9. Harper CC, Rocca CH, Thompson KM, et al. Reducciones en las tasas de embarazo en los EE. UU. con anticoncepción reversible de acción prolongada: un ensayo aleatorizado grupal. *Lancet* 2015; 386(9993):562-568.
10. Cogliano V, Grasse Y, Baan R, et al. Carcinogenicity of combined oral oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6:552-553.
11. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, 2da edición. Ginebra: OMS, 2005.
12. Westhoff C, et al. Quick start: Novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002; 66:141-145.
13. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. Criterios de elegibilidad médica de EE. UU. para uso de anticonceptivos. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1-7.
14. Parra I, et al. *Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, 1era edición*, 2006: 775-813.
15. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. Criterios de elegibilidad médica de EE. UU. para uso de anticonceptivos, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1-7.
16. Hedon B, et al. Ovarian consequences of the transient interruption of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 1992; 37(5):270-276.
17. Letterie G, Chow GE. Effect of "missed" pills on oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol* 1992; 79:979-982.
18. Korver T, Goorissen E, Guillebaud J. The combined oral contraceptive pill: What advice should we give when tablets are missed? *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:601-607.
19. Documento de Producto Microgynon. BSP, 2008.
20. Documento de Producto Yasmín. BSP, 2008.
21. Documento de Producto Gynera. BSP, 2008.
22. Documento de Producto Femiane. BSP, 2008.
23. Documento de Producto Diane 35. BSP, 2008.
24. Documento de Producto Yaz. BSP, 2008.
25. Guillebaud J. *Contraception: Your questions answered, 2nd edition*. New York: Churchill Livingstone, 1993: 253-258.

26. UK Family Planning Association (FPA). *FPA announces new advice for progestin-only pill users*. London: FPA Press Office, 1993.
27. Missed pills: New recommendations. New York: GTG, 2008.
28. Desiree L. Efficacy of oral contraception when changing time zones. *Medscape Family Medicine/Primary Care* 2001; 3(2):78-83.
29. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352:428-433.
30. Sanders M. Hormonal emergency contraception. *Pharmacotherapy* 2002; 22(1):43-53.
31. Ashok PW, et al. A randomized study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception. *BJOG* 2002; 109:553-560.
32. Cheng L. Interventions for emergency contraception. *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2008.
33. Huib HA. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2008.
34. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007; 29(7):56-72.
35. Documento de producto Mesigyna. BSP, 2008.
36. Contraceptive implants come of age. WHO, Progress 61, 2003.
37. Datey S. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills). An Indian experience. An ICMR task force study. *Contraception* 1995; 51(3):155-165.
38. Brache V. *Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives: RHL practical aspects*. Geneva: The WHO Reproductive Health Library, World Health Organization, 2007.
39. Documento de producto Mirena. BSP, 2008.
40. Odland V. FIGO/97.
41. Anderson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NovaT) IUDs during five year of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
42. CCDS. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2006.
43. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356:1013-1019.
44. Martindale. *The Complete Drugs, 35th edition*, 2008.
45. Schindler AE. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46(1):7-16.
46. Batur P. Update on contraception: Benefits and risks of the new formulations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70(8):45-68.
47. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenization and hormonal contraception. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 112:136-141.
48. Zahradnik HP, et al. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara®. *Contraception* 1998; 57:103-109.

Consejería en anticoncepción

Gabriela Ayala Zurita

42

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

En 2007 la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el editorial de su boletín número 85 de febrero publicaba que era tiempo de alcanzar el objetivo de que todos los embarazos deban ser intencionados, consciente y claramente deseados, mientras abordaba el tema de fertilidad e inequidad en los países en desarrollo.¹ Aun actualmente a nivel global existe una tasa elevada de embarazos no deseados o no intencionados. Incluso en países desarrollados como en los Estados Unidos esta tasa se ha mantenido de manera sostenida en las últimas décadas en aproximadamente el 50%.² Para Rita Luthra los embarazos no intencionados generan problemas en la salud de la mujer en dos sentidos; el primero, amenazan su bienestar por condiciones de salud preexistentes o falta de soporte económico para conducir un embarazo saludable y terminar con un recién nacido sano y, el segundo, el acudir a abortos que en servicios no seguros incrementan la mortalidad y morbilidad maternas.³ Los embarazos no intencionados son especialmente altos en adolescentes y constituyen un problema mundial.

En América Latina la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la tasa de natalidad en adolescentes de 15 a 19 años es de 49 por 1.000 nacidos vivos, el 95% de ellos proviene de países de ingresos bajos. Los embarazos en la adolescencia contribuyen a la mortalidad materna e infantil.⁴ La fecundidad en Ecuador mues-

tra una tendencia decreciente, pero con patrones diferenciados y relacionados con la educación, el acceso al conocimiento, principalmente en la población adulta y urbana, pero las tasas de fecundidad son mayores en adolescentes, en la región andina, en las poblaciones afrodescendientes, montubias y mestizas,⁵ es decir en las poblaciones más vulnerables. La tasa de embarazo en la adolescencia (entre 15 y 19 años) es de 69.3 por 1.000 nacidos vivos y en madres adolescentes de 10 a 14 años es de 2.6 por 1.000, acorde con el último censo de población y vivienda; constituyen en conjunto el 19.6% de todos los nacidos vivos. El 56% de las mujeres tiene instrucción secundaria y 34% instrucción primaria, en tanto solo el 22.1% informa que asiste a un centro educativo en forma regular.⁶ Los embarazos no deseados llevan a costos elevados tanto emocionales como económicos para la mujer, su familia y el sistema de salud. En América Latina y el Caribe, según el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), si se lograse cumplir con el 100% de cobertura de métodos anticonceptivos, así como cuidados sanitarios maternos y neonatales, habría un ahorro de 1.975.000.000 de dólares en los costos de atención médica. Alcanzar los Objetivos del Desarrollo Sostenible a nivel mundial para el año 2030 dependerá en gran medida del éxito que se obtenga en garantizar la salud y los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres; el responder a la necesidad insatisfecha de planificación familiar se ha calificado como una de las inversiones más rentables.⁷ Desde el

punto de vista emocional se han estudiado ampliamente los efectos epigenéticos del estrés sostenido durante el embarazo y los primeros años de vida como factores de riesgo para el desarrollo de patologías neurológicas y psiquiátricas, así se los ha relacionado con un incremento del riesgo de autismo, esquizofrenia, trastornos de déficit de la atención, ansiedad, depresión, tardíamente a lo largo de la vida. Estas modificaciones epigenéticas incluyen metilación del ADN, expresión de mRNA y modificación de histonas, que llevan a cambios neuroendocrinos precursores de las patologías en mención y pueden potencialmente producir una reprogramación cerebral que se continúa a través de las siguientes generaciones.⁸

A pesar de que existe el conocimiento de la existencia de métodos anticonceptivos, muchas mujeres no inician su uso, aunque no desean un embarazo; otras los inician, pero existen altas tasas de abandono de los métodos o de uso incorrecto de los mismos. Las mujeres que usan consistentemente un método anticonceptivo tienen tasas de embarazo no intencionado de solo el 5%, las que usan métodos de manera inconsistente o incorrecta constituyen el 43% de embarazos no intencionados y las que no los usan el 52%.⁹ En Europa la tasa de embarazos no intencionados se ha reportado en 45%, de estos el 50% terminaron en un aborto inducido o un embarazo a término no planificado en 38% de los casos. En los últimos años, desde que las píldoras de anticoncepción de emergencia se expenden sin prescripción médica, las tasas de aborto han disminuido especialmente en adolescentes, sin que se presenten cambios importantes en el uso de anticonceptivos hormonales de manera regular.¹⁰ Lo que podría sugerir que mientras la mujer tenga mayor facilidad de acceso a un método anticonceptivo

mayor será la acogida que este tenga. De allí que la consejería adecuada podría facilitar una buena aceptación de los diferentes métodos. La consejería en anticoncepción es una de las armas más valiosas para poder alcanzar los objetivos propuestos tanto personales como a nivel global.

IMPORTANCIA DE LA CONSEJERÍA

La salud sexual y reproductiva y los derechos sexuales y reproductivos están reconocidos en la legislación internacional como derechos humanos y el enfoque de la planificación familiar supera el ámbito biológico y se relaciona con otros derechos, como parte de los valores universales de cada ser humano. En este contexto, la intervención del médico tiene por objetivo ayudar a la paciente o usuaria a alcanzar sus objetivos reproductivos y prevenir un embarazo no planificado, respetando sus creencias, convicciones y motivaciones personales. “El derecho a decidir libre y responsablemente el número de sus hijos y el intervalo entre los nacimientos y a tener acceso a la información, la educación y los medios que les permitan ejercer estos derechos sigue siendo una promesa incumplida para gran parte de las mujeres de América Latina”. El alto porcentaje del embarazo no intencional es una tarea pendiente en la región.¹¹

La asesoría en anticoncepción es motivo de consulta frecuente en los servicios médicos ambulatorios, de manera que la OMS la tiene codificada dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) con los códigos Z30 al 739. Representa una forma racional de escoger un método anticonceptivo en función de las necesidades reales de cada mujer. En el caso de los métodos anticonceptivos, el proveedor de salud, ge-

neralmente el médico, juega un papel muy importante ya que puede influenciar positivamente durante las visitas de atención y control para que la mujer planifique su futuro. Varios estudios han demostrado que la consejería en anticoncepción y la decisión informada, así como el conocimiento sobre los métodos anticonceptivos, favorecen su uso y adherencia. Se están probando aplicaciones informáticas para mejorar esos parámetros y se ha encontrado que la intervención puede incrementar los grados de satisfacción de las pacientes.¹² La consejería también optimiza los recursos económicos, siempre escasos, de los sistemas de salud, y permite que la mujer alcance sus objetivos de realización personal y económicos propuestos.

USUARIA Y/O PACIENTE

La mayoría de las mujeres que buscan asesoría en anticoncepción son mujeres sanas, carentes de patologías crónicas y buscan la mejor opción para su control de la fertilidad. La elección del método es una decisión de la usuaria, no una imposición del médico o proveedor del sistema de salud, sin embargo, no deja de ser una decisión compartida después de un proceso que debe partir del entendimiento pleno de los riesgos y beneficios que presentan las diferentes opciones anticonceptivas, así como la opción de embarazo. Es importante considerar las preferencias de la mujer. El partir de la voluntad de la usuaria de evitar el embarazo no deseado o no intencionado, implica su disposición de cumplir con los requerimientos mínimos que exige el uso de cualquier método anticonceptivo. Existen estudios que demuestran que mientras mejor sea la asesoría y la decisión tomada por la paciente bajo la información brin-

dada por un proveedor experto, la mujer tendrá mejor adherencia con el método.¹³ Si la mujer tuviere comorbilidades, deben quedar muy bien aclarados los beneficios médicos no anticonceptivos de un método en particular y sus potenciales riesgos, así como los de un embarazo planificado o no que pueda complicar la patología de base.

Para poder alcanzar el objetivo de que la usuaria entienda las diferencias entre los distintos métodos se debe partir de buenas prácticas en comunicación. Es importante recordar que en todas las legislaciones del mundo se establecen los derechos de las pacientes, que incluyen el derecho a la información completa y veraz de los tratamientos propuestos, opciones y alternativas, así como el derecho a aceptar la propuesta del médico o a rechazarla. En el Ecuador existe desde 1995 la Ley de Derechos y Amparo del Paciente que aborda los tópicos mencionados en artículos que guardan concordancia con la Ley Orgánica de la Salud.¹⁴ Al momento, en el Plan Nacional de Salud Sexual y Reproductiva para los años 2017 a 2021, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador creó el Modelo de Atención Familiar Comunitario e Intercultural (MAIS), que genera corresponsabilidad y autocuidado en la salud y favorece un abordaje de la sexualidad de manera integral, superando los programas verticales que generan brechas de inequidad.¹⁵

DEL PRESTADOR DEL SERVICIO DE SALUD, USUALMENTE EL MÉDICO

El prestador del sistema de salud que brindará la asesoría en anticoncepción debe reunir varias características. La primera, la disponibilidad de tiempo, pues la consulta de anticoncepción debe realizarse durante el tiempo que requiera la usuaria para quedar

satisfecha con la información brindada. En diversos sistemas de salud, el gran volumen de consultas al que se ve abocado el médico hace que el tiempo del que dispone para cada paciente sea generalmente corto y que deba ser optimizado, dando información concreta que debe iniciar con la eficacia del método, de acuerdo con los lineamientos del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), siendo muy importante iniciar hablando sobre los métodos más efectivos.¹⁶ No existe un parámetro preestablecido del tiempo requerido para la consulta de anticoncepción, deberá ser el suficiente que permita obtener toda la información sobre quién es la usuaria, escuchar sus requerimientos y necesidades y al final poder responder varias preguntas. ¿Quién es mi paciente? El médico deberá haber registrado una historia clínica básica y conocer antecedentes familiares, personales y estado de salud actual de la mujer. ¿Cuáles son sus preferencias? El proveedor debe estar en la capacidad de identificar la vía de administración, el apego o no al uso de métodos hormonales. Se debe conocer el plan de vida de la mujer y si entre sus preferencias está tener hijos o no; si ya los tiene, para cuándo desea tener otros o no; y si tuviera un embarazo no intencionado, cuánto afectaría su plan de vida.

Otra característica importante es identificar conductas riesgosas que pudieran representar la posibilidad de adquirir infecciones de transmisión sexual (ITS), uso inadecuado de ciertos tipos de métodos anticonceptivos, entre otras. Se debe recalcar que, para hacer una buena asesoría en anticoncepción, el proveedor debe no solo impartir la información, sino tener la capacidad de escuchar. Por supuesto, el proveedor deberá tener el conocimiento suficiente sobre los diferentes métodos anticonceptivos, hor-

monales o inertes, de barrera, naturales, las vías de administración, interacciones medicamentosas, beneficios no anticonceptivos, riesgos inherentes al método y a patologías que pudiera tener la paciente. Para ello se recomienda tener conocimiento sobre los Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos que, a nivel general, la OMS ha publicado como guías actualizadas de estos criterios,¹⁷ y, sin que existan diferencias mayores, se debe disponer también de conocimiento sobre las guías del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).¹⁸

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Cuando una mujer decide acudir a un servicio de salud para solicitar asesoría en anticoncepción, ella rompe una primera barrera de temor e inseguridad. El médico debe conocer a la usuaria, lo que significa que se ha alcanzado un nivel en la relación médico-paciente que brinde la confianza suficiente para que, sobre la base de una consulta, se puedan identificar factores de riesgo familiares y personales, estado de salud general actual de la mujer, interés por un embarazo o no, interés por diferir el embarazo y por cuánto tiempo, el estilo de vida y preferencias personales, conducta e historia sexual, uso previo de métodos anticonceptivos y nivel de aceptación de ellos, efectos colaterales presentados y toda la información que la mujer considere pertinente en la consulta. La mujer debe sentirse cómoda y segura en el sitio en donde se establecerá la consejería, la privacidad debe estar garantizada y no deberían existir interrupciones durante el abordaje, ni por otro personal del sistema de salud ni por llamadas telefónicas. La actitud del prestador de salud no debe ser de juzgamiento y

debe limitarse a obtener mediante preguntas abiertas la información que requiere, sin emitir criterios que pudieran resquebrajar la empatía con el médico.

CARACTERÍSTICAS DE LA CONSEJERÍA EN ANTICONCEPCIÓN

De acuerdo con el CDC y el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos,¹⁹ el cuidado de calidad debe reunir varios atributos, que han sido adaptados a la realidad ecuatoriana.

Seguridad. Especialmente en la situación de que la paciente tenga alguna condición médica o antecedentes genéticos familiares, ITS o riesgos asociados a un embarazo por sus características particulares.

Efectividad. Sobre todo, relacionada con situaciones específicas de la mujer, como la toma de medicación crónica y posibles interacciones medicamentosas, hábitos y costumbres enmarcados en su entorno escolar o laboral que favorezcan o perjudiquen el uso correcto de los diferentes métodos anticonceptivos y puedan disminuir su efectividad.

Atención centrada en la usuaria. Que incluye identificar y respetar el motivo de consulta de la paciente; brindar confidencialidad en la consulta; exponer el amplio espectro de métodos anticonceptivos y explicarlos de modo que la usuaria pueda elegir el más acorde con sus preferencias; la consejería deberá estar enfocada en el marco de la interculturalidad, de modo que se respeten las individualidades, especialmente en el caso de adolescentes, personas con capacidades especiales o del grupo LGBTI; tiempo adecuado y de calidad.

Eficiencia. La usuaria que requiere anticoncepción deberá salir de la consulta con

la prescripción correspondiente, sin dilatar la satisfacción de esa necesidad solicitando exámenes innecesarios y que muchas veces llevan a que se pierda la oportunidad de iniciar o aplicar un método anticonceptivo.

Accesibilidad. Se requiere un enfoque en romper las barreras del uso de anticonceptivos y favorecer el acceso a otros servicios en la salud sexual y reproductiva, orientando sobre la prevención de ITS, la identificación temprana de patología cervical y otros servicios como nutrición y ejercicio dirigidos a favorecer el estado de salud general de la mujer.

Equidad. El servicio de consejería en anticoncepción debe brindarse con alta calidad a todas las usuarias, sin que existan juzgamientos o preconceptos y no hacer ningún tipo de discriminación.

Valor. El método sugerido deberá ser costo-efectivo; es importante adaptar nuestras recomendaciones al sitio en donde brindamos el servicio y a la paciente y su posibilidad de acceso al método, incluso por situaciones económicas que podrían ser un freno para la adherencia al mismo.

¿QUÉ INFORMACIÓN BRINDAR SOBRE CADA MÉTODO ANTICONCEPTIVO?

Al explicar a la paciente las características de cada método anticonceptivo se debe informar al menos los siguientes puntos.

Mecanismo de acción. De manera simple, explicar los mecanismos sobre la ovulación, endometrio, moco cervical, o efectos mecánicos.

Cambios en el patrón menstrual. Es necesario explicar claramente si con los métodos hormonales cambiarán las fechas de inicio de la menstruación, si se presentarán sangrados irregulares o amenorrea en

el caso de uso de las progestinas solas, si habrá la posibilidad de presentar sangrados intermenstruales en los primeros ciclos.

Beneficios no anticonceptivos. De manera especial en el tratamiento del acné, caída del cabello, disminución del volumen de sangrados, control de dismenorrea.

La información que se brinde debe ser real, basada en evidencias, sobre cuáles podrían ser los efectos colaterales que se podrían presentar, reforzando el hecho de que no necesariamente se van a presentar, por ejemplo, con el uso de dispositivos liberadores de levonorgestrel o implantes, lo que se ha demostrado puede aumentar la adherencia al método. Cuando la alternativa es una píldora anticonceptiva, además de los potenciales efectos colaterales, se debe explicar a la paciente sobre la importancia de la toma regular de la píldora y qué hacer en el caso de olvido o de uso concomitante de otra medicación, como antibióticos, o en condiciones agudas, como procesos gastrointestinales que puedan disminuir su eficacia. Siempre se debe explicar cuál es el método más efectivo y priorizarlo, sin perder de vista las preferencias de la paciente, al tiempo de respetar su autonomía. Es importante también sugerir la doble protección, de manera especial en adolescentes o en mujeres en riesgo de ITS.

ORIENTACIÓN EN TEMAS DE COERCIÓN O ERRORES CONCEPTUALES EN LA ANTICONCEPCIÓN

En esta parte se requiere hacer preguntas dirigidas sobre coerción por parte de la pareja, en relación con la anticoncepción o ciertos métodos anticonceptivos. Se ha reportado como causa importante de abandono de la anticoncepción la presión por

parte de la pareja.¹⁹ La coerción puede estar asociada a violencia física, sexual o psicológica. Puede ser especialmente relevante en las adolescentes con parejas mayores. Se deben evitar los sesgos por parte del prestador de salud que pueden constituirse en coerción sobre el uso de anticoncepción en general, conductas sexuales y reproductivas de la mujer, o presión sobre el uso de algún método anticonceptivo en particular.¹⁶ Es motivo de pregunta frecuente en la consulta si se requiere el consentimiento de la pareja para optar por la anticoncepción definitiva, lo que demuestra que muchas veces es la mujer quien no conoce a plenitud sus derechos. En la actualidad existen mujeres o parejas que optan por no tener hijos y desean esterilización definitiva, lo que debe ser respetado por el médico y no presionar sobre la autodeterminación de la paciente. Muchas mujeres tienen conceptos equivocados de la anticoncepción en general o de ciertos métodos en particular; es muy importante enfocarse en aclarar estos conceptos para lo que se sugiere preguntar cuál es su fuente de información y ofrecer evidencia numérica real que pueda superar y solventar los temores y dudas de la mujer.

PRESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Toda paciente que consulta por anticoncepción debería recibir su prescripción o la inserción del dispositivo o implante, de ser el caso, en la misma consulta. No se debe perder la oportunidad de ayudar a la mujer, evitando dilatar la prescripción. Se debe aclarar nuevamente sobre dudas en relación con el método elegido y solventarlas, por ejemplo, cómo resolver potenciales olvidos de la toma de anticonceptivos o qué hacer en caso de dudas; para el efecto, se debe proveer un número telefónico o correo

electrónico, en donde se puedan resolver emergencias relacionadas con el método.

PROGRAMAR VISITAS DE SEGUIMIENTO

El médico debe programar las citas de control general de la mujer, mediante un cronograma claro que permita hacer prevención y diagnóstico oportuno de patologías del tracto genital inferior, programación de vacunas y reforzamiento en el uso del método.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ih-Shah VCM. Inequalities and unwanted fertility in developing countries. *World Health Organization Bulletin* 2007; 2:85-160.
2. Dehlendorf CK. Contraceptive counseling: Best practices to ensure quality communication and enable effective contraceptive use. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2014; 6:659-673.
3. Luthra R. Contraception counselling and compliance. *Bull World Health Organ* 2007; 85(11): B–C. doi:10.2471/BLT.07.041335.
4. ONU Mujeres Ecuador. *Mujeres ecuatorianas: dos décadas de cambios*. Resumen ejecutivo, 2016. Quito, Ecuador.
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). *Registro estadístico de nacidos vivos y defunciones 2018*. ecuadorencifras.gob.ec., 2019.
6. UNFPA. *Planificación familiar. Clave para el desarrollo sostenible*, 2017.
7. Olena Barbenko IK. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2015; 48:70-91.
8. Rebecca H, Allen AM. Hormonal Contraception. In: Shlomo Melmed KS. *Williams' Textbook of Endocrinology*. Elsevier, 2016: 664-693.
9. Italia S. Switching emergency contraceptives to non-prescription status and unwanted pregnancy among adult and teenage women: Along-term European comparative study. *South Eastern European Journal of Public Health* 2020, DOI:10.411.
10. Itzkowich C. *El progreso de las mujeres en América Latina y El Caribe 2017. Transformar las economías para realizar los derechos*. Estados Unidos de América: ONU Mujeres, 2017.
11. Kuppermann DC. Cluster randomized trial of a patient centered contraceptive decision support tool My Birth Control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019; 220(6): 565.e1-565.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.015.
12. Dehlendorf CA. *Contraceptive counseling and selection for women*. www.uptodate.com. April 2019.
13. Plenario de las Comisiones Legislativas del Congreso Nacional. República del Ecuador. (22-12-2006). *Ley de Derechos de Amparo del Paciente*. Registro Oficial, Suplemento 626.
14. Ministerio de Salud Pública. Viceministerio de Gobernanza de la Salud Pública (marzo, 2017). *Plan Nacional de Salud Sexual y Reproductiva 2017-2021*. Quito-Ecuador: www.msp.gov.ec.
15. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Counseling adolescents about contraception*. ACOG Committee Opinion, 2019.
16. Organización Mundial de la Salud. *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos 2015*. WHO-RHR-15.07.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *Contraceptive Guidance for Health*

Care Providers. *U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2016.

18. Gavin L. Providing quality family planning services: Recommendations of CDC and the US Office of Population Affairs. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2017.
19. Miller E. A family planning clinic partner violence intervention to reduce risk associated with reproductive coercion. *Contraception* 2011; 83(3):274-280.

Aspectos bioéticos de la anticoncepción

43

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Edmundo Estévez Montalvo, Antonio Crespo Burgos, Agustín García Banderas (†)

INTRODUCCIÓN

No deja de ser alarmante que 100 millones de coitos ocurran cada día, 1 millón de mujeres se embarace cada día, 150 mil abortos sean realizados cada día, un tercio (55 mil) en condiciones no higiénicas, 120 millones de parejas no dispongan de anticoncepción y 1.600 mujeres mueran diariamente por el embarazo y/o el parto, la mitad por aborto. Por otro lado, 40% de las mujeres en el mundo vive en un país donde el aborto es ilegal, 900 mil infecciones de transmisión sexual (ITS) tratables ocurren cada día, más de 30 a 40 millones de personas son portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), 12 a 18 millones de individuos han desarrollado síndrome de inmunodeficiencia adquirida y 60 a 80 millones de parejas no tienen hijos involuntariamente.¹

Apenas desde el siglo XIX, Thomas Robert Malthus, economista y demógrafo inglés, siempre vivió inquieto por la Ley de los rendimientos decrecientes de Turgot y advirtió que la Humanidad acabaría por el hambre que reinaría en el planeta. Malthus facilitó la toma de conciencia respecto de la explosión demográfica, lo que dio inicio a la implementación por parte de los gobiernos de lo que se conocería como control de la natalidad con propósitos demográficos, acompañado del concepto de paternidad responsable.² En su Ensayo sobre el principio de la población (1798), afirmó que

la población se duplicaría cada 25 años, es decir, crecería en progresión geométrica, mientras que los medios de subsistencia en el mejor de los casos aumentarían en progresión aritmética, por lo que no habría alimento para tanta población; y concluyó que los incrementos en la población quedarían limitados por la restricción moral, el vicio y la miseria.³ Sin embargo, se equivocó. Malthus, en su tiempo, no pudo prever que el invento de los fertilizantes haría disparar la producción de alimentos, ni que el uso de los anticonceptivos permitiría planificar el tamaño de las familias en las sociedades más ricas. Sí, Malthus se equivocó, pero temporalmente, pues hoy nuevamente comienza a ganar terreno en el medio académico la escuela de los neomalthusianos, quienes anotan que la Humanidad está viviendo nuevamente una crisis, pues en el 2050 seremos 9.700 millones de personas, es decir 2.000 millones más, y además otra vez los alimentos escasean. Malthus predijo que la población siempre se expandiría hasta los límites de subsistencia, de modo que serían el hambre, la guerra y las epidemias las que acabarían controlándola; por lo que consideraba que la única vía para evitar esta situación penosa era el matrimonio tardío y la abstinencia sexual antes de este. Por su parte, Charles Darwin leyó por primera vez el ensayo de Malthus en 1838 y le causó una profunda impresión, dado que le proporcionó el eslabón que le faltaba en su cadena de pensamiento: la superpro-

ducción de individuos podría compensarse mediante la mortalidad selectiva de los menos aptos. Darwin publicó *El origen de las especies* en 1859 y no conoció de los estudios sobre los principios básicos de la herencia de Gregor Mendel (1866). Su descubrimiento de las unidades de la herencia (los genes) le llevó a la comprensión del mecanismo por el cual, actuando sobre los progenitores, podían transmitirse los beneficios de la selección natural a la descendencia. La noción darwiniana de selección sexual trasciende hoy con ímpetu a la mayoritaria opinión victoriana de entonces.^{4,5}

Los métodos anticonceptivos desde finales del siglo pasado han sido calificados como indicación médica con un carácter profesional, orientada a salvaguardar la salud materno-infantil a través de su contribución a la planificación familiar y a una optimización de los recursos. En otras palabras, los métodos anticonceptivos han conducido a una verdadera revolución demográfica, en la que la anticoncepción es solamente el medio y no la razón, pues, de acuerdo con Egon Diczfalusy, *Professor emeritus* del Instituto Karolinska (Estocolmo, Suecia),⁶ las razones son mucho más complejas y reflejan un cambio fundamental en la sociedad, quizás el más grande de la Historia, cuyo objetivo final es, en palabras del mismo Diczfalusy: "...un nuevo mundo cargado de los nueve pilares de la dignidad humana: un nuevo mundo en el que todos los seres humanos tengan suficiente comida, agua potable, hogar, higiene, servicios de salud, un medio ambiente sano, educación, trabajo y seguridad personal. ¿Es imposible alcanzarlo? No. Hoy tenemos todas las posibilidades para reducir en forma importante el sufrimiento humano, dar servicios de salud para todos, eliminar muchas y diversas enfermedades, y erradicar la pobreza

y el hambre. Puede suceder, si permitimos que suceda..."⁷

En este capítulo se analizan los diversos aspectos médicos, bioéticos y sociales de la anticoncepción, con particular énfasis en la anticoncepción de emergencia.

PERSPECTIVA MÉDICA, BIOÉTICA Y SOCIAL DE LA ANTICONCEPCIÓN

La anticoncepción, bajo estas consideraciones, debe estar enfocada desde tres puntos de vista: a) político, sobre la base de que la explosión demográfica puede conducir a una brecha entre la oferta y la demanda de bienes y servicios, lo que obliga a reducir la población a través de una disminución de los embarazos; b) social, que puede ser enfocado como una consecuencia del anterior, pues la carestía de la vida, los bajos sueldos y el desempleo, como resultados de inadecuadas políticas económicas de los gobiernos, afectarán inevitablemente a las familias; y c) médico reproductivo, pues un embarazo puede significar un riesgo para la salud y la vida de la madre y el nuevo ser, en cuyo caso la anticoncepción puede ser requerida de manera temporal, ante amenazas también temporales por factores de riesgo modificables y controlables, mientras dure el riesgo, o definitiva, cuando se trata de factores de riesgo no corregibles ni modificables.⁸ Para el efecto, los principales métodos anticonceptivos actuales están perfectamente categorizados de acuerdo a consideraciones éticas y médicas.^{9,10} Así, el *coitus interruptus* o *reservatus* no sería recomendable ni ética ni moralmente; los métodos de barrera estarían indicados fundamentalmente para relaciones sexuales ocasionales, quizás en parejas no estables; los métodos hormonales, los dispositivos

intrauterinos y los implantes subdérmicos constituirían los más adecuados para los programas de anticoncepción temporal; la anticoncepción de emergencia estaría orientada a ser utilizada en casos de relaciones sexuales no protegidas; en tanto, en el caso de los métodos anticonceptivos definitivos, estos requieren de indicaciones en condiciones específicas médicas, psicológicas y sociales que se encuadren en una justificación ética.¹¹

Desde el punto de vista religioso, los únicos métodos permitidos por la Iglesia católica son la abstinencia periódica y el ritmo, considerados “naturales”, a pesar de su alto porcentaje de falla. Esto se fundamentaría en los tres grandes principios de la moral sexual cristiana (monogamia, función reproductiva -y no recreativa- de la sexualidad y desvalorización del placer sexual) que ya se encontraban en Roma antes del cristianismo, en parte por influencia del estoicismo y por razones sociales e ideológicas de la organización imperial. Al respecto, la encíclica *Humanae Vitae*, anota que “...cualquier acción terapéutica que tenga como propósito prevenir la procreación queda prohibida. Esto incluye métodos químicos y aquellos que crean barreras físicas para evitar el embarazo...” La encíclica no condena los métodos que causan infertilidad como efecto secundario siempre y cuando la esterilización no sea el verdadero propósito del acto. Además, considera que los métodos naturales de planificación familiar (como la abstinencia durante ciertas fases del ciclo menstrual) son moralmente aceptables ya que, como afirma el texto: “...los cónyuges se sirven legítimamente de una disposición natural (...), renuncian conscientemente al uso del matrimonio en los periodos fecundos cuando por justos motivos la procreación no es deseable,

y hacen uso después en los periodos agnósticos para manifestarse el afecto y para salvaguardar la mutua fidelidad. Obrando así, ellos dan prueba de amor verdadero e integralmente honesto...” Sin embargo, subraya que esto se debería dar por serios motivos físicos, psicológicos o de circunstancias. La encíclica añade que estas enseñanzas no serán aceptadas por todos y que la Iglesia católica no puede declarar ciertos actos como morales cuando en realidad no lo son, pues el uso de medios no naturales para el control de la natalidad podría facilitar la infidelidad conyugal y la degradación de la moralidad, se perdería el respeto por la mujer al ser considerada un mero objeto de placer y abriría la posibilidad para que algunos estados intervengan en temas tan íntimos de la pareja.¹²

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA BIOÉTICA APLICADOS A LA ANTICONCEPCIÓN

El abordaje basado en principios es ampliamente aplicado en los dilemas éticos contemporáneos, fue desarrollado en la década de los años 70s del siglo pasado por los americanos Tom Beauchamp y James Childress, e incluye los cuatro principios fundamentales de *autonomía*, *beneficencia*, *no-maleficencia* y *justicia*. A pesar de haber sido criticado a veces por su metodología fundamentalmente occidental, este planteamiento es muy utilizado como punto de partida para la toma de decisiones éticas en medicina clínica, epidemiología, ciencia y tecnología. En este apartado se ha estructurado una adaptación, útil para el campo de la anticoncepción, de los principios de ética biomédica descritos por Beauchamp y Childress en su obra *Principles of Biomedical Ethics* (2001).¹³

Autonomía

Se refiere a la libertad del individuo para ejercer alguna acción de acuerdo a su forma de pensar.¹⁴ Para el caso de la anticoncepción, la autonomía se relaciona con la capacidad para deliberar y reflexionar acerca del uso de un método anticonceptivo y distinguir entre las diferentes alternativas existentes, así como requiere que la potencial usuaria disponga de la capacidad para llevar a cabo el método seleccionado. Para efectos de verificar, por parte del proveedor de salud, si se está respetando este principio de autonomía en una paciente candidata o usuaria de un método anticonceptivo, se sugiere plantear(se) las siguientes preguntas: ¿Mi decisión sobre el método anticonceptivo prescrito (o mejor “sugerido”) afecta la autonomía personal de mi paciente? ¿Todas las partes involucradas consienten a utilizar el método seleccionado? ¿He reconocido y comprendido que mi paciente puede seleccionar otra opción anticonceptiva, o no aceptar ninguna pese a las implicaciones que esto podría tener?¹³

Beneficencia

En el ámbito médico, el principio de beneficencia obliga al profesional sanitario a poner el máximo empeño en atender a la paciente y a hacer cuanto pueda para mejorar su salud, de la forma que aquel considere más adecuada. Representa en su contexto el principio ético de las actuaciones médicas y en el que se han fundamentado los códigos médicos, desde Hipócrates. La aplicación de este principio es sumamente compleja, dado que ponderar la relación de riesgos y beneficios posibles no resulta fácil de realizar.¹⁵ Las preguntas a plantear sobre este principio serían: ¿Quién se beneficia de la decisión de prescribir un determinado método anticonceptivo? ¿En qué forma se

expresa ese beneficio? ¿Cuáles serían los posibles riesgos de adoptar un método anticonceptivo?¹³ El propósito, como se puede ver, parte del principio de no hacer daño y siempre hacer el bien máximo que se pudiera procurar, que es lo que precisamente la paciente necesita.¹⁴

No-maleficencia

Este principio, traducido en una expresión corta y sencilla: sobre todo no hacer daño, parte del precepto hipocrático *Primum non nocere*, cuyo cumplimiento es ineludible en pacientes que requieren de un método anticonceptivo, para lo que se hace indispensable observar las cuatro reglas de comportamiento ético médico, que incluyen el estudio continuo, la información y docencia, la investigación científica y el manejo integral, como vías únicas para minimizar riesgos y maximizar beneficios a las usuarias de anticoncepción.¹⁴ Con estos propósitos, será adecuado considerar las siguientes preguntas: ¿A cuáles órganos puedo causar daño con el método anticonceptivo prescrito? ¿Qué pasos puedo dar para minimizar este daño? ¿He comunicado de forma veraz, certera y abierta sobre los riesgos del método anticonceptivo seleccionado? Ante la posibilidad de una reacción adversa, ¿cómo puedo yo prevenir el posible daño causado?¹³

Justicia

Tradicionalmente la justicia se ha identificado con la equidad, con dar a cada uno lo que le corresponde. *Iustitia est constans et perpetua voluntas ius suum cuique tribuere*, según la definición atribuida al jurista romano del siglo III, Ulpiano, y que fuera recogido en el siglo VI por las Instituciones de Justiniano. Consiste en vigilar que el acceso a los métodos anticonceptivos se

haga con toda justicia, pues todos los seres humanos tienen derecho a la atención en salud para una planificación familiar oportuna y de calidad.¹⁴ Se deberán plantear las tres siguientes preguntas: ¿He identificado yo todos los grupos vulnerables que pueden verse beneficiados por el método anticonceptivo seleccionado? ¿Es mi decisión equitativa? ¿Cómo puedo yo hacerla más equitativa?¹³

Niveles en los principios bioéticos

Diego Gracia, eminente bioeticista español, postula que se deben distinguir dos niveles en los principios de la Bioética:^{16,17}

Primer nivel o ética de mínimos. En este se deben incorporar los principios de no-maleficencia y justicia. El primero surge de la aplicación de la ley general de que todos somos iguales y merecemos igual consideración y respeto en relación a la vida biológica y el de justicia concierne al de la vida social. Cuando se discrimina a los seres humanos socialmente, sin tratarlos con igual consideración y respeto, se comete una injusticia y cuando el daño se hace en el orden de la vida biológica, se vulnera el principio de no-maleficencia. Ambos son expresión del principio general de que todos los seres humanos son iguales y merecedores de la misma consideración y respeto y la sociedad puede obligar a cumplirlos de una manera positiva consagrada en el derecho penal (no-maleficencia) y en el derecho civil y político (justicia). Por lo tanto, estos dos principios obligan con independencia de la voluntad de las personas.

Segundo nivel o ética de máximos. Aquí se deben ubicar los principios de autonomía y beneficencia; por autonomía se entiende la capacidad de realizar actos con conocimiento de causa y sin coacción y pertene-

ce al ámbito de la conducta personal, que está supeditada al bien común. Lo mismo se puede decir del principio de beneficencia, que está orientado al bienestar de la persona y que, en esta situación concreta, depende del propio sistema de valores y por eso es subjetivo, a diferencia de los de primer nivel que son objetivos y obligatorios y, por ende, pertenecen a la *ética del deber*, en tanto que los de segundo nivel pertenecen a la *ética de la virtud o de la felicidad*.

Según afirma Salas-Cardona, la actual desilusión frente a los ideales modernos y el sentimiento de ser ciudadanos del mundo, con todo lo que esto implica, son los ingredientes principales de la posmodernidad; ambiente en el cual se hace necesaria la emergencia de una nueva ética que guarde un sano equilibrio entre los extremos relativistas y dogmáticos, aportando efectivos criterios para que la vida siga siendo posible, tarea a la que la bioética quiere hacer frente. A este propósito John Rawls distingue entre ideas comprensivas del bien y una noción de justicia para la estructura básica de la sociedad, distinción traducida pedagógicamente por Adela Cortina como *éticas de máximos y éticas de mínimos*. En sociedades moralmente pluralistas como las nuestras, no se trata de aplicarles los máximos de felicidad de una minoría a todos los demás o de excluir a aquellos que no comparten nuestros máximos, sino de lo que se trata es de construir unos mínimos de justicia exigibles para todos. Los máximos (ideas comprensivas del bien) le conciernen a cada individuo; los mínimos (noción de justicia para la estructura básica de la sociedad) nos conciernen a todos. En este sentido, Adela Cortina precisa que los mínimos se enriquecen desde los máximos y los máximos se purifican desde los mínimos.^{18,19}

BIOÉTICA MÉDICA DE LA ANTICONCEPCIÓN

La anticoncepción para ser considerada ética desde el punto de vista médico debe considerar tres aspectos fundamentales: a) consentimiento informado, b) solicitud de anticoncepción y c) selección del método.²⁰

Consentimiento informado

La prescripción médica unilateral de un método anticonceptivo debe partir del consentimiento informado de las usuarias, en función de actuar dentro de parámetros bioéticos. Son inaceptables intervenciones médicas o quirúrgicas sin consentimiento por parte del/la usuario/a, precedido siempre por la entrega de información amplia y pormenorizada sobre dichos procedimientos. Lo contrario, no disponer del consentimiento informado, hará incurrir al profesional de la salud en una grave desviación bioética.

Solicitud de anticoncepción

Se sugiere obtener la solicitud verbal por parte de la usuaria y/o la pareja, agregando una nota en la historia clínica que de fe de dicha petición y, de antemano, aceptación para la prescripción de un método anticonceptivo temporal; en tanto, es mandatorio que en el caso de métodos anticonceptivos definitivos se tenga la precaución de dispo-

ner de autorización y aceptación escritas y con las firmas debidas para su inicio, a través de formatos especiales que pueden variar según el país.

Selección del método

Para el efecto, es oportuno recordar la clasificación de los métodos anticonceptivos en temporales y definitivos, según su duración, como se describe en la tabla 1. Sobre la base de esta clasificación, el uso ético de los métodos anticonceptivos deberá ajustarse a los criterios de riesgo reproductivo que se detallan en la tabla 2, que pueden variar según los países y sus respectivas legislaciones.

Es importante tomar en cuenta que, desde el punto de vista de bioética médica, los métodos temporales no se diferencian entre sí, siempre y cuando se disponga del consentimiento informado, la solicitud y la aprobación de ambos miembros de la pareja (situación ideal, aunque en casos especiales deberán atenderse también situaciones individuales en las que no necesariamente se requerirá la intervención de la pareja, particularmente cuando no hay una relación estable) y la selección del método; sin embargo, siempre deberán considerarse las ventajas y desventajas de cada método, así como sus porcentajes de seguridad anticonceptiva, indicaciones, contraindicaciones, efectos secundarios,

Tabla 1. Clasificación de los métodos anticonceptivos según su duración.

Tipos	Métodos anticonceptivos
Temporales	Locales De barrera Biológicos, de abstinencia periódica o "naturales" Hormonales Dispositivos intrauterinos Implantes subdérmicos
Definitivos	Quirúrgico femenino (ligadura de trompas) Quirúrgico masculino (vasectomía)

Tabla 2. Criterios de riesgo reproductivo para el uso ético de los métodos anticonceptivos.

Métodos anticonceptivos	Criterios de riesgo reproductivo para su uso ético
Temporales	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier situación en que se demande anticoncepción por convencimiento de su necesidad • Mujer u hombre fuera de la edad reproductiva óptima (para el caso de la mujer, menos de 20 o más de 35 años) • Paridad aún no satisfecha en mujer u hombre de cualquier edad • Paridad satisfecha en mujer u hombre de más de 40 años • Mujer u hombre sin riesgo reproductivo • Por indicación médica en mujer u hombre con riesgo reproductivo modificable
Definitivos	<ul style="list-style-type: none"> • Por indicación médica en mujer u hombre con riesgo reproductivo no modificable (embarazo de alto riesgo) • Mujer u hombre de más de 30 años (puede variar según los países), con pareja estable, paridad satisfecha (dos o más hijas/hijos), previa aprobación del cónyuge (puede variar según los países) • Mujer u hombre de cualquier edad, pareja estable, paridad satisfecha (cuatro o más hijas/hijos), previa aprobación del cónyuge (puede variar según los países)

interacciones farmacológicas (en el caso de los métodos hormonales o locales con el uso de sustancias químicas) y tasas de abandono, como criterios de importancia para su prescripción y uso. Para el caso de los métodos definitivos, si estos tienen una indicación médica razonable, estarán también indicados desde el punto de vista ético siempre y cuando se dispongan del consentimiento informado, la solicitud y la aprobación por escrito de ambos miembros de la pareja (situación ideal, aunque en casos especiales deberán atenderse también situaciones individuales en las que no necesariamente se requerirá la intervención de la pareja, particularmente cuando no hay una relación estable) y la selección del método, existiendo paridad satisfecha.

Para complementar, se debe anotar que las indicaciones médicas de un método anticonceptivo pueden ser dependientes de una preocupación por la salud y el bienestar de la mujer, en donde el riesgo reproductivo y el embarazo de alto riesgo proporcionan la base racional para la

prescripción de un método anticonceptivo con carácter mandatorio; o sus indicaciones médicas pueden ser imputables a las consecuencias sobre la salud mental y social que un embarazo no deseado puede ocasionar sobre la mujer, el hombre o ambos, en cuyo caso es evidente también la justificación para su prescripción. Se requiere que las indicaciones médicas tomen en cuenta las recomendaciones obtenidas del análisis del riesgo reproductivo temporal o definitivo, para el efecto es ineludible la entrega de la información completa sobre el método más adecuado, efectivo y seguro para cada caso.

BIOÉTICA MÉDICA DE LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

Los aspectos bioéticos relacionados con la anticoncepción de emergencia (AE) deben ser analizados desde dos perspectivas opuestas: a) el uso de la AE no es ético y b) el acceso limitado a la AE es una violación a principios éticos básicos.²¹

El uso de la anticoncepción de emergencia no es ético

En esta perspectiva que trata sobre si el uso de la AE no es ético, el punto crítico es si la AE previene el embarazo interfiriendo sobre eventos posfertilización o no.²¹ Muchos cuestionan su uso al afirmar que su mecanismo de acción se basa en la prevención de la implantación y que el huevo fertilizado es equivalente a un ser no nacido. Consecuentemente, sostienen que la prevención de la implantación es un aborto temprano, lo cual condenan. Esta objeción ética a la AE no es válida pues parte de la premisa falsa que afirma que el mecanismo de acción de la AE consiste en la prevención de la implantación, que a su vez nace del concepto incorrecto de que las hormonas sintéticas usadas en AE alterarían las características del endometrio de tal manera que interferirían con la implantación. Este error tuvo su origen en pequeños estudios realizados en la década de los años 80 del siglo pasado, que reportaron alteraciones endometriales, como desarrollo escaso asincrónico entre el estroma y el epitelio,^{22,23} y reducción en la concentración de receptores estrogénicos y progestagénicos,²⁴ cuyo impacto en la receptividad endometrial es desconocido. Sin embargo, nuevos estudios en los que las muestras de endometrio de mujeres que habían tomado la píldora de AE fueron recolectadas en el momento esperado de implantación, no mostraron alteraciones en los estudios histológicos, análisis morfométricos, marcadores bioquímicos ni en los receptores del endometrio.²⁵⁻²⁸

En el caso del levonorgestrel (LNG), la evidencia actual no da soporte a la hipótesis de que puede alterar la receptividad endometrial o impedir la implantación. Las progestinas, entre ellas el LNG, han recibido este nombre precisamente por-

que son capaces de producir cambios endometriales similares a los causados por la progesterona en el ciclo normal, los cuales son necesarios para la implantación y la continuación del embarazo. Además, estas hormonas disponen de la capacidad de mantener el embarazo en animales cuyos ovarios fueron removidos después de la implantación. Más aún, la evidencia científica muestra que el LNG tiene un conocido efecto inhibitorio sobre el transporte de los espermatozoides y su capacitación, lo que explica los efectos antifertilidad de la AE.²⁹⁻³¹ El mecanismo de acción de la AE incluye también bloqueo de la ovulación, dependiendo del momento en que fue administrada durante el ciclo ovárico;³² inhibición o aplazamiento de la ovulación más allá del período de supervivencia de los espermatozoides en el tracto genital femenino;³³ disfunción ovulatoria al determinar que el pico de hormona luteinizante (LH) esté disminuido o ausente, y si es administrada en el tiempo apropiado podría inhibir la ruptura folicular;³⁴ y alteración del patrón hormonal. Si la toma de la píldora de AE es muy cercana a la ovulación, las posibilidades de interferir en esta se reducen y las fallas anticonceptivas aumentan. La efectividad de la AE es cercana al 100% cuando la píldora es tomada dentro de las 24 horas después de la relación sexual no protegida, empezando a decrecer dicha efectividad cuando el intervalo entre el coito y la toma se incrementa. Este argumento respalda el criterio de que el principal mecanismo de acción de la AE ocurre en la prefertilización; puesto que, si dicho principal y único mecanismo fuese la interferencia con la implantación, cualquier administración tardía de la píldora debería ser más efectiva, con-

siderando que la implantación empieza aproximadamente siete días después de la fertilización.

El acceso limitado a la anticoncepción de emergencia es una violación a los principios éticos básicos

Respecto de esta segunda perspectiva, es oportuno anotar que conocida la alta efectividad de la AE para la prevención del embarazo no deseado y de una de sus graves consecuencias que es el aborto inducido, el acto de colocar barreras para su uso constituye una transgresión a los principios éticos de autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia.²¹ Otro aspecto tiene que ver con la oposición a la disponibilidad sin receta de la AE, que, según los defensores de esta oposición, podría conducir a la promiscuidad y al libertinaje sexual. Aunque no existe evidencia científica que demuestre que el acceso a la AE tenga estos efectos, este argumento ha sido utilizado para bloquear el acceso libre a la AE. Si sabemos que mientras más temprano es el uso de la AE luego de un coito no protegido, más efectiva será aquella, entonces, cualquier oposición u obstáculo al acceso libre y temprano de la AE está violando los principios éticos de beneficencia y no-maleficencia. Usualmente los más afectados por estos obstáculos son a la vez los más vulnerables a ellos, como los pobres, los solitarios y los jóvenes, en cuyo caso se está también irrespetando el principio de justicia. En este sentido, existe un fundamento ético para asegurar el libre acceso a la AE y su dispensación en farmacias que deberán estar abiertas las 24 horas del día para

este fin. En algunos países de América Latina estaría faltando únicamente la decisión política para su cumplimiento.

TOMA DE DECISIONES ÉTICAS EN ANTICONCEPCIÓN

Una correcta toma de decisiones éticas en anticoncepción debe considerar varias de las nueve capacidades sugeridas en el listado que se detalla a continuación.³⁵

1. Identificar todos los asuntos relacionados y concernientes a la anticoncepción.
2. Clasificar y diferenciar los asuntos moralmente relevantes de aquellos moralmente irrelevantes en el campo de la anticoncepción.
3. Extraer los elementos esenciales de la información moralmente relevante.
4. Ofrecer disposición para asuntos de investigación y reflexionar sobre ellos.
5. Buscar consejo y asesoría.
6. Estructurar una conclusión sobre anticoncepción, bien razonada, imparcial y moralmente defendible.
7. Justificar una decisión sobre anticoncepción y actuar apegado a ella.
8. Desafiar la propia estructura moral en la perspectiva de experiencias recalitrantes.
9. Estar en posesión de una consistente estructura moral.

CONCLUSIONES

El largo camino que se remonta desde la época moderna, a través del cristianismo, hasta la Antigüedad, se aborda con profundidad en la pregunta central que formula Michel Foucault: “¿Por qué el comportamiento sexual, por qué las actividades y placeres que de él dependen, son objeto de

una preocupación moral? ¿De dónde proviene esta inquietud ética que, por lo menos en ciertos momentos, en ciertas sociedades o en ciertos grupos, parece más importante que la atención moral que se presta a otros dominios también esenciales para la vida individual o colectiva, como serían las conductas alimentarias o el cumplimiento de los deberes cívicos?” Esta interrogante encuentra respuesta de Foucault en los siguientes términos: “son objeto de prohibiciones fundamentales, cuya trasgresión está considerada como una falta grave”. Pero decir esto sería como dar solución a la propia pregunta y sobre todo sería desconocer que la inquietud ética que concierne a la conducta sexual no siempre guarda, en intensidad y formas, relación directa con el sistema de las prohibiciones; con frecuencia sucede que la preocupación moral es fuerte allí donde, precisamente, no hay ni obligación ni prohibición. En suma, la interdicción es una cosa, la problematización moral es otra. Entonces surge una nueva pregunta como hilo conductor que plantea el mismo Foucault: “¿Cómo, por qué y en qué forma se constituyó la actividad sexual como dominio moral? ¿Por qué esa inquietud ética tan insistente, aunque variable en sus formas y en su intensidad? En definitiva, el ser humano problematiza lo que es, lo que hace y el mundo en el que vive”.³⁶

En estas últimas décadas, los progresos biomédicos han contribuido enormemente al bienestar de la humanidad y es de esperar que continúen haciéndolo, según lo afirma el dilecto bioeticista argentino, Roberto Andorno. Pero, al mismo tiempo, han creado nuevos riesgos para la integridad y la identidad del ser humano. Por este motivo nació la bioética. La tarea de esta nueva disciplina consiste en regular los nuevos poderes; es decir, procurar que los desarro-

llos de las biotecnologías -la anticoncepción es una de ellas- estén subordinados al sentido de la vida humana sobre la Tierra; porque las técnicas no son fines en sí, pues solo existen para servir al ser humano que sigue siendo el fin de todas las instituciones sociales y políticas.³⁷ Retornan, en esta parte, las palabras de Egon Diczfalusy de que la anticoncepción es solamente *el medio* y no *la razón* de esta revolución demográfica que ha determinado un cambio fundamental en la sociedad, ciertamente quizás el más grande de su historia. No hay duda de que las razones son mucho más complejas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milsom I. Introduction. *Contraception and Family Planning. European Practice in Gynaecology and Obstetrics*. Edinburgh: Elsevier, 2006: 1-3.
2. Diccionario de Economía Política. En: <http://www.eumed.net/coursecon/dic/bzm/m/Malthus.htm> Accesado el 28 de enero de 2009.
3. Revista Vistazo. Julio 3, 2008; 981:36-40.
4. Potts M, Short R. *Historia de la sexualidad humana desde Adán y Eva*. Madrid: Cambridge University Press, 2001.
5. Ridley M. Los nuevos Darwin. El bicentenario de Darwin, II parte. *National Geographic*, febrero de 2009.
6. Diczfalusy E. Anticoncepción y sociedad. *Revista Iberoamericana de Educación Médica Continuada* 2003; 22(1):3-9.
7. Diczfalusy E. Farewell to the 20th century and reproductive ill-health. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 1998; 77:1-9.
8. Gispert Cruells J. Anticoncepción. En: Gispert Cruells J. *Conceptos de bioética y responsabilidad médica, 3era edición*. México: Manual Moderno, 2005: 123-132.
9. Bekaert S, White A. *Integrated Contracep-*

- tive and Sexual Healthcare. Oxford: Radcliffe Publishing, 2006.
10. Guillebaud J. *Contraception Today, sixth edition*. London: Informa Healthcare, 2007.
 11. Speroff L, Darney PD. *A Clinical Guide for Contraception, fourth edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 12. Papa Pablo VI. Sobre la regulación de la natalidad. *Humanae Vitae*, 1968.
 13. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics, 5th Ed*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
 14. Kraus A, Pérez Tamayo R. *Diccionario incompleto de bioética*. México: Santillana Ediciones Generales, S.A. de C.V., 2007: 23.
 15. Gafo J. *Diez palabras clave en bioética*. Navarra: Editorial Verbo Divino, Gráficas Lizarra, 1993.
 16. Gracia D. El qué y el porqué de la bioética. *Cuadernos de Programa Regional de Bioética, 1era edición*. OPS, 1995.
 17. García A, Estévez E. Introducción a la Bioética. Fundamentación y Principios. En: García A, Estévez E. *Temas de Bioética y Genoética*. Quito: Imprenta Terán, 2006:19-35.
 18. Salas Cardona JC. Estudio Introductorio. En: García A, Estévez E. *Temas de Bioética y Genoética*. Quito: Imprenta Terán, 2006:19-35.
 19. Rawls J. *El liberalismo político*. México: Fondo de Cultura Económica, 1995.
 20. Trevijano M. *Los principios de la bioética. ¿Qué es bioética?* Salamanca: Gráficas Varona, 1998: 79-127.
 21. Faundes A, Brache V, Alvarez F. Emergency contraception: Clinical and ethical aspects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003; 82:297-305.
 22. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979; 32:297-302.
 23. Ling WY, Wrixon W, Acorn T, Wilson E, Collins J. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effects of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983; 40:631-636.
 24. Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: A dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986; 45:512-516.
 25. Durand M, Del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, et al. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64:227-234.
 26. Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Danielsson KG. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100:65-71.
 27. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of postcoital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:738-744.
 28. Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppala M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial activity. *Hum Reprod* 2000; 15(11):2351-2355.
 29. Kesseru E, Garmendia F, Westphal F, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-424.
 30. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcua

- rra E, Larrea F, Nagle C, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: A review of the literature. *Contraception* 2001; 63:111-121.
31. Díaz S, Croxatto HB. Anticoncepción de Emergencia. En: Pérez-Sánchez A (Ed.). *Ginecología, 3era ed.* Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 2006.
 32. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of postcoital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:738-744.
 33. Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002; 65:121-128.
 34. Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68:1095-1098.
 35. OPPE. A primer to ethical analysis. En: http://www.uq.edu.au/oppe/PDFS/Ethics_primer.pdf Accesado el 30 de enero de 2009.
 36. Foucault M. *Historia de la sexualidad.* Tomo III. Buenos Aires: Siglo Veintiuno Editores, 2008.
 37. Andorno R. *Bioética y dignidad de la persona.* Madrid: Editorial Tecnos S. A., 1998.

Anticoncepción en la pandemia por COVID-19 y posconfinamiento

Enrique Noboa Flores, Rubén Bucheli Terán, Santiago Córdova Egüez, Gabriela Ayala Zurita, José Masache Paredes

INTRODUCCIÓN

El 19 de diciembre de 2019 se informó sobre el primer caso de neumonía de causa desconocida, probablemente relacionado con una transmisión zoonótica, detectado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, y tres semanas más tarde la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya notificaba sobre la existencia de varios casos de esta neumonía. En los primeros días del mes de enero de 2020 las autoridades chinas reportaron que el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) era la causa de esta enfermedad y en días posteriores establecieron que su transmisión se realizaba de persona a persona. El 30 de enero de 2020 se declaró la emergencia de salud pública de interés internacional (PHEIC, por su sigla en inglés) y el 11 de marzo de 2020 el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, comunicó al mundo entero sobre la declaración de la pandemia,¹ cuya evolución a lo largo de los meses siguientes ha estado caracterizada por un número creciente de casos confirmados y fallecidos en muchos países, para finalmente hacerse presente la enfermedad en todos los continentes,² y por una falta de conocimiento de la biología del agente causal, la respuesta del huésped y las opciones de tratamiento y manejo.

Los coronavirus son virus de ARN encapsulados de cadena sencilla y la mayoría

de ellos causan infección leve de las vías respiratorias superiores y ocasionalmente una enfermedad grave en individuos con compromiso inmunológico.³ Sin embargo, tres coronavirus: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y SARS-CoV-2 pueden replicarse en el tracto respiratorio inferior y causar neumonía que puede ser fatal. En efecto, son conocidas las graves epidemias pasadas del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), causado por el coronavirus SARS-CoV y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS), producido por el coronavirus MERS-CoV. El SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad por coronavirus 19 o *coronavirus disease 19* (COVID-19), pertenece al género betacoronavirus,⁴ se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias y, posiblemente, por vía fecal-oral. Su ingreso a las células humanas se realiza mediante la unión de su proteína viral en forma de espiga a la aminopeptidasa enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) unida a la membrana,⁵ enzima plenamente identificada como reguladora del funcionamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través de la metabolización del vasoconstrictor angiotensina II para producir el vasodilatador angiotensina-(1-7).⁶ Al parecer, la expresión de esta ECA2 sería estimulada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los

antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA),⁷ por lo que estos dos fármacos incrementarían la cantidad de moléculas receptoras para el SARS-CoV-2, situación que dio lugar a la sospecha de que su uso sería inconveniente en pacientes con COVID-19, lo que no ha sido comprobado.^{8,9}

El período de incubación de la COVID-19 es de aproximadamente 4-5 días antes del inicio de los síntomas,¹⁰⁻¹² con el 97.5% de los pacientes sintomáticos que desarrollan síntomas dentro de los 11.5 días.¹³ Los pacientes con COVID-19 generalmente presentan fiebre y tos seca, al momento del ingreso hospitalario; y pueden experimentar, con menos frecuencia, dificultad para respirar, dolor muscular, dolor articular, cefalea, mareos, diarrea, náuseas y hemoptisis.¹⁴⁻¹⁷ La carga viral del SARS-CoV-2 alcanza su pico dentro de los 5 a 6 días posteriores al inicio de los síntomas.¹⁸ Esto determina que el espectro clínico de esta enfermedad pueda variar desde cuadros respiratorios leves, como un resfriado común, hasta cuadros respiratorios severos, caracterizados por distrés respiratorio, y sepsis. Los casos graves de COVID-19 progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en alrededor de 8 a 9 días después del inicio de los síntomas.¹⁹ La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por potentes respuestas inflamatorias que provocarían el daño resultante en las vías respiratorias, como lo mostró el primer estudio prospectivo que analizó los niveles de citoquinas en COVID-19 grave y leve, y que mostró la presencia de una tormenta de citoquinas análoga a la encontrada para la infección por SARS-CoV,^{20,21} lo que ha planteado que la gravedad de la enfermedad no solo se debe a la infección viral, sino también a la respuesta del huésped, cuya severidad es creciente con la edad. El SDRA

por COVID-19 se caracteriza por dificultad para respirar y bajo nivel de oxígeno en la sangre, infecciones bacterianas y fúngicas secundarias e insuficiencia respiratoria, que es la causa de muerte en el 70% de los casos fatales de COVID-19.²² La potente liberación de citoquinas por el sistema inmune frente a la infección viral y las infecciones secundarias pueden conducir a la denominada tormenta de citoquinas y síntomas de sepsis, que causan la muerte en el 28% de los casos fatales de COVID-19,²² pues la inflamación incontrolada ocasiona fallo multiorgánico cardíaco, hepático y renal.²³ La COVID-19 muestra una tasa de mortalidad en hombres de 2.8% y en mujeres de 1.7%,²⁴ frente a lo que se han propuesto explicaciones, como, por ejemplo, que la localización de la ECA2 en el cromosoma X determinaría que existan alelos que confieren resistencia frente a la COVID-19, por lo que la tasa de mortalidad es más baja en las mujeres; así como que los estrógenos y la testosterona poseen diferentes funciones inmunorreguladoras que podrían influir en la protección inmunológica o la gravedad de la enfermedad.²⁵

La pandemia, en estas circunstancias, ha devenido en un desafío sin precedentes, que ha requerido de respuestas rápidas para identificar vacunas y medicamentos efectivos para su prevención y tratamiento, aún no disponibles; aunque el conocimiento paulatino y creciente sobre el virus y la enfermedad ha hecho que se pueda identificar un grupo cada vez más amplio de fármacos potenciales para su manejo, entre los que se han incluido aquellos que tradicionalmente se han utilizado en otras enfermedades, como la malaria, el ébola, el VIH/SIDA, la esclerosis múltiple, etc.,²⁶ cuya eficacia y seguridad continúa bajo investigación. Pero esta pandemia también representa la

mayor crisis mundial de salud pública de esta era, comparable con la pandemia de influenza de 1918. Sus consecuencias sobre la Humanidad, en el orden social, económico, cultural, financiero, político, etc., serán evidentes en el corto y largo plazo, y requerirán de medidas mancomunadas que reduzcan su impacto sobre la sociedad actual y futura.

PANDEMIA Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

El Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), la OMS y el Programa de Reproducción Humana (HRP) consideran que la salud sexual y reproductiva (SSR) se encuentra seriamente afectada por esta pandemia,²⁷⁻²⁹ cuyo impacto aún es difícil de cuantificar. Todavía no se dispone de suficiente información y respuestas consistentes sobre los efectos de la COVID-19 en cuanto a la transmisión vertical de la infección durante el embarazo, el parto y la lactancia;^{30,31} la posibilidad de un mayor riesgo de adolecer de una enfermedad grave y muerte en mujeres embarazadas y en el posparto; un mayor riesgo de muerte fetal y resultados adversos a mediano y largo plazo en los bebés por la infección durante el embarazo; una mayor gravedad de la progresión de la enfermedad y de los resultados reproductivos en futuros embarazos, como consecuencia de la infección ocurrida en las diferentes etapas de la gestación; la presencia y persistencia del virus en el líquido amniótico y la leche materna; el riesgo subyacente de transmisión sexual; la posible transmisión durante el parto o la cesárea al personal de salud; el riesgo de daño del tejido testicular con consecuencias aún impredecibles en la SSR del hombre;³² así como el mayor riesgo de contagio y me-

nores tasas de recuperación en hombres y mujeres con inmunosupresión relacionada con las infecciones de transmisión sexual (ITS) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³³

El otro espacio de impacto de la COVID-19 en la SSR tiene que ver con los servicios de salud;³⁴ el acceso de las mujeres embarazadas a los servicios de maternidad; la falta de personal de la salud, cuya prestación regular de servicios esenciales de SSR, como los de controles pre y posnatales, aborto seguro, anticoncepción, VIH/SIDA e ITS, ha tenido que ser reenfocada hacia la atención de la pandemia.^{35,36} Por otro lado, los reportes de los hospitales afectados en varios países muestran una mayor demanda de información y servicios de aborto seguro, debido posiblemente a la falta de acceso a los anticonceptivos o el temor a las consecuencias desconocidas de un embarazo complicado con la COVID-19.³⁷ Estos reportes describen situaciones similares a las ocurridas durante los brotes de zika y ébola.³⁸ En efecto, en Puerto Rico durante la epidemia de zika, una vez que se restablecieron los servicios anticonceptivos de calidad, aumentó el uso de anticonceptivos para prevenir embarazos no deseados y resultados adversos al nacimiento debido a la exposición prenatal.³⁹ Además, durante el brote de ébola 2014-2015 en África occidental, la utilización de la planificación familiar, la atención prenatal y los partos institucionales disminuyeron y no se recuperaron por completo durante seis meses.⁴⁰ A esto se debe sumar el estigma y la discriminación asociados con la COVID-19, sobre las pacientes, los proveedores de atención médica y los servicios de SSR.⁴¹

En este sentido, con el propósito de evitar los mismos errores durante esta pandemia de la COVID-19, los derechos sexuales y

reproductivos deben emerger como una prioridad, los servicios de SSR deben ser reconocidos como esenciales y los grupos más vulnerables de mujeres y adolescentes deben tener preferencias para ser protegidos.⁴² Es indispensable garantizar la continuidad de la atención de la SSR, evitando las interrupciones de los servicios de salud, mediante la implementación de una estrategia que facilite el acceso a estos, incluida la provisión oportuna y personalizada de métodos anticonceptivos. Se hacen necesarias también adaptaciones a los sistemas de atención disponibles que reduzcan el contacto directo entre el personal de salud y la usuaria, mediante consejería y monitoreo por telemedicina, provisión de información permanente, optimización del acceso a los métodos anticonceptivos y consideraciones especiales para las mujeres que se encuentran en el posparto.⁴³

PANDEMIA Y SERVICIOS DE ANTICONCEPCIÓN

La pandemia ha conducido a la implementación del distanciamiento físico como una de las medidas para evitar el contagio, junto con el uso de mascarillas y visores para protección ocular, cuya efectividad ha sido sustentada de forma adecuada,⁴⁴ lo que hace prever una conducta similar en la fase de posconfinamiento posterior. Para la provisión de servicios médicos el distanciamiento físico se basa en la telemedicina, con el uso de medios de comunicación que no requieren del contacto personal, como son el servicio de mensajes cortos (SMS), *WhatsApp*, videollamadas, llamadas telefónicas y reuniones remotas por herramientas como *Zoom* o *Skype*.

Estos recursos resultan adecuados para la consejería sobre los anticonceptivos,

evaluación de las contraindicaciones para su uso, control y reporte de los efectos secundarios y envío de las recetas directamente a la farmacia o al servicio médico respectivo para su dispensación, lo que reduce los eventuales contactos.⁴⁵⁻⁴⁷ Estas herramientas además son muy útiles para brindar información a las usuarias que solicitan anticonceptivos que son autoadministrados y controlados por ellas mismas, como los anticonceptivos combinados orales (ACO), píldoras con progestinas solas (PPS), parches anticonceptivos y anillos vaginales anticonceptivos, siempre que no existan contraindicaciones para su uso. Constituyen también un recurso ideal para informar sobre los anticonceptivos reversibles de larga acción (LARC, *long-acting reversible contraceptives*), como los dispositivos intrauterinos hormonales y no hormonales y los implantes subdérmicos anticonceptivos, particularmente en cuanto a los servicios médicos en los que se puede acceder a estos métodos, así como para brindar asesoría a las usuarias actuales de LARC sobre la efectividad de su uso extendido más allá de la duración etiquetada, posponiendo los retiros de rutina.^{48,49} Adicionalmente, se puede aprovechar estos medios para proveer información sobre la metodología a seguir en la atención médica para la inserción de métodos LARC, con todas las medidas de bioseguridad. Para el efecto, es importante limitar estrictamente el contacto directo con las usuarias actuales de LARC, con excepción de aquellas pacientes en las que no se pueda diferir la extracción del método o en casos de presentación de efectos secundarios que requieran de una valoración por examen físico y pélvico o de otras pruebas clínicas.

Si la inserción de un método LARC no es posible por no disponibilidad u otra razón, se puede ofrecer métodos controlados por la usuaria o de autoadministración. Para aquellas pacientes que pueden utilizar temporalmente otro método anticonceptivo, se puede prorrogar la inserción de un método LARC hasta cuando las situaciones de seguridad lo permitan. La optimización del acceso a los métodos anticonceptivos autoadministrados implica que los profesionales de la salud provean recetas que faciliten la dispensación en las farmacias de reabastecimientos de anticonceptivos para varios meses, lo que permitiría reducir los desplazamientos a las farmacias o centros de salud. No serán raros los casos en los que se requiera brindar información adicional sobre los métodos basados en el conocimiento de la fertilidad,⁵⁰ el uso correcto y consistente del condón y la anticoncepción de emergencia, en situaciones en que se produzcan interrupciones en el suministro de otros productos anticonceptivos. Es indispensable en ciertos casos proporcionar recetas de anticoncepción de emergencia que permitan una dispensación para varias ocasiones, lo que facilitaría el acceso inmediato a su uso.

Las mujeres que se encuentran en el posparto requieren de ciertas consideraciones especiales, entre las que se deben mencionar el asesoramiento y el acceso a la anticoncepción posparto inmediata antes del alta hospitalaria, lo que permite reducir la necesidad de citas posteriores. Los métodos anticonceptivos para estas pacientes incluyen la ligadura de las trompas uterinas, los métodos anticonceptivos de larga duración y los inyectables mensuales, siempre aten-

diendo las necesidades de las pacientes que se encuentren amamantando.^{51,52}

DILEMAS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN PACIENTES CON COVID-19

Se han definido dos grandes dilemas en el uso de la anticoncepción hormonal en pacientes afectadas por la COVID-19, particularmente en lo que tiene que ver con la anticoncepción oral: a) el impacto hepático por el uso de hormonas por vía oral, en cuanto a la toxicidad y las interacciones metabólicas que pueden ocurrir y b) el impacto en la coagulación por un mayor riesgo de tromboembolismo y la posibilidad de interacciones farmacológicas. Para ello, en primer lugar, se debe recordar que en el hígado, el SARS-COV-2 provoca una activación rápida de las células T, con la producción de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), interleuquina 6 (IL-6) y otros factores proinflamatorios; a su vez, el GM-CSF conduce a la activación de los monocitos inflamatorios CD14+ y CD16+ y un mayor aumento de IL-6 y otros factores, con lo que se podría producir la tormenta inflamatoria y el daño inmune pulmonar y hepático.⁵³ La afectación de la función hepática podría alterar la capacidad de metabolización de las hormonas utilizadas en anticoncepción, a lo que se podría añadir la posibilidad de interacciones farmacológicas con inhibidores e inductores enzimáticos ampliamente descritos. En segundo lugar, los pacientes hospitalizados por COVID-19, especialmente aquellos que sufren manifestaciones respiratorias o sistémicas graves tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y sus hallazgos clínicos y de laboratorio incluyen trombocitopenia, dímero D elevado, tiem-

po de protrombina prolongado y coagulación intravascular diseminada.⁵⁴ Al parecer, los estímulos proinflamatorios circulantes, como las citoquinas, entre otros, desencadenan la activación de los monocitos sanguíneos, que son reclutados por las células endoteliales y responden induciendo la expresión del factor tisular de membrana. Por otra parte, las células endoteliales también son activadas por citoquinas y partículas virales y producen quimioatrayentes de monocitos y moléculas de adhesión, al tiempo que el daño endotelial inducido por el virus también puede exponer el factor tisular sobre las células endoteliales. Acto seguido, el factor tisular, expresado por los monocitos activados, microvesículas derivadas de monocitos y células endoteliales, activa la vía extrínseca de la coagulación, lo que conduce al depósito de fibrina y la coagulación de la sangre. Los neutrófilos son reclutados por las células endoteliales activadas y liberan trampas extracelulares de neutrófilos, que activan la vía de contacto de la coagulación y se unen y activan las plaquetas para amplificar la coagulación sanguínea. Finalmente, la activación de la coagulación se ve incrementada por una reducción de las principales vías anticoagulantes endógenas, como son el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, por su sigla en inglés), la antitrombina y la proteína C activada (APC, por su sigla en inglés).

El estado de hipercoagulabilidad por la COVID-19 podría verse agravado por el uso de estrógenos y progestinas en los ACO. Así, el etinilestradiol (EE) puede aumentar la producción hepática de factores procoagulantes, como el factor VIIa y el fibrinógeno, y disminuir la actividad de los tres mecanismos de anticoagulación, como son el TFPI, la antitrombina III y la APC,⁵⁵ con lo que se produciría un estado de hi-

percoagulabilidad adquirida, en general, independiente de la vía de administración, pero directamente dependiente de la dosis de EE. Se considera que la sustitución del EE por valerato de estradiol (VE₂) oral puede reducir, pero no abolir, el estímulo de la coagulación.⁵⁶ De otra parte, las progestinas androgénicas contrarrestan la reducción de TPFPI y APC y el incremento de factor VIIa, inducidos por los estrógenos, pero, no contrarrestan el incremento de fibrinógeno ni la disminución de antitrombina III, inducidos por los estrógenos. En suma, las progestinas androgénicas antagonizan la activación del sistema de coagulación inducida por los estrógenos; es decir, a dosis similares de EE, la activación de la coagulación es menos pronunciada con las progestinas androgénicas.⁵⁷ Las progestinas androgénicas más potentes son el acetato de noretisterona (ANET) y el levonorgestrel (LNG). El gestodeno (GSD) es ligeramente más débil que el LNG; en tanto, la forma activa del desogestrel (DSG), el 3 keto-desogestrel, es más débil que LNG o GSD. El norgestimato (NGM) es una prohormona que se transforma en norelgestromin (no androgénico) y en un 20-25% en LNG.⁵⁷ En contraste, las progestinas con propiedades antiandrogénicas, clínicamente insignificantes o significativas, son consideradas todas como progestinas no androgénicas. Disponen de un efecto similar sobre la coagulación y el metabolismo, esto es que no ejercen inhibición mediada por efectos androgénicos de la hipercoagulación inducida por el EE. Se incluyen en este grupo el acetato de clormadinona (ACM), acetato de nomegestrol (ACNOM), acetato de ciproterona (ACP), dienogest (DNG) y drospirenona (DRSP).⁵⁸ Sin embargo, no solamente este criterio debe ser tomado en cuenta, sino también la actividad glucocorticoide de las proges-

tinias. Esto significa que la activación de los receptores glucocorticoides incrementa el efecto de la trombina y aumenta los factores procoagulantes, aunque en menor extensión. Las progestinas que se unen y activan los receptores glucocorticoides son ACM, ACP, acetato de medroxiprogesterona (AMP) y acetato de hidroxiprogesterona (AHP); aunque se debe resaltar que, a dosis usadas *in vivo*, solamente el AMP puede ejercer efectos glucocorticoides y procoagulantes.⁵⁹ Finalmente, es importante anotar algo sobre la relación de la acción antiminerlocorticoide y la coagulación. La activación del SRAA incrementa la coagulación sanguínea por elevación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno que inhibe la fibrinólisis y por aumento de la adhesividad plaquetaria, efectos que son contrarrestados por los antagonistas de la aldosterona. Son progestinas con efecto antiminerlocorticoide DRSP, ANET y GSD. Los estudios muestran que DRSP reduce la actividad del sistema de la coagulación documentado por disminución del factor VII y el dímero D.⁶⁰ Clínicamente se ha demostrado un menor riesgo de TEV de la combinación de EE 30 mcg y DRSP 3 mg en los estudios EURAS e INGENIX.^{61,62}

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN PACIENTES CON COVID-19 O EN RIESGO

La falta aún de información sobre la relación entre COVID-19 y el embarazo hace que la mejor estrategia en este momento sea retrasar la consecución de un embarazo hasta disponer de más evidencias sobre los riesgos de esta enfermedad en la gestación, lo que incluye también prorrogar el someterse a tecnologías de reproducción asis-

tida, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Endocrinología Ginecológica (ISGE, por su sigla en inglés).⁶³ Hasta tanto, la conducta más adecuada será la prevención de un embarazo no deseado, sobre la base de las declaraciones y guías propuestas por múltiples organismos que han hecho conocer sus posiciones sobre este tema.

El 13 de abril de 2020, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) hizo pública su declaración sobre COVID-19, anticoncepción y planificación familiar, en la que reitera que los servicios y suministros de anticoncepción y planificación familiar son componentes fundamentales de los servicios de salud esenciales y que el acceso a estos servicios es un derecho humano fundamental.⁶⁴ Para el efecto se requiere que los gobiernos respeten y protejan esta norma, pues con el enfoque de los sistemas de salud en responder a la pandemia de COVID-19, se ha descuidado e interrumpido la provisión de asesoramiento anticonceptivo básico, la entrega de productos y servicios anticonceptivos y el funcionamiento de las cadenas de suministro, dejando a las mujeres y los hombres sin la atención de sus proveedores de salud habituales. Ante esto, a través de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) se ha emitido un llamado para la prestación continua de servicios de SSR durante la crisis de COVID-19, incluido el acceso a los anticonceptivos sin receta. El impacto de la COVID-19 se refleja en las tres demoras en la búsqueda, acceso y atención; una mayor carga de mortalidad y morbilidad entre mujeres y recién nacidos relacionadas con embarazos no deseados; resultados indeseables relacionados con el embarazo; y un mayor costo de lidiar con las morbilidades por un sistema de salud que ya está

abrumado; situación agravada por el acceso reducido a los alimentos y otras necesidades. Estos problemas hacen que sea aún más importante priorizar la provisión de anticoncepción, poniendo especial atención a los siguientes seis puntos de acción clave para los responsables políticos, los líderes gubernamentales y los proveedores de los sistemas de salud: a) expansión de los servicios de planificación familiar posparto, particularmente los LARC, por el distanciamiento social y las limitaciones en la movilidad; b) promoción y suministro proactivos de los métodos de planificación familiar de autocuidado; c) eliminación de las barreras para acceder a la anticoncepción; d) implementación de la telemedicina como un complemento para mejorar la información y el acceso a la anticoncepción; e) abordaje oportuno de las necesidades y los desafíos de la cadena de suministro de anticoncepción; y f) provisión de equipos de protección personal (EPP) a los profesionales de la salud.

El 24 de abril de 2020, la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG) hizo público su Comunicado de posicionamiento ante la utilización de anticonceptivos orales combinados en pacientes con COVID-19 y riesgo elevado de trombosis.⁶⁵ Este documento destaca que por la pandemia la población ha optado por el confinamiento en los domicilios, lo que conlleva que las parejas pasen más tiempo juntas, con una mayor probabilidad de actividad sexual y embarazos no planeados. Ante esta situación, no es recomendable suspender los métodos anticonceptivos. Sin embargo, se debe tomar muy en cuenta que todos los ACO investigados se han asociado con un mayor riesgo de TEV, cuyo efecto depende de la dosis de EE y la progestina utilizada. El riesgo de TEV de los ACO

con 30-35 mcg de EE y GSD, DSG, ACP y DRSP fue similar y 50-80% mayor que con LNG. Los preparados con VE₂ secuenciales con DNG no muestran un incremento en el riesgo, dada su potencia trombogénica menor, en comparación con EE con LNG u otras progestinas. Este riesgo está claramente establecido para los ACO, con variaciones por el uso de diferentes dosis y preparaciones de estrógeno y progestina. No se debe perder de vista que la probabilidad de trombosis en las mujeres en edad fértil es baja, de 5-10 eventos por cada 10 mil mujeres por año, y que entre las usuarias de ACO hay un ligero aumento de este riesgo que pasa a 8-10 casos por cada 10 mil usuarias por año. Los efectos procoagulantes de los ACO se reducen significativamente de cuatro a seis semanas de haberlos suspendido; por esto, se deben considerar de alto riesgo trombótico a las mujeres que hayan suspendido los anticonceptivos en las seis semanas previas. Esta situación debe contrastarse con que la probabilidad de un evento de trombosis es mayor en el parto y puerperio que entre las usuarias de ACO y combinados de depósito, por lo que el embarazo representa un mayor riesgo por sí mismo, cuya probabilidad de trombosis es de 29.1 eventos por 10 mil mujeres por año.⁶¹ En este sentido, debe guardarse un equilibrio entre el riesgo tromboembólico en pacientes con COVID-19, para el caso de decidir la toma de ACO, frente al riesgo de embarazo en el confinamiento. Se aconseja suspender los ACO inmediatamente a las pacientes con COVID-19 confirmada o con alto grado de sospecha, e iniciar su manejo acorde a las guías de tratamiento vigentes. Conviene informar a los médicos tratantes sobre el uso de anticonceptivos en las cuatro a seis semanas previas, o más, para implementar la anticoagulación

recomendada, de acuerdo con las últimas guías de manejo de la COVID-19. Se debe recomendar una anticoagulación más agresiva en las mujeres con COVID-19 severa, que utilizaron ACO con progestinas de alto riesgo tromboembólico y/o que tienen factores clínicos de alto riesgo para trombosis. En las pacientes de alto riesgo por factores como obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus 2, dislipidemias, hipertensión, etc., de acuerdo con los criterios médicos de elegibilidad de la OMS (recomendación tipo 3), es necesario suspender los ACO a la brevedad posible y cambiar a opciones anticonceptivas más seguras. En pacientes de bajo riesgo tromboembólico se puede continuar con ACO que contengan una progestina de bajo riesgo, como LNG, DNG y NGM, junto con 30 mcg o menos de EE, o tabletas secuenciales con VE₂ y DNG, puesto que los eventos trombóticos son raros en estas pacientes y su manejo no sería diferente de las no usuarias en caso de contraer COVID-19. No se opta por la suspensión dado que un embarazo no planeado, por sí mismo, tiene mayor riesgo trombótico que los ACO.

El 29 de abril de 2020, en un trabajo conjunto, la Sociedad Española de Menopausia, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia publicaron sus recomendaciones para el control del riesgo tromboembólico con la terapia hormonal de la menopausia y la anticoncepción hormonal en la pandemia de COVID-19.⁶⁶ En este documento se reconoce que la COVID-19 se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica, activación de la coagulación, coagulopatías y coagulación intravascular diseminada, lo que hace necesario el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o terapéuticas, dependiendo del caso individual y los factores de

riesgo adicionales. De las recomendaciones presentadas, se extraen aquellas sobre el tratamiento de las mujeres perimenopáusicas que utilizan anticoncepción hormonal para propósitos de este capítulo, en el entendido de que son también de enorme utilidad y orientación para mujeres premenopáusicas y más jóvenes, pues, en palabras de los autores, “los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) son medicamentos que se pueden usar para la anticoncepción o el tratamiento de afecciones ginecológicas en mujeres hasta el momento de la menopausia”,⁶⁷ tomando en consideración la existencia de evidencia actual sobre el riesgo trombótico de los AHC.⁶⁸⁻⁷⁰ Estas recomendaciones resaltan que los AHC inducen cambios bioquímicos que generan un estado de hipercoagulabilidad, cuyo efecto depende de la dosis de estrógeno y está modulado por las progestinas. El riesgo de este efecto es mayor durante el primer año de uso y existe un efecto sinérgico entre otros factores de riesgo y los AHC, en relación con el aumento del riesgo tromboembólico. La anticoncepción con progestina sola (APS), incluidos los implantes y los dispositivos intrauterinos que contienen progestina, no aumenta el riesgo de trombosis; por lo tanto, en situaciones de riesgo transitorio, sin otros riesgos adicionales, la profilaxis con HBPM no será necesaria para el uso de APS.

Debido a la disponibilidad de muy poca evidencia, la orientación clínica de estas recomendaciones fue estructurada con grados de recomendaciones⁷¹ y opinión de expertos basada en una discusión constructiva y acuerdos unánimes de consenso.

Para pacientes sintomáticas con sospecha, no confirmada, de COVID-19 (figura 1):⁶⁶

1. Si la mujer tiene síntomas leves y requiere anticoncepción hormonal, se recomienda continuar con el tratamiento con

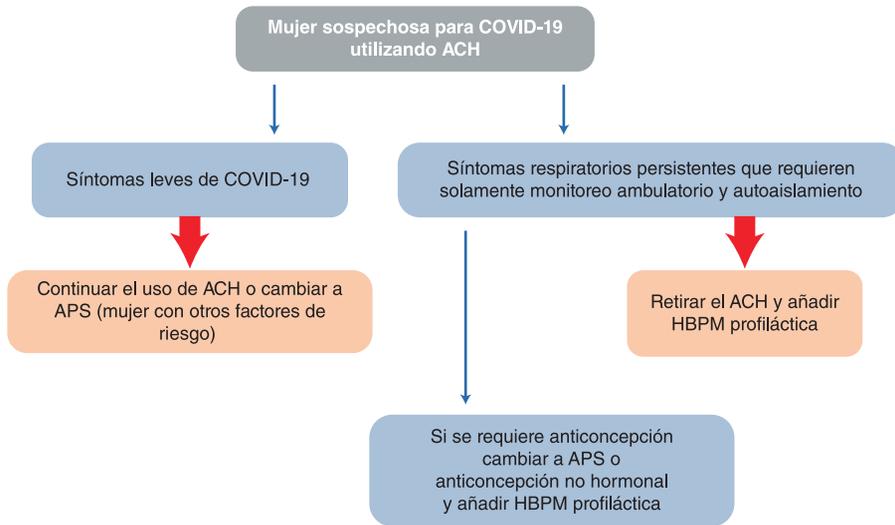


Figura 1. Manejo de la mujer sospechosa de COVID-19 que está utilizando anticoncepción hormonal combinada. ACH = anticoncepción hormonal combinada; APS = anticoncepción con progestina sola; HBPM = heparinas de bajo peso molecular.⁶⁶

AHC o, alternativamente, se puede usar APS si existe otro factor de riesgo (grado B).

2. Si la paciente ha tenido neumonía, pero muestra síntomas respiratorios persistentes que solo requieren monitoreo ambulatorio y autoaislamiento, se recomiendan las siguientes acciones:
 - a. Suspender los AHC y usar HBPM a dosis profilácticas (grado C).
 - b. Si se requiere anticoncepción hormonal, es aconsejable cambiar a APS con el uso de HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).
 - c. La terapia con HBPM puede mantenerse durante un mínimo de siete días o hasta que la paciente se movilice completamente (opinión de expertos).

Para pacientes confirmadas con COVID-19

hospitalizadas (figura 2):⁶⁶

1. El consejo general es suspender cualquier forma de tratamiento con AHC e inmediatamente administrar HBPM a dosis profilácticas (grado C).
2. Si la afección no es grave o se requiere AHC por razones distintas a la anticoncepción (por ejemplo, sangrado menstrual abundante u otras indicaciones), el tratamiento debe cambiarse a APS, agregando HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).
3. Si están presentes otros factores de riesgo, como diabetes, presión arterial alta o enfermedad cardíaca, se recomienda retirar los AHC y utilizar HBPM a dosis profilácticas (grado C). Las mujeres que usan APS pueden continuar este tratamiento junto con HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).
4. En casos severos o en mujeres ingresadas en cuidados intensivos, se recomien-

da retirar los AHC y administrar el tratamiento con HBPM de acuerdo con el protocolo del hospital (grado A).

Para pacientes con COVID-19 tratadas en casa (figura 2):⁶⁶

1. En mujeres con síntomas leves se sugiere retirar los AHC durante el período de aislamiento y movilidad reducida. Si se requiere anticoncepción hormonal, se recomienda continuar con el tratamiento con AHC o, alternativamente, se puede usar APS si hay otro factor de riesgo. Los APS se pueden usar junto con HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).
2. En mujeres que han tenido neumonía, pero continúan mostrando síntomas respiratorios persistentes que solamen-

te requieren de monitoreo ambulatorio y autoaislamiento, se recomiendan las siguientes acciones:

- a. Suspender los AHC y utilizar HBPM a dosis profilácticas (grado C).
- b. Si no se puede suspender la anticoncepción hormonal, es aconsejable cambiar a APS y agregar HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).
- c. La terapia con HBPM puede mantenerse durante un mínimo de siete días o hasta que la paciente se movilice completamente. Los APS se pueden utilizar junto con HBPM a dosis profilácticas (opinión de expertos).

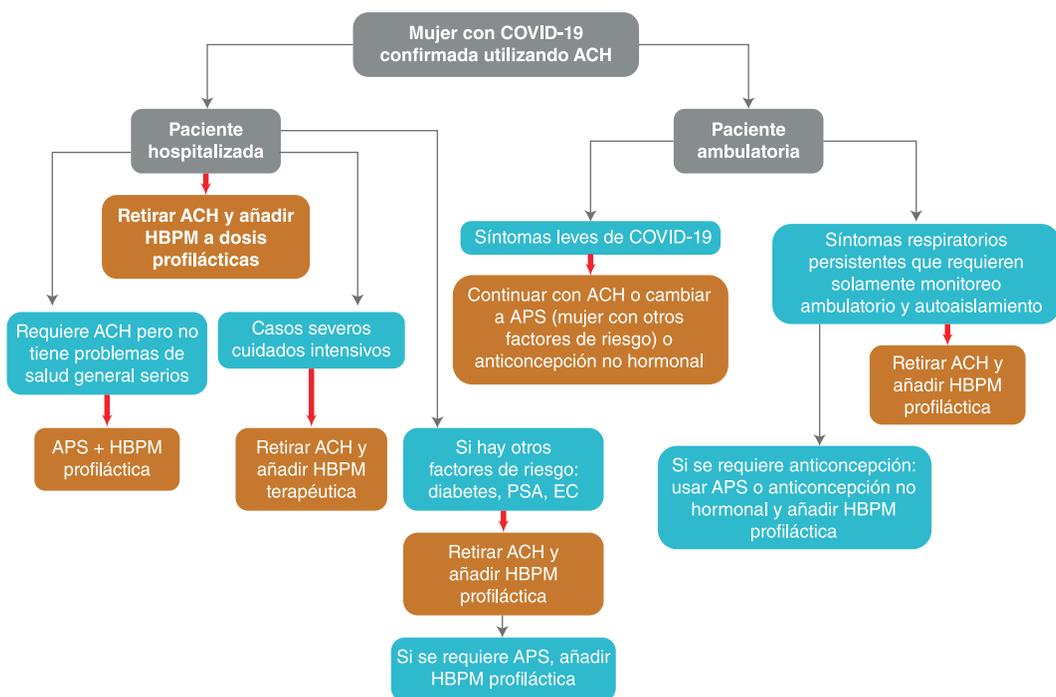


Figura 2. Manejo de la mujer con COVID-19 confirmada que está utilizando anticoncepción hormonal combinada. ACH = anticoncepción hormonal combinada; APS = anticoncepción con progestina sola; HBPM = heparinas de bajo peso molecular; PSA = presión sanguínea alta; EC = enfermedad cardíaca.⁶⁶

Finalmente, respecto de las mujeres en posparto, el 8 de abril de 2020, *The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare*, el *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* y *The Royal College of Midwives* publicaron el documento titulado *Provision of contraception by maternity services after childbirth during the Covid-19 pandemic* (Provisión de anticoncepción por parte de los servicios de maternidad después del parto durante la pandemia de Covid-19)⁷² que, de manera general, reafirma que después del parto se debe proporcionar una anticoncepción efectiva antes del alta de los servicios de maternidad, lo que reducirá la necesidad de un nuevo contacto con ellos. La mayoría de las pacientes, en lactancia o no, puede iniciar cualquier método anticonceptivo inmediatamente después del parto, con excepción de la AHC, en cuyo caso se recomienda revisar los criterios médicos de elegibilidad de la OMS para el uso de los anticonceptivos antes de la decisión clínica.⁴⁷ La administración y dispensación de los anticonceptivos no debe interrumpir el alta oportuna de las mujeres de los servicios de maternidad. Los LARC son altamente efectivos y, como en circunstancias normales, deben ofrecerse a todas las mujeres después del parto, en aquellas instituciones que los tengan disponibles; sin embargo, durante la pandemia y el posconfinamiento pudiera haber dificultades logísticas para su inserción, como ya se ha comentado antes. Se puede optar también por proveer a las usuarias de un suministro para seis meses de una PPS, a menos que existan contraindicaciones médicas, que puede iniciarse inmediatamente después del parto o antes del día veintiuno posparto, sin ningún requisito de precauciones anti-

conceptivas adicionales. La amenorrea de la lactancia, adecuadamente implementada, constituye una opción válida durante el tiempo en que las pacientes se encuentren amamantando por completo y aún no hayan menstruado; no obstante, por la pandemia podría haber restricciones al acceso a los servicios de salud, por lo que se recomienda iniciar anticoncepción adicional tan pronto como sea posible después del parto en mujeres que amamantan. Se debe proporcionar a las usuarias información clara sobre cómo usar el método elegido y cuándo buscar asesoramiento médico. En esta misma línea, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* ha presentado sus recomendaciones sobre la necesidad de disminuir la posibilidad de contagio de las pacientes y el personal de salud que las atiende; discutir oportunamente sobre los métodos anticonceptivos antes del parto, durante las últimas citas de control del embarazo y en la labor de parto; analizar las opciones de anticoncepción y brindar asesoramiento para una adecuada toma de decisión final por parte de la paciente; uso de DIU hormonales o no hormonales o implantes inmediatamente luego del parto; control por telemedicina a las tres semanas y control presencial a los tres meses con las medidas de bioseguridad adecuadas.⁷³

CONCLUSIONES

Durante la pandemia por la COVID-19 es indispensable continuar brindando orientación y apoyo para garantizar que la población en general, y los grupos vulnerables de mujeres y adolescentes en particular, puedan acceder a los servicios de consejería en anticoncepción y al uso de métodos an-

ticonceptivos efectivos y seguros. La pandemia ha provocado cambios inevitables en los servicios médicos; sin embargo, se requiere mantener la calidad y el acceso a aquellos considerados como servicios esenciales, como es el caso de los que protegen la salud sexual y reproductiva. La telemedicina emerge como la opción para disminuir el contacto físico y el riesgo de contagio. Las recomendaciones presentadas en este capítulo constituyen una base para la prestación continua de servicios anticonceptivos efectivos y seguros adaptados a la realidad y al contexto legal de cada país, en concordancia con la fase de la pandemia en que se encuentre. La pandemia se verá seguida por la fase de posconfinamiento que, con toda seguridad, tendrá similares requerimientos en cuanto a la salud sexual y reproductiva. Será indispensable que las mujeres continúen recibiendo anticonceptivos, de efectividad y seguridad probadas, para evitar un embarazo no planificado y sus riesgos asociados en el entorno de la pandemia por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -11 March 2020. WHO <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- The World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation report as of 14th March, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/>.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282:1-23.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536-544.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271-280.
- Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16:420-425.
- Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10:410-414.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):21-25.
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020; 38:781-782.
- Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Pung R, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: Implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395:1039-1046.
- Li Q, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207.
- Lauer SA, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern*

- Med* 2020. <https://doi.org/10.7326/m20-0504>.
14. Chan JF, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514-523.
 15. Chen G, et al. Clinical and immunologic features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/jci137244>.
 16. Liu Y, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63:364-374.
 17. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-513.
 18. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30113-4).
 19. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-1069.
 20. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
 21. Wong CK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136:95-103.
 22. Zhang B, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191> (2020).
 23. Chu KH, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67:698-705.
 24. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020; 41:145-151.
 25. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol* 2018; 9:1931-1934.
 26. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA* 2020; 323(18):1824-1836.
 27. The United Nations Population Fund Asia and Pacific Regional Office. *Coronavirus Guidance Document*. <https://china.unfpa.org/en/publications/200206001> 2020.
 28. The World Health Organization. *2019 Novel Coronavirus Global Research and Innovation Forum: Towards a Research Roadmap*. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Overview_of_SoA_and_outline_key_knowledge_gaps.pdf?ua=1.
 29. WHO. *COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak*. Interim guidance: 25 March 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/maintaining-essential-health-services-and-systems>.
 30. Neonates tested SARS-CoV-2 positive 30 hours after birth. CNR.cn. http://www.cnr.cn/hubei/yuanchuang/20200205/t20200205_524961963.shtml.
 31. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395(10226):809-815.
 32. Fan C, Li K, Ding Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. medRxiv. 2020. <https://www.medrxiv.org/>

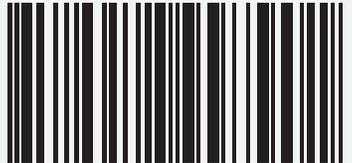
- content/10.1101/2020.02.12.20022418v1.
33. UNAIDS and China working together during the COVID-19 outbreak to ensure that people living with HIV continue to get treatment. UNAIDS. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2020/february/20200218_china_covid19.
 34. Correa MY, Huamán TE. Impacto del COVID-19 en la salud sexual y reproductiva. *Rev Int Salud Materno Fetal* 2020; 5(2):e4-7.
 35. State Council Circular on Maternal Health Care and Safe Motherhood during COVID-19. State Council of People's Republic of China. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/10/content_5476731.htm.
 36. Hubei provincial notice on strengthening COVID-19 prevention for pregnant women, Provincial Government of the People's Republic of China. http://www.hubei.gov.cn/zwgk/hbyw/hbywqb/202002/t20200209_2021966.shtml.
 37. After hospital resumed business, abortion service demands increased significantly. <https://wap.china.com/act/toutiao/13002842/20200218/37810950.html>.
 38. Special Issue: Building opportunities during the Zika epidemic in the Americas: The case for strengthening research capacity. Vol 148 Issue S2. World Health Organization <https://www.who.int/reproductivehealth/zika/sexual-transmission-experts-meeting/en/>.
 39. Lathrop E, Romero L, Hurst S, et al. The Zika contraception access network: A feasibility programme to increase access to contraception in Puerto Rico during the 2016-17 Zika virus outbreak. *Lancet Public Health* 2018; 3(2):e91-99.
 40. Camara BS, Delamou A, Diro E, et al. Effect of the 2014/2015 Ebola outbreak on reproductive health services in a rural district of Guinea: An ecological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017; 111(1):22-29.
 41. Cook RJ, Dickens BM. Reducing stigma in reproductive health. *Int J Gynecol Obstet* 2014; 125(1):89-92.
 42. Tang K, Gaoshan J, Ahonsi B. Sexual and reproductive health (SRH): A key issue in the emergency response to the coronavirus disease (COVID- 19) outbreak. *Reproductive Health* 2020; 17:59-61.
 43. Nanda K, Lebetkin E, Steineret MJ, et al. Contraception in the Era of COVID-19. *Global Health: Science and Practice* 2020; 8(2):1-3.
 44. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al, on behalf of the COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2020. Published Online June 1, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
 45. ACOG. Implementing Telehealth in Practice Committee Opinion Number 798. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/02/implementing-telehealthin-practice>. Published February 2020.
 46. World Health Organization. Telemedicine: Opportunities and developments in Member States: Report on the second global survey on eHealth. https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf. Published 2009.
 47. World Health Organization (WHO). *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th ed.* Geneva: WHO, 2015. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
 48. Ali M, Bahamondes L, Bent Landoulsi S. Extended effectiveness of the etonogest-

- trel-releasing contraceptive implant and the 20 mcg levonorgestrel-releasing intrauterine system for 2 years beyond U.S. Food and Drug Administration product labeling. *Glob Health Sci Pract* 2017; 5(4):534-539.
49. Seeber B, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; 86:345-349.
 50. Peragallo Urrutia R, Polis CB, Jensen ET, et al. Effectiveness of fertility awareness-based methods for pregnancy prevention: A systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 2018; 132(3):591-604.
 51. World Health Organization (WHO). *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th ed.* Geneva: WHO, 2015. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
 52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Immediate postpartum long-acting reversible contraception. Committee Opinion Number 670. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e32-37. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2016/08/immediate-postpartum-long-acting-reversible-contraception>.
 53. Feng G, et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8(1):18-24.
 54. Giannisa D, Ziogas IA, Giannid P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* 2020; 127:1-4.
 55. Ezihe-Ejifor JA, Hutchinson N. Anticlotting mechanisms I: Physiology and pathology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2013; 13:87-92.
 56. Norris LA, Bonnar J. Haemostatic changes and the oral contraceptive pill. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:545-563.
 57. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98(Suppl. 1A):104-110.
 58. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46(Suppl. 1):S7-S16.
 59. Herkert O, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104:2826-2831.
 60. Regidor PA, et al. Drospirenone as estrogen free pill and hemostasis: Coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24/4 cycle with desogestrel 75 mcg per day. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32:794-801.
 61. Dinger JC. The safety of a drospirenone containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives based on 142.475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75(5):344-354.
 62. Seeger JD, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3):587-593.
 63. Pérez-López FR, Savirón-Cornudella R, Chedraui P, Genazzani AR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 19 and human pregnancy. *Gynecological Endocrinology* 2020; 36(4):277-278.
 64. FIGO. *FIGO Statement: COVID-19, Contraception and Family Planning*. <https://www.who.org/sites/default/files/2020-05/COVID%20contraception.pdf>.
 65. Domínguez R, Elizalde A, Elizarrarás JL. ALEG. Comunicado de posicionamiento ante la utilización de anticonceptivos orales

- combinados en pacientes con COVID-19 y riesgo elevado de trombosis, 2020.
66. Ramírez I, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic. *Maturitas* 2020; 137:57-62.
 67. Mendoza N, Sanchez-Borrego R. Classical and newly recognized non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas* 2014; 78(1):45-50.
 68. Mantha S. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4944.
 69. Lidegaard Ø. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366(24):2257-2266.
 70. Bastos M. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD010813.
 71. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170:348-351.
 72. FSRH. Provision of contraception by maternity services after childbirth during the Covid-19 Pandemic April 2020. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-ceu-provision-of-contraception-by-maternity-services-after/>.
 73. ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetricians-Gynecologists, Gynecology. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid19-faqs-for-ob-gyns-gynecology>.

Anticoncepción Hormonal, Segunda Edición, de Rubén Bucheli Terán y Enrique Noboa Flores, Editores, se terminó de imprimir y encuadernar en enero de 2021 en Imprenta Mariscal Cía. Ltda, Av. Interoceánica / lote 02 / Pifo, Ecuador.
La edición consta de 1.500 ejemplares.

ISBN: 978-9978-9979-0-1



9789978997901