

ANTICONCEPCIÓN



socheg.org

ANTICONCEPCIÓN



socheg.org

“Anticoncepción”

Autor: Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, SOCHEG

ISBN 978-956179009-4



9 789561 790094

Comité Editorial

Paula Vanhauwaert S.

Patricio Barriga P.

Marcela López P.

Rodrigo Macaya P.

Andrea Von Hoveling S.

Pablo Lavín A.

Arnaldo Porcile J.

Sonia Villa V.

Rafael Ríos S.

Paulina Villaseca D.

Sergio Brantes G.



© Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, SOCHEG

socheg.org

Apoquindo 6410, Of. 605. Las Condes, Santiago de Chile

Se terminó de imprimir el 15 de enero de 2023 por Salesianos Impresores S.A.

General Gana 1486, Santiago de Chile, salesianosimpresores.cl

A los socios y amigos de SOCHEG que disfrutan estudiando endocrinología
ginecológica
A quienes son, han sido o serán directores de SOCHEG ya que su trabajo
mantiene viva esta sociedad
A Pablo y José Miguel en representación de nuestros familiares, sin cuyo
apoyo este proyecto no habría sido posible

AUTORES

Abril Salinas Quero

Médico, PhD, especialista en Obstetricia y Ginecología. Presidente del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER). Médico del Instituto Chileno de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile.

Alberto Iturra Avilés

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología Universidad de Chile. Estadía en el Departamento de Ginecología, Clínica Universidad de Navarra-España. Ex presidente de SOCHUMB. Editor de la revista SOCHUMB. Staff Clínica INDISA.

Alejandra Lavín

Médico. Jefa del Programa de la Mujer CESFAM Dr. Alejandro Gutiérrez

Ana Gadán Herrera

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Unidad de Endocrinología Ginecológica Clínica Alemana de Santiago

Andrea Huneeus Vergara

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología subespecialista en Ginecología Infanto Juvenil y de la Adolescente de la Universidad de Chile. Magíster en Salud Pública Materno Infantil: Universidad de California, Berkeley. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana.

Andrea Schilling Redlich

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología subespecialista en Ginecología Infanto Juvenil y de la Adolescente de la Universidad de Chile. Profesor Asociado Adjunto, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Centro de Adolescencia, Clínica Alemana de Santiago

Andrea Von Hoveling Schindler

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología

Pediátrica y del Adolescencia Universidad de Chile. Miembro directorio Agrupación Ginecólogas Chile. Miembro activo SOGIA. Ex directora SOCHEG. Ginecóloga en Hospital El Carmen, Clínica Santa María y Universidad Finis Terrae.

Aníbal Faundes

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Professor Titular de Obstetricia Colaborador do Departamento de Tocoginecología, Faculdade de Ciências Médicas/Unicamp, Pesquisador Sênior Cemicamp.

Arnaldo Porcile Jiménez

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Reproducción Humana e Infertilidad de la Universidad de Chile. Prof. Asociado Universidad de Chile. Ex presidente de SOCHEG.

Badir Chahuán Manzur

Médico, especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Cirugía Oncológica de Mamas Universidad de Chile. Fellowship de Cirugía Oncológica y Reconstructiva de Mamas, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia. Diplomado en Asesoramiento Genético del Cáncer Hereditario, Universidad de Chile. Diplomado en Gestión de Organizaciones de Salud Públicas y Privadas, Universidad de los Andes. Jefe Unidad de Cirugía Oncológica y Reconstructiva de Mamas de la Fundación Arturo López Pérez. Asesor Genético en Fundación Arturo López Pérez. Ex director de SOCHEG.

Belén Pérez Lana (Argentina)

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Especialista en Estadística. Miembro de SAEGRE.

Camil Castelo-Branco Flores (España)

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona. Especialista en Ginecología y Obstetricia en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología del Hospital Clínic Provincial de Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Carolina Pastene Saldías

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología Pediátrica y de la Adolescencia, Universidad de Chile. Departamento de Ginecología y Obstetricia Clínica Las Condes Unidad de Ginecología Infantil, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago Chile.

Claudio Benavides Alba

Médico, Magister Ginecología Obstetricia Universidad de Chile – UCLA. Profesor Asociado de Ginecología USACH.

Claudia Campusano Montaña

Médico especialista en Endocrinología. Clínica Universidad de los Andes. Profesor asociado Universidad de los Andes.

Carmen Bravo Romero

Matrona. Magister en salud pública Universidad de Chile

Carolina Schulin-Zeuthen Pincheira

Médico, Especialista en Obstetricia y Ginecología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con subespecialidad Ginecología Pediátrica y de la adolescencia de CONACEM. Departamento de Ginecología y Obstetricia Clínica Las Condes.

Daniela Capella Sepúlveda

Médico, Especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología Pediátrica y del Adolescencia Universidad de Chile. Académica Facultad de Medicina Universidad de Chile, Centro de Referencia en Salud Peñalolén Cordillera Oriente.

Daniela Eugén Castillo

Médico. Endocrinóloga Clínica Universidad de los Andes y Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Daniela Ribbeck Baráibar

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Chile, Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad San Sebastián

David Escobar Paredes

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor Adjunto Obstetricia Y Ginecología U. De Chile. MBA© en salud. FACOG, SOCHEG, SOCHOG. Exdirector del Diplomado Anticoncepción de la USACH

Edmund Chada Baracat (Brasil)

Médico cirujano, especialista en Ginecología, Doctor y Magister en Medicina y Ginecología, Universidad Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Profesor Titular de Ginecología del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo

Elizabeth Chong Kwok

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, Consejera de lactancia materna, Secretaria comité de lactancia materna de SOCHIPE, Diplomada en Salud Pública y Duelo Gestacional, miembro Agrupación Ginecólogas Chile. Jefa Unidad de puerperio Hospital Clínico San Borja Arriaran.

Ernesto Pizarro Orchard

Médico, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Chile. Exconsejero de la Unidad de Reproducción Humana de la OMS. Ex director de SOCHEG.

Esther de la Viuda García (España)

Médico especialista en Ginecología y obstetricia. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

Fernando Silva Rivas (Brasil)

Médico. Alumno de posgrado del Programa de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Sociólogo, Universidad de Concepción, Magister en Análisis Sistémico Aplicado a la Sociedad, Universidad de Chile, Magister en Epidemiología, Universidad de los Andes

Francisca Araya Donoso

Médico-Cirujano especialista en Medicina Interna, Universidad del Desarrollo – Clínica Alemana Santiago. Formación en Cardiología, Universidad del Desarrollo – Clínica Alemana Santiago.

Gabriela Noé Echeverría

Licenciada en Ciencias Biológicas, Universidad Católica de Chile. Master en Ciencias Médicas, Universidad Católica de Lovaina, Bélgica.. Investigadora Asociada, Instituto Chileno de Medicina Reproductiva

Guillermo Galán Chiappa

Médico especialista en ginecología y obstetricia. Profesor Asistente de Obstetricia y Ginecología Universidad de Chile. Ex presidente de APROFA.

Johannes Bitzer (Suiza)

Médico obstetra, ginecólogo y Psiquiatra. Expresidente de la Sociedad Europea de Anticoncepción. Expresidente de la Sociedad Internacional de Obstetricia y Ginecología Psicosomática. Miembro del Comité Ejecutivo del Consejo Europeo y del Colegio de Obstetricia y Ginecología (EBCOG). Miembro de la Comisión Paritaria Multidisciplinaria de Medicina Sexual Ex miembro de la Junta de Consejeros de la IMS y presidente de la Comisión de Educación

José Antonio Arraztoa Valdivieso

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile. Ginecobstetra Universidad de Los Andes. Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de los Andes y Director de PROCEF

José María Soares Júnior (Brasil)

Médico, Especialista, Magíster y doctorado en Medicina y Ginecología, Universidad Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Profesor Asociado, de Ginecología del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Laura Ribera Torres (España)

Graduada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología del Hospital Clínic Provincial de Barcelona- Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

Lilian Carrasco Leal

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Chile. Subespecialista en Ginecología infantil y del Adolescente Universidad de Chile

Lorena Cintia Giannoni (Argentina)

Médico. Especialista en Tocoginecología de la Universidad de Buenos Aires. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Posgraduada en Sexualidad Humana de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana. Médico Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina. Miembro de SAEGRE, y SOGIBA. Coautora del Manual de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de SAEGRE, 2020. Autora del libro En búsqueda del deseo sexual, 2021, Editorial Dunken, Buenos Aires.

Manuel Donoso Ossa

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología Universidad de Chile. Profesor Asociado y Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de los Andes e integrante del programa de cuidado y estudio de la fertilidad de la Universidad de los Andes PROCEF

Marcela López Pizarro

Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile. Profesor Asistente Departamento de Obstetricia y

Ginecología Universidad de Santiago. Unidad de Endocrinología Ginecológica y Climaterio Clínica Alemana de Santiago. Vicepresidente SOCHEG

Margot Acuña San Martín

Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile. Magister en Epidemiología Clínica, Universidad de la Frontera. Diplomada en Liderazgo, Universidad Mayor. Experta Latinoamericana Climaterio y Menopausia, ALEG. Docente y Directora Departamento Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Frontera

María Isabel González Trivelli

Enfermera Matrona Universidad Católica, Académica Facultad de Medicina Universidad de Chile

María Jesús Cancelo Hidalgo (España)

Médico especialista en gineco obstetricia Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Alcalá. Vicepresidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Marta Camacho Sánchez (España)

Médico de la Universidad de Sevilla. Especialista en Ginecología y Obstetricia en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona. Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología del Hospital Clínic de Barcelona.

Mauricio Fernández Romagnoli

Médico Cirujano de la Universidad de Chile. Magister en Neurociencias: Mención "Neurobiología y ciencias de la conducta" Facultad de Medicina Universidad de Chile. Formación Medicina Interna y Cardiología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Cardiólogo Clínica Alemana de Santiago. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo

María Teresa Gana Ossandón

Enfermera Matrona de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Profesora Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Instructora de Métodos Naturales de Regulación de la fertilidad. Integrante de PROCEF

Pablo Lavín Acevedo

Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asociado de la Universidad de Chile. Magister en Salud Pública. Hospital Barros Luco-Trudeau. Director de SOCHEG.

Pablo Lavín Bravo

Médico General, Hospital de Talagante

Pamela B. Oyarzún Gomberoff

Médico, Ginecóloga Obstetra, Universidad de Chile. Ginecóloga infantojuvenil, Universidad de Chile. Magister en Salud Pública, Universidad de Chile. Profesora Asociada, CEMERA, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Médico del Centro de Adolescencia, Clínica Alemana de Santiago.

Patricio Barriga Pooley

Médico, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile. Pas presidente y Tesorero de SOCHEG.

Paula Vanhauwaert Sudy

Médico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Chile, con perfeccionamiento en Infertilidad y Endocrinología de la Reproducción Universidad de Chile-Clínica Las Condes. Unidad Endocrino-gine Clínica Alemana Santiago. Profesor Asistente Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Santiago de Chile. Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, SOCHEG

Paulina Parra Werth

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología Pediátrica y del Adolescencia Universidad de Chile. Profesor Asistente Universidad Antofagasta.

Paulina Troncoso Espinoza

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología Pediátrica y del Adolescencia Universidad de Chile, Universidad de Chile. Profesora Asociada Depto. de Anatomía Normal y

Medicina Legal, Facultad de Medicina Universidad de Chile, referente Programa de la Mujer Servicio de Salud Araucanía Sur

Paulina Villaseca Délano

Médico, Ginecóloga Obstetra de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Especialista en Gineco-endocrinología. Investigadora en el Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA) Directora de SOCHEG.

Ramiro Molina Cartes

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Ginecología Pediátrica y Adolescencia de la Universidad de Chile. Máster en Salud Pública de The Johns Hopkins University, USA. Profesor Titular y Emérito de la Universidad de Chile, Miembro Honorario de la Academia Chilena de Medicina

Pío Iván Gómez-Sánchez (Colombia)

Médico Ginecobstetra de la Universidad Nacional de Colombia. Epidemiólogo de la Universidad del Rosario, Colombia. Magíster en Salud Sexual y Reproductiva de la Universidad el Bosque, Colombia. Fellow of The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Fellow en Anticoncepción de la Universidad de Laval. Quebec, Canadá. Senior Medical Advisor de Inter-national Planned Parenthood Federation Western Hemisphere Region (IPPFWHR), Nueva York

Dr. Rafael Ríos Salazar

Médico, Endocrinólogo, Profesor Asistente Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriaran. Director de SOCHEG.

Rodrigo Macaya Pivet

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología con subespecialidad en Reproducción humana y endocrinología ginecológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Staff Departamento Obstetricia y Ginecología Clínica Las Condes. Secretario General de SOCHEG.

Rosario Rivadeneira Hurtado

Médico de la Universidad de Los Andes. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Chile. Unidad de Endocrinología y Climaterio Clínica Alemana de Santiago.

Sandra Cecilia Demayo (Argentina)

Título de especialista en Tocoginecología. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, SAEGRE. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Especialista en Psiconeuro-inmuno-endocrinología en la Universidad de Favaloro. Fellow ACOG, Member of The European Society of Gynecology (ESG). Jefa del Área de Endocrinología Ginecológica del Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires. Presidente de SAEGRE. Miembro Plenario de SOGIBA. Miembro del Comité Científico de AAPEC.

Sebastião Freitas de Medeiros (Brasil)

Médico, Especialización em Ginecología e Obstetricia. Magister en Ginecología y Obstetricia, Doctorado en Ginecología. University of Adelaide. Profesor Titular de la Universidad Federal de Mato Grosso, Facultad de Ciencias Médicas, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia, y Profesor del Curso de Posgrado strictu sensu, en Ciencias de la Salud da UFMT y director del Instituto Tropical de Medicina Reproductiva.

Silvia Oizerovich (Argentina)

Médico ginecóloga. Especialista en ginecología infanto juvenil. Docente adscripta de la Universidad de Buenos Aires, Facultad de medicina. Médico de planta Hospital Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina. Ex directora de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Ex presidente de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA).

Silvia Ciarmatori (Argentina)

Médico ginecóloga. Especialista en reproducción humana. Docente adscripta de la Universidad de Buenos Aires, Facultad de medicina. Docente del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Jefa de la Sección Planificación Familiar Hospital Italiano de Buenos Aires. Jefa de la Sección Medicina Reproductiva Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca. Ex presidente de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA).

Soledad Díaz Fernández

Médico, Universidad Católica de Chile, cofundadora y presidente del Directorio del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER). Investigadora, miembro de varios comités de la OMS, experta colaboradora en elaboración de los Criterios de Elegibilidad para el uso de anticonceptivos.

Sonia Villa Vega

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, subespecialista en Medicina Reproductiva e Infertilidad, Universidad de Chile. Directora de SOCHEG. Clínica Monteblanco.

Vivian Brache (Rep. Dominicana)

Bioanalista. Directora de Investigaciones Biomédicas, Profamilia, Santo Domingo, República Dominicana

Verónica Toledo Martínez

Médico Cirujano, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Fellowship de Cirugía Oncoplástica Mamaria en el Instituto Europeo de Oncología, Milán Italia. Master en Senología. Universidad de Barcelona. España. Diplomado en Asesoramiento Genético de Cáncer Hereditario, Universidad de Chile. Fundación Arturo López Pérez y Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse.

Ximena Mallea Jara

Matrona Universidad de Talca. Profesora Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Instructora de Métodos Naturales de regulación de la fertilidad, Integrante de PROCEF.

Yanina Laura Alicia Azas (Argentina)

Especialista Universitaria UBA Tocoginecología. Especialista Medicina Reproductiva. Médico de Planta Hospital M. V. De Martínez. Staff Halitus Instituto Médico. Auxiliar Docente UBA, Miembro de SAEGRE

TABLA DE CONTENIDOS

PRÓLOGO

<i>Dr. Ernesto Pizarro Orchard</i>	15

BREVE HISTORIA DE LA MUJER HASTA LA ANTICONCEPCIÓN MODERNA

<i>Dra. Ana Gadán Herrera</i>	19

PRIMERA PARTE CONCEPTOS GENERALES

1.- INTRODUCCIÓN E HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN

<i>Dr. Guillermo Galán Chiappa</i>	23

2.- DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS

<i>Dra. Paulina Troncoso Espinoza</i>	29

3.- REGULACIÓN DE LA FECUNDIDAD Y SU IMPORTANCIA COMO POLÍTICA DE SALUD

<i>Dr. Ramiro Molina Cartes</i>	35

4.- IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES EN LOS DIFERENTES ASPECTOS DE LA SALUD NO REPRODUCTIVA

<i>Dra. Claudia Campusano M., Dra. Daniela Eugén C.</i>	43

5.- CICLO MENSTRUAL Y POSIBILIDADES DE CONCEPCIÓN: ¿EN QUÉ MOMENTO INTERVIENE CADA MÉTODO ANTICONCEPTIVO? Y OTRAS POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN NO EVALUADAS.

<i>Dra. Silvia Oizerovich, Dra. Silvia Ciarmatori</i>	51

6.- PREVENCIÓN DE ITS: ANEXO INFALTABLE A LA CONSEJERÍA EN ANTICONCEPCIÓN

<i>Dra. Andrea Schilling Redlich</i>	71

7.- ASPECTOS RELEVANTES EN SEXUALIDAD Y ANTICONCEPCIÓN

<i>Dra. Lorena Cintia Giannoni</i>	81

8.- ¿QUÉ ENTENDEMOS POR SEGURIDAD EN ANTICONCEPCIÓN Y CÓMO LA LOGRAMOS?

<i>Dr. Patricio Barriga Pooley</i>	87

9.- ¿QUÉ ENTENDEMOS POR ANTICONCEPCIÓN A LA MEDIDA?

<i>Dra. Paula Vanhauwaert Sudy</i>	93

10.- EFECTOS NO DESEADOS MÁS COMUNES DE LOS ANTICONCEPTIVOS? ¿CÓMO MANEJARLOS?

<i>Dr. Rodrigo Macaya Pivet</i>	101

11.- INTERFERENCIAS FARMACOLÓGICAS Y ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

<i>Dra. Carolina Schulin-Zeuthen P., Dra. Carolina Pastene S.</i>	111

12.- EXÁMENES ANALÍTICOS EN ANTICONCEPCIÓN HORMONAL, ¿CUÁLES USAR Y CUÁNDO?

<i>Dra. Rosario Rivadeneira H.</i>	123

13.- ULTRASONOGRAFÍA EN USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS	
<i>Dr. Alberto Iturra A.</i>	133
14.- CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD EN ANTICONCEPCIÓN BASADOS EN EVIDENCIA	
<i>Dr. Pío Iván Gómez-Sánchez</i>	143

SEGUNDA PARTE DIFERENTES MÉTODOS DE CONTROL DE LA NATALIDAD

15.- MÉTODOS BASADOS EN LA DETERMINACIÓN DEL PERÍODO FÉRTIL FEMENINO	
<i>Dr. Manuel Donoso, Mt. Ximena Mallea, Enf. María Teresa Gana, Dr. José Antonio Arraztoa</i>	151
16.- MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS DE BARRERA Y OTROS	
<i>Dra. Daniela Capella S., Dra. Daniela Ribbeck B., Enf. María Isabel González T.</i>	159
17.- MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA	
<i>Dra. Laura Ribera Torres, Dr. Camil Castelo-Branco Flores</i>	169
18.- PÍLDORAS DE SOLO PROGESTINA (PSP) O MINIPÍLDORAS	
<i>Dr. Pablo Lavín A., Dra. Alejandra Lavín, Dr. Pablo Lavín B., Mt. Carmen Bravo</i>	179
19.- MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN UTERINA NO HORMONALES	
<i>Dr. Claudio Benavides A.</i>	195
20.- MÉTODOS HORMONALES SUBDÉRMICOS: IMPLANTES DE PROGESTINAS SOLAS	
<i>Dra. Soledad Díaz, Dra. Abril Salinas</i>	203
21.- MÉTODOS DE LIBERACIÓN HORMONAL INTRAUTERINA (DIU-LNG)	
<i>Dr. David Escobar P.</i>	213
22.- ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA	
<i>Dr. Aníbal Faundes, Dra. Vivian Brache</i>	227
23.- ANTICONCEPCIÓN IRREVERSIBLE. ESTERILIZACIÓN FEMENINA Y MASCULINA.	
<i>Dr. Arnaldo Porcile J.</i>	233

TERCERA PARTE ANTICONCEPCIÓN EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

24.- ANTICONCEPCIÓN DURANTE LA ADOLESCENCIA	
<i>Dra. Paulina Parra Werth</i>	243
25.- ANTICONCEPCIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA	
<i>Dra. Marcela López Pizarro</i>	249
26.- ANTICONCEPCIÓN DURANTE EL PUERPERIO Y LACTANCIA	
<i>Dra. Lilian Carrasco Leal, Dra. Elizabeth Chong Kwok</i>	259
27.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON OBESIDAD Y POST CIRUGÍA BARIÁTRICA	

<i>Dra. María Jesús Cancelo Hidalgo, Dra. Esther de la Viuda García</i>	265
28.- ANTICONCEPCION EN MUJERES CON PATOLOGIA CARDIOVASCULAR	
<i>Dr. Mauricio Fernández Romagnoli, Dra. Francisca Araya Donoso</i>	275
29.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON PATOLOGÍA AUTOINMUNE	
<i>Dra. Margot Acuña San Martín</i>	283
30.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON TRASTORNOS DE ALIMENTACIÓN	
<i>Dra. Pamela B. Oyarzún Gomberooff</i>	291
31.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON PATOLOGÍA NEURO - PSIQUIÁTRICA	
<i>Dra. Sandra Cecilia Demayo, Dra. Yanina Laura Alicia Azas, Dra. Belén Pérez Lana</i>	299
32.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON RIESGO ONCOLÓGICO O ANTECEDENTE DE CÁNCER.	
<i>Dr. Badir Chahuán Manzur, Dra. Verónica Toledo Martínez</i>	307
33.- USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, RIESGOS Y BENEFICIOS	
<i>Dr. Jose Maria Soares Junior, Dr. Fernando Silva Rivas, Dr. Sebastião Freitas de Medeiros, Dr. Edmund Chada Baracat</i>	313
34.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE INFERTILIDAD TRATADA	
<i>Dra. Sonia Villa Vega</i>	325
35.- ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON CAPACIDADES DIFERENTES	
<i>Dra. Carolina Pastene Saldías</i>	329
36.- ANTICONCEPCIÓN Y DIVERSIDAD SEXUAL	
<i>Dra. Andrea Von Hoveling Schindler</i>	335
37.- ANTICONCEPCIÓN Y TROMBOEMBOLISMO	
<i>Dra. Marta Camacho Sánchez, Dr. Camil Castelo-Branco</i>	341
38.- ANTICONCEPCIÓN MASCULINA O MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PARA HOMBRES	
<i>MSc. Gabriela Noé</i>	349
39.- ANTICONCEPCION COMO TERAPIA DE COMORBILIDAD MÉDICA	
<i>Dr. Rafael Ríos Salazar, Dra. Paula Vanhauwaert Sudy</i>	359
40.- ANTICONCEPCIÓN: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?	
<i>Dr. Johannes Bitzer</i>	369
41.- INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO	
<i>Dra. Andrea Huneeus Vergara</i>	383

PRÓLOGO

Dr. Ernesto Pizarro Orchard

En el año 2006 se crea la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica, (SOCHEG) la cual tiene como principal objetivo aunar las múltiples especialidades médicas relacionadas con el saber de la medicina hormonal de la mujer, así como algunos aspectos de la medicina hormonal reproductiva del hombre.

Hasta ese momento, en nuestro país los esfuerzos ginecológicos se habían centrado y aunado principalmente en la preocupación de estudiar los cambios y consecuencias hormonales de la mujer en la perimenopausia.

Los objetivos de SOCHEG se han centrado no solo en el promover el conocimiento de la endocrinología ginecológica, sino también en la difusión de este conocimiento y la colaboración o interacción de este con profesionales o autoridades de la Salud tanto de los ámbitos gubernamentales como privados.

La gran contribución de SOCHEG en el campo de la docencia se ha evidenciado y centrado en las Jornadas Científicas Anuales que se han desarrollado ininterrumpidamente desde su creación hasta la fecha y abiertas para todos los profesionales de la Salud relacionados o interesados en esta temática.

Dentro de los distintos roles objetivos de SOCHEG, a la Anticoncepción le ha correspondido uno prioritario, no solo por haber tenido nuestro país un rol preponderante y pionero dentro Latinoamérica en la incorporación de ésta, por medio de Programas específicos, desde mediados de los años 60, sino por las consecuencias que ella ha conllevado, como han sido las tajantes disminuciones de los abortos provocados como consecuencia de la franca disminución de los embarazos no deseados y fomentándose consecuentemente los conceptos de una paternidad y maternidad responsable, disminuyéndose de esta manera, los riesgos en la salud de la mujer.

Así lo han demostrado las categóricas cifras que avalan la gran disminución de la morbilidad y mortalidad materna asociada a la disminución de la gran multiparidad no deseada.

Los esfuerzos mundiales por encontrar métodos de anticoncepción eficaz, segura y reversible se plasman a principios de los años 60, con el advenimiento de la píldora anticonceptiva y a principios de los años 70 con la aparición de los dispositivos intrauterinos medicados con cobre. Reconocido mérito mundial le corresponde a este respecto, al médico chileno Jaime Zipper, quién en 1972 presentó los pioneros estudios con la T medicada con cobre, con las que logró bajar la tasa de cerca de 18 embarazo por 100 mujeres observadas durante un año con la T sin cobre, a 2 embarazos por 100 mujeres por año con la T medicada con 200 mm² de cobre.

Los intereses personales del suscrito en la temática anticonceptiva nacen en los albores de la obtención del título de médico cirujano en el año 1969. Desde recién llegado al Consultorio de Colina como Médico General de Zona, pude tempranamente apreciar la alta prevalencia de multiparidad existente en la población femenina dependiente de este, la cual supuestamente tenía un teórico acceso fácil a centros médicos que proveían anticoncepción,

ya que geográficamente este consultorio no quedaba a más de 30 minutos de Santiago por medio de transporte vehicular; en la realidad en ese entonces nunca fue así.

Mi primera inquietud fue indagar las posibles causas de la gran paridad de aquellas mujeres, con 8, 9, 12, y hasta 17 hijos, llegando, además, muchas de ellas, residentes en aledañas áreas rurales, a tener partos domiciliarios, sin la más mínima atención médica, con el consiguiente altísimo riesgo de morbilidad materno fetal. Creí que las respuestas de las mujeres yacerían en un natural deseo de disponer de mano de obra confiable en un futuro lejano para ayudas en faenas rurales en labores agrarias que por esos años predominaban en las tierras circundantes de Colina, o en apoyos familiares creando consecuentemente familias numerosas.

Pero la respuesta, prácticamente unánime, fue una sola y estuvo basada en la incapacidad de tener a disposición alguna anticoncepción con la tecnología adecuada, en esos momentos ya existente.

No ahondaré ahora en la multicausalidad del embarazo no deseado y la alta incidencia del aborto provocado ilegal, existente en esos tiempos en nuestro país. Sin demora, y con el gran apoyo del Dr. Carlos Gómez Rogers, en ese entonces director del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico José Joaquín Aguirre del área Norte de la Universidad de Chile, y con el reconocimiento de las autoridades del Consultorio local, logramos crear un mini Policlínico de Planificación Familiar, ayudando a paliar la calamitosa realidad existente en esta específica materia.

3 años después, estos intereses entre otros, me llevaron a ser miembro del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, del Área Norte de la Universidad de Chile y participe activo del Centro de Estudios de Biología de la Reproducción creado por el Profesor Carlos Gómez Rogers, institución que gracias a sus reconocidos logros pasó poco tiempo después a ser un Centro Colaborador de La Organización Mundial de la Salud entre los más de 40 centros colaboradores en investigaciones reconocidos que tenía OMS a través del mundo en esos tiempos.

La Unidad de Reproducción Humana de la OMS, reconoció a nuestro centro como RTC, (Research, Training and Clinical Center), la categoría máxima entre centros colaboradores, distinción compartida con un total de 4 centros mundiales.

Estos logros Institucionales nos dieron la oportunidad de contar con un miembro en uno de los comités directivos (Steering Committee) que la OMS mantenía con sede en Ginebra, donde tuve el altísimo honor de ser designado.

Cada uno de estos comités mantenía aproximadamente 10 miembros; nos reuníamos presencialmente cada tres meses.

Por definiciones políticas debían componerse paritariamente con profesionales de países desarrollados y en desarrollo. La Unidad de Reproducción Humana de OMS centraba sus intereses científicos aparte de los aspectos docentes de posgrado, en la evaluación de nuevos métodos anticonceptivos mediante la creación de sus propios estudios multicéntricos, o supervisando los ya existentes en el mundo, así como evaluando los efectos colaterales derivados del uso de ellos, identificando a las poblaciones potencialmente usuarias, manteniendo siempre especial atención a los aspectos éticos envueltos en cada proyecto.

En lo personal, después de un periodo previa y reglamentariamente estipulado de 5 años, en el honorífico cargo mencionado, completé mi primer periodo de 5 años y, después de un

receso reglamentario de adicionales 5 años, fui nuevamente invitado a participar en el mismo Comité Directivo, entre años los 1989 y 1993, siendo en esos momentos las sedes de los encuentros anuales, las ciudades chinas de Beijing, Shanghai, Nanjing, y Tianjin.

De mis múltiples vivencias, experiencias, desarrollo como persona y en especial, de mis 10 años en la OMS, quiero destacar 2 aspectos del diario vivir que aprendí al poco tiempo de interactuar con científicos de países desarrollados. Sentí que en el “genoma de ellos”, ya por esos años, venía incorporado el “*what s for...*” es decir el “para que...”, que se planteaban antes no solo del devenir de cualquier estudio científico planteado, sino también ante cualquier actitud al enfrentar la vida, y el “*and then...*” es decir, “y entonces..... en qué quedamos?”, esto último planteado cada vez después de pequeños o largos diálogos surgidos de las discusiones científicas pertinentes.

Esto de buscar un fin específico, después de interacciones humanas, y el aprender siempre a reflexionar en conclusiones, fue tempranamente de gran utilidad en mi vida futura tanto en lo académico profesional como en mi vida privada personal.

La iniciativa del directorio de SOCHEG, encabezado en estos momentos por la presidencia de la Dra. Paula Vanhauwaert, parece más que encomiable, al lograr reunir a connotados científicos nacionales e internacionales, paspresident de la Sociedad Europea de Anticoncepción incluido, en una época de pandemia mundial, en que el mundo sigue su marcha, a un grupo de excelencia académica para que en cerca de 30 capítulos, divididos en 3 secciones, se explayaran en sus conocimientos y en una puesta actual del saber de una crucial temática para la salud mundial, como lo es, ha sido y será la Anticoncepción, poniendo en relevancia los distintos métodos, con sus indicaciones, contraindicaciones, grupos poblacionales a usar, aspectos éticos, que ayuden o permitan al profesional clínico la mejor asertividad en facilitar en cada caso una mejor y más fundamentada decisión conjunta informada entre el profesional y la futura usuaria o usuario, encontrando el más adecuado método que se ajuste a sus necesidades, deseos y creencias.

Hoy en día vivimos en una medicina de respaldos, en que la base de este está fundamentada en el conocimiento actualizado, y que es lo que esta obra pretende, aportando en ella el conocimiento, criterio, lógica y experiencia de los profesionales especializados, las que se basan esencialmente en el conocimiento actualizado a difundir, que permita mejores y más sólidas decisiones médicas.

No sin razón, respecto a los respaldos en la medicina actual, se me vienen a la mente las proféticas palabras, a fines de los años ochenta del Dr. Dan Michell, por años editor de la revista norteamericana “Contraception”, que en uno de sus editoriales llega a decir “que tristes momentos vivimos en los Estados Unidos de Norteamérica, en que los aspectos jurídico-comerciales, suelen manejar la medicina, más que la medicina propiamente tal”. Hoy en día, la medicina sin los respaldos de la ciencia y el conocimiento actualizado por parte de los proveedores de la salud pasa a ser una medicina de falencias.

Aprovecho y termino este honorífico prologo con un breve relato personal. En una de muchas entrevistas con el Dr. Tim Farley un destacado médico, PhD, epidemiólogo, salubrista y estadístico, que por cerca de 30 años fue el Jefe de Análisis Estadísticos de la Unidad de Reproducción Humana de OMS, tuvimos oportunidad de comentar en profundidad el análisis de los criterios de elegibilidad. El Dr. Farley es uno de los responsables del tránsito desde un compendio de recomendaciones que vio la luz en 1996, como “criterios de elegibilidad” y se

fue perfeccionando cada 4 años, hasta la última edición impresa en el año 2016, que proporciona por primera vez los niveles de evidencia en los cuales se basan las recomendaciones.

La mayoría de las evidencias están calificadas como bajas, pobres o débiles. Aun hoy nos parece incongruente que basados en algunas débiles evidencias se sustenten varias de las recomendaciones que deciden las indicaciones o contraindicaciones de uso de un determinado método anticonceptivo.

Se intenta rellenar con prudencia la falta mejores evidencias en las investigaciones mundiales. A la espera de la acumulación de evidencia de buena calidad, la OMS enuncia que los aportes de esta publicación son una referencia importante, pero insta a cada país a crear sus propios criterios y guías, basados en este documento, para la elección médica de un método anticonceptivo determinado.

El Dr. Farley mantuvo en su oficina, detrás de su sillón y a la vista de todos, un pendón con la inscripción... *"In God we trust, everyone else... brings only datas"*. Nos recordaba que "la verdad última en medicina no existe, y que los científicos y clínicos debemos seguir recorriendo el tortuoso camino para acercarnos lo más posible a ella".

¡Traigo esta vivencia porque siento que este mismo tortuoso camino en búsqueda de la verdad, es lo que esta publicación está tratando de ... recorrer!

BREVE HISTORIA DE LA MUJER HASTA LA ANTICONCEPCIÓN MODERNA

Dra. Ana Gadán Herrera

Durante el siglo 20 las mujeres se organizaron para conquistar sus derechos, entre ellos la educación, la equiparación jurídica, su incorporación al trabajo remunerado, al sufragio, la incorporación de la anticoncepción, el pre y post natal, las leyes de filiación, el divorcio, las pruebas de paternidad, etc.; cada uno de estos logros fue precedido por discusiones que duraron años y donde la voz de la mujer era la menos escuchada en temas que le concernían directamente.

La anticoncepción fue uno de los hitos más importantes porque separó la sexualidad de la posibilidad de un embarazo no deseado y contribuyó indirectamente a que la mujer pudiera tener autonomía y elegir libremente sus opciones personales de vida.

Freud escribió en 1898 “Teóricamente, sería uno de los mayores triunfos de la humanidad si el acto responsable de la procreación pudiera ser elevado al nivel de una conducta voluntaria e intencional y, de esta manera, separarlo del imperativo de satisfacer un impulso natural”.

Desde la década del 50 hasta nuestros días muchos médicos chilenos han contribuido a la investigación de nuevos métodos anticonceptivos que en varios casos fueron exitosos y traspasaron nuestras fronteras. Su motivación fue disminuir la gran cantidad de abortos clandestinos y sus desastrosas consecuencias que la mayoría de nosotros hemos visto y tratado especialmente en los Hospitales Públicos.

En Chile, las Políticas de Control de la Natalidad, que posibilitaron que las mujeres tuvieran información y acceso a la anticoncepción, se iniciaron en los años 60 después de la llegada de la píldora y rápidamente tuvieron un gran impacto, al bajar la mortalidad materna, el número de hijos por mujer y en los últimos años, en la disminución del embarazo adolescente.

Estas políticas fueron posibles gracias a la cobertura del Servicio Nacional de Salud a lo largo del país especialmente en la Red de Atención Primaria y a la capacitación de Médicos y Matronas en anticoncepción y prevención de ETS.

Pero este camino no ha sido fácil ni exento de muchas polémicas y gran resistencia por parte de grupos religiosos, políticos, organizaciones de la sociedad civil “pro-vida” e incluso los medios de comunicación, pero hoy por hoy, cada persona tiene derecho a decidir si quiere tener hijos, cuántos, con quién y cuándo. Todos tienen derecho a recibir información sobre métodos anticonceptivos y gozan de libre acceso a ellos.

Antes de la introducción de la píldora anticonceptiva las mujeres con más educación y acceso a la información lidiaban diariamente con termómetros para saber si estaban fértiles o usaban el diafragma con espermicida si podían conseguirlo; no era frecuente que sus parejas usaran preservativos y muchos practicaban el coito interrumpido, todos métodos de baja eficacia.

Las mujeres con menos recursos y menor escolaridad no tenían a quien recurrir y sus parejas no se involucraban ya sea por ignorancia o despreocupación, la anticoncepción era cosa de mujeres, entonces la mortalidad materna por aborto y la cantidad de hijos por familia era mayor en los niveles socioeconómicos más bajos.

En resumen, la mujer vivió desde siempre su sexualidad con miedo al embarazo no deseado y llena de sentimientos de culpa.

En un comienzo los métodos anticonceptivos tenían muchos efectos secundarios que gracias a cientos de ensayos clínicos, que continúan hasta hoy, se han ido reduciendo. Por ejemplo, las dosis de las píldoras anticonceptivas eran mucho mayores que las actuales lo que disminuía su tolerancia; los primeros dispositivos intrauterinos producían con frecuencia sangrados abundantes e infecciones pélvicas a veces muy graves.

De a poco fue apareciendo un abanico de posibilidades, incluyendo la anticoncepción de emergencia, de manera que cada mujer puede decidir hoy en día cuál es el que más le acomoda, de acuerdo con su realidad ojalá involucrando a su pareja y esto se logra con una consejería adecuada.

Algunos métodos anticonceptivos tienen además externalidades positivas para la mujer como regular los ciclos, disminuir los sangrados, decidir el momento para que estos ocurran o no sangrar; en otros ámbitos, evitar la dismenorrea, tratar la endometriosis, controlar el acné, disminuir la posibilidad de anemia, etc.

A esto se agrega que la anticoncepción ha contribuido a mejorar los indicadores de salud porque las usuarias se controlan regularmente con examen general físico, ginecológico, mamario, Papanicolaou, diagnóstico de salud genital y prevención de ETS

Desde la perspectiva de los movimientos feministas, la responsabilidad social de utilizar los métodos anticonceptivos modernos ha recaído con más fuerza en las mujeres; cuestionan el escaso interés en la investigación de nuevos métodos anticonceptivos masculinos, que en la actualidad se circunscriben al preservativo y la vasectomía.

Pero es indudable que ellas son hoy más libres de decidir sobre sus vidas más allá de lo que siempre se “supuso” que debían ser y crear sus identidades no solo a partir de la maternidad.

Ojalá este Libro de Anticoncepción organizado por SOCHEG sirva para que los Ginecólogos de las nuevas generaciones sigan investigando e impulsando el progreso de los métodos anticonceptivos.

Aún queda mucho por hacer...

PRIMERA PARTE

CONCEPTOS GENERALES

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN E HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN

Dr. Guillermo Galán Chiappa

El ser humano se ha caracterizado por una reproducción más lenta que otras especies, pero a medida que se estableció en comunidades estables, inicialmente gracias al desarrollo de la agricultura, la fertilidad empezó a aumentar en forma paulatina llegando en algún momento a ser necesario, para algunas sociedades antes y otras después, adoptar medidas que les permitieran disminuir el crecimiento poblacional, restringiendo el tamaño de las familias, medidas que han sufrido variaciones locales, las que han persistido en cualquier región del mundo donde se analice el problema y a través de todas las edades históricas.

En muchas comunidades las presiones sociales y los tabúes han ayudado a posponer el primer embarazo, y el espaciamiento subsiguiente de los partos se ha conseguido por diferentes medios, como la separación de las parejas, lactancia materna prolongada y abstinencia sexual. En algunas partes de África, los tabúes han asegurado que las mujeres no sigan embarazándose frecuentemente durante su vida fértil, como lo que se ha observado en varias culturas en las cuales se le prohíbe a una madre continuar teniendo hijos cuando una de sus propias hijas ha empezado a reproducirse.

Desde épocas antiguas el ser humano ha mantenido el deseo o la necesidad de controlar su reproducción y fue consciente de que el semen depositado en la vagina causaba el embarazo. Desde esas épocas se han hecho esfuerzos para reducir la potencia fecundante de los espermios de tal forma de impedir que alcancen el óvulo. La abstinencia periódica se ha usado con esa finalidad prácticamente desde que por primera vez se reconoció el hecho que las relaciones sexuales son las causantes de los embarazos. Aparte de la abstinencia sexual, uno de los intentos más antiguos para prevenir un embarazo sin duda alguna fue el coito interrumpido.

También desde épocas inmemoriales, se utilizaron como barreras vaginales hojas, limón y esponjas; existe evidencia que ya en la Antigua Grecia se usaba una forma de dispositivo intrauterino. La sabiduría popular, especialmente en pueblos mediterráneos, llevó a la mujer a introducirse en la vagina un trozo de esponja marina impregnada de vinagre. Su uso continuado debe haber dado la idea para la fabricación del diafragma. Brotes de sauces y otras plantas, abejas y el raspado del cuerno de los ciervos trataron de ser los primeros anticonceptivos orales, y cuando todo lo anterior fallaba, situación altamente frecuente, se usaba el aborto como última posibilidad frente a la desesperanza de no contar con medios eficaces que pudieran evitar un embarazo no deseado.

Hasta ese momento, prácticamente los únicos hechos que impidieron el crecimiento exagerado de las poblaciones fueron pestes, hambre, guerra, infanticidio y el abandono de los viejos. Las principales formas de disminuir los partos fueron el aborto, las relaciones sexuales no coitales, la prolongación de la lactancia materna y los tímidos intentos de controlar la concepción. Buscando una mejor forma de conseguir este propósito, en muchas sociedades se empezaron a usar elementos externos, que se han conocido como métodos anticonceptivos, inicialmente la mayoría de ellos ineficaces o dañinos, junto con la práctica

ampliamente difundida del aborto, y aun el infanticidio, como métodos para planificar el tamaño de las familias (1).

La anticoncepción nace además de la necesidad de las personas de separar la sexualidad de la procreación, a partir del momento en que los hombres y las mujeres son conscientes de que ambos hechos van naturalmente unidos. Siendo una preocupación permanente a lo largo de los tiempos, ha sufrido modificaciones y las decisiones para implementarlas han estado sometidas a influencias personales, sociales, demográficas, políticas, religiosas y médicas, entre otras, dependiendo de opiniones y juicios originados en los más variados ámbitos, la mayoría de las veces alejados de las ciencias del conocimiento y muchas veces sin tomar en cuenta las necesidades y deseos de las mujeres, que finalmente son las usuarias de los métodos anticonceptivos.

LAS PRIMERAS INFLUENCIAS

Es necesario destacar una influencia importante que se origina en las ideas neomalthusianas, que nacen a fines del siglo XIX inspiradas en los movimientos revolucionarios del anarquismo socialista y otras formas de socialismo, que recogen en parte la teoría poblacional de Thomas Malthus. Él era un clérigo anglicano británico, que en 1798 opinaba que la población crece más que los recursos y podría producirse una catástrofe “malthusiana” o sobrepoblación debido a un aumento en progresión geométrica o exponencial de la población humana, junto con un aumento solo en progresión aritmética en la producción agrícola de alimentos, lo que causaría una situación de pauperización que podría desembocar en una extinción de la especie humana, lo que Malthus pronosticó para el año 1880 (2).

Como una consecuencia del malthusianismo, nace la corriente neomalthusiana, que considera el problema desde una perspectiva de reducción de la calidad de vida de numerosas personas y para su solución, proponen la toma de conciencia social e individual de la necesidad de la procreación limitada o procreación consciente, la separación entre sexualidad y reproducción, la defensa de la maternidad libre, la liberación femenina, la libertad sexual, la promoción de la planificación familiar, el cuidado de los niños así como el uso y difusión de métodos anticonceptivos artificiales (3).

Y es así como por primera vez se considera la necesidad educar en el conocimiento de los métodos anticonceptivos y facilitar el acceso a ellos, de tal manera de conseguir un efectivo control de la natalidad. Con esa finalidad se fundan las Ligas de la Regeneración Humana, organizaciones neomalthusianas que difunden sus ideas, y promueven el uso y acceso a los métodos anticonceptivos (4).

Esta promoción del uso de métodos anticonceptivos se inicia recién en la segunda mitad del siglo XIX, cuando los nacimientos empiezan a superar al número de muertes y es aquí cuando la anticoncepción pasa a ser un tema de interés para organizaciones e instituciones, alejándolo del ámbito puramente íntimo.

LOS PRIMEROS INTENTOS

En esos años, el embriólogo ruso nacido en Estonia, Karl Ernst von Baer, identificó el óvulo femenino y en los años 1930 los estudios del doctor Kaysaku Ogino en Japón y Hermann Knaus en Austria demostraron que era posible calcular cuando ocurría la ovulación. Con este conocimiento propusieron la abstinencia sexual periódica en los períodos fértiles así calculados, sistema que se hizo conocido en 1934 y fue rápidamente promocionado por la Iglesia Católica Romana, que mantiene su postura contraria al uso de todos los métodos

anticonceptivos artificiales. Siguiendo esta misma línea de investigación, en 1964, reconociendo las modificaciones cíclicas del moco cervical y su relación con el período ovulatorio, los ginecólogos australianos John y Evelyn Billings desarrollaron un método para determinar el período fértil más flexible y confiable que el calendario, y que se popularizó como método de Billings, denominado así en reconocimiento de sus creadores (5).

También a fines del siglo XIX se hicieron tentativas para bloquear el cérvix con pesarios metálicos, los que requerían de una porción intrauterina para mantenerlos en su lugar, hasta que, en 1909 Richard Richter, en Alemania, describe un anillo flexible hecho de seda para colocarlo dentro del útero como ayuda anticonceptiva. A poco andar, Ernst Gräfenberg empezó a hacer dispositivos intrauterinos de seda y posteriormente de plata. Sin embargo, el interés en estos dispositivos tuvo una vida corta, y muchos fueron condenados por la mayoría de los ginecólogos por considerarlos como eventual fuente de infección.

Entre los años 1934 y 1959 en la literatura inglesa sólo se encuentra una publicación en relación con dispositivos intrauterinos. Posteriormente la anticoncepción intrauterina se mantiene en evolución constante hasta el día de hoy, con la aparición de nuevos prototipos. Junto a ello, también en el siglo XIX, ya se disponía de una variedad de métodos destinados a producir abortos. De esos años Simpson ya en 1863 describe la técnica de dilatación y *curetage*. Y también en esos años, en 1881, se describe la técnica de la esterilización femenina. Sir Astley Cooper experimenta con vasectomía en perros en 1830.

En resumen, a fines del siglo XIX la vida social y familiar estaban cambiando y aparece una fuerte demanda por métodos para planificar la familia (6). En esa época ya se habían desarrollado las bases para el desarrollo de anticonceptivos modernos más eficaces. Los condones se estaban utilizando desde comienzos del siglo XVI, descritos por Gabriello Fallopius en 1564, como protectores contra enfermedades venéreas, y es gracias al descubrimiento de la vulcanización del caucho por Hancock y Goodyear en 1844 que se empiezan a fabricar condones de calidad razonable, más resistentes, más elásticos y menos sensibles al calor, lo que permitió su amplia disponibilidad (6). La primera mención al capuchón de goma se basa en un escrito de Friedrich Adolph Wilde en 1838, y a poco andar, se propone el uso de un diafragma para uso continuo sin espermicida desarrollado en 1880 por Mensinger.

Pero todos estos avances no fueron aceptados en todo el mundo, y dicha aceptación fue, por decir lo menos, ardua. Basta un par de ejemplos: en Irlanda, cualquier tipo de anticonceptivo fue declarado ilegal en 1935, y los condones no fueron legalizados sino hasta 1985, pero las mujeres podían obtener una píldora para tratar los desórdenes menstruales. Por otro lado, en Japón, se legalizó la píldora anticonceptiva solo en 1999, mientras que en Chile se usa ampliamente, aun expandida sin receta médica, desde mediados de los años 60.

LAS PRIMERAS CLÍNICAS

En 1882 Aletta Jacobs, una médico holandesa, describe un capuchón de goma vulcanizada, que se conoció como “el gorro holandés”, que teniendo un resorte circular cubre la parte superior de la vagina incluyendo el cuello uterino. En este contexto, el inicio de la historia de la anticoncepción moderna se ubica en ese año con la creación de la primera clínica donde las mujeres podían obtener un diafragma por su cuenta, administrado en Amsterdam por la mencionada doctora Jacobs, constituyéndose ésta la primera oportunidad en que una mujer pudo obtener un anticonceptivo “a medida” entregado por un médico, por demás mujer, sin

necesidad de la aprobación de nadie más (7). El asistente principal de la Dra. Jacobs, el Dr. Johannes Rutgers, mantiene en evolución el concepto del diafragma como método de barrera, y ya en 1915 usaba 16 tamaños diferentes y recomendaba el uso de espermicidas.

La distribución clínica de anticonceptivos marcó el momento en que un médico empieza a tomar en serio la prevención de los embarazos como una preocupación médica y el momento en que un médico prescribe el uso de una tecnología para una persona que no está enferma. Es por este motivo que la apertura de la clínica de la doctora Jacobs tiene un peso simbólico en la narrativa de la historia de la anticoncepción. Y no solo su valor simbólico, sino que nos obliga a recordar que gracias a este ejemplo es que Margaret Sanger, una enfermera práctica que se graduó a los 22 años en 1902 en el Hospital White Plains en el condado de Westchester, NY, se transforma en el paradigma de la lucha para ayudar a que las mujeres del Siglo XX obtuvieran el derecho a decidir cuándo tener un hijo o no tenerlo (8).

Margaret Sanger consideraba que el acceso universal al control de la natalidad sería capaz de reducir la necesidad del aborto, método común y peligroso de planificación familiar durante su época, salvando la vida de muchas mujeres y niños, fortaleciendo las familias y permitiéndoles salir de los círculos de pobreza y especialmente, ayudar a las mujeres a obtener sus derechos legales y civiles.

Fue una mujer visionaria y valiente, capaz de abrir una clínica en el vecindario de Brownsville en Brooklyn, NY, Estados Unidos, la primera clínica para el control de la natalidad en este país, que permaneció abierta solo por 10 días. Dicha clínica fue cerrada y ella llevada a prisión al ser acusada de delitos relacionados con compartir información sobre métodos anticonceptivos (9). Sería largo y motivo de muchas páginas más detallar los logros obtenidos por Margaret Sanger, pero solo déjenme destacar que, muchos años después de lo relatado, Sanger obtuvo uno de los mayores logros de su carrera, que además marcó el inicio de la Anticoncepción Moderna. Sanger, que ya estaba en sus 70 años, impulsó la investigación y el desarrollo del avance médico más revolucionario del siglo XX, después de la penicilina, la píldora. La evolución de la anticoncepción hormonal contemporánea – desde la píldora hasta el parche, el anillo y la inyección anticonceptiva que se utilizan hoy en día– se inicia de las ideas de Margaret Sanger.

AVANCES HACIA LA ANTICONCEPCIÓN MODERNA

A esa altura ya el fisiólogo austríaco Ludwig Haberlandt estudiaba la posibilidad biológica de imitar un embarazo temprano al inhibir la ovulación, lo que en sus primeras publicaciones a comienzos de los años 20' dio en llamar la “esterilización hormonal”. A través de la historia de la medicina, se han desarrollado miles de drogas, pero solo una ha tenido una influencia tan grande en la vida de las personas que ha sido suficiente para ser conocida simplemente como “la píldora”. Ha sido una innovación médica que transforma dramáticamente a generaciones. Las mujeres ganaron una libertad increíble y una autonomía reproductiva impensable en esos momentos.

Por primera vez en la historia de la humanidad, se separa la concepción de la relación sexual coital, lo que forzó la discusión de nuevas visiones en ámbitos tan variados como lo social, político, y religioso modificando para siempre las dinámicas humanas relacionadas con la reproducción (10). El descubrimiento o la invención de la anticoncepción hormonal ha sido descrita en forma extensa y detallada en el curso de los años.

Cabe mencionar, como curiosidad, que aun cuando a comienzos del siglo pasado se manifestaba un gran interés en encontrar alguna forma de anticoncepción segura, efectiva y

eficaz, de uso prolongado y de bajo costo, que pudiera ser usada por una gran cantidad de personas, la mayoría de las agencias internacionales que invertían recursos en investigación médica en los años 40' y 50', tales como US National Institutes of Health (NIH), US National Science Foundation (NSF), y World Health Organization (WHO), no financiaron ni patrocinaron la investigación anticonceptiva, debido a su relación con el sexo, que seguía comprometiendo con su carga victoriana el pensamiento de la época.

Finalmente, la energía para la investigación en anticoncepción provino de organizaciones sin fines de lucro, no gubernamentales y de particulares comprometidos con la idea de encontrar la ayuda que tantas mujeres necesitaban. Esta energía se canalizó a través de científicos que, trabajando para compañías farmacéuticas, buscaban maneras de utilizar el descubrimiento reciente de esteroides sintéticos en direcciones no tradicionales (11).

CHILE

Chile no queda alejado de la historia. La anticoncepción ya era una realidad en 1938 en la Clínica Ginecológica Universitaria del Hospital San Vicente y posteriormente el Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, donde la Dra. Eneida Aguilera prescribía diafragmas vaginales.

En el Hospital Barros Luco de Santiago entre los años 1959 y 1963, los doctores Hernán Sanhueza y Jaime Zipper copiaron el anillo de Gräfenberg con hilo de nylon, iniciando su uso con excelentes resultados. Con gran generosidad, el Dr. Sanhueza retiró su nombre y el dispositivo se hizo conocido como el Anillo de Zipper, dispositivo que ayudó por su bajo costo a generar impacto en las políticas sanitarias y en la opinión pública de la época (12).

El doctor Zipper no solo incursionó en la invención de anticoncepción reversible intrauterina, sino que fue el creador y por largo tiempo defensor del uso de sulfato de quinacrina como un método permanente de esterilización química intrauterina. No puedo dejar de mencionar también al Dr. Horacio Croxatto quien entre los años 1966 y 1967 trabajó con el doctor Sheldon J. Segal, investigando en endocrinología reproductiva en el Population Council de la Universidad Rockefeller, de Nueva York. Ambos son considerados los creadores del anticonceptivo subdérmico o implante subcutáneo. Croxatto fue el primero en el mundo en diseñar, fabricar y probar clínicamente un implante femenino. También concibió la idea de usar progesterona natural como anticonceptivo durante la lactancia, culminando con la invención de un anillo vaginal portador de la hormona (13). Y finalmente, sin agotar la información, el doctor Croxatto participó activamente en el descubrimiento del mecanismo de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia.

Después de este sucinto viaje por la historia de la anticoncepción podemos concluir que ninguno de los métodos anticonceptivos inventados ha desaparecido completamente de las alternativas ofrecidas a las mujeres que los necesitan, lo que significa que no se ha inventado aún el método anticonceptivo ideal.

El mejor anticonceptivo que existe es el que una mujer pueda utilizar con confianza, después de haberlo elegido en forma libre e informada y haber decidido por sí misma a usarlo, obteniendo la seguridad de tener el acceso a él en forma permanente en el curso del tiempo, siguiendo las indicaciones propias de él y que no le produzcan efectos adversos que le impidan mantener su uso en forma continua y durante el tiempo que lo necesite, así sea toda su vida fértil (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sai Fred T. Ethical Issues in Family Planning. The Draper Fund Report. Washington DC : Population Crisis Committee 1983; p 24-26
2. Rodríguez González G. El Socialismo del Siglo XXI. Primera. Caracas, Venezuela: Centro de Economía Política Juan de Mariana 2006; p 67 978-0-557-04277-7
3. Espasa José, e Hijos. Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana. Barcelona, España: s.n. 1916; 32:570-74
4. Masjuan Bracons E. El Neomalthusianismo Ibérico e Italiano: un Precedente de la Ecología Humana Contemporánea. 15, 2008, Historia Actual on Line (HAOL), Vol. Invierno:69-87
5. Billings J. The Quest - leading to the discovery of the Billings Ovulation Method. Bulletin of the Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia 2002;29:18-28
6. Potts M, Campbell M. History of Contraception. The Global Library of Women's Medicine 2009;1756-2228
7. Drucker Dona J. Contraception. A Concise History. s.l. : The MIT Press 2020; 780262357579
8. Planned Parenthood Federation of America. Margaret Sanger - Heroína del Siglo XX. Planned Parenthood Federation of America. New York: The Katharine Dexter McCormick Library, 2009
9. Chesler Ellen. Woman of Valor - Margaret Sanger and the Birth Control Movement in America. New York : Simon & Schuster 1992; p.149-50
10. Blumenthan PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. Hum Reprod Update 2011;17:121-37
11. Verma Liao P, Dollin J. Half a century of the oral contraceptive pill. Historical review and view to the future. Can Fam Physician 2012;58:e757-e760
12. Viel Vicuña B. La Vida en la Tierra y el Ascenso del Hombre. Santiago: Cuatro Vientos 1996. p. 46. 956-242-034-5
13. Colegio Médico. Revista.colegiomedico.cl. Vida Médica. [Online] Marzo 27, 2017. [Cited: diciembre 27, 2020.] <http://revista.colegiomedico.cl/homenaje-al-dr-horacio-croxatto>.

CAPÍTULO 2

DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS

Dra. Paulina Troncoso Espinoza

LOS DERECHOS HUMANOS (DDHH) Y LA SALUD

Los DDHH surgen con fuerza en el escenario internacional posterior a la segunda guerra mundial, con ocasión de los graves crímenes ocurridos debido a la discriminación por atributos personales como etnia, religión, filiación política, entre otros. Son universales e inalienables, centrados en el valor igual de todos los seres humanos, considerando las características distintivas de las personas, derivadas de su dignidad, por las que no pueden ser vulnerados.

En 1945 se constituye la Organización de Naciones Unidas (ONU) y en 1948 se presenta la Declaración Universal de Derechos Humanos (DUDH), este enfoque, que se centra en el respeto de la dignidad inherente a todas las personas, ofrece un mínimo necesario que los países deben garantizar para el bienestar de las personas, posicionando al Estado como “titular de deberes” y a las personas como “titulares de derechos” exigibles a los estados. En 1948 también, al alero de la ONU, se constituye la Organización Mundial de Salud (OMS), que declara que “el disfrute del más alto estándar de salud es uno de los derechos humanos fundamentales”, a la vez que define Salud como el estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad.

Bajo este “paraguas” internacional, se desarrollan tratados/convenios en materias de DDHH, como el Tratado de Derechos Económicos, Sociales y Culturales en 1966 (ratificado por Chile en 1989), el cual establece el derecho humano a la salud, como “el derecho al disfrute del más alto estándar posible de salud física y mental” (Asamblea ONU, 1966, art. 12). Los Estados que ratifican este tratado, deben hacerse responsables de la salud de su población a través políticas públicas, que incluyan el acceso a una atención oportuna y apropiada, considerando estándares de cobertura y calidad, incluyendo intervenciones estructurales para corregir inequidades en los resultados de salud generados por determinantes sociales y económicos. Se espera que esta legislación internacional se plasme en normas y políticas nacionales, debiendo dar cuenta periódicamente, los Estados parte, del cumplimiento de los tratados a la comunidad internacional.

A pesar de disponer de un concepto robusto del derecho humano a la salud, el ejercicio y demanda de salud como derecho humano en algunas áreas fue más bien un ejercicio retórico hasta los años 90, específicamente en relación con víctimas de violencia en el espacio “privado” que vulneran la vida y dignidad, junto con prácticas de salud discriminatorias contra mujeres, niños, niñas, adolescentes, personas VIH (+) (1), diversidad sexual, personas con discapacidad. Para abordar esta brecha, la ONU desarrolló instrumentos legales de vital importancia: el lanzamiento en 1979 de la Convención para la eliminación de todas las formas de discriminación contra las mujeres, conocido por su sigla CEDAW y la Convención de Derechos del Niño en 1989 (ambos ratificados por el Estado chileno), los cuales obligan a los Estados a tomar parte en el abordaje de las prácticas sociales para prevenir la vulneración de estos derechos. En relación con la atención de salud de la mujer, la CEDAW establece la necesidad de adoptar medidas por los Estados para eliminar la discriminación contra la mujer en la atención médica y asegurar el acceso a servicios de salud que incluyan

planificación familiar, enfatizando la confidencialidad en la atención. Por su parte, la Convención de Derechos del Niño que vela por los derechos de **niños, niñas y adolescentes** (NNA) les reconoce el “disfrute del más alto nivel posible de salud”, incluyendo la prevención de embarazo y de infecciones de transmisión sexual, junto con el derecho a la atención de salud sin el permiso de un progenitor, cuidador o tutor, en función de su autonomía progresiva.

El año 2007 la ONU presenta a la comunidad internacional la Convención sobre derechos de las personas con discapacidad, ratificada por Chile en 2008, enfatizando el derecho al goce pleno y libertades en condiciones de igualdad, incorporando el derecho a decidir libre y responsablemente el número de hijos y espaciamiento entre ellos. El mismo año un panel de expertos en DDHH desarrolla los “Principios de Yogyakarta”, sobre la aplicación de la legislación internacional de derechos humanos en relación con la orientación sexual y la identidad de género, señalando que todas las personas tienen el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental, sin discriminación por motivos de orientación sexual o identidad de género, siendo la salud sexual y reproductiva un aspecto fundamental de este derecho.

Estas convenciones definen brechas en el disfrute del más alto nivel posible de salud para estos grupos y exigen a los estados un trato no discriminatorio, con énfasis en la autonomía de las personas en la toma de decisiones, el respeto y trato digno.

EL CONCEPTO DE GÉNERO COMO DETONANTE DE LOS DSR

El concepto de género refiere a roles definidos culturalmente (responsabilidades, atributos, derechos) asociados a ser (o ser visto como) hombre o mujer, junto con las relaciones de poder entre mujeres y hombres (2). Corresponde a un sistema social que distribuye el poder y los recursos en forma desigual, otorgando mayor valor a lo masculino, permitiendo el desarrollo de un modelo patriarcal y paternalista, siendo la figura masculina la que se siente en posición y con autoridad para tomar decisiones por las mujeres.

Este modelo se replica desde lo privado a lo público, determinando jerarquías institucionales, no estando exento el sistema de salud y sus prestadores de estos estereotipos que deslegitiman expresiones de la diversidad sexual, con sesgos que afectan a quienes solicitan atención y resultados de salud distintos. Ejemplo es el estereotipo de la mujer como frágil y emocional, de manera de interpretar sus síntomas como exagerados y psicosomáticos más que físicos, recibiendo menos tratamiento en el cuidado cardiovascular, existiendo mayores tasas de mortalidad cardiovascular después de un primer infarto en mujeres que hombres (3).

La igualdad de género emerge como tema con fuerza en el escenario mundial a fines de los años 90, siendo los principales hitos en el abordaje de género y salud la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo (CIPD) realizada en 1994 en El Cairo y la Conferencia Internacional de la Mujer realizada en Beijing en 1995.

CIPD: Participaron 179 países, abordando el crecimiento poblacional, cuyo paradigma estaba basado en el “Control de la natalidad” dirigido por los Estados hacia la población, es decir, un sistema que restringía la autonomía de la mujer, apoyado en estereotipos de género, para lograr una meta demográfica. El gran cambio de este enfoque es la definición de metas y objetivos a desarrollar en un plazo de 20 años hacia un crecimiento económico sostenido con

desarrollo sostenible que en términos de población incorpore y promueva la participación activa de las mujeres en el desarrollo, educándolas, empoderándolas y habilitándolas. Asimismo, establece, para el abordaje del crecimiento poblacional, la disponibilidad de acceso universal a servicios de salud reproductiva, permitiendo que la mujer ejerza su autonomía al controlar su fecundidad según sus preferencias y valores.

IV Conferencia Mundial de la Mujer en Beijing: refuerza lo realizado en la CIPD al definir una plataforma para la acción que posiciona la salud de la mujer en la vida pública y privada. Define Salud Reproductiva (SR) como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad en todas las materias relacionadas con el sistema reproductivo y sus funciones y procesos, lo que implica que las personas pueden tener una vida sexual segura y satisfactoria y sean capaces de decidir libremente si quieren reproducirse, cuándo y cómo.

A partir de la Plataforma para acción de Beijing, la ONU recomienda el enfoque de género para el diseño, implementación, monitoreo y evaluación de políticas y programas. La OMS comenzó con iniciativas orientadas en género y DDHH, enfocándose en Salud Reproductiva y DSR, creando el año 2000 el Departamento de Género, Mujer y Salud. En el año 2007, la Comisión de la OMS sobre determinantes sociales de salud en 2007 reporta evidencia sobre cómo la desigualdad de género impacta negativamente en los resultados de salud de mujeres y niñas (4).

Por su parte, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) hace su propia autocrítica (5), planteando que la vulnerabilidad por género ha determinado que relación profesional de salud-paciente haya estado dominada por el modelo paternalista, lo que debe ser compensando por el profesional, indagando los valores y concepciones de las mujeres, de manera de proporcionar autonomía, enfatizando la importancia de la mujer en la toma de decisiones respecto a su salud.

LOS DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS (DSR) COMO EXPRESIÓN DE LOS DDHH

Los DSR de las personas son componente esencial de los DDHH: universales, inalienables, irrenunciables. Los DSR abarcan derechos humanos ya reconocidos en legislaciones nacionales, internacionales y otros documentos de consenso y se basan en el derecho de las personas y parejas a vivir la sexualidad independiente de la reproducción y a decidir sobre la reproducción, lo que implica decidir libremente el número, espaciamiento y momento para tener hijos así como los medios e información para lograrlo con el más alto nivel de salud sexual y reproductiva y, a su vez, incorpora el derecho a acceder a prestaciones de salud por infertilidad o discapacidad reproductiva.

El Estado y los prestadores de salud deben incorporar el significado de los DSR en la práctica diaria y asegurar que las personas serán informadas y tendrán acceso a métodos de planificación familiar seguros, efectivos, asequibles y aceptables de su elección, sin discriminación de ningún tipo, con estándares de calidad y confidencialidad.

Asimismo, se debe garantizar el acceso a servicios de salud apropiados que permitan a las mujeres transitar en forma segura durante el embarazo y parto, proporcionando a las mujeres y sus parejas la mejor oportunidad para tener un/a hijo/a saludable.

Además del aspecto reproductivo, la salud sexual es parte integral de la salud en las distintas etapas del ciclo vital, abarcando las etapas no reproductivas, para las cuales debe haber

políticas dirigidas y un recurso humano preparado para atender las demandas y necesidades de las personas en cada etapa.

Debe asegurarse el derecho a reconocerse como ser sexuado y disfrutar de una vida sexual placentera, con respeto a la intimidad; el derecho a la libertad sexual, a vivir la sexualidad sin violencia, coacción, abuso, explotación o acoso; el derecho a la autonomía e integridad sexual, a escoger con quien compartir la sexualidad y a decidir si se quiere iniciar actividad sexual, cómo y cuándo; el derecho a la equidad sexual, a la expresión de género, identidad de género y orientación sexual; el derecho a prevenir ITS- VIH/SIDA y no ser discriminado por vivir con VIH; el derecho al acceso de servicios de salud sexual de calidad.

De la mayor importancia es garantizar el derecho a educación sexual integral en el curso de vida, que reconozca y valore los contextos y valores de las personas, considerando sexualidad, afectividad, equidad de género y reproducción, insumo relevante para la prevención de la violencia sexual.

LA NORMATIVA NACIONAL Y LOS DSR

El Estado chileno en concordancia con el escenario mundial ha implementado políticas en relación con el enfoque de género, creando el año 1991 el Servicio Nacional de la Mujer (SERNAM), transitando desde el Programa de salud materno-perinatal en 1991 al Programa de salud de la Mujer en 1997, este último alineado con las propuestas de las conferencias de El Cairo y Beijing.

En relación con el ejercicio de los DSR, el año 2000 se promulga la ley 19.688 que garantiza que las adolescentes embarazadas puedan continuar su educación y el mismo año MINSAL emite la resolución 2326 que resuelve que sólo es necesario para acceder a la esterilización quirúrgica ser mayor de edad, ser capaz de consentir y dar consentimiento informado por escrito previo a la intervención. El año 2003 se prohíbe la realización de un examen de embarazo como requisito para optar a un trabajo.

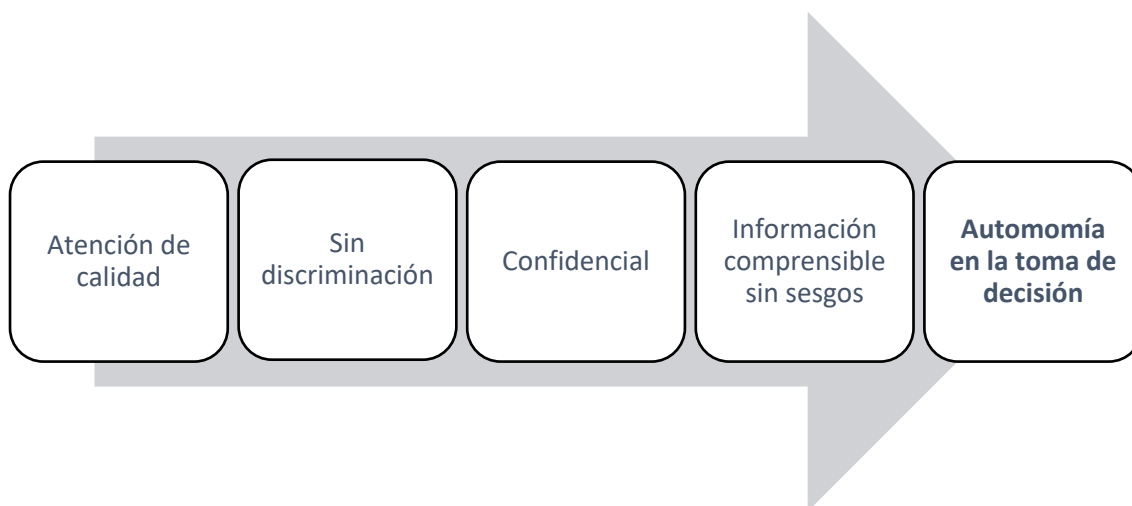
En relación con planificación familiar, la ley 20.418 del año 2010 “fija normas sobre Información, orientación y prestaciones en materia de regulación de la fertilidad”, reconoce legalmente los derechos que las personas tienen en materia de regulación de su fertilidad y, como contrapartida, los deberes que el Estado tiene en la materia y establece el pleno derecho a los servicios de regulación de fertilidad, sin discriminación, asegurando la entrega de información completa y comprensible en un marco de confidencialidad, con la sola excepción de romper la confidencialidad luego de entregar anticoncepción de emergencia a una menor de 14 años, debiendo entregar la información a un/a adulto/a responsable que la menor indique.

Más recientemente, la ley 21.030 establece la legalidad de la interrupción del embarazo en 3 causales, la ley 21.120 dispone de procedimientos para cambio de sexo registral en identidad de género y la ley 21.331 que estipula que las personas con enfermedad mental o discapacidad psíquica o intelectual es titular de los derechos , asegurándose que se reconozcan y garanticen sus derechos sexuales y reproductivos, a ejercerlos dentro del ámbito de su autonomía, a que le sean garantizadas condiciones de accesibilidad, a recibir apoyo y orientación para su ejercicio, sin discriminación y a no ser esterilizada sin su consentimiento libre e informado. **Queda prohibida la esterilización de niños, niñas y adolescentes (NNA)** o como medida de control de fertilidad, estableciendo que cuando la

persona no pueda manifestar su voluntad o no sea posible desprender su preferencia o se trate de un NNA, sólo se utilizarán métodos anticonceptivos reversibles.

En la lógica de la autonomía y respeto de los DDHH, se supone que el ejercicio de los DSR está libre de discriminación, coerción y violencia, considerando las necesidades y valores de las personas. Los prestadores de salud son quienes tienen la información y los medios para posibilitar que las personas ejerzan sus DSR y deben prestar especial consideración a evitar sesgos de información, usar un lenguaje comprensible, de manera de asegurar que la persona otorgue consentimiento informado frente a las alternativas propuestas. Existen, desafortunadamente, una historia de vulneración de los DSR por personal de salud en distintas áreas, como el no respeto de la confidencialidad en la atención de adolescentes, discriminación en la atención de personas con discapacidad, negándoles el ejercicio de sus DSR al considerarlos asexuados o infantilizarlos o esterilizarlos, esterilización forzada en mujer con VIH, entre otras.

En relación con la regulación de fertilidad, la práctica diaria con apego a los DSR puede contribuir a determinar si existe necesidad insatisfecha de anticoncepción, es decir, personas que no quieren embarazarse pero que no están usando un método anticonceptivo. Las causas pueden tener relación con dificultad de acceso o falta de confidencialidad como ocurre en muchas adolescentes, pero también en falta de aceptabilidad del método, falta de información o no comprensión de la información entregada, miedo a efectos secundarios o necesidad de tener control sobre el método. En la medida que los profesionales se encuentren técnicamente preparados y con competencias en consejería y respeto de los DSR, es más posible que la persona pueda comprender la información y tomar decisión respecto al método que más le acomode, lo que puede no siempre ser el que el/la profesional de salud estime el más correcto.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mann, Jonathan, Lawrence Gostin, Sofia Gruskin, Troyen Brennan, Zita Lazzarini, and Harvey V. Fineberg. "Health and Human Rights." *Journal of Health and Human Rights* 1994; 1(1): 7-23
- 2.- Heise L, Greene M, Opper N, Stavropoulou M, Harper C, Nascimento M et al. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. *The Lancet* 2019; 398 (10189): 2440-2454
- 3.- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004437

- 4.- Sen G, Östlin P, George A. Unequal, unfair, ineffective and inefficient gender inequity in health: why it exists and how we can change it. Geneva: World Health Organization, 2007.
- 5.- Ethical issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health OCTOBER 2012

CAPÍTULO 3

REGULACIÓN DE LA FECUNDIDAD Y SU IMPORTANCIA COMO POLÍTICA DE SALUD

Dr. Ramiro Molina Cartes

Para comprender con mayor exactitud las relaciones entre la Fecundidad y una Política de Salud es necesario analizar el concepto de la Fecundidad Humana.

Esto fue descrito por R. Freedman, K. Davis y J. Blake (1), y consideran tres elementos básicos para que la fecundidad de un ser humano se traduzca en un nacimiento: (a) La Unión Sexual (b) Que esta resulte en un Embarazo y (c) que este llegue a feliz término en un Nacimiento Vivo. De tal modo que para catalogar la importancia de estos tres elementos básicos es necesario desglosar las 11 variables intermedias y a través de ellas se puede relacionar la importancia que tienen en salud.

Estas Variables Intermedias se clasifican en:

1. Factores que afectan la posibilidad de relación Sexual:
 - 1.1. Aquellos que afectan la formación o disolución de parejas en el período reproductivo entre los cuales están:
 - 1.1.1. Edad de Iniciación de las relaciones sexuales
 - 1.1.2. Celibato permanente (Proporción de mujeres que nunca inician actividad sexual)
 - 1.1.3. Período que existe entre una unión y otra ya sea por divorcio, separación, abandono o muerte del cónyuge.
 - 1.2. Aquellos que afectan las relaciones sexuales de la pareja como
 - 1.1.1. Abstinencia voluntaria
 - 1.1.2. Abstinencia Involuntaria (Impotencia, enfermedades, separación temporal por razones de trabajo)
 - 1.1.3. Frecuencia coital
2. Factores que afectan la posibilidad de embarazo.
 - 2.1. Esterilidad Conyugal
 - 2.2. Uso de anticonceptivos
 - 2.3. Esterilización quirúrgica
3. Factores que afectan la gestación o parto
 - 3.1. Mortalidad fetal involuntaria (aborto espontáneo, mortinato)
 - 3.2. Mortalidad fetal voluntaria (aborto provocado).

Esta visión estructural sociodemográfica de la Fecundidad se expresa en su impacto en Salud a través de las características de la Natalidad, Mortalidad Materna, Mortalidad Infantil y Mortalidad fetal voluntaria y de hecho las variaciones de la Fecundidad son las primeras que inciden en la evolución de los otros indicadores de mortalidad (2)

Analizando lo ocurrido en Chile, el control voluntario de la Fecundidad ya se ejercía en 1933 en la Clínica Ginecológica Universitaria del Hospital José Joaquín Aguirre a través de prescripción de diafragmas vaginales. Entre 1945 y 1953 funcionó en la Unidad Sanitaria de Quinta Normal un pequeño centro para anticoncepción, integrado al Consultorio de Atención Prenatal. En 1959 o un poco antes se comenzaron las primeras experiencias de los doctores Jaime Zipper y Hernán Sanhueza en la Maternidad del Hospital Barros Luco que reeditaron el antiguo anillo de Graefenberg, bajo la forma de un aro de nylon flexible, con un apéndice extra cervical fuera del cuello uterino (3).

Sin embargo, el hito más importante ocurre en mayo de 1962, a sólo dos años de la introducción de la anticoncepción hormonal oral en el mundo. El director del Servicio Nacional de Salud (SNS) de Chile, Dr. Gustavo Fricke, invita a los profesores de Obstetricia y Ginecología, Higiene Materno Infantil, Medicina Preventiva e Higiene de las Universidades de Chile y Católica de Chile, para crear un Comité Asesor de la Dirección General del SNS destinado a organizar la prevención del aborto inducido. De esta manera, se constituyó el "Comité Chileno de Protección de la Familia", bajo la tuición del sub-departamento Fomento de la Salud y actuó como presidente, su directora la Dra. Luisa Pfau. Se incorporaron los profesores y jefes invitados y algunos obstetras y ginecólogos especialmente interesados. Los propósitos de este Comité se referían a la prevención del aborto inducido ilegal y los fundamentos de su creación a las elevadas tasas de natalidad no deseada, de mortalidad materna y de letalidad por aborto, que prevalecían en el país (4), lo cual se expresaba en los indicadores demográficos y de salud materno Infantil de la época (5).

Tabla N° 1

Evolución tasas de Natalidad y Mortalidad materna e infantil. Chile 1960-1969

Año	Natalidad x1000 Pob.	Mortalidad General x1000 Pob.	Mortalidad Neonatal X1000 N.V.	Mortalidad Infantil X1000 N.V.	Mortalidad materna X1000N.V.	Mortalidad por aborto X 1000NV
1960	36,5	12,3	35,8	122,3	3,0	1,1
1961	36,2	11,6	36,4	111,1	3,2	1,2
1962	37,4	11,8	36,4	109,5	3,0	1,0
1963	37,1	12,0	36,3	101,6	2,6	1,0
1964	35,8	11,1	34,4	104,0	2,9	1,2
1965	35,2	10,6	33,9	96,6	2,8	1,0
1966	32,5	10,2	35,7	100,2	2,7	1,0
1967	30,3	9,6	34,5	94,7	2,7	1,0
1968	29,2	9,0	31,6	83,5	2,1	0,8
1969	28,1	8,9	31,1	78,7	1,8	0,6

Tal como se puede observar los indicadores inician el descenso en 1963 lo cual significa que la población chilena ya ejercía un control de la Natalidad y seguramente era a través del

aborto clandestino, lo que se refleja en las tasas de mortalidad por aborto que muestran recién un descenso en 1968.

En 1964, durante el gobierno del presidente Eduardo Frei Montalva, siendo director General del S.N.S el Dr. Francisco Mardones Restat y basándose en la recomendación del Comité Asesor se formuló la primera política de Planificación Familiar del Gobierno de Chile (6).

El 13 de agosto de 1965 la Dirección General dictó la Resolución Nº 5.181, por la cual se constituyó una Comisión de orden transitoria, destinada a informar al Consejo Técnico del S.N.S., acerca de las conveniencias de adoptar oficialmente por el S.N.S., medidas que signifiquen un sistema de protección de la familia que permita disminuir los riesgos del aborto, descender las tasas de mortalidad materna e infantil y promover así mismo el bienestar de la familia.

El 8 de noviembre de 1965 el Consejo Técnico del S.N.S. aprobó el informe de la Comisión (7). Este documento fue la base de la integración de las actividades de regulación de la fecundidad de manera oficial en los programas regulares materno-infantiles del S.N.S. y ha sido la base para la definición técnico-administrativa de las acciones desarrolladas en el País. Este hecho, fue una excepción por la cual una institución sanitaria asume esta responsabilidad de regulación de un componente demográfico que tiene impacto en el crecimiento de la población. En general los países de la Región Latinoamericana discutieron y aprobaron estas medidas de Regulación en la Fecundidad en los parlamentos de sus países, por tener influencia en otras áreas del desarrollo demográfico. Chile, al tener una institución nacional sólida como el SNS y aprobada por el Estado, pudo ejercer estas políticas ante situaciones de verdadera catástrofe nacional debido a las altas tasas de Mortalidad, Materna y muy específicamente debidas al aborto voluntario clandestino (8).

Es necesario recordar que en 1967 el SNS señaló que las acciones relacionadas con la regulación de la natalidad formaban parte del programa de atención materna y enunció los propósitos generales y específicos que fueron:

1. Disminución de las tasas de mortalidad materna condicionada la alta medida por el aborto provocado clandestino.
2. Descenso de las tasas de mortalidad infantil, determinadas en forma prevalente por el deterioro del nivel de vida de una fracción de la población.
3. Promoción del bienestar de la familia favoreciendo la procreación responsable que permita a través de la información adecuada el ejercicio del deber y el desarrollo de paternidad responsable.

En resumen, desde 1962 a 1972 las actividades de Planificación Familiar en el país fueron legalmente constituidas en el Sector Salud con fines de Prevención de la morbimortalidad materna condicionada por el aborto inducido, la multiparidad y las enfermedades concomitantes con el embarazo y por otra parte, apoyan el derecho humano básico y elemental de toda pareja humana que es tener el número de hijos que desea, para lo cual el Estado pone su disposición la información, educación y medios que faciliten el ejercicio de la Maternidad/ Paternidad Responsable, en el contexto de "Regulación de la Fecundidad" (9).

En 1968 se firmó un convenio entre el SNS y la Asociación de Protección de la Familia (APROFA), con el "objeto de regularizar y establecer sobre bases legales un programa cooperativo de regulación de la natalidad en todo el territorio nacional". Fue actualizado en

1991. APROFA actuó como intermediario en la donación de insumos anticonceptivos provenientes de la Agencia Internacional para el Desarrollo, de los Estados Unidos (USAID) hasta el año 1990.

El cambio socio-político ocurrido en Chile en 1973, por el golpe militar también tuvo impacto en las políticas de población dada la emigración chilena al exterior.

En 1974 la Doctrina y Política Nacional de Salud incluida en la Política de Población del Gobierno de Chile es presentado en la Conferencia Mundial de Población de la ONU, celebrada en Bucarest. En ella se mantiene el Control de Regulación de Fecundidad en el Programa de Salud Materna y Perinatal 1976-1980, elaborado por el Ministerio de Salud de Chile.

En 1979 la Oficina de Desarrollo y Planificación (ODEPLAN) Elaboró una Política de Población y Cultura que plantea la preocupación por la baja de la natalidad y la necesidad de un aumento significativo de la población chilena (10). Esto crea una situación compleja en el foro público, contrastándose claramente los criterios ultraconservadores respecto a los temas de fecundidad y el derecho de las personas a decidir por el tamaño de su familia (11).

Entre 1981 y 1990 el Programa de Salud de la Mujer queda incluido en el Programa de Salud Familiar a nivel de la Atención Primaria en Salud que incluye la Salud Infantil, Salud del Adolescente, Salud de la Mujer, Salud del Adulto y se agrega la Salud del Senescente desde 1985. En 1990 la población chilena recupera la democracia en un proceso democrático y se inicia la reconstrucción del Programa de Salud de la Mujer.

El año 1994 el Ministerio de Salud adopta la decisión de transformar el tradicional Programa de Salud Materna y Perinatal en un Programa de Salud de la Mujer, el cual, sin descuidar las acciones de protección del proceso reproductivo, incorpora el enfoque de Género en las actividades programáticas. Los cambios demográficos, culturales y socioeconómicos que ha experimentado la sociedad chilena en las últimas décadas, se expresan con particular fuerza en el mundo femenino. La nueva orientación propuesta de las actividades de salud destinadas a la población femenina es coherente con el Plan de Igualdad de Oportunidades para las Mujeres 1994 -1999, formulado por el Servicio Nacional de la Mujer, con el compromiso del Ministerio de Salud y se agrega los aspectos de salud no reproductivos como: salud mental, salud laboral y la atención en el período peri-menopáusico (12). Lo cual se reafirma en la Conferencia Internacional sobre Población y Desarrollo: El Cairo, septiembre 1994; la Cumbre Mundial para el Desarrollo Social, Copenhague, Marzo 1995 y la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer, Beijing, Septiembre 1995, (13,14,15,).

Se expresa con mucha fuerza la necesidad de ayudar a las mujeres a desarrollar sus distintos roles sociales, en reproducción, cuidado del hogar y los hijos y como agente productivo, con el menor impacto posible sobre su salud y calidad de vida. La mujer, como principal responsable de la salud y la educación familiar, tiende a asumir estas múltiples tareas descuidando sus necesidades, con el obvio deterioro de su propia condición. Estos conceptos son expresados en el Programa Mujer, Salud y Desarrollo de la O.P.S. de 1995 (16), constituyó la base del Programa de Salud de la Mujer del Ministerio de Salud de Chile en 1997 (17), donde se formuló los siguientes principios que se transcriben textualmente:

1. Integralidad de la atención a la mujer como sujeto de derecho y no como vehículo para el logro de la salud de otros. La necesidad de proporcionar una atención balanceada a todos los aspectos de la salud sexual y reproductiva (embarazo, parto, aborto, anticoncepción, ETS-SIDA, problemas ginecológicos, cuidado infantil y participación paterna en el mismo), incluyendo aspectos médicos, sicológicos y sociales.

2. Reconocimiento del efecto de la doble o triple responsabilidad (reproductiva, productiva y comunitaria) sobre la salud de las mujeres de los sectores populares, y sobre las posibilidades de estas de asumir tareas adicionales de aprendizaje y cuidado de la salud; el concepto del "empoderamiento", surgido en la Conferencia de El Cairo, apunta al desarrollo de capacidades para el autocuidado más que entrega de conocimientos, a una mayor autonomía y menor dependencia de las personas del sector Salud.
3. La necesidad de estimular la participación de las mujeres en la definición de sus propias necesidades y de las prioridades y estrategias de la provisión de servicios de calidad. La participación a estimular es la que se ejerce como derecho ciudadano en proyectos que afectan profundamente las vidas de las personas.
4. La indispensabilidad de incorporar el elemento de adecuación y suficiencia de los servicios a las necesidades de la población, así como la accesibilidad a los mismos.

Las Orientaciones generales del Programa, están destinadas a las Etapas Pre Reproductiva, Reproductiva y Post Reproductiva. Define con claridad los Niveles de Complejidad de la Atención en Primer, Segundo, Tercer y Cuarto nivel. Se describen los Componentes de cada Nivel, sus Objetivos, Acciones, Coberturas, Concentración, Profesionales y su rendimiento.

En el Nivel Primario se desarrolla los conceptos de 17 actividades entre los cuales están:

- Consejería en Salud Sexual y Reproductiva que incluye: Sexualidad Humana, Prevención de las ITS, Embarazo No deseado, violencia intrafamiliar, prevención del embarazo, Anticoncepción e infertilidad conyugal.
- Regulación de la Fertilidad.

Esta es la primera vez que se usa el concepto de **Regulación de la Fertilidad** como un componente esencial en el cuidado de la Salud Sexual y Reproductiva (SSR). Incluye los Derechos Reproductivos: derechos básicos de las personas a acceder y obtener la información, los servicios y el apoyo necesarios para alcanzar una vida sana, libre y plena en el ámbito de la salud sexual y reproductiva, sin discriminación de edad, género, estado civil, condición socioeconómica, nacionalidad o raza.

Las acciones básicas en SSR incluyen: Educación Sexual - Control embarazo y parto - Planificación Familiar - Prevención ITS, incluyendo VIH/ SIDA. En nuestro país, estas acciones han alcanzado un grado variable de desarrollo con excelente cobertura en control de embarazo y atención profesional del parto, 30 años de exitosa experiencia en Planificación Familiar. Aún persiste como problema el Aborto Inducido, (considerado signo de demanda no satisfecha de la población usuaria del sistema)

En febrero de 2007 el Ministerio de Salud edita formalmente las Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad. Aprobadas por el decreto 48/07 y publicadas en el Diario Oficial del 3 de febrero de 2007 (18).

Sin embargo, hay un anexo de la Contraloría General de la República, División Jurídica cursa con alcance el decreto N° 48, de 2007, del Ministerio de Salud Núm. 5425.- Santiago, 2 de febrero de 2007; que no permite consultar esta primera edición dado que fueron objeto, el 18 de abril de 2008 de una acusación constitucional a la Sra. Presidente de la República Michel Bachelet Jeria por 35 diputados que argumentaban:

1. La Inconstitucionalidad de la Anticoncepción Hormonal de Emergencia. La anticoncepción No Hormonal por Dispositivos Intrauterinos que impedirían la anidación del individuo ya concebido y sería contrario a lo preceptuado en los artículos 5º, inciso segundo, 6º, 7º y 19, N°s. 1 y 26 de la Carta Fundamental.
2. Asimismo se pide la inconstitucionalidad de las normas que regulan *"la consejería a adolescentes que se da en el marco de la confidencialidad, esto es, sin el consentimiento ni conocimiento de los padres"*, lo cual, a juicio de los peticionarios, sería contrario a lo dispuesto en el inciso tercero del N° 10 del artículo 19 de la carta Fundamental.
3. Se pide entender también impugnado el punto 1. *"ANTICONCEPCIÓN PARA ADOLESCENTES"*, la referida sección D de inconstitucionalidad por dos aspectos:
 - a. en cuanto se admite la administración de la anticoncepción de emergencia bajo la modalidad de la *"Píldora del Día Después como pastilla única y combinada"*, lo cual resultaría contrario a los preceptos constitucionales invocados al referirse a las primeras disposiciones reglamentarias impugnadas en la especie, y
 - b. por cuanto, la consejería confidencial que se otorga a los adolescentes vulnera el derecho y deber de los padres a educar a sus hijos, reconocido en la norma constitucional citada en el numeral 2 precedente.

El resultado final fue la desestimación de las denuncias por falta de argumentación en relación con el mecanismo de acción de los anticonceptivos. Pero la consecuencia práctica fue que estas normas sólo aparecen editadas en papel en 2018, es decir, 10 años después de un largo trabajo del Ministerio de Salud, Programa de Salud de la Mujer y la colaboración del Instituto Chileno de Medicina reproductiva (ICMER), la Asociación Chilena de Protección de la Familia (APROFA) y otros académicos de la Universidad de Chile (19).

En este último texto integral de la Salud de la Mujer, ya es evidente que la Educación Sexual Integral recomendada por UNESCO como herramienta indispensable en la educación regular desde la enseñanza pre-básica, no puede seguir siendo ignorada (20). Todas las evidencias muestran el impacto positivo que esta ha tenido en Chile (21) como las experiencias de otros Países (22) y su aplicación "On-Line" es una realidad tanto en forma de Auto Aprendizaje (23) como con material disponible en inglés (24).

El 15 de octubre de 2020 un proyecto de Educación Sexual Escolar Integral, estudiado por 15 meses por la Comisión de Educación de la Cámara de Diputados, fue presentado al pleno de la Cámara de Diputados para su discusión y aprobación. Sin embargo, los artículos que necesitaban alta votación no fueron aprobados y el proyecto quedó archivado. Tuvo mucha importancia el argumento acerca del derecho de los padres a dar la educación sexual a sus hijos, aunque en Chile no más del 10% de los profesores de enseñanza Básica y Media han tenido formación en Educación Sexual Integral. El proyecto fue archivado por falta de *quórum* requerido (25)

Es así como el concepto sociodemográfico de Regulación de la Fecundidad como paternidad responsable se amplía al de Regulación de la Fertilidad en un contexto ya alcanzado como es la Salud Sexual y Reproductiva que considera los Derechos de la Mujer, la Salud Femenina y las Normas en Anticoncepción.

Queda como deuda la integración de la Educación Sexual Escolar Integral que Chile aun no tiene como un programa nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ronald Freedman, Kingsley Davis y Judith Blake. Factores sociológicos de la fecundidad. México: El Colegio de México; Centro Latinoamericano de Demografía, 1967.
2. E. Medina, A.M. Kaempffer, R. Molina, M. de la Fuente y M.I. Romero. Tendencias recientes de la mortalidad en Chile. Rev. Med. Chile. 99, 7; 468-472, 1971
3. Patricia Castañeda Meneses, Ana María Salamé Coulon. Cincuenta años del Programa de Planificación Familiar en Chile. Rev. Med. Chile. 144, 2; 271-272, 2016
4. Ramiro Molina, Marcial Orellana, Jorge López, Hugo Muñoz, Eduardo Orlandi, Julia Alarcón. Elementos de Salud Materna y Perinatal. Temas básicos de Pediatría. Julio Meneguello R. Ed Andrés Bello. Inscripción 51.608, 1981
5. Bogoslav Juricic. La salud en Chile. Rev. Med. Chile, 99, 7; 457-467
6. Benjamín Viel, Sonia Lucero. Análisis del Programa anticonceptivo y de control del aborto en Chile 1964-1969. Rev. Med. Chile, 99, 7; 486-494
7. 7.-Marta Rivera. Asociación Chilena de Protección de la Familia. Investigación sobre Planificación Familiar en Chile 1976,
8. <http://www.memoriachilena.gob.cl/archivos2/pdfs/MC0056034.pdf>
9. Faundez Aníbal y cols. Efectos de un Programa de Planificación Familiar sobre las tasas de la fecundidad y aborto de una población marginal de Santiago Cuadernos Medico Sociales Vol X, N° 1, marzo 1969
10. Requena M. Social and Economic correlates of induced abortion in Santiago. Chile. Demography 1965, 2: 33-49
11. Oficina de Desarrollo y Planificación (ODEPLAN). Política de Población y Cultura 1979.
12. Política poblacional aprobada por el Presidente de la República. Publicada en el Plan Nacional Indicativo de Desarrollo: (1978-1983), en noviembre de 1978 / Presidencia de la República, Oficina de Planificación Nacional. Santiago: ODEPLAN, 1979. 8 h. <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-127258.html>
13. República de Chile. Ministerio de Salud. División de Programas de Salud. Programa de las Personas/ Programa de la Mujer, Programa de Salud de la Mujer 1997.
14. Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo. El Cairo, 5 al 13 de septiembre de 1994. https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd_spa.pdf
15. Cumbre Mundial sobre el Desarrollo Social: Copenhague, 6-12 marzo 1995. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/MEMO_95_7
16. Informe de la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer Beijing, 4 a 15 de septiembre de 1995. <https://www.un.org/womenwatch/daw/beijing/pdf/Beijing%20full%20report%20S.pdf>
17. Programa Mujer, Salud y Desarrollo de la O.P.S. de 1995
18. <https://www.paho.org/spanish/ad/ge/gph10.pdf>
19. Programa de Salud de la Mujer 1997. Departamento de Programa de las personas. División de Programas de Salud. Ministerio de Salud, Republica de Chile.
20. Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad febrero 2007. Ministerio de Salud. República de Chile. Anexo CONTRALORIA GENERAL DE LA REPUBLICA División Jurídica Cursa con alcance el decreto N° 48, de 2007, del Ministerio de Salud Núm. 5.425.- Santiago, 2 de febrero de 2007
21. Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. ISBN versión impresa: 978-956-348-150-1
22. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-e&q=NORMAS+NACIONALES+SOBRE+REGULACION%20DE+LA+FERTILIDAD.+Ministerio+de+Salud+de+Chile+%28MINSAL%29%2C+Programa+Nacional+Salud+de+la+Mujer.+Instituto+Chileno+de+>

Medicina+Reproductiva+%28ICMER%29.+Asociaci%C3%B3n+Chilena+de+Protecci%C3%B3n+de+la+Familia+%28APROFA%29ISBN+versi%C3%B3n+PDF%3A+978-956-348-151-8

23. UNESCO, 2018, International technical guidance on sexuality education: Introduction page 12, Section 4: The evidence base for comprehensive sexuality education, pages 28-31.
24. Virginia Toledo, Ximena Luengo, Ramiro Molina, Nancy Murray, Temistocles Molina y Rodrigo Villegas. Impacto del programa de educación sexual: Adolescencia, tiempo de decisiones. En: Capítulo 56, Salud Sexual Y Reproductiva en la Adolescencia, R. Molina, J. Sandoval y E. González. 2003 Editorial Mediterráneo Ltda. ISBN 956-220-219-4)
25. Laura D. Lindberg, Yara Tashkandi, John S. Santelli. Sex Education: Broadening the Definition of Relevant Outcomes. Journal of Adolescent Health. 68 (2021) 7-8
26. www.jahonline.org
27. Universidad de Chile. Curso de Educación Sexual On-Line de Auto Aprendizaje. CESOLAA. 2021. www.educacionsexual.uchile.cl
28. Future of sex education initiative. National sex Education Standards: Core Contents and Skills, K-12 2nd ed 2020. Available at: <https://siecus.org/wp-content/uploads/2020/03/NSES-2020-2.pdf>
29. Proyecto de Ley Establecimiento de marco normativo general en materia de educación afectiva y sexual de niños, niñas y adolescentes en establecimientos educacionales. Primer trámite constitucional. (Boletines N^{os} 11710-04, 12542-04, 12593-04, 125955-04 refundidos). Cámara de Diputados de Chile Sesión 89^a, jueves 15 de octubre de 2020.

CAPÍTULO 4

IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES EN LOS DIFERENTES ASPECTOS DE LA SALUD NO REPRODUCTIVA

Dra. Claudia Campusano M., Dra. Daniela Eugén C.

En este capítulo evaluaremos las principales implicancias no reproductivas que tiene en la salud de la mujer el uso de anticonceptivos hormonales. Para ello lo subdividiremos de la siguiente forma:

1. Dislipidemia y ACO
2. Metabolismo de la glucosa y ACO
3. Hipertensión arterial y ACO
4. Tromboembolismo venoso y ACO
5. Riesgo de cáncer y ACO
6. Mortalidad global y ACO
7. Aumento de peso y ACO
8. Alteraciones del ánimo y ACO
9. Cefalea y ACO
10. Salud ósea y ACO

Desde el inicio del uso de anticoncepción hormonal ha habido muchos cambios en las formulaciones, variando el tipo y dosis del estrógeno, (o su ausencia), el tipo de progestina y en las vías de administración, agregándose a la vía oral tradicional, los inyectables, parches transdérmicos y anillos vaginales.

Estos aspectos afectan la farmacodinámica de manera tal que pueden cambiar el impacto en diferentes órganos o sistemas relacionados con la salud general de la mujer. Los aspectos reproductivos y efectos adversos clásicos se tratan en otras secciones de este manual.

Este capítulo pretende revisar algunos de los principales cambios fisiopatológicos, clínicos y de laboratorio asociados al uso de métodos anticonceptivos hormonales.

1. Dislipidemia y anticonceptivos orales (ACO)

El estrógeno normalmente influye en el metabolismo de las lipoproteínas aumentando la síntesis hepática de APO100, lo que lleva a un incremento en la síntesis de VLDL y a disminución de su degradación. Las VLDL son pobres en lipoproteína E y CIII y tienen baja afinidad por los triglicéridos, aumentando así su concentración sérica. A su vez el estrógeno produce un aumento de los receptores hepáticos de LDL, lo que lleva a una disminución sérica de éste. También ocurre una inhibición de la lipasa y aumento de APO1, lo cual lleva un incremento de HDL y disminución de la lipasa lipoproteica (1-3).

El efecto de los ACO en el perfil lipídico varía dependiendo de la dosis de estrógeno y progestina, de las propiedades androgénicas de la progestina y de la vía de administración (4). El etinilestradiol tiende a aumentar triglicéridos y HDL y a disminuir LDL, sin embargo,

las progestinas androgénicas tienden a tener un efecto opuesto (3). El efecto predominante de los anticonceptivos combinados en el perfil lipídico es el efecto estrogénico especialmente si la progestina es poco androgénica (2). Se han descrito incrementos de hasta un 57% en triglicéridos y en disminución del tamaño LDL, sin embargo, los cambios en nivel de LDL y HDL son de magnitud menor (4). En la actualidad con el uso de dosis bajas de etinilestradiol y de progestinas cada vez menos androgénicas, los efectos en el perfil lipídico tienden a ser cada vez menos significativos (3).

La relevancia de los ACO en la salud vascular en pacientes con dislipidemias no está totalmente aclarada; en una revisión sistemática se observó que los anticonceptivos hormonales podrían aumentar el riesgo de infarto al miocardio, no así de accidente cerebrovascular, sin embargo, esta evidencia es de baja calidad y se requieren mayores estudios para evaluar la real magnitud de este riesgo (5).

2. Metabolismo de la glucosa y ACO

Se ha observado un aumento en la secreción de insulina con el uso de anticonceptivos hormonales combinados. Esta respuesta varía según el tipo y dosis de progestina a utilizar, es decir a mayor dosis de progestina y mayor androgenicidad de ella, mayor es la secreción de insulina (2). Este hecho, sumado a que la elevación de triglicéridos con el uso de estrógenos orales es mayor en las pacientes con diabetes o prediabetes, hace necesario el seguimiento al menos del perfil lipídico y test de sensibilidad a la insulina en pacientes en esta condición o elegir métodos anticonceptivos diferentes que no afecten aspectos metabólicos.

3. Hipertensión arterial (HTA) y ACO

El estrógeno normalmente es un agente vasoprotector natural, dado que causa una vasodilatación a través del aumento en la formación y liberación de óxido nítrico y prostaglandinas por las células endoteliales. A su vez disminuye el tono vascular de las células musculares lisas mediado por canales de calcio (1).

Los anticonceptivos combinados están asociados a un leve aumento del riesgo de HTA y eventos cardiovasculares (4). La frecuencia de aparición de HTA en usuaria de anticonceptivos combinados es de 0.6-8.5% (6).

Los mecanismos por los cuales los anticonceptivos combinados aumentarían el riesgo no están completamente dilucidados; actuarían aumentando la rigidez vascular, estimulando el sistema renina-angiotensina -aldosterona y aumentando la retención de agua y sal (7). En un estudio donde se evaluó sustrato de renina plasmática, actividad de renina plasmática, aldosterona y presión arterial en usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales se observó que las pacientes usuarias sanas tenían aumentado 3 veces los niveles de sustrato de renina plasmática vs las no usuarias, pero aumento no significativo de PAS (8). El riesgo que los anticonceptivos combinados induzcan la aparición de HTA aumenta significativamente con la edad, tabaquismo, obesidad y la duración del uso de ACO (5,7). Al comparar riesgo de HTA en población usuaria vs no usuaria de ACO, este riesgo absoluto aumenta levemente en la población usuaria de ACO y desaparece al suspenderlos (7).

Según las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología, en pacientes hipertensas hay una contraindicación relativa del uso de anticonceptivos combinados (5). El uso de anticonceptivos de progestina sola tendría un efecto neutro en la presión arterial (6,9).

4. Tromboembolismo venoso (TVE) y ACO

El uso de anticonceptivos hormonales combinados aumenta el riesgo absoluto de TVE en 0.8 a 3 por cada 10.000 mujeres usuarias de ACO por año, el cual se ve incrementado en el contexto de trombofilias primarias o factores de riesgos protrombóticos como el tabaquismo, la obesidad, cáncer, etc. El riesgo de TVE por ACO es mayor el primer año de uso y más específicamente en los primeros 3 meses de uso.

El riesgo está dado principalmente por el componente estrogénico pero la progestina también influye en él. Los estrógenos son un factor procoagulante, dado que aumentan los factores de coagulación VII, VIII, X, protrombina y fibrinógeno y disminuyen el factor V, antitrombina III, proteína S y actividad del inhibidor de la vía del factor tisular (10). A menor dosis de estrógeno, menor es el riesgo de tromboembolismo. A su vez, si la progestina tiene un mayor efecto antiestrogénico, contribuirá a disminuir el efecto global del estrógeno. Este efecto puede ser medido por los incrementos de SHBG que generan los estrógenos.

Las progestinas de segunda generación (levonorgestrel), al ser más androgénicas son más antiestrogénicas y en consecuencia aumentan menos el SHBG y los factores procoagulantes. En cambio, las progestinas de tercera y cuarta generación que son más antiandrogénicas y menos antiestrogénicas aumentan más el SHBG. Las progestinas de tercera generación aumentan de 1.5 a 3 veces el TVE y las de cuarta generación aumentan ese riesgo de 2 a 4 veces. Se ha descrito también, en las usuarias de ACO una resistencia adquirida al efecto anticoagulante de la proteína C y esta sería mayor con progestinas de tercera y cuarta generación.

Las rutas alternativas de administración para evitar el primer paso hepático en los anticonceptivos hormonales (vaginales o transdérmicos), no han permitido disminuir el riesgo TVE comparado con el uso ACO con progestinas de 2da generación.

Con el uso de progestinas solas no se observó un aumento en el riesgo TVE, dado que predominaría el efecto antitrombótico de las progestinas, sobretodo con levonorgestrel (10).

5. Riesgo de cáncer y ACO

Casi toda la investigación acerca de la relación entre anticonceptivos orales y riesgo de cáncer se origina de estudios observacionales y aunque el volumen de sujetos y tiempo de seguimiento son altos, no puede establecerse con certeza una causalidad directa.

Por otra parte, la gran diversidad de formulaciones y la existencia de otros factores individuales hacen difícil la interpretación de los resultados y por ende el cálculo del riesgo absoluto para las usuarias.

Estos estudios han proporcionado evidencia que sugiere que las usuarias de ACO tienen más riesgo de cáncer de mama y cuello uterino y menor frecuencia de cáncer de ovario, endometrio y colon (11-17), esto se aborda con más detalle en el capítulo 18.

6. Mortalidad global y ACO

El uso crónico de ACO no parece afectar la mortalidad general basada en estudios grandes y longitudinales. Sin embargo, la edad superior a 35 años y el consumo de tabaco aumentan el riesgo de mortalidad global en las usuarias (18).

7. Aumento de peso y ACO

El aumento de peso con métodos anticonceptivos es una de las más frecuentes dudas planteadas por las usuarias y una de las principales causas de suspensión de estos. Siempre debe considerarse que la mujer tiende a aumentar de peso con el transcurso de los años y que es multifactorial.

Los diferentes métodos anticonceptivos principalmente anticonceptivos orales, DIU de cobre y/o medicado, anillo vaginal o parches no han demostrado variaciones en el peso. Específicamente, el uso de ACO no parece resultar en un cambio de peso significativo, ya sea aumento o pérdida. En un metaanálisis de 49 estudios clínicos que incluyeron 85 comparaciones de cambios de peso para 52 pares de anticonceptivos únicos (anticonceptivo en comparación con placebo o un anticonceptivo diferente), la mayoría de las comparaciones no mostraron diferencias en el peso; tampoco se evidenciaron cambios en estudios clínicos que compararon ACO con placebo (19). Aunque ya prácticamente no se usa, si se han descrito aumentos de peso con medroxiprogesterona en uso crónico, aunque la evidencia ha sido contradictoria (20).

Por otro lado, se ha planteado si la efectividad del método anticonceptivo varía según el IMC de la usuaria.

La obesidad *per se* puede alterar los mecanismos de farmacocinética y farmacodinamia de los anticonceptivos, llevando a una disminución del feedback negativo a nivel hipotalámico hipofisario que es el que suprime la ovulación.

Sin embargo se requieren niveles bajos de hormonas exógenas para la supresión de éste, y aunque pudiese en algunos casos no inhibir ovulación, esto no implica necesariamente que haya una disminución de la eficacia del método, ya que los anticonceptivos tienen también otros efectos a nivel local generando alteraciones en el mucus cervical, disminuyendo la progresión en los espermatozoides, adelgazamiento del endometrio, haciéndolo menos susceptible para la implantación uterina y alteración en la motilidad tubaria entre otros (20,21).

8. Alteraciones de ánimo y ACO

Ha habido muchos estudios que intentan explorar las asociaciones del uso de anticonceptivos hormonales con los resultados de salud mental pero los diseños no siempre logran evaluar todos los aspectos necesarios para evitar las variables de confusión.

De las investigaciones epidemiológicas realizadas, algunas encuentran asociaciones con una mejor salud mental, otras con problemas de salud mental y otras tienen resultados variables o contradictorios. A pesar de que algunos estudios revelan que ciertos individuos parecen susceptibles a los efectos negativos del estado de ánimo de algunas formas de ACO, se necesita más investigación para identificar mejor a estos individuos susceptibles (22).

En un estudio cohorte prospectivo en Dinamarca con más de 1 millón de mujeres desde los 15 a 34 años, se encontró que las adolescentes eran más propensas a sufrir depresión que las mujeres mayores. Los datos también sugieren que anticonceptivos no orales como parches, anillos vaginales o aquellos que poseen levonorgestrel, tienen una mayor capacidad de provocar depresión en mujeres tanto jóvenes como aquellas de mayor edad (23).

Solo hay un trastorno psiquiátrico para el cual los ACO han establecido beneficios inequívocos y es en el trastorno disfórico premenstrual en cuyo caso puede ser uno de los tratamientos posibles, lo que se aborda en el capítulo 39.

9. Cefalea y ACO

Al menos un 20% de las mujeres en edad reproductiva presenta cefalea. Determinar si la exposición a ACO predispone a la aparición o exacerbación de cefalea es difícil de evaluar dado que la gran mayoría de los estudios son retrospectivos y no están descritos todos los detalles del tipo de ACO y la asociación temporal de la cefalea (24,25).

La clasificación internacional de cefalea (3era edición, 2018) identifica 2 entidades asociadas a los anticonceptivos hormonales:

1. Cefaleas atribuidas a uso de anticonceptivos: Se requieren los siguientes criterios
 - 1.1. Cefalea de > 15 días al mes + todos los criterios del punto 3
 - 1.2. Uso de hormonas por largo tiempo
 - 1.3. Evidencia de causa demostrada al menos 2 de los siguientes:
 - 1.3.1. Cefalea que se inicia temporalmente al inicio de ACO
 - 1.3.2. Asociada a uno o más de los siguientes
 - 1.3.2.1. Cefalea que empeora significativamente con el aumento de dosis del tratamiento hormonal
 - 1.3.2.2. Cefalea que se resuelve o disminuye después de disminuir la dosis de la hormona
 - 1.3.2.3. Cefalea que se resuelve al suspender la hormona
 - 1.3.2.4. La medicación usada es reconocida como causante de cefalea, en algunas personas con largo tiempo de uso
2. Cefaleas por suspensión de anticonceptivos
 - 2.1. Migraña sin aura episodios ocurren solo en el periodo menstrual o aumentan en el periodo menstrual, que ocurran 1 o más días de la menstruación por al menos 2 de 3 ciclos menstruales seguidos
 - 2.2. Migraña con aura episodios ocurren solo en el periodo menstrual o aumentan en el periodo menstrual, que ocurran 1 o más días de la menstruación por al menos 2 de 3 ciclos menstruales seguidos

Al comparar las áreas de activación cerebral por resonancia magnética cerebral, se observan diferentes áreas de activación anatómicas entre hombres y mujeres con migraña. No se sabe si es una diferencia natural de sexo o si está relacionada a la patogenia de la cefalea asociada a ACO o al ciclo menstrual. Las hormonas sexuales tanto exógenas como endógenas pueden alterar los patrones de cefalea en pacientes con migraña (24).

Algunos estudios han mostrado que las mujeres con migraña son más sensibles a las variaciones hormonales que las mujeres con cefalea tensional. Los estrógenos exógenos disminuyen el número de episodios de migraña, sobre todo si se utilizan de manera continua (24.). Por esto, se recomienda el uso régimen monofásico continuo en estas pacientes y para el periodo menstrual combinarlo con tratamientos de la migraña (AINE, triptanes, etc.). En casos de migraña intratables usar periodos más largos 42-63 días. (25). El aura de la migraña también está influenciada por los niveles hormonales estrogénicos, aumentando con niveles

altos de estrógenos e incrementando los episodios de accidente cerebrovascular isquémico en estos pacientes (30 casos/100.000 mujeres vs 19 casos/100.000 en mujeres sin aura) (24, 25). El riesgo es mayor mientras más largo es el episodio de aura (> 30 minutos) y mientras más frecuentes son las migrañas con aura (> 1 episodio al mes). Es por esta razón que no se debe usar anticonceptivos con estrógenos en pacientes con migraña con aura. Respecto al uso de anticonceptivos de solo progestina, no se ha demostrado riesgos para las usuarias que padecen migraña con o sin aura, su uso está recomendado e incluso pudiese ser beneficioso (26).

10. Salud ósea y ACO

El estrógeno es uno de los principales determinantes de la masa ósea, afectando el *peak* de adquisición de masa ósea en adolescentes y adultos jóvenes y modulando la densidad mineral ósea en el resto de las etapas de la vida adulta. La adquisición de masa y resistencia ósea están determinadas importantemente por estrógeno y otras hormonas esteroidales y es especialmente crítico en los 10 años post menarquia cuando se favorece más la formación ósea.

Un tercio de la ganancia de masa ósea se alcanza los primeros 4 años post menarquia, logrando completarlo a la edad de 25-30 años. Posteriormente, la resorción supera levemente a la formación, con una pérdida 0.7% anual. En el post menopausia se acelera la pérdida de masa ósea dado la falta de estrógeno en 1-1.5% anual los primeros 5 años (27).

Al evaluar el uso de anticonceptivos hormonales combinados en adolescentes, se observa, en un periodo de seguimiento de 5 años, que el uso de 20 mcg de etinilestradiol o menos en este grupo etario no permite el incremento normal de masa ósea que en las no usuarias de ACO es de 8%.

Los estudios clínicos y las implicancias a futuro son limitados. Por esta razón, en este grupo etario deben evitarse el uso de ACO con estrógenos en dosis bajas. Los ACO con dosis de 30 mcg de etinilestradiol resultaron adecuados para la adquisición de la masa ósea esperada.

Al contrario, en mujeres en la perimenopausia, el uso de ACO a dosis bajas podría ser beneficioso dado que incrementaría o mantendría masa ósea en comparación a mujeres no usuarias, dado la pérdida de masa ósea acelerada de esta etapa (27).

Existen pocos estudios sobre el efecto de los parches anticonceptivos y anillo vaginal en su efecto sobre el hueso en mujeres adolescentes, pero parece ser neutro comparado con las no usuarias. En cuanto al implante subdérmico de etonogestrel, los datos son controvertidos en cuanto a su efecto en la densidad mineral ósea en las adolescentes. Algunas evidencias sugieren deterioro de la masa ósea durante su uso, pero esta sería reversible al retirarlo.

En cuanto a los DIU con levonorgestrel, durante su uso se observa actividad folicular y esto explica la preservación de la masa ósea en las usuarias de este método. Aún no hay experiencias largas con uso de este método y la masa ósea en adolescentes (19).

El uso crónico de acetato medroxiprogesterona de depósito suprime los niveles de estradiol a dosis más bajas que los ciclos menstruales normales y se ha asociado a mayor riesgo de disminución de adquisición de masa ósea al compararla con niñas no usuarias de este anticonceptivo.

Sin embargo, esta pérdida de masa ósea se recuperaría 12 meses post suspensión. Estudios prospectivos de 7 años de tratamiento en mujeres adultas pre-menopáusicas, evidencia una

disminución de densidad mineral ósea de 5 % en cadera y columna lumbar, la cual sería más acentuada el primer año de tratamiento y que se recuperaría post suspensión (27).

En la actualidad el uso de anticonceptivos hormonales combinados es cada día más frecuente. Estos inducen una reducción de los estrógenos y una supresión de la progesterona endógenos por el ovario; en estas mujeres los niveles circulantes de hormonas sexuales están determinado por las dosis del ACO.

Existe mucha evidencia en relación a la seguridad de los ACO en mujeres sanas, pero en cada caso debe hacerse el análisis de las posibles patologías, evidentes o no, que posea cada usuaria potencial.

En este sentido tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos han preparado tablas de consulta rápida y actualizada para evaluar los riesgos y sugerencias en cada paciente generando el criterio de elegibilidad. Estos documentos clasifican el uso del método anticonceptivo en cuatro categorías de riesgo que consideran el método anticonceptivo y las condiciones médicas subyacentes de la paciente.

Según las tablas de la OMS y los CDC (28), algunas de las condiciones médicas que representan contraindicaciones para el uso de ACO son:

- Edad ≥ 35 años y tabaquismo ≥ 15 cigarrillos por día
- Dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular arterial (como edad avanzada, tabaquismo, diabetes e hipertensión)
- Hipertensión arterial no controlada
- Tromboembolismo venoso – Mujeres con antecedentes de tromboembolismo que no reciben anticoagulación o mujeres con un evento embólico agudo
- Mutaciones trombogénicas conocidas
- Cardiopatía isquémica
- Historia de accidente cerebrovascular
- Otras enfermedades cardiológicas: enfermedad valvular complicada, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular
- Cáncer de mama
- Cirrosis
- Migraña con aura
- Tumores hepáticos benignos o malignos

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gruber C, Tschugguel W, et al. Production and actions of estrogens. N Engl J Med 2002; 346 (5): 340-352
- 2.- Godsland I, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents of lipid and carbohydrate metabolism. N Engl J Med 1990; 323(20): 1375-1381
- 3.- Foulon T, Payen N, Laporte F, Bijaoui S, et al. Effect of two low-dose oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel on serum lipids and lipoproteins with regards to LDL size. Contraception 2001; 64: 11-16
- 4.- Bittner V. Perspective on dyslipidemia and coronary heart disease in women. J Am Coll Cardiol 2005; 46(9): 1628-1635
- 5.- Wenger N, Arnold A, Bairey N, Cooper-Dehoff R, Ferdinand K, Fleg J et al. Hypertension across the woman life. J Am Coll Cardiol 2018; 71 (16):1797-1813

- 6.- Perol S, Hugon-Rodin J, Plu-bureau G. Hypertension artérielle et contraception. *Presse Med* 2019; 48: 1269-1283
- 7.- Hage F, Mansur F, Xing D, Oparil S. Hypertension in women. *Kidney Int* 2013; 3: 352-356
- 8.- Godhaber S, Hennekens C, Spark R, Evans D, et al. Plasma renin substrate, renin activity and aldosterone levels in a simple oral contraceptive user from a community survey. *Am Heart J* 1984; 107: 119-122
- 9.- Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas L et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcome and meta-analysis: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25 (10): 1042-1052
- 10.- Tchaicovski S, Rosing J. Mechanisms of estrogen induced thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126:5-11
- 11.- Wentzensen N, Berrington de Gonzalez A. The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention. *Lancet Oncol* 2015; 16(9):1004-6
- 12.- Hunter D, Colditz G, Hankinson S, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(10):2496-2502
- 13.- Bhupathiraju S, Grodstein F, Stampfer M, Willet W, Hu F, Manson J. Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health* 2016; 106(9):1631-1637
- 14.- Mørch L, Skovlund C, Hannaford P, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(23):2228-2239.
- 15.- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599):1609-1621
- 16.- Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek W, Johansson A. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res* 2021;81 (4) 1153-1162
- 17.- Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, Xue X, et al. Reproductive and menstrual factors and colorectal cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *Br J Cancer* 2017; 116(1):117-125.
- 18.- Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet*. 2003 19; 362(9379):185-191.
- 19.- M.Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 29; (1):CD003987.
- 20.- Locke P, kaneshiro B. Safety and efficacy of contraceptive methods for obese and overweight women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015; 42: 647-657
- 21.- Eldman A, Cherala G, Stanczyk F. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception* 2010; 82:314-323
- 22.- Robakis, T, Williams, K, Nutkiewicz L, Rasgon N. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(7): 57
- 23.- Skovlund C, Mørch L, Kessing L, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception with Depression. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(11):1154-1162.
- 24.- Chai C, Peterlin L, Carlhoun A. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol* 2014; 27 (3): 315-324
- 25.- Allais G, De Lorenzo C, Mana O, Bennedetto C. Oral contraceptives in women with migraine: balancing risk and benefits. *Neuro Sci* 2004; 25:211-214.
- 26.- Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard Ø, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108.
- 27.- Isley M, kaunits A. Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12:93-106
- 28.- https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf

CAPÍTULO 5

CICLO MENSTRUAL Y POSIBILIDADES DE CONCEPCIÓN: ¿EN QUÉ MOMENTO INTERVIENE CADA MÉTODO ANTICONCEPTIVO? Y OTRAS POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN NO EVALUADAS.

Dra. Silvia Oizerovich, Dra. Silvia Ciarmatori

Desde tiempos remotos, el ser humano ha necesitado regular su fertilidad. Para ello, ha recurrido a toda clase de estrategias que impiden, en distintos momentos del ciclo sexual, concretar el encuentro de las gametas, la fertilización y/o la implantación del cigoto. Las primeras estrategias se basaron en impedir, de manera mecánica, el acceso de los espermatozoides al tracto genital superior. Pero la necesidad de contar con métodos de mayor eficacia anticonceptiva y el conocimiento de la fisiología femenina alcanzado a mediados del siglo XX llevó a considerar otras alternativas. Es así como en 1960, la aparición de la “píldora anticonceptiva” dio nacimiento a la anticoncepción moderna, y con ella, las mujeres tuvieron la posibilidad de evitar de forma efectiva y segura el embarazo. El conocimiento detallado de la fisiología del ciclo sexual resulta así imprescindible no solo para comprender en qué momento actúa cada una de las opciones anticonceptivas modernas sino también para imaginar en qué etapas del proceso reproductivo podría llegar a intervenir en un futuro, con el objetivo de desarrollar nuevas formas de anticoncepción.

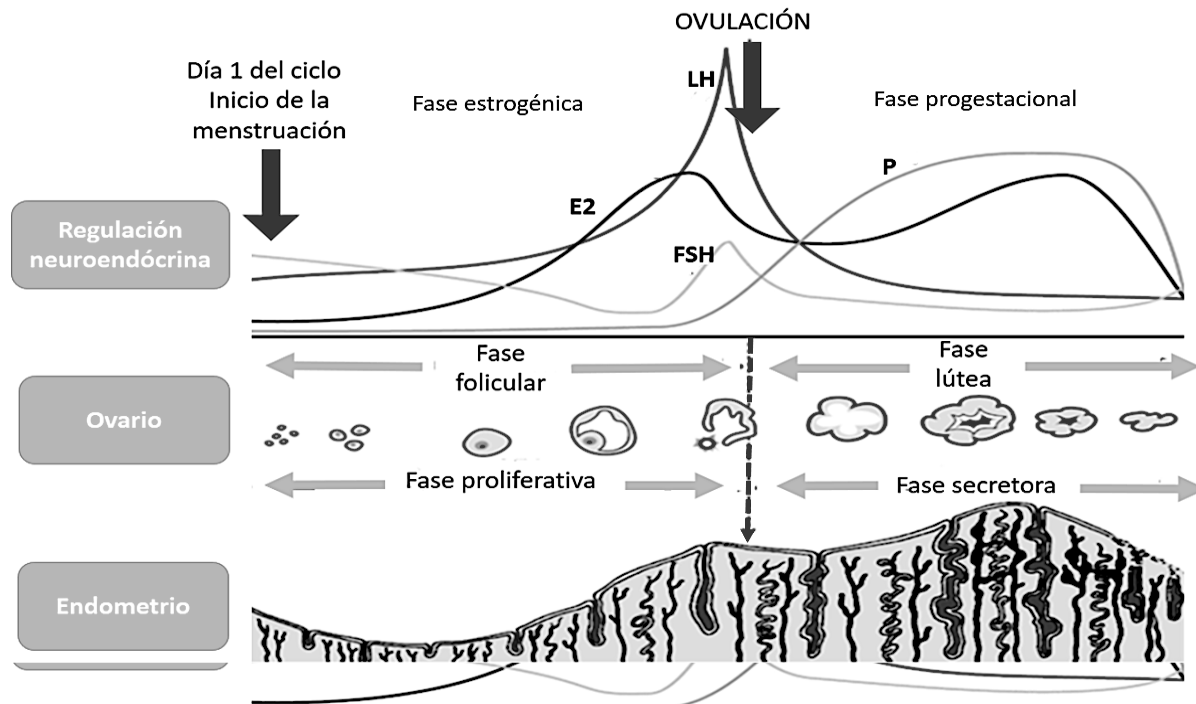
1. FISIOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL

Entender el ciclo menstrual implica comprender las relaciones dinámicas entre las hormonas hipotalámicas, hipofisarias, gonadales, su acción regulatoria a nivel ovárico y uterino, y la naturaleza cíclica del proceso reproductivo normal. Es importante interpretar que todos los eventos que suceden a lo largo de este ciclo, -que comienza en el primer día de la menstruación y culmina en el día previo de la siguiente regla- que ocurren en diferentes niveles, de manera sincrónica y están estrictamente regulados, ordenados y coordinados. (Figura 1)

El principal objetivo de este ciclo es lograr la liberación de un ovocito maduro, capaz de ser fertilizado, y generar un embrión con potencial para implantarse en un útero con un endometrio receptivo. Para lograr este objetivo, el ciclo es regulado a tres niveles: a nivel hipotalámico, mediante la liberación pulsátil de la hormona liberadora de las gonadotrofinas (del inglés, GnRH); a nivel hipofisario, a través de las gonadotrofinas, la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH); y a nivel ovárico, mediante las hormonas ováricas, estrógeno y progesterona. Estos tres niveles de regulación están inmersos en una compleja red de información en la que intervienen neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas y péptidos se conoce como eje hipotálamo hipofisario gonadal (HHG) (1). La ovulación, es decir la salida del ovario de un óvulo maduro, constituye el evento más importante y que divide al ciclo femenino en dos fases. Si se define desde el punto de vista de los sucesos que ocurren en el ovario, la primera fase se denomina fase folicular y la segunda, fase lútea; si se define desde el punto de vista del endometrio, se denominan fase proliferativa y fase secretora, respectivamente. Desde el punto de vista hormonal, la primera fase se

denomina fase “estrogénica”, por el predominio del estrógeno, y la segunda, “progestacional”, por el predominio de la progesterona. (Figura 1)

Figura 1. Fisiología del ciclo sexual femenino



Históricamente se consideró que la regulación del ciclo se iniciaba en el hipotálamo, el cual ejercía su acción sobre la hipófisis, y que ésta, a su vez, regulaba a través de sus hormonas, las gonadotrofinas, el funcionamiento ovárico. De esta manera, el complejo del sistema nervioso central (SNC)- hipófisis determinaba y dirigía la cronología de eventos dentro de un ovario respondiente. Sin embargo, actualmente se sabe que en realidad son los esteroides y péptidos producidos por el folículo/s dominante/s los que controlan la compleja secuencia de eventos conocidos como ciclo menstrual. Tanto el hipotálamo como la hipófisis son fundamentales para el normal funcionamiento de todo el sistema, pero es en realidad la retroalimentación endocrina (*feedback*) sobre la hipófisis anterior, producido por el estradiol (E2) y la progesterona, lo que permite que la modulación de gonadotropinas desencadene la ovulación. De todos modos, y con fines didácticos, se describirá el ciclo comenzando por el hipotálamo.

LA REGULACIÓN NEUROENDOCRINA: EL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS

El hipotálamo es una zona del cerebro que está ubicado debajo del tálamo óptico y recubre la pared lateral y el borde inferior del tercer ventrículo. En su parte postero medial se encuentra el núcleo arcuato, una unidad neuroendocrina central que sintetiza y secreta una serie de neurotransmisores y neurohormonas hipófisotropas que son transportadas directamente a la hipófisis anterior por una red de vasos portales. Este núcleo responde a su vez, a mensajes que provienen tanto del sistema nervioso periférico como del SNC. Una de las

neurohormonas que libera el núcleo arcuato es la GnRH, péptido que estimula en la hipófisis la síntesis y secreción de las gonadotrofinas, FSH y LH uniéndose a su receptor de membrana (RcGnRH) en las células gonadotropas (1). El GnRH es liberado sostenidamente a lo largo del ciclo en forma de pulsos, que cambian en amplitud y frecuencia, dependiendo de la fase del ciclo. Si bien la neurona productora de GnRH tiene una actividad pulsátil y rítmica intrínseca, esa actividad es regulada por las gonadotrofinas, los esteroides ováricos y el propio GnRH, en un juego de relaciones positivas y negativas, conocidos como mecanismos de feedback largos, cortos y ultracortos (Figura2).

A su vez, esta pulsatilidad está modulada por estímulos provenientes del sistema nervioso central (olfatorios, visuales o auditivos) que frenan o aceleran la producción, a través de diferentes neurotransmisores estimuladores (neuropéptido Y, galanina, endotelina, oxitocina, polipéptido activador de la adenilciclase (PACAP), factor de crecimiento epidérmico) o inhibidores (dopamina, endorfina, serotonina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y melatonina, entre otros) (1).

Como se dijo previamente, al llegar a la hipófisis, la GnRH se une al RcGnRH en las células gonadotropas para regular la síntesis y secreción de FSH y LH. Por efecto de esta unión, se produce una respuesta inmediata, que consiste en la secreción de gonadotrofinas, y una respuesta diferida, que estimula la síntesis y almacenamiento de gonadotrofinas en las vacuolas del citoplasma de la célula gonadotropa, a manera de preparación para la siguiente secreción de gonadotrofinas. Es importante destacar que las dos gonadotrofinas son producidas en la misma célula gonadotropa. La secreción de gonadotrofinas tiene una variación muy importante a lo largo del ciclo. Una vez liberadas a la circulación general, la FSH y la LH llegan al ovario, se unen a sus receptores e inducen el desarrollo folicular y estimulan la síntesis y secreción de esteroides sexuales (andrógenos, estrógeno y progesterona). Las hormonas ováricas son el principal mecanismo de regulación de la secreción gonadotrofinas: una vez liberadas al torrente circulatorio, llegan a la hipófisis, y de manera directa e indirecta ejercen durante la mayor parte del ciclo un efecto de retroalimentación o *feedback* negativo (1).

Típicamente, los niveles de FSH y LH son bajos al inicio de la fase folicular y van subiendo muy levemente, pero hacia el final de esta primera fase del ciclo, se incrementan bruscamente. El objetivo de este aumento brusco, especialmente de la LH tiene como objetivo producir la ovulación (pico de LH). Después de este pico de mitad de ciclo, los niveles de FSH y LH descienden rápidamente a niveles bajos, y la FSH recién comienza a elevarse muy lentamente solo hacia el final de la fase lútea (Figura 1). Pero estas fluctuaciones no surgen de la propia hipófisis, sino que son producto fundamentalmente de la regulación de los esteroides ováricos, mediante los citados mecanismos de *feedback*.

¿Cómo se produce esta regulación? Además de la regulación dada por la secreción pulsátil de GnRH a través de los cambios en la frecuencia y amplitud de los pulsos, las gonadotrofinas son reguladas por los niveles séricos de los esteroides sexuales. Cuando los esteroides sexuales están en concentraciones séricas bajas, como ocurre en la primera fase del ciclo, frenan la secreción de FSH y LH a nivel de la hipófisis (*feedback* negativo corto) y la secreción de GnRH, a nivel hipotalámico (*feedback* negativo largo) (Figura 2)

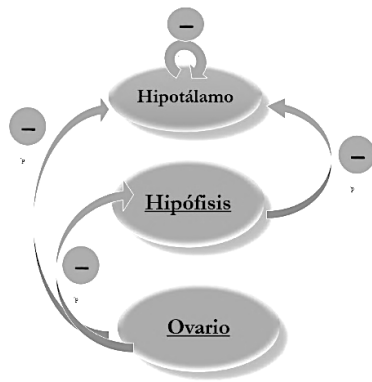


Figura 2.

Regulación de la síntesis y secreción de GnRH.

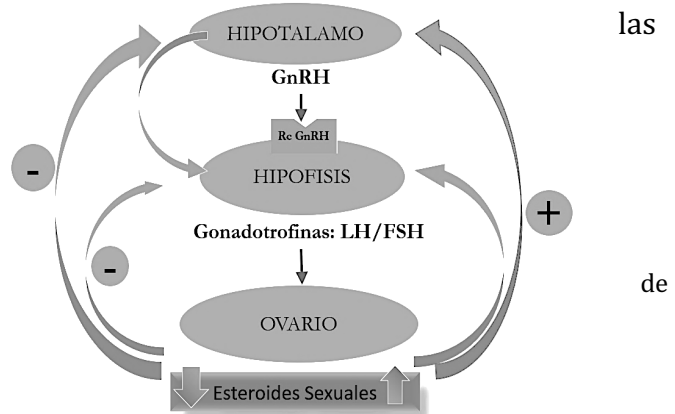
Feedbacks negativos largo (desde los esteroides ováricos, corto (por la gonadotrofinas) y ultracorto (por el propio GnRH, sobre su propia síntesis y secreción)

Conforme avanza el ciclo, y se va produciendo la maduración de una cohorte de folículos, la mayor cantidad de E2 producida por las células de la granulosa (CG) de cada uno de esos folículos conducen a un incremento en los niveles séricos de E2. Cuando el nivel de E2 llega a $\geq 300 \text{ pcg/ml}$ y se mantiene por más de 36 horas, el feedback negativo sobre la hipófisis pasa a ser positivo, produciendo un aumento brusco de la liberación de ambas gonadotrofinas, pero especialmente de la LH. El aumento de los niveles de E2 también actúa en el hipotálamo, incrementando la secreción de GnRH. (Figura 3)

Una serie de péptidos sintetizados en la hipófisis y en las CG del ovario (folistatina, activina e inhibina) modulan también (activando o inhibiendo de manera selectiva) la síntesis y secreción de cada una de las gonadotrofinas. Estos mecanismos se conocen como regulación autocrina y paracrina.

Figura 3. Regulación de la liberación de gonadotrofinas.

La hipófisis se encuentra la mayor parte del tiempo inhibida por los esteroides de origen ovárica. Cuando los niveles de E2 aumentan, el *feedback* negativo sobre la hipófisis pasa a ser positivo, produciendo un aumento brusco de la liberación de ambas gonadotrofinas. El aumento los niveles de E2 también actúa en el hipotálamo, incrementando la secreción de GnRH



Producida la ovulación, los niveles de progesterona se incrementan rápidamente. Los altos niveles de progesterona, secretados por el cuerpo lúteo en el ovario, inhiben la secreción de gonadotrofinas hipofisarias inhibiendo los pulsos de GnRH en el hipotálamo.

LOS EVENTOS EN EL OVARIO: LA FOLICULOGÉNESIS

Mientras ocurren todos estos eventos a nivel de la regulación neuroendocrina, ¿Qué es lo que pasa en el ovario? **En cada ciclo, un grupo de folículos comienza a crecer, pero solo uno completará su maduración, para ser ovulado**

La foliculogénesis es el proceso de crecimiento que experimenta un folículo desde el momento que deja la población de reserva, constituida por folículos primordiales, y termina

con la ovulación o la muerte por atresia. En las mujeres, la foliculogénesis es un proceso muy largo, que requiere casi un año (290 días) para que un folículo primordial crezca y se desarrolle hasta la etapa ovulatoria. Los folículos que contienen los ovocitos están distribuidos en todo el

ovario, pero especialmente en la región subcortical y se encuentran en diferente estadio de desarrollo.

El desarrollo folicular se puede dividir en dos fases:

1. Fase preantral o gonadotrofina independiente. Abarca el crecimiento folicular desde el estadio de folículo primordial, pasando por el estadio de folículo primario hasta el estadio de folículo secundario o preantral, y ocurre aun en ausencia de gonadotrofinas. Es un estadio prolongado, de más de 270 días. En esta etapa, la principal característica es el crecimiento y diferenciación del ovocito, que queda detenido en estadio de profase de la meiosis I (2). Las células que rodean al ovocito también sufren diferenciación, crecimiento y proliferación.
2. Fase antral o gonadotrofina dependiente. En esta etapa, la característica morfológica más importante es la aparición del antro o cavidad (Figura 4). La estructura general del folículo no cambia; sin embargo, se observa un aumento dramático del tamaño del folículo: desde 2 a 3 mm hasta aproximadamente 20-25 mm, en el estadio preovulatorio. Este aumento del volumen y la capacidad de sintetizar los esteroides sexuales se producen en respuesta al estímulo de las gonadotrofinas (3). Su duración es de aproximadamente 14 días; corresponde al tiempo que transcurre durante la fase folicular. (Figura 4)

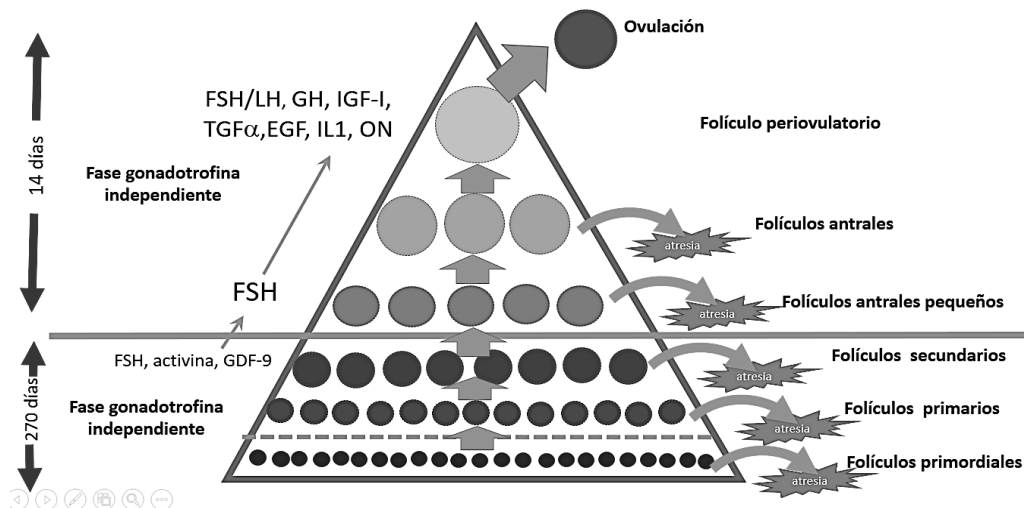
Desde el nacimiento, un grupo de folículos primordiales experimenta un reclutamiento inicial para ingresar al grupo de folículos en crecimiento, los folículos primarios (2). La duración de esta etapa se desconoce. Para desarrollarse de folículo primario hasta la etapa de folículo secundario se requieren más de 120 días, mientras que para crecer desde esta etapa hasta la etapa antral temprana se necesitan 71 días. Hacia el final del desarrollo del folículo secundario, las CG y de la teca han proliferado, comienzan a expresar receptores a FSH (RcFSH) y a LH respectivamente, y están preparadas para iniciar la síntesis de tres clases de esteroides sexuales: los andrógenos, estrógenos y progesterona (4). A partir de la pubertad, los aumentos cíclicos de la FSH circulante permiten que una cohorte de folículos antrales pequeños (aproximadamente 10 folículos de entre 2 a 5 mm de diámetro, en la mujer joven), sean seleccionados y escapen de la muerte por apoptosis. Estos folículos siguen creciendo y uno de ellos emergerá como dominante.

El folículo dominante es aquel que expresa un mayor número de RcFSH, por lo cual su umbral de respuesta es más bajo (5); esto hace que secrete altos niveles de estrógenos e inhibina, que suprimen la liberación de FSH hipofisaria (6). El resultado es una selección positiva del folículo dominante y una selección negativa del resto de los folículos antrales (7) que habían sido seleccionados, que van a enlentecer su velocidad de crecimiento y finalmente desaparecerán (8).

Dicho de otra manera, el destino final de la mayoría de los folículos antrales es la muerte; salvo el de uno (el dominante), que es el que se salva y ovula. Además de la propia competencia del folículo dominante, una serie de factores de crecimiento intraováricos producidos por los folículos circundantes –como el factor de crecimiento insulino similar (9) y

el aumento de la vascularización, contribuyen a la selección positiva de ese folículo dominante, asegurando así su crecimiento final y eventual ovulación. (10, 11, 12) El tiempo que se necesita para que un folículo antral pequeño se convierta en un folículo preovulatorio es de solo 2 semanas. (Figura 4). Por lo visto, la expresión y la actividad del RcFSH son cruciales a la hora de definir cuál será el folículo que completará su desarrollo y ovulará. Distintos factores como el óxido nítrico, prostaglandinas (PG), angiotensina II, factor VIP, factor de necrosis tumoral α , GnRH, y la propia FSH regulan/modulan la actividad del RcFSH.

Figura 4. Ciclo vital de los folículos ováricos

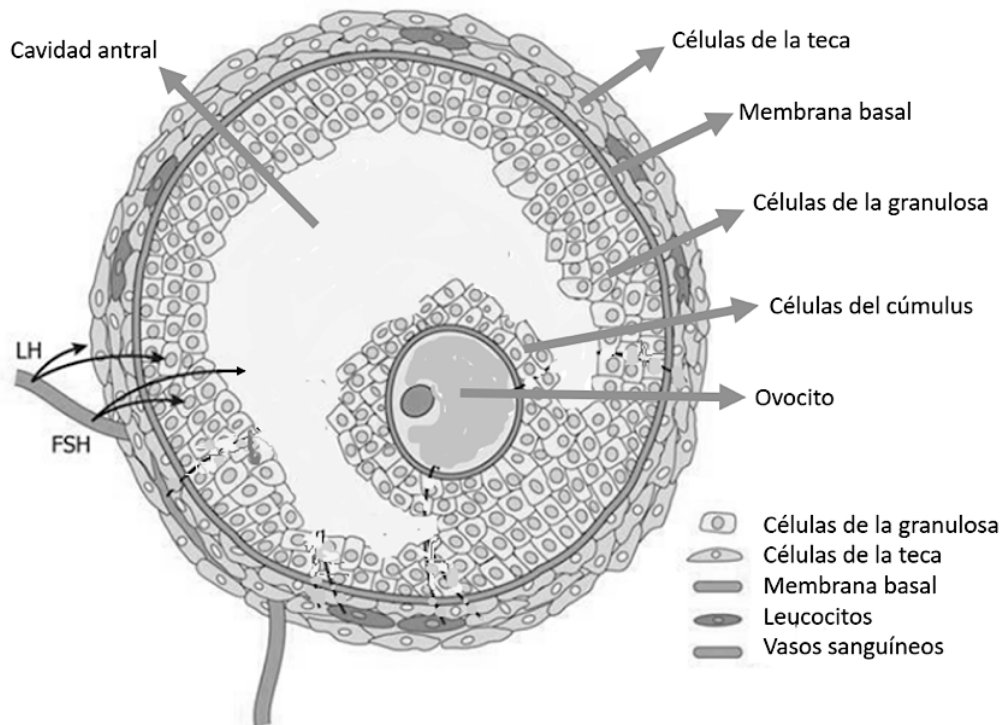


La mujer nace con aproximadamente 6 a 7 millones de folículos primordiales. La mayoría de ellos se mantienen en estado de reposo. El crecimiento de algunos de estos folículos inactivos se inicia antes y durante la vida reproductiva (reclutamiento inicial). Los folículos se desarrollan a través de las etapas primordial, primaria y secundaria antes de adquirir una cavidad antral. En la etapa antral, la mayoría de los folículos sufren atresia; sin embargo, bajo la estimulación óptima de gonadotropinas que ocurre después de la pubertad, algunas de ellos son rescatados (reclutamiento cíclico) para alcanzar la etapa preovulatoria. Finalmente, el agotamiento del conjunto de folículos en reposo conduce al agotamiento y la senescencia de los folículos ováricos.

DINÁMICA DENTRO DEL FOLÍCULO. LA ESTEROIDEOGÉNESIS.

El crecimiento y diferenciación del ovocito ocurre principalmente durante las etapas de desarrollo del folículo primario y secundario. En este periodo, el ovocito incrementa 50 veces su volumen, se forma la zona pelúcida (ZP), (una especie de membrana de material glicoproteico que rodea completamente al ovocito) y el número de mitocondrias, ribosomas y organelas aumentan considerablemente. El ovocito muestra una gran actividad transcripcional que le permite prepararse para una potencial fecundación. También se produce en esta etapa, el crecimiento y la proliferación de las células que rodean al ovocito: las CG. Hacia el final del estadio de folículo secundario las CG expresan RcFSH. Al mismo tiempo, ocurre una migración de células mesenquimáticas desde el estroma ovárico que van a dar origen a las células de la teca interna y de la teca externa; estas células van a expresar receptores a LH (RcLH). En paralelo, comienza a formarse la cavidad antral, producto de la acumulación de fluido folicular entre las CG. En este momento, se forman uniones comunicantes o *gap junction* entre las células de la teca (CT) y las CG, de las CG con las células del cúmulus, y entre estas células y el ovocito (Figura 5).

Figura 5. Folículo Antral



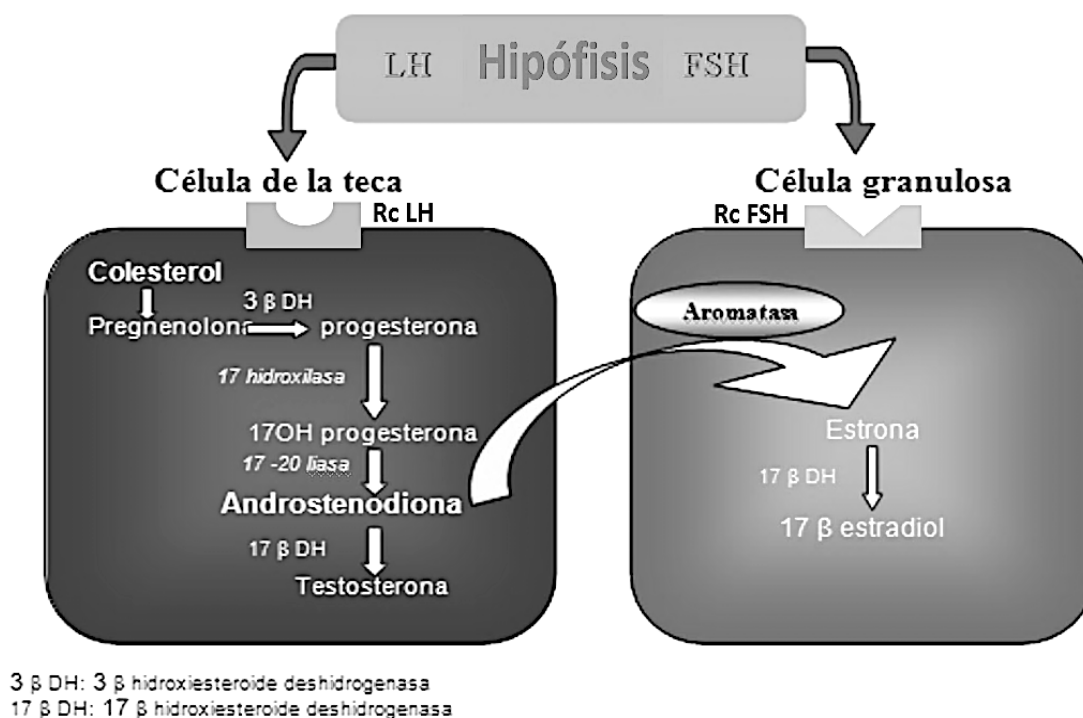
Esto demuestra que las CG y el ovocito están acoplados eléctrica y metabólicamente desde esta etapa del desarrollo, para permitir una sincronización funcional en respuesta a la estimulación por diversos factores (13). En esta etapa del desarrollo folicular, el folículo antral es capaz de producir y secretar los esteroides sexuales. De manera simplificada, el proceso ocurre de la siguiente manera: la LH se une a su receptor en las CT y estimula la síntesis de andrógenos (Δ androstenediona a partir de la conversión de la molécula de colesterol).

La Δ androstenediona pasa a la CG y por acción de la aromatasa, -enzima ubicada en la CG e inducida por la FSH-, aromatiza la molécula de andrógeno para convertirla en E2. Esto se traduce en un incremento gradual de los niveles séricos de 17β -estradiol. La coordinación funcional entre las CT internas y las CG, en respuesta al estímulo de la LH y FSH permite la producción exitosa de E2 (conocida como la teoría de las 2 células -2 gonadotrofinas, (Figura 6) y, además, estimula el crecimiento folicular por acción mitogénica sobre las CG. En esta etapa se produce la adquisición de los receptores de estradiol (RcE2), un proceso biológico extremadamente importante en el desarrollo folicular, ya que le permite al folículo responder de manera específica a la acción del estrógeno, además de sensibilizarlo a la acción de la FSH.

El folículo que tenga más CG y por ende, más RcE2 exprese, tendrá mayor capacidad de respuesta: podrá aumentar la síntesis y secreción de E2 (por aumento de la aromatización), tendrá más sensibilidad a la acción de las gonadotrofinas, crecerá más, y se convertirá en el folículo dominante listo para ovular. En definitiva, ¡un mecanismo absolutamente lógico! Mediante el aumento de la síntesis y secreción de E2, el folículo dominante le “avisa” a la hipófisis cuando está en condiciones de ovular.

Figura 6. Teoría de las 2 células -2 gonadotrofinas

Síntesis de andrógenos y estrógenos en el folículo ovárico



Mientras tanto, los otros folículos antrales, van a presentar una menor capacidad de aromatizar en las CG, a los andrógenos producidos en las CT (recordar que la aromatasa es estimulada por acción de la FSH).

El nivel de andrógenos aumenta en esos folículos. El microambiente más androgénico es uno de los factores que determina que esos folículos vayan a la atresia. Por el contrario, el folículo dominante sigue respondiendo a las gonadotrofinas, mantiene su crecimiento, aumenta rápidamente de tamaño (debido a la acumulación de fluido folicular en el antro y a la proliferación de las CG): pasa de tener ~3 a 6 mm en los días 1 a 6 del ciclo, a tener ~14 mm entre los días 7 a 10 y alcanza ~18 mm entre los días 11 a 14 (folículo dominante).

En las CG que ya expresan receptores para FSH y E2, se desarrollan RcLH, inducidos por FSH y E2. El número RcLH aumenta inmediatamente antes del alza preovulatoria de los niveles séricos de LH.

EL PICO DE LH Y EL DESENCADENAMIENTO DE LA OVULACIÓN

Como se señaló en el párrafo anterior, a través del aumento de la secreción de E2, el folículo dominante le "avisa" a la hipófisis que está en condiciones de ovular. En ese momento, el feedback negativo de E2 sobre la hipófisis pasa a ser positivo y las células gonadotropas liberan masivamente LH. El comienzo de la elevación ocurre 34-36 hrs. antes de la ovulación, y alcanza el pico 24 hrs. antes.

El pico de LH produce numerosos cambios funcionales y estructurales dentro del folículo dominante y en el propio ovocito: las CG se hipertrofian, las CT y los vasos del estroma

invaden a las CG y aumenta la presión del líquido folicular. Las CG (tanto las de la pared del folículo como las que rodean al óvulo, o sea, las del cúmulus) pierden las uniones intercelulares y producen una matriz extracelular que ayuda al complejo cúmulus-ovocito a desprenderse de la pared del folículo.

Durante ese proceso, el ovocito reanuda la meiosis I, progresa hasta el estadio de metafase II y ahí se detiene, esperando a ser fertilizado.

El ovocito, ya desprendido de la pared del folículo, migra hacia al ápex del folículo. En ese lugar, la pared del folículo se adelgaza: se produce una brecha en las CG, en el estroma que lo circunda y el epitelio de la superficie del ovario para permitir la salida del ovocito.

El aumento de LH estimula un aumento intrafolicular de la prostaglandina E2 (PGE2), que actúa como un mediador paracrino de la LH en muchos de estos procesos que ocurren en la ovulación: la expansión de cúmulus, la ruptura del folículo y la maduración y liberación del ovocito. De hecho, solo las CT y las CG en la pared del folículo presentan RcLH; el ovocito, carece de estos receptores.

Producida la ovulación, comienza la segunda fase del ciclo conocida como fase lútea. Esta fase suele durar 14 días en la mayoría de las mujeres. Las células de la pared del folículo (CG y CT) se vacuolizan y se cargan de un pigmento amarillo, llamado luteína, para producir grandes cantidades de progesterona, cuya función es preparar el endometrio previamente proliferado por el estrógeno para la implantación.

En menor medida secretan también E2. De esta manera, el folículo ya ovulado, se transforma en el “cuerpo lúteo”, que es, ni más ni menos, una glándula endócrina transitoria. En el antro se forma un coágulo de fibrina, de células tejido conectivo y sangre que invaden el interior cuerpo lúteo.

EL CICLO EN EL ENDOMETRIO

Mientras ocurren todos estos cambios a nivel ovárico, las fluctuaciones de las hormonas esteroideas producen efectos característicos en el endometrio. Por tal motivo es posible describir también dos fases separadas por la ovulación.

En la primera fase o fase proliferativa, el endometrio aumenta su espesor progresivamente conforme aumentan los niveles de E2 en la circulación y la concentración de RcE2 en el endometrio. Ecográficamente se puede medir su espesor: en los primeros días del ciclo mide entre 1 y 5 mm, pudiendo llegar hasta 16-18 mm en el periodo preovulatorio. En esta fase las glándulas son estrechas, tubulares, aumentan su longitud y el contenido de glucógeno; presentan pseudoestratificación y algunas mitosis. En el periodo preovulatorio, puede verse por ecografía, un patrón típico, denominado endometrio trilaminar

Con la ovulación, el aumento de la progesterona produce cambios muy característicos día a día, que pueden ser evaluados histológicamente (fechado endometrial). Las glándulas se vuelven más tortuosas y dilatadas, se estimula la secreción eosinófila, rica en proteínas en la luz glandular, aumenta el edema y la vascularización en el estroma, al igual que el número de mitosis. La expresión del receptor de progesterona (RcP) en las células endometriales en esta fase es estimulada por el estrógeno durante la fase folicular.

Si no ocurre la implantación de un embrión, se produce la menstruación: se interrumpe la secreción glandular, y la decidua funcional se desintegra por privación de estrógenos y

progesterona. Las fluctuaciones de las hormonas esteroideas también producen efectos en las glándulas del endocervix. Al inicio de la fase folicular, después de la menstruación, el moco cervical es escaso y viscoso, pero con el aumento de los niveles de E2 hacia el periodo preovulatorio, el moco cervical se vuelve más abundante, transparente y filante. Si se observa al microscopio, se verá un aspecto característico de hojas de helecho.

El propio cuello uterino sufre una dilatación notoria del orificio cervical externo. Después de la ovulación, a medida que aumentan los niveles de progesterona, el moco cervical vuelve a ser espeso, viscoso y opaco, y la cantidad producida por las células endocervicales disminuye notablemente

2. PUNTOS DE INTERVENCIÓN: ¿DÓNDE ACTÚAN LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS?

La gran mayoría de los métodos anticonceptivos (MAC) hormonales modernos se basan en evitar la producción de óvulos. Sin embargo, cualquier estrategia que interfiera en la producción de gametos (óvulos o espermatozoides), su maduración, captación, transporte, acercamiento, la singamia y posteriormente, el transporte del cigoto hasta la cavidad uterina y su implantación puede potencialmente servir para impedir una gestación.

Estas etapas están reguladas por múltiples mecanismos, hormonales, génicos, moleculares, de gran complejidad. Todo MAC que tenga como objetivo interferir en algún punto de estas etapas debería hacerlo sistemáticamente en todos los individuos, en el cien por ciento de los ciclos (para lograr una alta eficacia), no debería interferir otras funciones vitales (seguridad) y su efecto debería suspenderse en cualquier momento que él o la usuario/a lo desee (reversibilidad).

Algunos MAC interfieren en más de un punto del ciclo reproductivo. El mecanismo de acción que prime dependerá del momento del ciclo en que se administre, de la forma de uso (uso continuo como MAC regular vs anticoncepción de emergencia (ACE)) e incluso, de la dosis administrada. En los casos que el MAC actúa en diferentes momentos del ciclo reproductivo, el mecanismo principal suele ser en el que actúe primero.

Actuar sobre la concepción es posible solo durante un período limitado del ciclo menstrual. Esto se debe a que la sobrevivencia de los espermatozoides en el aparato reproductor femenino es de 120 h, y la sobrevivencia del ovocito después de la ovulación no supera las 12-24 hrs (14).

Por ello, el periodo del ciclo en el que una relación sexual sin protección, o la falla de un MAC, puede resultar en un embarazo (ventana fértil) se extiende desde 5 días antes de la ovulación hasta 1 día después de la misma (14). La fertilización debe ocurrir dentro de un máximo de 24 h desde la ovulación, (o incluso menos), ya que después de ese tiempo el ovocito se deteriora rápidamente y la fertilización falla. Por el contrario, los espermatozoides pueden sobrevivir en el aparato reproductor femenino durante 5-6 días después del coito.

Desde el punto de vista fisiológico, los métodos anticonceptivos pueden evitar un embarazo actuando principalmente en dos etapas (Cuadro 1):

1. Antes de la fertilización del ovocito o
2. Antes de la implantación del embrión

CUADRO 1.

Métodos anticonceptivos: puntos de intervención	
Métodos que actúan antes de la fertilización	Métodos que actúan antes de la implantación
– Cambio en las características del moco cervical – Acción sobre los espermatozoides en el tracto genital femenino – Alteración de la motilidad tubaria – Obstrucción de las trompas – Inhibición de la folículo-genesis a nivel hipotálamo-hipofisario – Inhibición del pico de LH – Inhibición de la ruptura folicular	Modificación de las características del endometrio (endometrio no receptivo) – Modificaciones histológicas – Modificaciones moleculares (Respuesta inflamatoria) – Modificaciones de la expresión génica

1. Antes de la fertilización del ovocito

Son los métodos preferidos; evitan que se produzca el encuentro del óvulo y el espermatozoide y la fertilización. En este grupo se encuentran la gran mayoría de los MAC modernos. La principal estrategia es la inhibición del desarrollo folicular y la ovulación, aunque existen otros puntos en los cuales es posible interferir para evitar la fertilización

1.1. Cambios en las características del moco cervical para impedir el ingreso de los espermatozoides al tracto genital superior: este es el típico efecto de los gestágenos. La administración continua de estos agentes hormonales por cualquiera de sus vías de administración altera la secreción de las células mucosas del cuello uterino, produciendo un moco tan escaso y viscoso que suprime totalmente el avance de los espermatozoides (15). Si bien se ha postulado el mismo mecanismo para los gestágenos administrados como ACE, muchos sostienen que este efecto no se logra con una dosis única, sino con la administración sostenida. También se propone este mismo efecto para el dispositivo intrauterino de cobre (DIU Cu).

1.2. Acción sobre los espermatozoides en el tracto genital femenino: aunque el mecanismo de acción del DIU Cu no se conoce completamente, la alta concentración de iones de cobre afecta no solo al moco cervical sino a todos los fluidos del tracto genital, especialmente a nivel de la cavidad uterina. Esto altera la función y la viabilidad de los espermatozoides, actuando por un efecto espermicida directo, disminuyendo la motilidad espermática y/o impidiendo que los espermatozoides completen la “capacitación”, proceso que permite a los espermatozoides alcanzar su capacidad fecundante (16). Más aún, aquellos espermatozoides que pudieran sobrevivir y alcanzar al ovocito en la trompa, no estarían en condiciones de fertilizarlo (17). El propio óvulo podría verse afectado por los iones de cobre y no estar en condiciones de ser fertilizado. Numerosos estudios concluyen que en usuarias de DIU Cu llegan muy pocos o ningún espermatozoide a la trompa (18, 19). En un estudio en el que se comparó a mujeres con DIU Cu y sin DIU Cu que iban a ser sometidas voluntariamente a una ligadura tubaria en el periodo fértil, y que habían mantenido relaciones sexuales en los 2 días previos (20), se recuperaron óvulos

fertilizados en las trompas de la mitad de las mujeres sin DIU; entre las mujeres usuarias de DIU no se recuperaron óvulos fertilizados ni en cavidad uterina ni en trompas (20). Por lo tanto, según este estudio, el principal mecanismo de acción de los DIU no sería la destrucción de embriones vivos, sino el efecto sobre los espermatozoides.

- 1.3. Alteración de la motilidad tubaria y la peristalsis uterina: La fertilización ocurre normalmente en la ampolla de la trompa de Falopio dentro de las 24 h posteriores a la ovulación. Entre los días 3 y 4 (aproximadamente en el día 18 del ciclo, de un ciclo ideal de 28 días), el cigoto migra a través de las trompas de Falopio hasta que alcanza la cavidad uterina en la etapa de mórula. Un transporte tubárico demasiado rápido o lento de los gametos puede provocar una desincronización en el encuentro de estas, o alterar el transporte del embrión, interfiriendo su llegada a la cavidad uterina en el momento en que el endometrio está receptivo (21). Por lo tanto, la motilidad de las trompas es de crucial importancia en permitir la fertilización. En el transporte intervienen tanto las contracciones musculares de la capa muscular de la trompa como la actividad de las cilias del epitelio que tapiza su luz. Se ha demostrado un aumento en la expresión de los RcP en la ampolla en los días +4 a +6 posteriormente al pico de LH. El aumento de la progesterona a partir de la ovulación enlentece significativamente el movimiento de las cilias y aumenta la contractilidad de la capa muscular, hecho que puede revertirse con la administración de un antiprogestágeno, como la mifepristona (22, 23) o con el LNG. En consecuencia, esto afectaría el transporte y el encuentro de los gametos. Así mismo, en el útero, conforme avanza la fase folicular del ciclo menstrual, se produce un aumento gradual en la frecuencia e intensidad de ondas peristálticas subendometriales y miometriales desde el cuello al fondo uterino; esto se correlaciona con la mayor expresión de receptores a estrógeno (RcE) y RcP, que comienzan a aumentar en el periodo preovulatorio a nivel ístmico (24). El objetivo de estas contracciones uterinas es ayudar al transporte rápido de espermatozoides a través del tracto genital femenino. Se propone que tanto las pastillas de solo gestágeno, el LNG y el DIU Cu limitan/inhiben este mecanismo, impidiendo que los espermatozoides alcancen al óvulo en la luz de la trompa y lo fertilicen.
- 1.4. Obstrucción tubaria, para impedir que los espermatozoides alcancen al óvulo en la luz de la trompa y lo fertilicen. Este es el mecanismo de acción de la ligadura tubaria. Es un método de carácter permanente
- 1.5. Inhibición de la folículoogénesis a nivel hipotálamo-hipofisario: este es el mecanismo que explica la acción anticonceptiva de la mayoría de los MAC hormonales. La inhibición de la folículoogénesis y de la ovulación es provocada principalmente por el gestágeno mediante un mecanismo complejo que incluye no solo la alteración de la secreción de FSH y LH a nivel hipotalámico e hipofisario (inhibición de la folículoogénesis) y la inhibición del pico preovulatorio de LH (inhibición de la ovulación), sino también por interacciones directas de los progestágenos con funciones ováricas. El componente estrogénico actúa sinérgicamente con el gestágeno a nivel central para inhibir la ovulación, además de otorgar estabilidad endometrial para evitar sangrados irregulares. La capacidad para inhibir la folículoogénesis no es igual para todos los gestágenos, es dependiente de la dosis y de la vía de administración. Los análogos de la GnRH son decapeptidos de estructura

molecular similar a la GnRH (cambian algunos aminoácidos de la molécula original), con capacidad agonista (estimulan la secreción de gonadotrofinas), o antagonistas (suprimen la función gonadotrópica de la hipófisis). Si bien la administración de un análogo agonista debería provocar un aumento en la síntesis y secreción de gonadotrofinas, esto solo se cumple si la administración del análogo agonista es pulsátil. En cambio, si la administración es tónica, sostenida (como cuando se administra un bolo intramuscular), se produce inicialmente un aumento en los niveles de gonadotrofinas (efecto *flare up*), seguido por un descenso sostenido de las mismas, que lleva a un hipogonadismo hipogonadotrópico. Esto se debe a que, en el gonadotropo, la exposición continua a los análogos de la GnRH produce un agotamiento de los receptores de membrana y la internalización de los mismo hacia el núcleo, lo cual provoca una refractariedad del gonadotropo a la GnRH endógena. La célula gonadotropa agota sus reservas de gonadotrofinas, y esto se traduce en una falta de estímulo al ovario: no hay foliculogénesis (con el consecuente hipoestrogenismo) ni ovulación. Si bien inhiben de manera efectiva la ovulación, los análogos agonistas no se utilizan como MAC dado que son drogas costosas, que no pueden administrarse por vía oral (solo intramuscular, subcutánea o nasal) y tienen la desventaja de producir las complicaciones y los síntomas negativos del hipoestrogenismo. Los análogos antagonistas producen el mismo efecto final que los agonistas: hipogonadismo hipogonadotrófico; la diferencia es que no presentan el efecto *flare up* inicial. Se administran de manera subcutánea y, recientemente, se ha aprobado su uso por vía oral. Por los mismos motivos que los análogos agonistas (costos, efectos adversos), no se indican como MAC.

1.6. Inhibición del pico de LH: este efecto se puede lograr tanto con la administración de un gestágeno como con un análogo de la GnRH. Con los gestágenos, se puede lograr este efecto administrándolos por vía oral, intramuscular, subcutánea o mediante la liberación continua de un implante subdérmico. La capacidad para inhibir el pico de LH no es igual para todos los gestágenos; además es dependiente de la dosis, de la vía de administración, y del momento del ciclo en el que se administre. La administración de una dosis única de gestágeno o de un antiprogestágeno se puede indicar como ACE, con el objeto de inhibir o retrasar el pico de LH.

1.7. Inhibición de la ruptura folicular: la posibilidad de actuar en este punto resulta una excelente opción para ser utilizada como ACE. Se han propuesto alternativas hormonales como LNG, mifepristona y acetato de Ulipristal (UPA), y no hormonales.

La administración de una dosis de LNG puede inhibir o retrasar el desarrollo folicular, una vez que el folículo dominante ya fue seleccionado, pero antes de que haya comenzado el pico de LH; así, el folículo puede luteinizarse sin romperse (folículo luteinizado no roto) (25). Si el LNG se administra cuando la LH ya comenzó, no puede inhibir la ovulación. La mifepristona, un antiprogestágeno, no bloquea el "aumento" de la progesterona, sino que bloquea a nivel hipofisario la capacidad de la progesterona de unirse a los RcP impidiendo el pico de LH (26). Por su parte, el UPA, un modulador selectivo del RcP, puede tener diferentes efectos (inhibir la ruptura folicular o retrasar la ovulación) según cuando se administre, en relación con el diámetro folicular y aun cuando el pico de LH ya haya iniciado (27, 28).

También existe la posibilidad de inhibir la ruptura folicular con métodos no hormonales, incluso hasta después del pico de LH. Como se explicó previamente, en el folículo ovulatorio, la LH actúa a través de la PGE2, un mediador paracrino indispensable, que controla toda la cronología de los eventos ovulatorios: la expansión de *cúmulus*, la ruptura del folículo y la maduración y liberación del ovocito.

El pico de LH produce una elevación de la PGE2 intrafolicular. Si se inhibe la formación de PGE2, por más que se produzca el pico de LH, la ruptura folicular no se produce. Por tal motivo, se ha probado inhibir la ovulación limitando la síntesis de PGE2. Esto se logra con antiinflamatorios no esteroideos como el rofecoxib, el celecoxib o el meloxicam, dado que son inhibidores de la enzima prostaglandina endoperoxidase synthase 2, (también conocida como ciclooxigenasa-2 o COX2), una enzima clave en la cascada de la síntesis de la PGE2. Se ha demostrado que estas drogas reducen las tasas de ovulación en las mujeres.

- 1.8. Alteración de la fertilización: el proceso de fertilización requiere de un paso clave en el espermatozoide, conocido como reacción acrosomal. Consiste en la fusión de la membrana citoplasmática externa, con la membrana del acrosoma, una vesícula exocítica ubicada en la zona apical de la cabeza. Esto permite que se liberen enzimas que estaban almacenadas dentro de la vesícula para que el espermatozoide pueda abrirse paso a través de la ZP y fertilizar al óvulo.

Algunos estudios in vitro mostraron que el LNG, administrado como ACE, podría disminuir la velocidad curvilínea de los espermatozoides e inhibir la reacción acrosomal; sin embargo, otros estudios concluyen que ese efecto solo se lograría a altas concentraciones y no a la dosis que se administra en la ACE (29, 30, 31).

2. Métodos que actúan antes de la implantación del embrión

Estos métodos se basan principalmente en generar condiciones adversas en el endometrio (endometrio no receptivo) para impedir que, una vez fecundado el ovocito, el embrión se implante. Para comprender el modo de acción de estos MAC es necesario tener en cuenta que la ventana de implantación abarca un período autolimitado del ciclo, en el que el endometrio adquiere la capacidad funcional para permitir la adhesión del blastocisto. En este periodo, el endometrio no solo presenta cambios histológicos bien definidos, sino que incluso el perfil de la expresión génica durante la ventana de implantación es diferente al que se expresa en otras fases del ciclo menstrual. Se ha demostrado que una enorme cantidad de genes, evaluados por tecnología de secuenciación masiva, están regulados en más o en menos durante el período específico en el que el endometrio es receptivo (32); lo cual proporciona una herramienta novedosa para comprender el mecanismo de acción de diferentes MAC.

Mucho se ha discutido si el efecto anticonceptivo DIU Cu se debe a modificaciones endometriales que impiden la implantación del embrión. El uso continuo de un DIU Cu no interfiere en principio con el desarrollo del endometrio durante el ciclo menstrual, pero sí produce un aumento gradual de leucocitos en la luz glandular, lo que indica una reacción inflamatoria (reacción de cuerpo extraño) (33, 34).

Esta reacción inflamatoria presente en los fluidos a lo largo del tracto genital es tóxica para las gametas, impidiendo la formación de embriones viables, como se explicó previamente, y eventualmente también podría impedir la implantación de un blastocisto. Sin embargo, hace muchos años se investigaron signos de implantación temprana midiendo marcadores bioquímicos en el suero de mujeres con DIU Cu y mujeres sin DIU Cu. Los resultados

mostraron una incidencia muy reducida de implantación en mujeres con DIU Cu, y menor que en las mujeres sin DIU, lo cual indica que la acción del uso continuo del DIU Cu se basa fundamentalmente en evitar la fertilización más que la interrupción de la implantación (35).

Por otra parte, estudios muy recientes que evaluaron el perfil de la expresión génica en el periodo postovulatorio en usuarias de DIU Cu y mujeres sin DIU, no encontraron diferencias en la expresión de genes en el endometrio de fase lútea entre ambos grupos de mujeres (36). Los autores sostienen que estos hallazgos argumentan en contra de que el mecanismo de acción de los DIU afecte la implantación.

En cambio, las alteraciones endometriales inmediatas producidas tras la inserción de un DIU podrían explicar el efecto anticonceptivo del DIU CU cuando se utiliza como ACE.

Basándose en este concepto, diferentes sociedades internacionales sugieren insertar un DIU, dentro de los 5 días de una relación sexual sin protección, o más allá de los 5 días, siempre que pueda determinarse razonablemente el momento de la ovulación y la inserción se produzca como máximo dentro de los 5 días posteriores (37).

La administración de una dosis única de mifepristona (200 mg) en mujeres con ciclo normal, 2 días después de la ovulación, afecta la expresión génica a nivel endometrial uniéndose directamente a RcP. De esa manera una dosis de 200 mg de mifepristona transforma a un endometrio receptivo en no receptivo, sin variaciones significativas en los niveles séricos de progesterona (38, 39).

OTROS SITIOS POTENCIALES DE INTERVENCIÓN ANTICONCEPTIVA

La fertilización es un proceso extremadamente complejo, constituido por una serie de eventos regulados en una fina sintonía. La modificación/inhibición en cualquier punto de este proceso puede potencialmente detener el proceso de la concepción. Desde este punto de vista, la anticoncepción basada en la alteración de algún evento de la fertilización resulta sumamente atractiva, dado que apuntaría a alterar solo algunas células libres, en lugar de cambiar el estado de un tejido organizado.

Teniendo en cuenta este concepto, existen múltiples sitios en los que se podría actuar para interferir la concepción: desde la activación de los espermatozoides (tanto en el tracto genital masculino como femenino) hasta impedir que se dispare el proceso de la fertilización al producirse el encuentro de los gametos.

1. Sitios de acción específica sobre los espermatozoides

1.1. Alteración de la espermatogénesis en el tracto genital masculino: la interferencia en alguno de los numerosos eventos que ocurren durante el desarrollo de un espermatocono a partir de una espermatogonia puede potencialmente impedir la fertilización. A partir del conocimiento de la infertilidad de origen masculino, se sabe que la alteración de la morfología espermática (por ejemplo, la forma de la cabeza), de la motilidad (alteración del flagelo) o del metabolismo espermático (por especies óxido reactivas) pueden afectar la adquisición de la capacidad fecundante del espermatocono. De este modo, se podría provocar intencionalmente, mediante estrategias hormonales o no hormonales, la interferencia en alguno de los eventos de la espermatogénesis

1.2. Bloqueo de los receptores de progesterona: en su tránsito por el aparato reproductor femenino, la progesterona secretada en altas concentraciones por las células del cúmulo

y el cuerpo lúteo favorece el proceso de capacitación espermática. La progesterona se une en el espermatozoide a RcP de membrana, lo cual genera el ingreso masivo de Ca^{++} y la activación de diferentes cascadas de señalización que producen la aparición de quimiotaxis, hiperactivación y la reacción acrosomal. Aquellos compuestos sintéticos que presenten actividad antagonista pura o actividad agonistas/antagonistas sobre los RcP, como la mifepristona y el UPA, podrían afectar la función espermática y ser así utilizados en anticoncepción.

1.3. Inhibición del ingreso de calcio extracelular al espermatozoide: la movilidad de los espermatozoides se desencadena por cambios en el medio iónico extracelular y por interacción con ligandos específicos que inducen la entrada de Ca^{++} . Estos ligandos específicos, entre ellos la progesterona, actúan uniéndose a un receptor de membrana o por activación directa. Cualquier molécula que bloquee los canales de calcio o antagonice estos ligandos podría impedir el influjo de Ca^{++} e inhibir los procesos de capacitación, hiperactivación espermática y reacción acrosomal.

1.4. Inhibición de la fosforilación de la tirosina: al igual que el influjo de calcio, la fosforilación en los residuos de tirosina (a cargo de la protein quinasa en tirosina) es un paso clave en la regulación de la motilidad, la capacitación y la reacción acrosómica del espermatozoide. La inhibición de la fosforilación (o la defosforilación de esos residuos) podría impedir que ocurran dichos procesos.

1.5. Acción sobre el transporte tubario de los espermatozoides

Una vez que los espermatozoides alcanzan la porción caudal de la trompa (istmo tubario), los espermatozoides móviles se encuentran con una secreción viscosa glicoproteica que disminuye su movilidad para facilitar su adhesión al epitelio tubario durante el periodo preovulatorio y mantenerse adheridos hasta la ovulación (reservorio espermático). Una o dos horas antes de la ovulación, solo algunos de los espermatozoides se reactivan y pueden desprenderse del epitelio, para alcanzar al óvulo en la ampolla tubaria y fecundarlo (40).

La modificación de esta secreción y microambiente tubárico en ese momento resulta un blanco atractivo para retener los espermatozoides e impedir que alcancen el sitio de la fecundación.

2. Inmunoanticoncepción

Desde hace muchos años, se ha pensado en la posibilidad de bloquear los puntos de unión de los gametos en el momento de la fertilización para impedir la concepción.

Se sabe que en los humanos y en otras especies, existen anticuerpos que se unen a antígenos en la superficie de los espermatozoides y pueden causar infertilidad.

Estos anticuerpos antiespermatozoides están presentes en el suero de mujeres y hombres infértiles, y han servido para identificar las proteínas que actúan como antígenos.

De esta manera, se podrían preparar vacunas anticonceptivas que reaccionaran contra proteínas específicas en la membrana de los espermatozoides (por ejemplo, proteínas específicas que intervienen durante la fusión óvulo espermatozoide), en el citoplasma del espermatozoide, en el plasma seminal o contra enzimas espermáticas como la hialuronidasa.

El desarrollo de vacunas inmuocontraceptivas ya se ha probado en animales y se están llevando a cabo múltiples investigaciones en humanos.

2.1. Acción sobre el ovocito

El complejo *cúmulus* ovocito ofrece distintos puntos en los que se podría intervenir para evitar con la concepción a través de diferentes modalidades. Como se explicó previamente, el ovocito está rodeado por la ZP, una matriz extracelular formada por glicoproteínas que posee receptores y activadores para los espermatozoides, los cuales contribuyen a inducir la reacción acrosomal.

Alrededor de la ZP se encuentra el *cúmulus* o corona radiata (CR), que consiste en tres o cuatro capas de células inmersas en una matriz extracelular de proteínas y carbohidratos, fundamentalmente ácido hialurónico. (Figura 5).

Estas células producen sustancias quimiotácticas -entre ellas, la progesterona- para atraer a los espermatozoides.

Durante la fecundación, los espermatozoides liberan varias enzimas (fundamentalmente hialuronidasa) presentes en el acrosoma para separar las células de la CR y llegar hasta la ZP.

Teniendo en cuenta esta descripción, es posible imaginar múltiples estrategias para interferir la fertilización, y que servirían de base para el desarrollo de diferentes métodos anticonceptivos:

1. Generar vacunas contra diferentes proteínas de la CR y de la ZP que funcionan como sitios de unión de los espermatozoides, contra las sustancias quimiotácticas que los atraen o contra las enzimas liberadas en la reacción acrosomal.
2. Interferir en los procesos químicos que se desencadenan a partir de la fusión focal de las membranas del ovocito y del espermatozoide y permiten la fertilización. Por ejemplo, inhibir el factor activador espermático, una molécula ubicada en la superficie del espermatozoide, y que produce la liberación de Ca^{++} dentro del ovocito en forma de ondas, al fusionarse las membranas del ovocito y del espermatozoide.
3. Las oscilaciones intracelulares de Ca^{++} son indispensables para la expulsión del segundo cuerpo polar, la formación del pronúcleo femenino, el reemplazo de las protaminas por histonas en el núcleo espermático, la formación del pronúcleo masculino y la ubicación del centríolo espermático para formar el aster masculino, necesario para la migración de su pronúcleo.
4. Enmascarar una serie de moléculas en la superficie del espermatozoide y/o el óvulo que actúan como proteínas de anclaje para permitir la fusión de membranas entre el espermatozoide y el ovocito.

Si bien todos estos puntos resultan interesantes para implementar como MAC, existen grandes desafíos y cuestiones por resolver. Entre ellos, cómo debería ser la administración de un agente específico al sitio de fertilización en la trompa de Falopio para lograr un nivel apropiado, o cómo evitar los efectos sistémicos que algunos de estos agentes posiblemente podrían provocar.

CONCLUSIONES

El ciclo menstrual comprende una serie de eventos que ocurren de forma cíclica a diferentes niveles. Uno de los aspectos más impresionantes es la forma en la que estos eventos están finamente regulados, coordinados y sincronizados, con el objetivo de producir un óvulo

maduro, que eventualmente sea fecundado por un espermatozoide, y que el embrión, producto de esa fertilización pueda implantarse en un endometrio receptivo.

El principal objetivo de los MAC es impedir que se concrete la fertilización. De hecho, la mayoría de los MAC modernos actúan en instancias previas, interfiriendo los mecanismos hormonales que controlan la ovulación y provocando así anovulación (inhibición de la foliculogénesis a nivel hipotálamo hipofisario, inhibición del pico de LH, inhibición de la ruptura folicular).

Los avances en endocrinología ovárica, biología molecular y tecnología transgénica han aportado mucho a la comprensión del mecanismo de acción de los actuales MAC hormonales. Sin embargo, resulta un desafío muy atractivo pensar y desarrollar alternativas anticonceptivas que se centren en puntos clave, posteriores a la ovulación y más cercanos al momento mismo de la fertilización: la capacitación espermática, la regulación del transporte del espermatozoide en la trompa, la interacción espermatozoide-*cúmulus*, la unión espermatozoide-ZP, la reacción acrosómica, la penetración de la ZP y la fusión de gametos.

Un mayor conocimiento de estos eventos permitirá contar con MAC más específicos, más eficaces y tal vez, más seguros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor H. Neuroendocrinología. En: Speroff. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 9ª Edición. Sección I. Capítulo 4 Autores: Taylor H, Pal L, Sell E Editorial Wolters Kluwer. Pag: 271-350
2. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews* 2000; 21 (2): 200-214.
3. Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 1997; 15:201-204.
4. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. In: Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000. Disponible en <https://europepmc.org/article/nbk/nbk278951> (Consultado el 22 julio 2021)
5. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18:71-106
6. Zeleznik AJ, Benyo DF. Control of follicular development, corpus luteum function, and the recognition of pregnancy in higher primates. En: Knobil E, Neill J (eds) *The Physiology of Reproduction*. New York, EEUU: Raven Press;1994. pp 751-782
7. diZerega GS, Hodgen GD. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocr Rev* 1981; 2:27-49
8. Hsueh AJW, Billig H, Tsafriri A Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev* 1994; 15:707-724
9. Adashi EY. Insulin-like growth factors as determinants of follicular fate. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2:721-726
10. Chun SY, Billig H, Tilly JL, Furuta I, Tsafriri A, Hsueh AJW Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1994; 135:1845-1853
11. Chun SY, Eisenhauer KM, Kubo M, Hsueh AJW Interleukin-1b suppresses apoptosis in rat ovarian follicles by increasing nitric oxide production. *Endocrinology* 1995; 136:3120-3127
12. Eisenhauer KM, Chun SY, Billig H, Hsueh AJW Growth hormone suppression of apoptosis in preovulatory rat follicles and partial neutralization by insulin-like growth factor binding protein. *Biol Reprod* 1995; 53:13-20

13. Abraham Amsterdam, Siegfried Rotmensch, Structure-Function Relationships during Granulosa Cell Differentiation, *Endocrine Reviews*, Volume 8, Issue 3, 1 August 1987, Pages 309–337
14. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *NEJM* 1995; 333: 1517–21
15. Kesserü E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertil Steril* 1975; 26:57–61
16. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv.* 1996; 51:S42-51
17. Roblero L, Guadarrama A, Lopez T, Zegers-Hochschild F. Effect of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8:871–4.
18. Seyiroglu, N. Phagocytosis of spermatozoa in the uterine cavity of woman using intrauterine device. *Int J Fertil* 1971; 16: 1-14
19. Moyer DL et al. Sperm distribution and degradation in the human female reproductive tract. *Obst & Gynecol* 1970; 35: 831-840
20. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, Guerrero B, Guiloff E, Hess R, Salvatierra AM, Zacharias S. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril.* 1988; 4:768-73
21. Smotrich DB, Stillman RJ, Widra EA, et al. Immunocytochemical localization of growth factors and their receptors in the human pre-embryos and Fallopian tubes. *Hum Reprod* 1996; 11:184–90.
22. Christow A, Sun X, Gemzell-Danielsson K. Effect of mifepristone and levonorgestrel on expression of steroid receptors in the human Fallopian tube. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:333–40.
23. Mahmood T, Saridogan E, Smutna S, Habib AM, Djahanbakhch O. The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube. *Hum Reprod* 1998; 13:2991–4
24. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996;11:627–32
25. Hapangama DK, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63:123–9.
26. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar P G L L. Emergency contraception: mechanisms of action. *Contraception.* 2013; Mar;87(3):300-8.
27. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25:2256–63
28. Munuce MJ, Gómez-Elías MD, Caille A M, Bahamondes L, Cuasnicú PS, Cohen D J. Mechanisms involved in the contraceptive effects of ulipristal acetate. *Reproduction* 2020; 159: R139-R149
29. Bahamondes L, Nascimento JA, Munuce MJ, Fazano F, Faundes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception.* 2003; 68:55-9
30. Yeung WSB, Chiu PCN, Wang CHYQ, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66:453–7.
31. do Nascimento JAA, Seppala M, Perdigão A, Espejo Arce X, Munuce MJ, Hautala L, et al. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;22:2190–5.
32. Horcadas JA, Riesewijk A, Martin J, Cervero A, Mosselman S, Pellicer A, Simon C. Global gene expression profiling of human endometrial receptivity. *J Reprod Immunol* 2004; 63:41– 49
33. Hagenfeldt K, Johannisson E, Brenner P. Intrauterine contraception with the copper-T device. Effect upon endometrial, morphology. *Contraception* 1972; 6:207–18.

34. Savaris R, Zettler CG, Ferrari AN. Expression of 4B1 and vB3 integrins in the endometrium of women using the T200 copper intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:1102-7
35. Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kesseru E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrelreleasing IUD. *Contraception* 1987; 36:217-26.
36. Smith-McCune K, Thomas R, Averbach S. *et al.* Differential Effects of the Hormonal and Copper Intrauterine Device on the Endometrial Transcriptome. *Sci Rep* 2020; 10, 6888. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63798-8#Abs1> [Consultado el 18 de julio de 2021]
37. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician and gynecologists. Number 112, emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:1100 - 1108
38. Gemzell Danielsson K, Svalander P, Swahn ML, Johannisson E, Bygdeman M. Effects of a single-postovulatory dose of RU486 on endometrial maturation in the implantation phase. *Hum Reprod* 1994;9: 2398-404.
39. Catalano RD, Yanaihara A, Evans AL, Rocha D, Prentice A, Saidi S, et al The effect of RU486 on the gene expression profile in an endometrial explant model. *Mol Hum Reprod*. 2003 Aug; 9(8):465-73
40. Hunter RH. Sperm release from oviduct epithelial binding is controlled hormonally by peri-ovulatory graafian follicles. *Mol Reprod Dev*. 2008 Jan; 75(1):167-74

CAPÍTULO 6

PREVENCIÓN DE ITS: ANEXO INFALTABLE A LA CONSEJERÍA EN ANTICONCEPCIÓN

Dra. Andrea Schilling Redlich



12 segundos, eso es lo que demora decir:

“Recuerde que además de usar como método anticonceptivo deberá seguir usando/usar condones para evitar el contagio de infecciones de transmisión sexual, y realizarse exámenes periódicos.”

Por corto que sea el tiempo disponible en la consulta para la consejería de anticoncepción, siempre habrá 12 segundos para recordar a la usuaria lo anterior.

ESTADO ACTUAL DE LAS ITS EN EL MUNDO Y EN CHILE

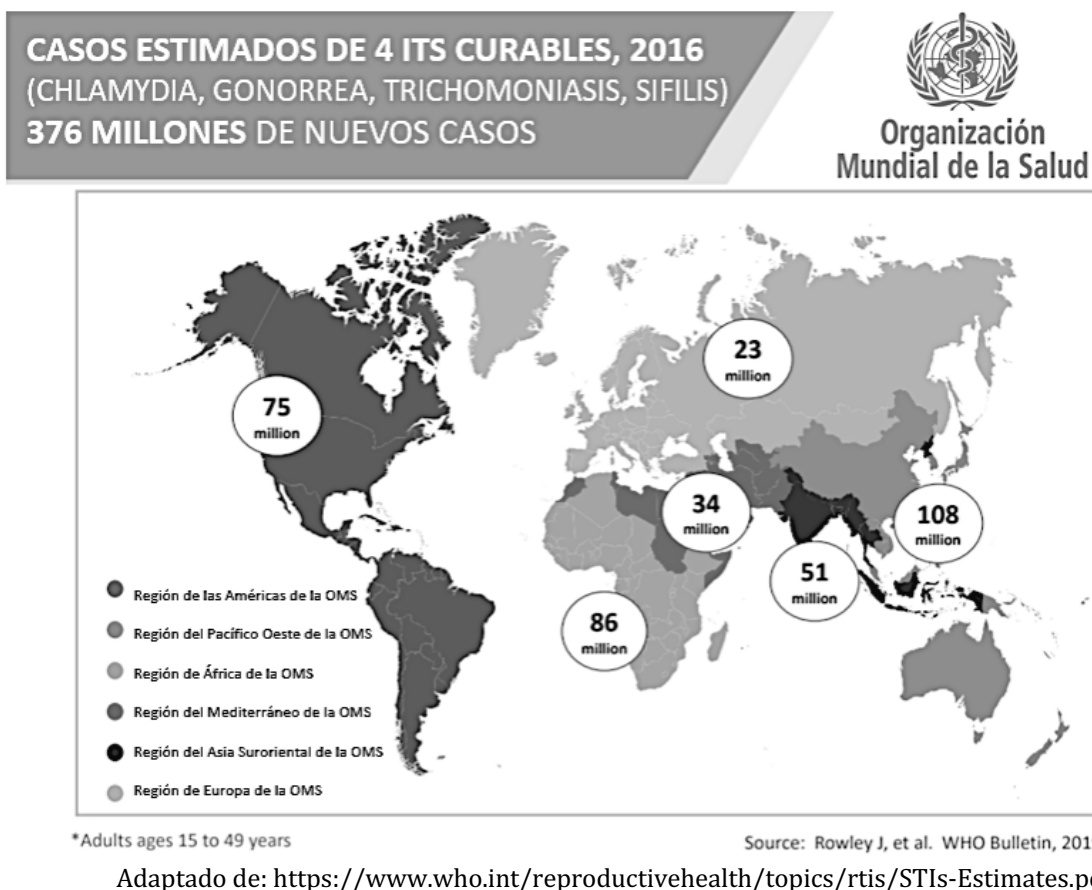
Después de la diarrea y enfermedades respiratorias bajas, las infecciones de transmisión sexual (ITS) bacterianas son la 3ª patología bacteriana a nivel mundial. (1,2,3,4) Cada día, más de un millón de personas contraen una de las 4 ITS bacterianas y parasitarias más frecuentes: clamidia, gonorrea, sífilis y tricomoniasis, diagnosticándose 376 millones de casos anuales (1,2,3)(Figura 1).

En EE. UU. se reportaron más de 2,5 millones de casos de ITS bacterianas el año 2019. Los casos notificados de clamidia, gonorrea y sífilis aumentaron por sexto año consecutivo, alcanzando un récord histórico. (5) Se reportaron 1,8 millones de casos de infecciones por *Chlamydia trachomatis* en ese país (un aumento de casi un 20 por ciento respecto al 2015), aumento de más del 50 por ciento de las infecciones por *Neisseria gonorrhoea* (respecto al 2015) y un aumento de más del 70 por ciento de la sífilis en todas sus etapas (5). En el reporte del centro de enfermedades de Atlanta se concluye “Estas infecciones siguen siendo comunes, costosas y desafían la salud y el bienestar de millones de personas” (5).

Cerca de 500 millones de personas en el mundo viven con una infección genital por virus del herpes (VH), 240 millones con una hepatitis B crónica producto del virus de la hepatitis B (VHB), y 300 millones de mujeres con una infección por virus papiloma humano (VPH). (2).

En Chile las ITS bacterianas y virales han ido aumentando año a año, lo que se ha visto reflejado en el número de ingresos en el programa de ITS en el Sistema Público de atención en salud, que cuenta con 74 establecimientos en las diferentes regiones (6). Figura 2.

Figura 1.



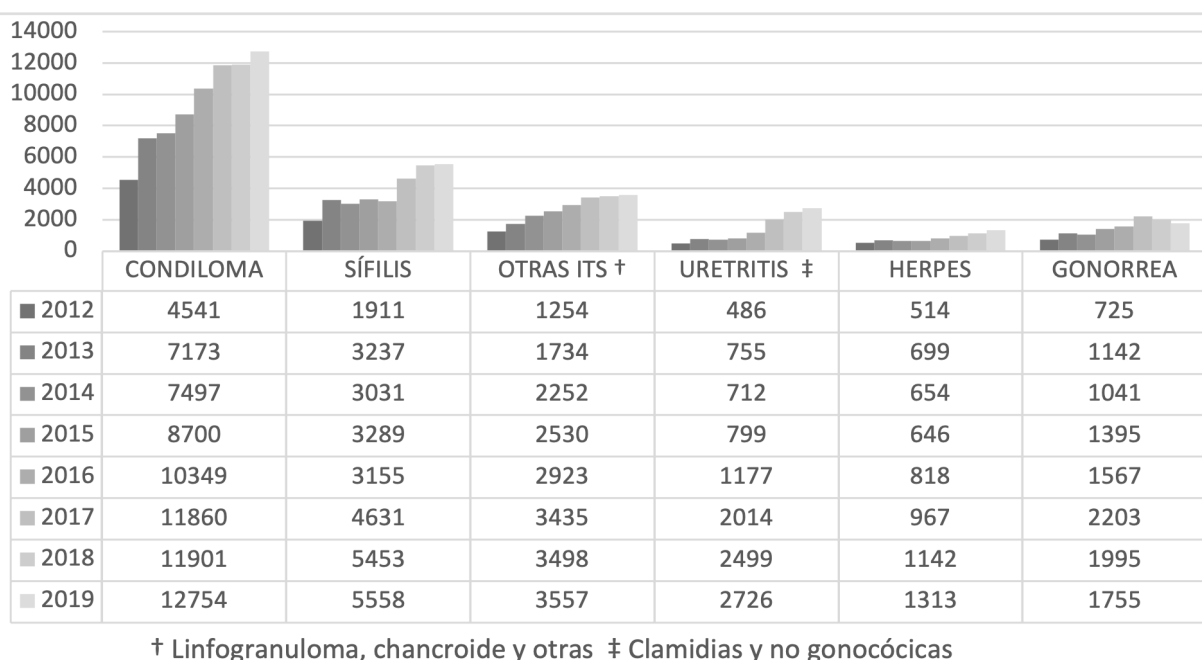
En el caso específico de la infección por VPH y la consulta por condilomas, ésta no es de notificación obligatoria pero también se registra en los ingresos del Programa de ITS del Sistema Público de Salud. Su detección se ha visto en aumento desde que existe registro (8); la figura 4 muestra el detalle para los años 2015 – 2019 y será comentado en el párrafo de ITS inmuno-prevenibles (Figura 3).

Estudios realizados en adolescentes y mujeres jóvenes, muestran que también en Chile, la infección por *Chlamydia trachomatis* es sumamente prevalente. (9,10,11). Las últimas publicaciones incluso demuestran que, a nivel nacional, un 9% de los hombres y mujeres sexualmente activos menores de 25 años portan chlamydia, siendo la mayoría asintomáticos. El único síntoma sobresaliente es el sangrado postcoital, que puede ser confundido con sangrado intermenstrual típico de la usuaria de anticonceptivos (11,12).

Otra manera de visualizar el aumento de las ITS es a través de la notificación obligatoria: En el caso de las ITS bacterianas, la sífilis alcanzó una tasa de 32,3 por cien mil habs. con 6.043 casos nuevos para el año 2019, afectando principalmente a personas en edad fértil. El grupo de 15 a 49 años representó el 80% del total de casos de sífilis, concentrándose el mayor riesgo entre los 20 a 39 años. Los hombres superaron a las mujeres con un 65% del total de casos, con una relación de 1,9 hombres por cada mujer. En el caso de la gonorrea, desde el año 2015, se produce un aumento sostenido de las tasas hasta el año 2018, en que se estabiliza en 15,7 por cien mil habs. con 2.920 casos, lo que representa un 62% superior con respecto a la mediana del quinquenio anterior (1.798 casos) (6).

Figura 2.

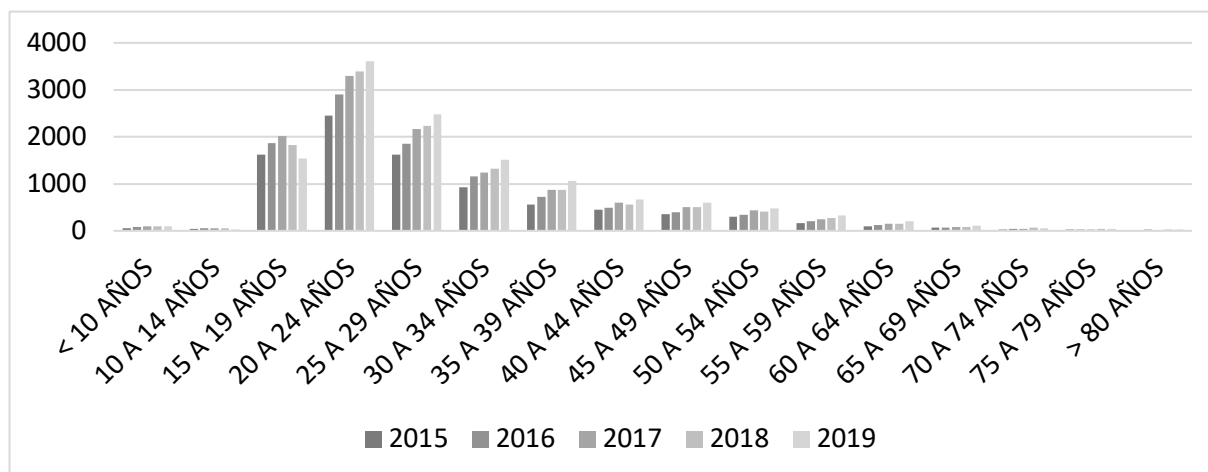
TENDENCIA INGRESOS A PROGRAMA ITS, RED ASISTENCIAL PÚBLICA, CHILE, 2012-2019



Fuente: Registro Estadístico Mensual, REM. Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS. MINSAL

Figura3.

INGRESOS POR **CONDILOMAS** A PROGRAMA ITS, RED ASISTENCIAL PÚBLICA, CHILE 2015-2019.



Fuente: Registro Estadístico Mensual, REM. Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS. MINSAL

En el caso de la hepatitis B, el año 2017 el grupo etario de 20 a 39 años concentró 64% del total de las notificaciones y presentó las mayores tasas (entre 9,7 y 14, 2 por cien mil hab.) Los hombres representaron 83% del total de las notificaciones (5 hombres por cada mujer). El porcentaje de casos agudos representa 70% del total de la hepatitis; la hepatitis aguda concentra 4,2 casos por cien mil hab. y la forma crónica 1,8 por cien mil hab (7).

La incidencia de VIH en Chile ha tenido un incremento exponencial a pesar de que su prevalencia sigue siendo menor al 0.5%. En 2010 se confirmaron 2.968 casos y en 2018: 6.948 casos, o sea un aumento de 236%. Todavía sigue siendo una epidemia donde la relación hombre/mujer es 6/1. En 2018 se notificaron 5.749 hombres y 1.199 mujeres. La incidencia en jóvenes y adolescentes ha ido aumentando y actualmente son el grupo con mayor alza en notificaciones (13).

En lo orgánico, si no se tratan, las ITS pueden causar complicaciones como enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad, embarazo ectópico, aborto, muerte fetal intrauterina, parto prematuro y dolor abdominal crónico en mujeres; conjuntivitis neonatal y ceguera, neumonía neonatal e infecciones en lactantes; estenosis uretrales, epididimitis e infertilidad en hombres; proctitis, colitis y enteritis en HSH; ceguera y artritis secundaria a gonorrea y clamidia y enfermedad del sistema nervioso central o meningoencefalitis secundaria a la sífilis, pre-cáncer y cáncer de cuello de útero, vagina, vulva, ano, orofaringe por virus papiloma humano (VPH), cáncer de hígado por Virus de la hepatitis B (VHB), leucemia por virus HTLV-1 y muerte por varias etiologías de ITS (1,2).

Además de ser un problema orgánico, las infecciones de transmisión sexual (ITS) causan a quienes las padecen (y se les diagnostica), problemas psicológicos y sociales, y en algunas sociedades incluso aumenta el riesgo a sus portadores, especialmente mujeres, de ser víctimas de violencia de género (1).

CONSEJERÍA PARA LA PREVENCIÓN DE ITS

La prevención de las ITS se basa tradicionalmente en tres pilares: la vacunación contra las ITS inmuno-prevenibles, el tamizaje y la reducción de factores de riesgo.

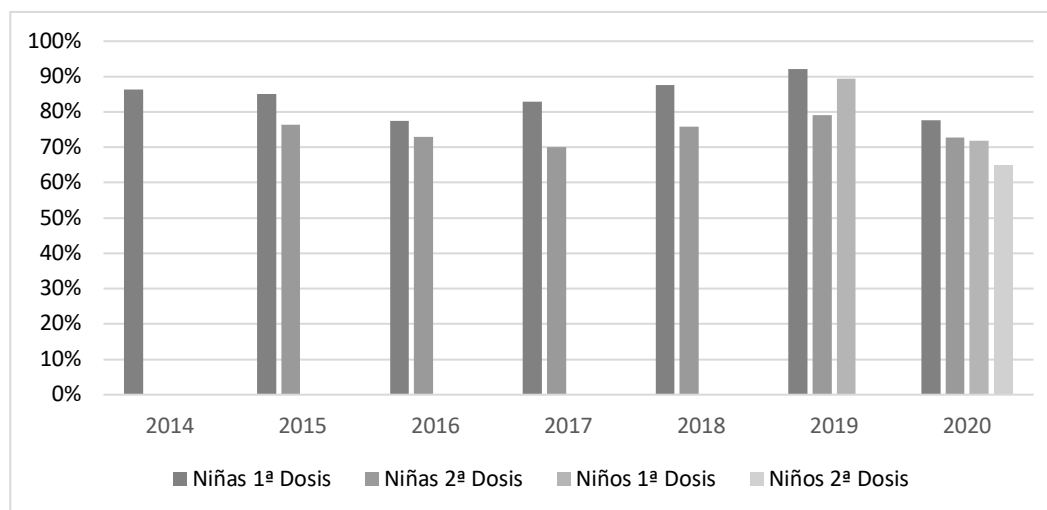
VACUNACIÓN CONTRA ITS INMUNOPREVENIBLES

1.1. Hepatitis B: En Chile el Calendario de Vacunación incorporó la vacuna contra la Hepatitis B en el año 2006 a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. El año 2019 se incorporó para todos los recién nacidos dentro de las primeras 24 horas de nacimiento al esquema en forma universal. Además se vacunan los siguientes grupos: (Decreto de Vacunación Obligatoria Contra Enfermedad Inmuno-prevenible Decreto Exento N° 06, año 2010 y sus modificaciones posteriores) : Personal del área de salud, que desarrolle labores de atención directa a personas, que los expone a contacto con sangre o fluidos de alto riesgo y aquellos que ante una emergencia pueda desarrollar esta función, de los establecimientos de salud de los Servicios de Salud, experimentales y de la atención primaria de Salud Municipal; Personas con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) y personas sometidas a hemodiálisis y diálisis peritoneal; Personas con infección por virus hepatitis C; Personas con diagnóstico de hemofilia; trabajadores/as sexuales; Personas víctimas de violencia sexual; Contactos de riesgo de personas confirmadas y AgsHB (-); Pacientes adolescentes y adultos con infección por VIH; Usuarios de PrEP con estudio negativo para infección por VHB” (6).

1.2. VPH La vacunación contra el VPH se inició el 2014 para niñas que cursaban 4º año básico (9 años). El año 2015 además de lo programático (primera dosis en 4º y segunda en 5º año básico) se realizó un “catch-up” o campaña de puesta al día, y se

vacunó con una primera dosis a las niñas que cursaban 6º año básico (11 años) y 7º año básico (12 años), finalizando la estrategia el año 2016 con la administración de la segunda dosis en 7º y 8º año básico, cumpliendo así el objetivo de proteger a todas las niñas que egresen de educación básica contra el VPH desde el año 2016 en adelante en el país. El año 2019 se incorporó a los niños en 4º año básico, y desde el año 2020 la vacunación es universal o neutra de género. (6).

2. Figura 4. COBERTURA VACUNACIÓN ESCOLAR CONTRA VPH, CHILE, AÑOS 2014-2020



Referencia Schilling A, Gonzalez C, Burgos P. "School-based HPV vaccination coverage in Chile 2014 – 2019" international papillomavirus conference, virtual, julio 2020 y 14.

Schilling A, Gonzalez C, Burgos P. "2020 High HPV Vaccination Coverage In Chile In Spite Of Covid-19" "34th International Papillomavirus Conference, virtual, November 2021 aceptado para poster

La figura 4 muestra la evolución en tasas de cobertura de la vacunación contra el VPH en Chile, alcanzando cifras excelentes (14,15) (Figura 4). La caída en los años 2016/2017 puede explicarse por la fuerte acción de grupo antivacunas en el año 2016, situación que se ha visto revertida (13).

Sin lugar a duda la vacunación contra el VPH puede considerarse la explicación al hecho de que el grupo de 15-19 años es el único grupo etario en el cual los ingresos por condiloma al programa de ITS han disminuido entre los años 2017 al 2019, como se muestra en la figura 4 – tercera columna: 15 a 19 años.

Entre los años 2015 al 2017 aún se observaba un aumento en las notificaciones por esta patología en dicho grupo etario, sin embargo, desde el 2017 al 2019 ya se observa un descenso.

Debe considerarse que las niñas vacunadas a la edad de 11 y 12 años el año 2015 en la estrategia de catch-up cumplían 15 y 16 años el año el 2019, comenzando a aportar datos a las estadísticas del grupo de 15-19 años.

La misma tendencia se observa en el grupo de 10-14 años, que corresponde a las niñas vacunadas en el grupo programático de 4º y 5º Enseñanza Básica los años 2014 y 2015, pero se trata de un menor "n" (46, 56, 56, 51 y 34 casos por año respectivamente) (8) y no debemos olvidar que en algunas circunstancias eran consecuencia de un delito.

TAMIZAJE

Las recomendaciones internacionales de tamizaje, resumidas por el centro de control de enfermedades CDC (16) y lo que se realiza en Chile, se muestran en la tabla 1. En cuanto a tamizaje programático de Chlamydia, gracias a las gestiones conjuntas de múltiples Sociedades Científicas frente a las autoridades sanitarias del país, se obtuvo la aprobación de incluir a Chlamydia trachomatis entre las enfermedades de notificación obligatoria para laboratorios clínicos y microbiológicos, y la realización de un tamizaje programático. Sin embargo, los hechos ocurridos en el país desde octubre del 2019 y en el mundo secundario a la pandemia por el virus SARS-Cov-2 los años 2020 y 2021 han atrasado su implementación.

Tabla 1. TAMIZAJE (**)

-
- Sífilis (*), VIH (*), Clamidia y Gonorrea en embarazo
 - VHB, Thayer Martin, VIH, y RPR en trabajadores sexuales (*)
 - NO realizar PAP en < de 21 años excepto inmunocomprometidas
 - PAP en mujeres > 25 años (*)
 - DNA VPH en > 25/30 años según normas locales
 - Clamidia, Gonorrea y VIH en TODAS las mujeres < 25 años en forma ANUAL
 - Clamidia, Gonorrea y VIH en TODAS las mujeres > 25 años con PAREJA SEXUAL NUEVA
 - VHB, VIH clamidia, gonorrea y sífilis en TODOS los HSH en forma ANUAL
-

HSH= hombres que tienen sexo con hombres

(*) Es lo que se realiza en Chile por programa

(**) <https://www.cdc.gov/std/spanish/screening-recommendations-spa.htm>

REDUCCIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y CONCEPTO DE DOBLE PROTECCIÓN

La educación en medidas de autoprotección y de reducción de factores de riesgo, ya sea de abstinencia sexual, reducción de número de parejas sexuales o del uso de métodos de barrera para el sexo oral, vaginal y anal (para métodos específicos ver capítulo Métodos de barrera y otros) constituyen las principales medidas de autoprotección, junto con una franca y directa conversación del tema con cada nueva pareja sexual.

Otra estrategia es el tratamiento de pre-exposición para VIH con Truvada® (tenofovir más emtricitabina) que con toma consistente puede disminuir el contagio en 99% en grupos de riesgo (17). En Chile el grupo que se beneficiaría de esta intervención sería adolescentes hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Si bien ha demostrado una eficacia indiscutible en la prevención de la infección por VIH en el subgrupo de HSH, pudiera ser causa del un aumento generalizado de las otras ITS en este subgrupo. No existe consenso respecto a lo anterior en este punto (18,19), pero es opinión de la autora del capítulo de que causa una falsa sensación de seguridad y pudiera disminuir el uso del condón entre los adolescentes de mayor riesgo.

La doble protección o doble método es el uso simultáneo de condones y otros métodos anticonceptivos. Pazol afirma que “La adición de condones a otros métodos debe considerarse seriamente como la primera línea de defensa contra el embarazo no planificado y las ITS.” (20) Pese a eso no es una práctica que se observe frecuentemente en adultos. Su

uso es mayor en adolescentes (20-24) y decae a mayor edad, especialmente luego del inicio de métodos hormonales o de mayor duración (21), situación que debemos evitar a toda costa.

Como una manera de averiguar y cuantificar si el concepto de doble método era conocido entre mujeres en Chile, y se les había realizado consejería de uso de condón al momento de la consulta de anticonceptivos, realicé una encuesta vía Survey-Monkey dirigida a personas de cualquier género, de 14 a 99 años llamada “Doble Protección: ¿habías oído hablar de este concepto?” a mediados de agosto del 2021(25). El análisis de las primeras 405 respuestas se detalla a continuación: De 405 personas quienes contestaron, 375 fueron mujeres, 35 hombres y 3 se identificaron como no binarios. Un análisis en superficie de los datos muestra una fuerte asociación inversa con la edad de quién contesta: a menor edad existe mayor conocimiento del concepto (figura 5) y se le mencionó la necesidad de usar condón además del anticonceptivo con mayor frecuencia tanto en la primera como en la última consulta por anticoncepción (figura 6 a y b); también existe una asociación inversa con la edad del o de la profesional quien atendió la consulta de consejería de anticoncepción: a mayor edad del profesional menor consejería de doble protección (figura 7 a y b , 8 a y b). Además, existe una asociación positiva con el género femenino del profesional, quien lo habría mencionado con mayor frecuencia tanto en la primera como en la última consulta. (figura 9 a y b). Aparte de los sesgos de recuerdo y de otro tipo que puede haber en este tipo de encuestas, el análisis causal de estas diferencias, tanto como sus explicaciones psicológicas, sociales e históricas escapan del objetivo de este capítulo. Sin embargo, sirven de llamado de atención para optimizar la atención a nuestras usuarias, ya que ante la pregunta ¿Te parece que éste sea un tema que debiese ser considerado en la consejería de ANTICONCEPCIÓN? el 98% de quienes contestaron la encuesta consideraron que Sí.

Les invito entonces a que, aunque no quieran entrar en profundidad en el tema, inviten a sus pacientes a la reflexión (y ojalá a la acción) diciendo **“Recuerde que además de usar xxx como método anticonceptivo deberá seguir usando/usar condones para evitar el contagio de infecciones de transmisión sexual, y realizarse exámenes periódicos” ... eso tan sólo toma 12 segundos...**

Figura 5. CONOCIMIENTO DEL CONCEPTO DE DOBLE PROTECCIÓN, EN TOTAL Y SEGÚN EDAD DE QUIÉN RESPONDE

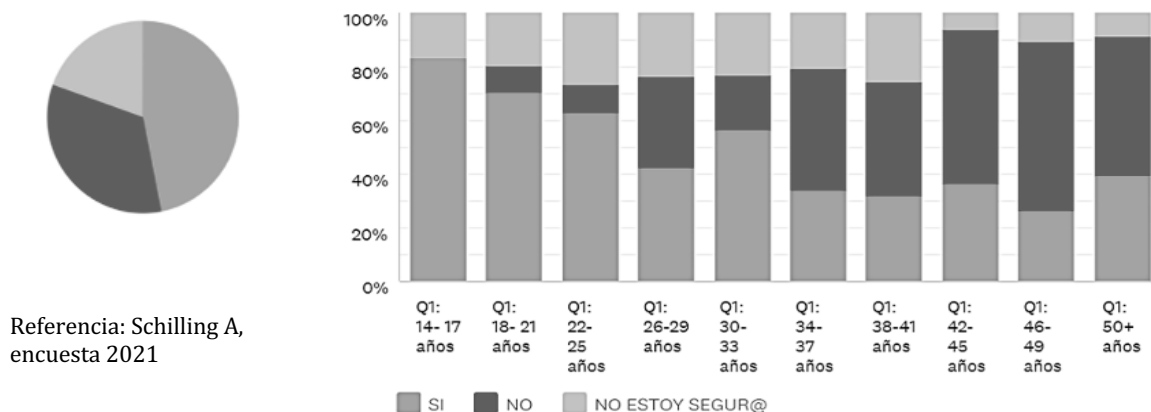
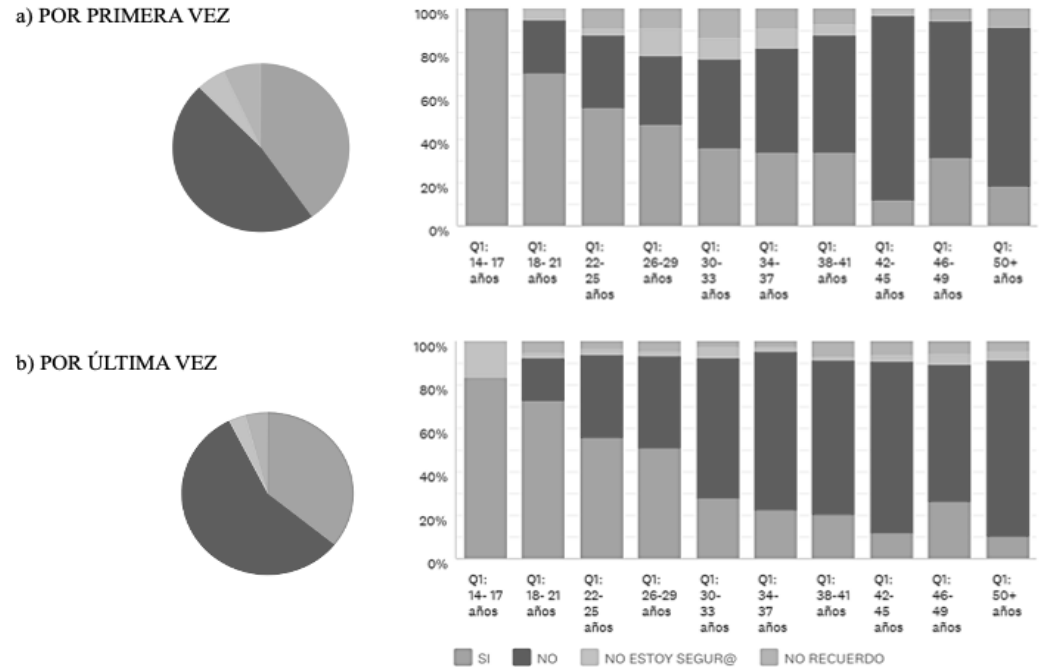


Figura 6. CONSEJERÍA DOBLE PROTECCIÓN, EN TOTAL y SEGÚN EDAD DE LA PACIENTE

Cuando tú (o tu pareja) fuiste a pedir un método anticonceptivo (método natural, pastillas, parche, anillo vaginal, inyecciones, implantes, dispositivo intrauterino), ¿te mencionaron que debías usar, además del anticonceptivo, condón como una medida de doble protección? (para evitar infecciones de transmisión sexual) (n=405).

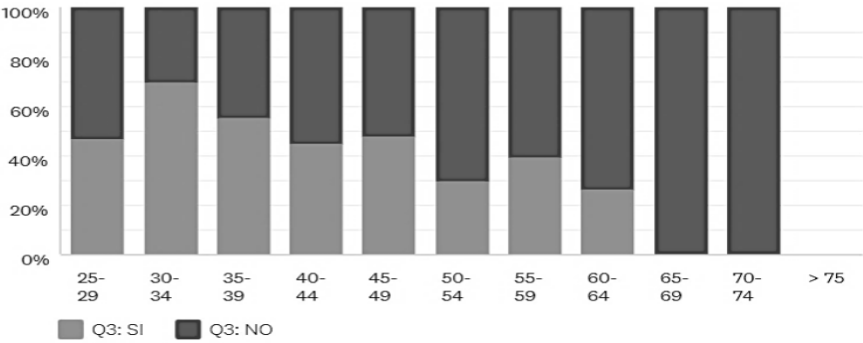


Referencia: Schilling A, encuesta 2021

Figura 7. CONSEJERÍA DOBLE PROTECCIÓN, SEGÚN EDAD DEL PROFESIONAL
¿Qué edad aproximada tenía tu médica - médico - obstétrica - matrona - matrón en ese momento ?

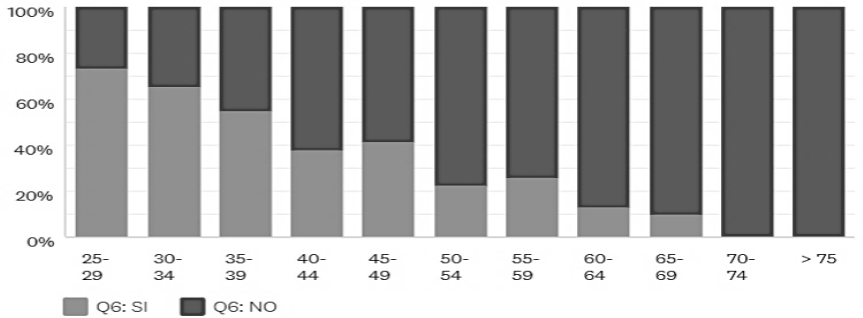
Respondidas: 355 Omitidas: 0

a) La primera vez



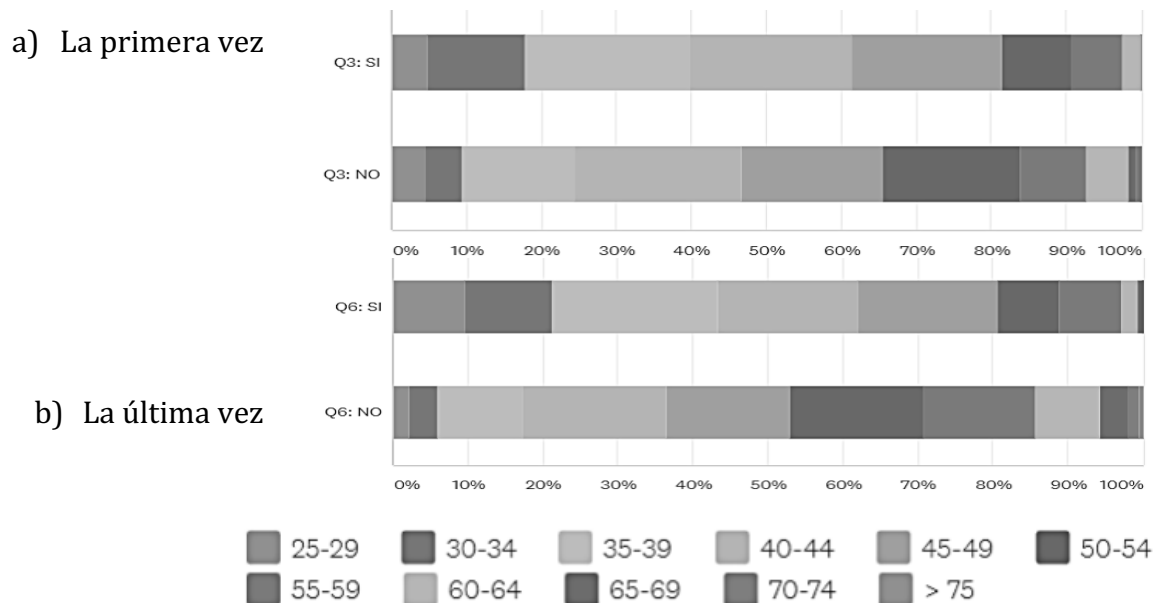
Respondidas: 378 Omitidas: 0

b) La última vez



Referencia: Schilling A. encuesta 2021

Figura 8. DISTRIBUCIÓN ETARIA DEL PROFESIONAL SEGÚN CONSEJERÍA DOBLE PROTECCIÓN
¿Qué edad aproximada tenía tu médica - médico - obstétrica - matrona - matrón en ese momento ?

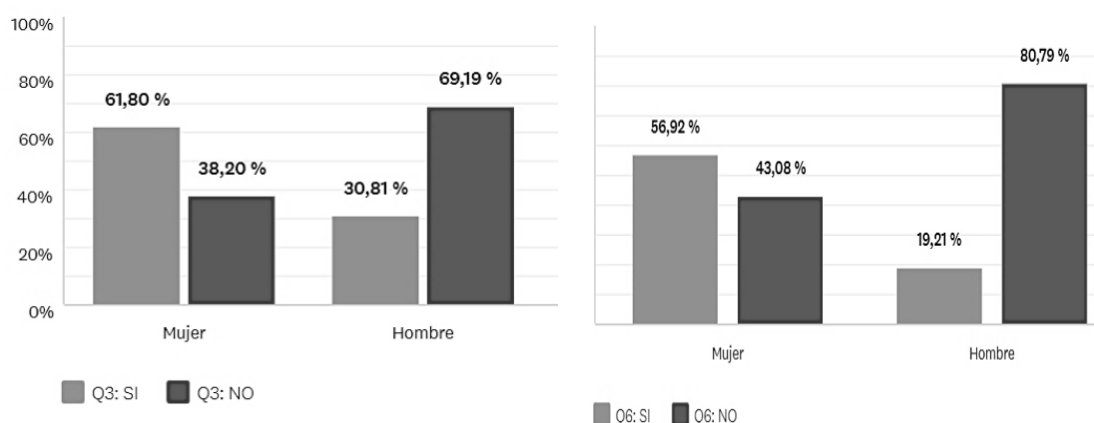


Referencia: Schilling A, encuesta 2021

Figura 9. CONSEJERÍA DOBLE PROTECCIÓN, SEGÚN GÉNERO DEL PROFESIONAL

1. La primera vez

b) La última vez



Referencia: Schilling A, encuesta 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowley J, Hoorn SV, Korenromp E, Low N, Unemo M, AbuRaddad L, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 2019; 97:548–562P
2. Infecciones de transmisión sexual [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
3. Four curable sexually transmitted infections still affect millions worldwide
<https://www.who.int/news/item/06-06-2019-four-curable-sexually-transmitted-infections-still-affect-millions-worldwide>

4. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019>
6. Estrategia de Prevención de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) 2020 <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/Estrategia-de-Prevencio%CC%81n-de-las-Infecciones-de-Transmisio%CC%81n-Sexual-final-09-07-2020.pdf>
7. Cáceres-Burton K. Informe: Situación epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual en Chile, 2017. *Revista chilena de infectología* (2019) 36(2), 221-233. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200221>
8. Registro Estadístico Mensual, REM. Departamento de Estadística e Información en Salud, DEIS.Minsal
9. Huneus A, Pumarino MG, Schilling A, Robledo P, Bofill M. Prevalencia de Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae en adolescentes chilenas. *REV MED CHILE* 2009; 137: 1569-1574.
10. Huneus A, Fernández MI, Schilling A, Parra P, Zakharova A. Adolescentes encuentran fácil tomar sus propias muestras para estudio de infecciones de transmisión sexual. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (2): 116-119
11. Huneus A, Schilling A, Fernández M. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria Gonorrhoea and Trichomona Vaginalis Infection in Chilean Adolescent and Young Adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 31 (2018) 411- 415.
12. Huneus A, Infecciones de transmisión sexual en adolescentes. *Ginecología Infanto -Juvenil, Temas Contingentes*, 2ª Edición, págs. 153-160. Apablaza y Oyarzún. Producción gráfica Tangram Ediciones (Gaete y Cía. Ltda.) 2020.
13. Resultados confirmación de infección por VIH. Chile, 2011 – 2018, Instituto de Salud Pública de Chile
14. https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinVIH-final_2019.pdf [accedido 28 agosto 2021*]
15. Schilling A, Gonzalez C, Burgos P. “School-based HPV vaccination coverage in Chile 2014 -2019” 33rd International Papillomavirus Conference, virtual, poster, Julio 2020
16. Schilling A, Gonzalez C, Burgos P. “2020 High HPV Vaccination Coverage In Chile In Spite Of Covid-19” 34th International Papillomavirus Conference, virtual, November 2021 aceptado para poster.
17. Recomendaciones de Tamizaje <https://www.cdc.gov/std/spanish/screening-recommendations-spa.htm>
18. Fonner, VA et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS Lond Engl* 2016; 30: 1973-83
19. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. PrEPX Study Team. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1380-1390.
20. Hamish McManus, PhD; Andrew E. Grulich, MBBS, PhD; Janaki Amin, PhD;; et al., Comparison of Trends in Rates of Sexually Transmitted Infections Before vs After Initiation of HIV Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2030806.
21. Pazol K, Kramer MR, Hogue CJ. Condoms for dual protection: patterns of use with highly effective contraceptive methods. *Public Health Rep*. 2010 Mar-Apr;125(2):208-17.
22. Kortsmiit K, Williams L, Pazol K, Smith RA, Whiteman M, Barfield W, et al. Condom Use With Long-Acting Reversible Contraception vs Non-Long-Acting Reversible Contraception Hormonal Methods Among Postpartum Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2019 Jul 1;173(7):663-670.
23. Lopez LM, Stockton LL, Chen M, Steiner MJ, Gallo MF. Behavioral interventions for improving dual-method contraceptive use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010915.
24. Higgins JA, Smith NK, Sanders SA, Schick V, Herbenick D, Reece M, et al. Dual method use at last sexual encounter: a nationally representative, episode-level analysis of US men and women. *Contraception*. 2014 Oct;90(4):399-406.
25. Hood JE, Hogben M, Chartier M, Bauer H. Dual contraceptive use among adolescents and young adults: correlates and implications for condom use and sexually transmitted infection outcomes *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2014; 40:200-207.
26. Schilling A. Doble Protección: ¿habías oído hablar de este concepto? SurveyMonkey. Creada 19.08.2021 Disponible a solicitud a dra.andrea.schillingmail.com

CAPÍTULO 7

ASPECTOS RELEVANTES EN SEXUALIDAD Y ANTICONCEPCIÓN

Dra. Lorena Cintia Giannoni

A lo largo de toda la historia de la humanidad se ha asociado la sexualidad a la fertilidad con connotaciones tanto positivas cuando la fertilidad era lo deseado, como negativas, cuando no lo era, llevando en algunos casos a la mujer hacia la muerte por abortos provocados o por un embarazo fuera del matrimonio o por infidelidad.

Se han encontrado diversos tipos de preservativos realizado con intestino de animales o sus cueros, dándonos a conocer que la necesidad de separar la sexualidad de la fertilidad es muy antigua (1).

Hace apenas algunas décadas que podemos prácticamente garantizar el control de la fertilidad con diversos métodos en forma segura. Esto nos hace llevar nuestro foco de atención cuando hablamos de sexualidad hacia el disfrute y el goce, generando ciertos cuestionamientos.

La sexualidad humana es muy compleja y variada, por lo tanto, antes de hablar de la influencia de los diferentes métodos anticonceptivos quisiera aclarar ciertos aspectos para conocer el área que estamos tratando en este capítulo.

CONCEPTO DE SEXUALIDAD

La sexualidad humana es tan compleja que ni siquiera su definición puede ser sencilla. Estoy convencida que si llego a preguntar a cada uno de los lectores ¿qué es la sexualidad? las respuestas serían completamente diversas. Por esta razón, me gusta citar la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es muy completa y se acerca mucho a la complejidad del tema.

La OMS define a la sexualidad humana como “Un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de su vida. Abarca al sexo, las identidades y los papeles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. Se vivencia y expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales. La sexualidad puede incluir todas estas dimensiones, no obstante, no todas ellas se vivencian o se expresan siempre.

La sexualidad está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales” (2).

Existen muchos conceptos en esta definición que merecen ser aclarados a continuación para mayor comprensión, antes de hablar sobre la influencia de los métodos anticonceptivos.

La sexualidad está presente en el ser humano desde el momento del nacimiento hasta su muerte. La búsqueda del placer y la conexión con el otro está presente en toda nuestra vida, expresándose de diversas maneras, vivenciándose en cada etapa de la vida con diferentes características. Describir cada etapa excede al capítulo de este libro, sólo veremos un aspecto, la influencia de los anticonceptivos en nuestra sexualidad.

El concepto de sexo, que nombra la definición, se refiere un conjunto de características biológicas que determinan lo que es macho o hembra en la especie. Podemos hablar de un sexo genético o físico, que en determinadas situaciones no coincide uno con el otro, como sucede en algunas alteraciones genéticas (3).

Culturalmente, a estos atributos biológicos se le construyen una serie de significados y características socioculturales que definen al género diferenciando en masculino o femenino.

Las personas aprendemos a ser hombre o mujer mediante la sociabilización. El género es construido por aspectos socialmente atribuidos a un individuo, diferenciando lo masculino de lo femenino. Es la sociedad quien dice que es ser varón o mujer. Esta construcción varía de un momento histórico a otro y de una cultura a otra. Si ustedes prestan atención y piensan en que significaba ser mujer o varón para sus abuelos se darán cuenta de estas variaciones, lo mismo sucede si comparan en el mismo periodo cronológico una ciudad europea, africana o nativa americana.

Otro concepto que aparece en la definición de la OMS es el de identidad de género. Significa como una persona se siente o identifica, que puede corresponder a su sexo biológico o no. Esta identificación influye en cómo se expresa, se viste o habla y en otros modales. Es un proceso influenciado por factores individuales, familiares o socioculturales.

Cuando se habla de orientación sexual, se refiere a un patrón de atracción sexual, erótica, emocional y amorosa y al género de la persona por la cual se siente atraída.

El sexólogo John Money nos habla del mapa de amor. Cada persona tiene en su inconsciente un mapa único y con particularidades específicas con las características que nos producen atracción. Si ustedes analizan a todas las personas por la cual se sintieron atraídos notarán que hay patrones que se repiten, como rasgos de la personalidad o aspectos físicos.

Cuanto más características coincidentes a ese mapa tenga alguien, mayor será la atracción sexual. Estos mapas empiezan a estructurarse desde que nacemos a través de las experiencias y emociones. Cada estímulo que vamos experimentando va dejando una huella en este mapa (4).

Por último, podemos observar la variedad de factores que exceden los aspectos fisiológicos que influyen en nuestra sexualidad como las creencias, actitudes, relaciones interpersonales, historia sexual de la persona, factores psicológicos, socioculturales, políticos, económicos, etc.

Podemos decir que la sexualidad humana es multifactorial y multidimensional. Es un aspecto que trasciende todos los ámbitos, todos los niveles, tanto físico como mental, psicológico, espiritual y social.

MODELO DE RESPUESTA SEXUAL

El modelo de respuesta sexual femenina ha tenido algunas descripciones que han ido modificándose con el tiempo. A principio de la década de 1950 Masters y Johnson, padres de la sexología, luego de estudiar un número importante de parejas, desarrollaron un modelo lineal, tanto para hombres como para mujeres por igual, donde van describiendo las fases de excitación, meseta, orgasmo y resolución. Cada una de esas fases tienen sus características y cambios fisiológicos que exceden al objetivo de este capítulo.

Más tarde, Helen Kaplan modifica este modelo, anteponiendo el deseo sexual previo a la fase de excitación y recientemente, Rosemary Basson realiza una descripción para la mujer, diferenciándola del hombre, donde hay una interrelación entre los aspectos físicos, emocionales y cognitivos (5, 6 y 7).

Este modelo dice lo siguiente: La mujer puede tener un deseo espontáneo, por ejemplo, encontrarse con una nueva pareja, o tener una predisposición neutra hacia lo sexual y cuando el estímulo es suficiente y adecuado, ejemplo estar cocinando y que su pareja llegue y le bese en el cuello, se pasa de la neutralidad a desear.

En el Kamasutra, texto muy antiguo, utilizado como manual en el arte del erotismo, nos enseñan que la pasión de la mujer va incrementándose gradualmente mientras el acto sexual se va produciendo, coincidiendo con el mensaje de Basson (8).

Si el resultado de toda la experiencia es satisfactorio, sin importar si tiene orgasmo, se incrementa la motivación sexual para otro momento.

La satisfacción se encuentra por el placer recibido y con otros aspectos subjetivos que no son necesariamente sexuales, pero si son importantes como la comunicación de pareja, la intimidad emocional, la expresión de afecto, el complacer al otro, la autoestima y el bienestar de la pareja. Todo esto es necesario para que la mujer esté predispuesta a tener sexo. Tenemos que reconocer que algunas mujeres no necesitan estos elementos para desear a alguien, basta que alguien le atraiga y nada más.

ANTICONCEPCIÓN Y SEXUALIDAD

Cuando los médicos aconsejamos acerca del mejor método anticonceptivo para la paciente, tenemos en cuenta los factores clínicos que pueden interferir o perjudicarse. Sin embargo, la mujer tiene en cuenta otros aspectos a nivel inconsciente que hace que acepte o rechace un tipo de método.

Los factores que pertenecen a la paciente son las creencias sobre el método, las creencias sobre el ciclo menstrual y su cuerpo, las expectativas culturales sobre el sexo y el placer, la opinión de su pareja sobre los diferentes métodos, la comodidad del método, los sentimientos positivos acerca de los beneficios del método, las creencias negativas y la importancia acerca de los efectos adversos, el miedo al embarazo o a enfermedades de transmisión sexual.

Esto hará que un método sea más aceptado que otro o que sea rechazado con cualquier pretexto, porque como he aclarado, muchos factores son inconscientes.

MÉTODOS Y SU INFLUENCIA EN LA SEXUALIDAD

1. Métodos naturales

Los métodos basados en las fechas probables de fertilidad o el coito interruptus interfiere en la espontaneidad de la sexualidad, condiciona a la existencia de periodos de abstinencia de coito que puede dar lugar a aumentar la creatividad y explorar otras formas de vivir la sexualidad o repercutir negativamente en la pareja.

2. Métodos de barrera

La utilización de un método de barrera tiene una baja utilidad/aceptación en la sociedad general, a pesar de ser el único método que previene sobre las enfermedades de transmisión

sexual. Esto probablemente se deba a las implicancias de su uso, como ser el hecho de interrumpir un momento erótico para su colocación, poner en duda la confianza de la pareja o la estabilidad de la relación, disminución de la sensibilidad o dejarse llevar por la apariencia física de buen estado de salud.

Es fundamental una buena educación sexual sobre las enfermedades de transmisión sexual, el autocuidado, en incorporar al juego erótico la colocación del preservativo y tomar conciencia que la estabilidad y fidelidad de la pareja se puede romper.

3. Dispositivos intrauterinos

Con respecto a las usuarias de dispositivos intrauterinos prácticamente no se encuentra quejas, salvo casos particulares que refieren dolor ante la penetración cuando el dispositivo se encuentra descendido o cierta incomodidad ante el largo de los hilos.

4. Anticoncepción hormonal

Culturalmente, a pesar de varios mitos existentes sobre anticoncepción hormonal, las mujeres suelen asociar este tipo de método con mayor tasa de seguridad. Esta asociación permite elevar la confianza en cualquier momento del mes, logrando separar la sexualidad de la procreación.

A pesar de esta revolución, sigue generando controversias. A la hora de prescribir un anticonceptivo hormonal tenemos en cuenta la dosis de estrógeno y el tipo de progestina a utilizar. Se piensa que los niveles bajos de testosterona en el cuerpo son responsables de la disminución de la libido, sin embargo, en pacientes con exceso de andrógenos como sería el caso del síndrome de ovario poliquístico, no encontramos que refieran tener la libido alta; aunque, encontramos numerosos artículos que hablan de los beneficios de la testosterona en pacientes con libido baja (9, 10, 11 y 12).

Revisando la literatura, nos encontramos con numerosos trabajos que asocian el uso de anticonceptivos a la disminución del deseo en un porcentaje de usuarias y otros que demuestran que no se modifica la libido (13).

Los estudios realizados no poseen rigor metodológico debido a la diversa cantidad de factores que influyen en nuestra sexualidad. Por el momento, podemos decir que los datos no son concluyentes y adjudicar la disminución de la libido al uso de anticoncepción hormonal es caer en una conclusión muy simplista y cómoda (14, 15 y 16).

El inconveniente con los métodos hormonales que suele surgir es la menor lubricación vaginal en algunas pacientes, generando trastornos de la excitación que causa dolor o molestias en algunos casos. Este punto puede resolverse fácilmente con la utilización de lubricantes vaginales o de estrógenos locales sin necesidad de cambiar el método anticonceptivo.

CONCLUSIÓN

La gran variedad de factores que influyen en nuestra sexualidad como los aspectos fisiológicos, las creencias, actitudes, relaciones interpersonales, historia sexual de la persona, los juegos eróticos, la intimidad emocional, factores psicológicos, socioculturales, políticos, económicos, etc., hacen que el impacto de determinados métodos anticonceptivos sea muy variado e individual. La sexualidad humana es multifactorial y multidimensional y el abordaje del tema en el consultorio médico requiere encarar diferentes aristas para un mejor tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lugones Botell Miguel, Ramírez Bermúdez Marieta. El preservativo más viejo del mundo. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2013 Sep [citado 2021 Oct 04]; 39(3): 306-310.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2006). Defining sexual health Report of a technical consultation on sexual health 28–31 January 2002. Ginebra: OMS
3. Marquez Lopez Matto, Andrea y col. Afrodita, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Editorial Polemos 2004 Capítulo 2. Pág. 17-21
4. Lovemaps: clinical concepts of sexual/erotic health and pathology, paraphilia, and gender transposition in childhood, adolescence, and maturity. New York, Irvington, 1986, ISBN 978-082-901-589-8
5. León Roberto Gindin, La nueva sexualidad del varón, Ediciones Grupo Norma, 2005, Argentina, capítulo 5 Aprovechando los conocimientos que brinda la nueva anatomía femenina. Pág. 81-98.
6. Helen Fisher. El primer sexo. Grupo Santillana Ediciones S.A. España. 2001
7. Lorena Cintia Giannoni. En búsqueda del deseo sexual. Editorial Dunken. Argentina. 2021. Capítulo 1. Pág. 19-21
8. Vatyayana. Kamasutra. El canto del amor. Ediciones Andrómeda. Argentina. 2005. Sexta parte. El amor en el matrimonio. Pág. 116-120
9. Jenna Mc Henry and col. Sex differences in anxiety and depression. Rol of testosterone. Review- 24 sep. 2013. El Servier
10. Randolf and col. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. Clin Endocrinol. Metab. 2015; 100: 258-66
11. Baber RJ, Panay N. recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climateric 2016 1129-166
12. Testosterona para mujeres peri y postmenopausicas. Cochrane Systematic Review- 19 october 2005
13. Pastor Z Holla K. Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on Female sexual desire; A systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013- Febr; 18 (1);27-436.
14. Santiago Palacios, Mariella Lilue. Función sexual femenina y anticoncepción hormonal Female sexual function and hormonal contraception. Suplemento Ginecol Obstet Mex. 2020;88(supl 1):S178-S188.
15. Psychosocial and Physiological Mechanisms in the Effect of Hormonal Contraception on the Female Sexual Desire | Cochrane Library.
16. C. Castelo- Branco. F. Molero Manual de Sexología Clínica. Editorial Médica Panamericana.España. 2018 Capítulo 22. 1 Contracepción femenina y sexualidad. Pág. 237-240.

CAPÍTULO 8

¿QUÉ ENTENDEMOS POR SEGURIDAD EN ANTICONCEPCIÓN Y CÓMO LA LOGRAMOS?

Dr. Patricio Barriga Pooley

DEFINICIÓN

En lo conceptual “seguridad” proviene del latín “securitas” que, a su vez, se deriva del adjetivo securus, el cual está compuesto por se (sin) y cura (cuidado o preocupación), lo que significa sin temor, despreocupado o sin temor a preocuparse.

En una dimensión global la seguridad considera dos aspectos: lo individual y lo social. La primera se refiere al cuidado que se da cada persona, para no someterse a riesgos que pongan en peligro su salud o incluso la vida. La seguridad social se refiere al conjunto de leyes, organismos, servicios e instalaciones que cubren y protegen algunas necesidades de la población, como pueden ser los sistemas de sanidad y entidades relacionados como ocurre por ejemplo con la Organización Mundial de la Salud u otras instituciones que dan directrices o recomendaciones para resguardar la salud de las personas. Es muy importante comprender que la seguridad implica la forma correcta de hacer las cosas; de allí que sea tan necesario realizar el mayor esfuerzo que implique la eliminación de peligros, así como la prevención de enfermedades o morbilidades aplicables al bienestar de los individuos.

En esta mirada analizaremos seguridad en anticoncepción la entenderemos como todos los procesos necesarios para garantizar el correcto uso de un determinado método anticonceptivo a través de la consejería y consejería que el profesional de salud competente y capacitado debiera realizar con el fin último evitar dañar, amenazar o poner en riesgo o peligro a toda usuaria protegiendo su completa integridad física, emocional y social para prevenir un embarazo no planificado.

SEGURIDAD EN ANTICONCEPCIÓN COMO POLÍTICA DE SALUD

Es una situación en la que necesariamente las personas pueden elegir, obtener y usar de manera confiable métodos anticonceptivos de calidad para la regulación de su fertilidad y la prevención de enfermedades de transmisión sexual. El término se refiere principalmente a los esfuerzos realizados por cada país para garantizar la disponibilidad de anticonceptivos como parte integral de los programas de planificación familiar. A pesar de que existe un aumento constante en el uso de anticonceptivos en los países desarrollados y en desarrollo, el uso real de ellos varía en las diferentes regiones del mundo, generando aún una gran necesidad de diferentes métodos de anticoncepción debido al aumento de embarazos no planificados.

Las organizaciones, generalmente agencias de salud gubernamentales, trabajan para garantizar que las (os) usuarias (os) tengan acceso al corto, mediano y largo plazo a diferentes métodos anticonceptivos de alta calidad y otros suministros de salud esenciales en el marco de la salud reproductiva, como el uso de preservativos u otras estrategias de prevención de infecciones de transmisión sexual.

Las medidas tomadas para brindar seguridad anticonceptiva pueden incluir el fortalecer y asegurar toda la cadena de suministro de anticonceptivos, evitando interrupciones en todos los niveles funcionales de ella, incluida la fabricación, el transporte y la logística, las adquisiciones, los sistemas de salud y la prestación de servicios.

Se debe también asegurar la formación de comités de salud sexual, contar con productos de calidad, promover un entorno de políticas de salud adecuadas, así como el debido financiamiento de los programas destinados a la anticoncepción y educación en salud sexual.

La seguridad se fortalece con adecuados programas que garanticen acceso, seguimiento de las políticas implementadas, así como una adecuada coordinación de las partes interesadas.

El proporcionar productos subsidiados, en particular condones y anticonceptivos orales u otros, aumenta el acceso a métodos de anticoncepción de las personas de bajos recursos económicos reduciendo la posibilidad de embarazos no planificados, pero no necesariamente la asegura.

SEGURIDAD INDIVIDUAL DE LA USUARIA

Debido a que cada método anticonceptivo por sí mismo involucra la posibilidad de producir efectos no deseados sobre la salud de la persona que lo utiliza, la correcta elección de este debe basarse en dos pilares fundamentales: la mejor evidencia científica disponible y la adecuación al contexto de la usuaria o la pareja.

Diversas instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), y otras algunos países con Reino Unido en Europa (UK y Estados Unidos de Norteamérica), vienen realizando con gran esfuerzo desde hace varios años contar datos actualizados con la mejor evidencia disponible que permitan unificar determinados criterios para la elección de los diferentes métodos anticonceptivos que faciliten al personal de salud y a los organismos oficiales el consejo y asesoramiento anticonceptivo más adecuado en cada situación.

El médico general, familiar o ginecólogo, así como personal capacitado o autorizado para la prescripción o realización de anticoncepción (en Chile la matronería), tienen un rol muy importante en poder contextualizar estos criterios a la realidad de cada una de sus pacientes o usuarias para lograr una adecuada elección del mejor método disponible para cada caso en particular, entregando siempre una información adecuada de acuerdo con las opiniones y deseos de cada mujer o su pareja.

La manera en la cual el profesional de salud puede ofrecer anticoncepción segura y eficaz, incluye el realizar una anamnesis lo más completa y fidedigna posible, definir la necesidad de realizar otras acciones de salud que involucre exámenes o procedimientos, conocer las indicaciones y contraindicaciones de cada método anticonceptivo que permitan enfrentar con evidencia las opciones, manteniendo siempre una actitud de respeto a la capacidad de decisión de la paciente o la pareja para escoger en cada caso la mejor opción.

ACCIONES DESTINADAS A LOGRAR SEGURIDAD ANTICONCEPTIVA

Cualquier tratamiento de la salud de las personas conlleva riesgos o efectos no deseados potenciales, de las cuáles los métodos anticonceptivos no están exentos. Se debe seleccionar el método que más se adapte a las necesidades de la usuaria, considerando eficacia potenciales beneficios y riesgos.

ESTRATEGIAS PROPUESTAS QUE DEBEN SIEMPRE CONSIDERARSE EN TÉRMINOS DE SEGURIDAD:

1. Descartar embarazo
2. Realizar correcta anamnesis
 - 2.1. Descartar contraindicaciones.
 - 2.2. Identificar factores de riesgo, especialmente cardiovasculares (fumar cigarrillos, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial) u otro tipo de patologías como migraña. Esto muy necesario en caso de anticoncepción hormonal combinada (AHC).
 - 2.3. Investigar antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o tromboembolismo venoso en familiares directos menores de 50 años.
 - 2.4. Conocer antecedentes ginecológicos (infecciones de transmisión sexual, dismenorrea, hirsutismo, sangrados uterinos anormales, cirugías, síndrome premenstrual, etc.) y antecedentes obstétricos completos si correspondiese. Conocer experiencias previas con otros métodos anticonceptivos utilizados.
3. Realizar consejería y asesoría anticonceptiva individualizada: aclarar mitos, favorecer adherencia al método elegido, facilitar comunicación etc.
4. Realizar examen físico
 - 4.1. Tomar la tensión arterial.
 - 4.2. Controlar peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
 - 4.3. Inspección de piel (valorar hirsutismo, acné, etc.) y exploración mamaria.
 - 4.4. En caso necesario realizar exploración ginecológica que incluya citología de Papanicolaou u otra técnica que permita detección precoz del cáncer cérvico uterino, así como detección de infecciones de transmisión sexual integrando actividades preventivas de salud. Debe realizarse siempre antes de usar un dispositivo intrauterino (DIU).
5. Supervisar detección precoz de complicaciones o efectos adversos graves: tromboembolia, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, etc.
6. Realización exámenes analíticos
 - 6.1. Solicitar exámenes en usuarias mayores de 45 años (glicemia, perfil lipídico o triglicéridos). En menores de esta edad puede ser necesario también el análisis si existen factores de riesgo y no existen datos recientes.
 - 6.2. No se justifica realizar de rutina un cribado de los estados de hipercoagulabilidad: antitrombina III, resistencia a la proteína C reactiva, déficit de proteína C y S. Éstas sólo deberían reservarse para pacientes con historia familiar o episodio previo de tromboembolismo idiopático.
 - 6.3. Ecografía ginecológica: solo se justifica realizar frente a sospecha de patología uterina y/o ovárica neoplásica. Según la presencia de otras enfermedades, puede ser necesario realizar pruebas adicionales antes de decidir si son candidatas apropiadas para un método anticonceptivo concreto.
7. Educación a la usuaria
 - 7.1. Se debe enseñar a reconocer síntomas de eventos adversos graves asociado al uso de anticonceptivos hormonales combinado (AHC) como tromboembolia venosa (TEV) y sus complicaciones (tromboembolismo pulmonar, mesentérico, migrañas, etc.) y consultar en

forma precoz frente a sospecha de este tipo de situaciones. Un evento más raro asociado al uso de AHC es la tromboembolia arterial que puede manifestarse como ictus o infarto al miocardio generalmente en mujeres mayores de 40 años o con factores de riesgo cardiovascular.

Indicar a la usuaria consultar por:

- Dolor repentino en la espalda o la mandíbula junto con náuseas, sudor o dificultad para respirar
- Dolor o molestias en el pecho (tórax)
- Molestias y dolor en la pierna
- Dificultad para respirar
- Dolor intenso en el abdomen o el estómago
- Dolor de cabeza fuerte y repentino
- Dolores de cabeza que son diferentes de lo normal, que se ponen peor, o que ocurren con más frecuencia de lo normal
- Aura (ver destellos de luz y/o líneas en zigzag)
- Color amarillento (ictericia) en la piel o en los ojos

Para el caso de usuarias de dispositivos intrauterinos con cobre o levonorgestrel (DIU T Cu /DIU LNG) enseñar a reconocer síntomas de complicación mayor posteriores a la inserción como la perforación uterina o de enfermedad inflamatoria de la pelvis (EIP).

- Explicar con claridad cuáles pueden ser efectos no deseados menores (sangrados no esperados, cambios de la piel, alteraciones del ánimo, fluctuaciones en el peso, mastodinia, cefalea no migrañosa, etc.) asegurando idealmente la continuidad del uso del método elegido, recordando que el embarazo, especialmente no planificado, conlleva riesgos y patologías propias de preñez.
- Recomendar siempre doble método anticonceptivo como el uso de preservativo, especialmente en adolescentes y en situaciones de alto riesgo de infección de transmisión sexual (múltiples parejas, ITS previa, alteración de la inmunidad, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Task Order 4. 2011b. Measuring Contraceptive Security Indicators in 2010: Available at http://deliver.jsi.com/dlvr_content/resources/allpubs/guidelines/CS_Indicators2010.pdf.
2. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/es/
3. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.30_NORMAS-REGULACION-DE-LA-FERTILIDAD.pdf
4. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/Summary-Chart_Spanish-Web-508_tagged.pdf
5. Kakaiya, R., Lopez, LL & Nelson, AL Percepciones de las mujeres sobre la eficacia y seguridad anticonceptivas. *Contracept Reprod Med* 2, 19 (2017).

6. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63.
7. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944.
8. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(1):7-29.
9. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, , et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):380-9.
10. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.
11. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813.

CAPÍTULO 8

¿QUÉ ENTENDEMOS POR ANTICONCEPCIÓN A LA MEDIDA?

Dra. Paula Vanhauwaert Sudy

En este capítulo se abordará la prescripción de métodos anticonceptivos (MAC) a la mujer que tiene relaciones heterosexuales y que consulta para ello. La anticoncepción en población transexual, masculina, en poblaciones específicas y para tratamiento de enfermedades se aborda en otros capítulos.

Hoy en día, el 50 % de los embarazos no planificados se producen en mujeres que estaban usando o usaban un MAC (1,2). Hoy ese porcentaje no se explica sólo por fallas propias del método, también influyen el mal uso y abandono. Se sabe que, a mejor consejería y mayor autonomía en la elección, mejores resultados en adherencia, continuidad y finalmente anticoncepción (3).

La labor del personal de salud en la prescripción de un MAC podríamos dividirla en dos:

1. Detectar los MAC seguros para la usuaria aplicando los criterios de elegibilidad (4)
2. Detectar necesidades especiales (anamnesis) y preferencias.

No existe un MAC ideal y, el anticonceptivo que nosotros creamos mas adecuado no siempre será el que más le guste a la mujer. En la selección influirán la eficacia, seguridad, comodidad, costos, creencias personales, etc. La “prescripción a la medida”, consiste en encontrar e indicar aquel MAC que más convenga a cada usuaria.

Una vez que se sabe qué MAC puede usar determinada mujer, debemos presentárselos de tal modo que pueda escoger el que mas se adecue a sus preferencias. Existiendo tantos métodos e información que entregar, es imprescindible para el personal de salud entrenarse para entregar la mejor consejería dentro del tiempo asignado para ello (3).

Una manera de “ordenarse” es la siguiente: averiguar si la paciente busca algo temporal o definitivo; informar de la eficacia de los distintos métodos y su forma de uso, explicar las diferencias entre MAC no hormonales, progestinas puras o combinados, y explicar los efectos beneficiosos o no deseados que pudiera experimentar con cada uno. Dependiendo del tiempo disponible, esto se podrá hacer con cada método o con el/los “favoritos” de la mujer. Lo ideal es contar con un modelo de cada MAC para que la paciente los pueda conocer, o en su ausencia, también sirven esquemas como los publicadas por la OMS, lo que facilita la consejería (Figura 1) (5,6,7)

REVERSIBLES VERSUS DEFINITIVOS

Los métodos irreversibles son una excelente opción para las personas con paridad cumplida o que han tomado la decisión de no embarazarse. Como su nombre lo dice, se deben considerar como definitivos y, aunque existe la posibilidad de revertirlos no siempre es posible (8). Su principal ventaja es ser altamente eficaces sin requerir un compromiso por parte de la usuaria. Además, tienen muy pocas contraindicaciones y no tienen otros efectos a

sistémicos. La principal desventaja es que son quirúrgicos y por ende también se debe advertir de los riesgos asociados. Por otra parte, cualquier método reversible puede usarse por plazos prolongados, incluso hasta el término de la fertilidad sin consecuencias negativas para la usuaria (9). En particular, los métodos reversibles de larga duración o LARC, por sus siglas en inglés, duran varios años, requieren poca o casi ninguna atención de la usuaria y son altamente eficaces, entre ellos el dispositivo con cobre tiene un perfil muy similar a la esterilización, ya que no tiene efectos hormonales sistémicos y puede durar hasta 10 años, teniendo la opción de retirarlo en cualquier minuto. Es cada vez más frecuente encontrar mujeres jóvenes que solicitan una esterilización, dado que puede existir la posibilidad de “arrepentimiento”, se les debe hacer muy buena consejería, pero siendo muy respetuosos y respetando su autonomía. (5,10)

Figura 1.



Adaptado de: Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie KA. Efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar MS, Edelman A, Aiken ARA, Marrazzo J, Kowal D, eds. Contraceptive technology. 21st ed. New York, NY: Ayer Company Publishers, Inc., 2018.

EFICACIA

Si bien los MAC modernos tienen un índice de falla muy bajo cuando se utilizan de manera perfecta, cuando se usan de manera “corriente” aumenta el número de embarazos no deseados (3,11), por ello se debe explicar el modo de uso de cada MAC y aclarar el compromiso que ello requiere, idealmente mostrarlo en la consulta e iniciarlo en el mismo momento, independiente del día del ciclo en el que esté la paciente. Esta última práctica recibe el nombre de “quick start”, el único requisito es descartar el embarazo, no tiene consecuencias negativas y por otra parte mejora la adherencia (5).

La esterilización y los LARC son los métodos más eficaces, les siguen los métodos hormonales y después los métodos de barrera, predicción de la ovulación, espermicidas y otros. Existen

pacientes muy estructuradas a las que les agrada la sensación de control que otorga el MAC de uso diario, pero también están las que prefieren “olvidarse” y las que se olvidan, en quienes será más eficiente un método que requiera menor atención. Se debe brindar todas las herramientas necesarias para facilitar el uso correcto así, cuando una paciente elige un MAC de uso diario, se le puede recomendar que asocie la toma a otra rutina diaria (cambiarse la ropa, lavarse los dientes, etc.) para que eso funcione como recordatorio. Para el MAC de uso diario, y otros de uso menos frecuente se puede recomendar el uso de una App o una alarma y solicitar el apoyo de la pareja u otra persona. La distribución de las pastillas en el blíster y la presencia o no de placebos son una ayuda para mujeres olvidadizas. Finalmente, en caso de que la mujer tenga alguna duda sobre el cumplimiento, se recomienda dejar alguna vía de contacto, recomendar un sitio web o similar con información fidedigna y previamente verificada, y siempre recitar en una fecha próxima para asegurarse del uso correcto y, en caso contrario, dar la opción de cambio.

HORMONAL VERSUS NO HORMONAL

Existen muchos mitos y creencias populares acerca de los MAC por lo que una buena educación es crucial al momento de ofrecerlos.

Los métodos no hormonales tienen la ventaja de no interferir con el ciclo ovárico ni tampoco con otras funciones del organismo. Lamentablemente, con excepción del DIU con cobre y la esterilización, los otros son considerados métodos menos eficaces. Respecto del DIU con cobre, se debe señalar que, es apto para usarse en nuligestas y generalmente muy bien tolerado. (12)

Los métodos de predicción de la ovulación tienen como requisito tener ciclos regulares y que la mujer se conozca y aprenda a reconocer sus cambios, para lo que se sugiere que haga un curso. Requiere gran compromiso de la pareja. Existen herramientas que facilitan su aplicación, permitiendo incorporar fechas, resultados de prueba de LH en orina, temperatura y síntomas, lo que permite predecir de manera más exacta el día de la ovulación. Se debe dejar en claro a la paciente que los días fértiles parten 5 días previos y terminan 24 horas después de la ovulación, y que se debe dejar un margen ya que el cálculo no es exacto.

Los métodos de barrera, espermicidas y coito interrumpido se usan en el momento de cada relación, lo que puede ser un beneficio si se trata de relaciones sexuales esporádicas, sin embargo, también requieren gran compromiso de la pareja.

Los métodos hormonales afectan otros sistemas además del sistema reproductivo, ya que hay receptores de hormonas esteroidales distribuidos en todo el organismo. Existen varios estudios que demuestran su seguridad a largo plazo, sin aumentar el riesgo de cáncer, infertilidad ni otras enfermedades y, por el contrario, disminuyen el riesgo de cáncer de colon, ovario y endometrio (12,13). Pueden tener otros efectos que reciben el nombre de *efectos beneficiosos no anticonceptivos de los anticonceptivos* (14). Estos efectos van a depender del tipo de hormona, su dosis, combinación, vía de administración, esquema de administración y de la mujer que los utiliza, lo que quiere decir que estos efectos son distintos para cada MAC, aunque sean del mismo tipo. La anamnesis detallada es la mejor herramienta para detectar necesidades individuales y así elegir el anticonceptivo hormonal con mayores efectos beneficiosos para cada mujer, Si bien existe una descripción de las propiedades de cada preparado, existe una variabilidad persona a persona que no es predecible y tampoco existe un examen capaz de predecir la reacción individual a un MAC, lo que hace muy

importante el control posterior de la mujer, que permitirá detectar efectos desagradables o potencialmente graves (por ejemplo: la hipertensión arterial), resolver dudas y saber si la paciente está satisfecha o no. Ante cualquiera problema se debe educar, ofrecer alguna solución, o definitivamente cambiar el MAC (5).

COMBINADO VERSUS SOLO PROGESTINA

Existen 2 grandes familias de MAC hormonales: aquellos anticonceptivos de estrógeno más progestina o “combinados” (AHC); y aquellos de solo progestina. Ambos tienen características muy distintas.

- 1.1. Métodos de progestina: píldoras, inyectables trimestrales, implantes, DIU con levonorgestrel y el anillo aprobado para el puerperio. Tienen la ventaja de no aumentar el riesgo de un evento tromboembólico y tienen muy pocas contraindicaciones. Salvo el DIU - LNG, la mayoría elimina las molestias relacionadas a los cambios hormonales cíclicos. El efecto secundario mas frecuente es el sangrado uterino anormal infrecuente, que puede ir desde la amenorrea a los sangrados uterinos no programados como el *spotting* (15). En usuarias bien educadas, esto no suele ser un problema y muchas veces se considera una ventaja, por otra parte, también existen medidas para controlarlo (16,17). En general las progestinas utilizadas son androgénicas, pudiendo aumentar la oleosidad de la piel, cabello, cantidad de vellos o acné.
- 1.2. Métodos combinados: píldoras, parche, anillo vaginal e inyectable mensual, tienen la ventaja de un excelente control de ciclo y de ofrecer la mayor cantidad de efectos beneficiosos no relacionados a la anticoncepción, esto porque hay una gran variedad de hormonas, dosis y esquemas (14). El efecto de estos anticonceptivos depende de la combinación de progestina y estrógeno. Por ejemplo: la combinación de dienogest o desogestrel con EE genera o aumenta el efecto antiandrogénico del AHC. El efecto adverso mas grave es un evento tromboembólico, pero aplicando los criterios de elegibilidad se consideran métodos seguros (4). Otra desventaja es que requieren del constante compromiso de la mujer.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Puede cambiar radicalmente es la experiencia de la usuaria (3,5). Como se mencionó, la toma diaria para mujeres a las que les gusta tener el control es muy cómoda, pero requiere un compromiso diario. El parche de uso semanal necesita menos atención, hay pacientes a las que les agrada y desagrada su visibilidad. El anillo vaginal de uso mensual también es muy fácil de poner y sacar, es discreto, pero hay pacientes a las que les incomoda tocarse. La inyección mensual es un excelente método, pero no apta para quien tiene miedo a las agujas o no tiene alguien que la ayude con la colocación. Hay que considerar que existen preparados que causan menos dolor que otros y algunos que vienen con la jeringa pre llena y otros que no. Por último, los implantes y dispositivos intrauterinos deben ser colocados y extraídos por personal de salud entrenado, pero luego casi no requieren atención de la usuaria.

TIPO Y DOSIS DE HORMONA

1. Estrógeno: Existen AHC con estradiol (E2) y etinilestradiol (EE). El EE es un estrógeno sintético mucho más potente que el E2. El EE tiene las ventajas de contribuir a una mejor supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y de mantener un mejor control de los sangrados. En comparación con el estradiol, induce una mayor producción proteínas

hepáticas, entre ellas SHBG lo que le confiere propiedades antiandrogénicas, y factores de coagulación lo que explica el potencial trombogénico. El tipo, potencia y dosis del estrógeno también influye en el estímulo de la glándula mamaria, fijación del calcio al hueso y algunos efectos no deseados como cefaleas y gastritis. Las dosis de EE mas usadas son de 30, 20 y 15ug y la de E2 es de 1,5mg (14,18).

2. Respecto a las progestinas, se usan varios tipos y dependiendo de su afinidad y efecto sobre los distintos receptores de hormonas esteroidales tendrán efectos diversos: progestativo, lo que influye por ejemplo en el control del sangrado y el estímulo mamario; androgénico, antiandrogénico, estrogénico, antimineralocorticoideo, glucocorticoide, etc. (Tabla 1). Además, algunas tienen otras propiedades inherentes a la molécula, por ejemplo, dienogest tiene propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias (19), clormadinona tiene efectos en el sistema nerviosos central a nivel de allopregnenolona, lo que influye positivamente en el ánimo (22). El efecto final del anticonceptivo dependerá de la combinación de las acciones del estrógeno más la progestina (18).

Tabla 1. Actividad biológica de las progestinas

Adaptado de: (20) Regidor et al. (2018) y (21) Hugon-Rodin, et al. (2014).

	Progesto génico	Antigona dotrópico	Antiestro génico	Estro génico	Andro génico	Anti andro génico	Glucocorticoide	Anti mineralo corticoide
Progesterona	+	+	+	-	-	+/-	+	+
Clormadinona	++	+	+	-	-	+	+	-
Ciproterona	++	+	+	-	-	+++	+	-
Medroxiprogesterona	+	+	+	-	+/-	-	++	-
Nomegestrol	+	+	+	-	-	+/-	-	-
Levonorgestrel	++	+	+	-	+	-	-	-
Desogestrel (etonogestrel)	++	+	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	++	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	++	+	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	++

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

El clásico esquema 21 activos con dosis fijas de estrógeno y progestina más 7 días de descanso o 7 placebos “21/0” y “21/7”, se creó remedando el ciclo menstrual, sin embargo, algunas de las mujeres que relatan molestias con su anticonceptivo las presentan en el período libre de hormona (PLH), principalmente por la caída en el nivel de estrógeno (23). Así, han surgido nuevos esquemas de administración: 24/4, 84/7, ciclos autorregulados y toma continua. Si se disminuye el número de días del PLH, dichas molestias y el sangrado disminuyen (24), de hecho, el anticonceptivo aprobado para el tratamiento del síndrome premenstrual tiene un esquema de 24/4. En el caso extremo, cuando se elimina el PLH, las molestias y el sangrado también desaparecen. También es importante considerar que los errores de uso en que se prolonga el PLH son de mayor riesgo de embarazo, ya que se puede desbloquear el eje y se puede producir un escape ovulatorio (24).

Cualquier AHC puede usarse de forma continua, sin embargo, con el inyectable mensual es más difícil lograr niveles hormonales estables que con las otras vías de administración. Para aquellas mujeres que no les agrada dejar de sangrar, pero tienen síntomas premenstruales o climatéricos, se han creado otros esquemas que incluyen píldoras con estrógeno en dosis baja en lugar de PLH (25). Estos esquemas permiten disminuir las molestias de la variación hormonal, sin interrumpir el sangrado cíclico. Existen también AHC con dosis variables en los comprimidos activos, generalmente con el objetivo de mantener un mejor control de ciclo.

PREVENCIÓN DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL.

El condón femenino y masculino son los únicos MAC que previenen el contagio de infecciones de transmisión sexual, por lo que su uso siempre debe ser recomendado, ya sea como MAC único o como complemento de otro MAC, lo que recibe el nombre de *doble protección* (5).

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

La píldora anticonceptiva de emergencia, el método Yuspe, los AINE o el DIU con cobre son muy efectivos y son los únicos que pueden prevenir el embarazo después de una relación sexual desprotegida y no tienen contraindicaciones (4,5). Aunque los primeros pueden usarse varias veces seguidas, ojalá la mujer no necesitara acceder nunca a ellos. Una buena consejería debería prevenir las relaciones sexuales no protegidas y, en caso de saber que una mujer la ha requerido, se debe educar e insistir en el uso de un MAC seguro.

Como conclusión, no existe un anticonceptivo ideal. Una vez que se ha definido qué es seguro para la mujer, es ella quién debe decidir qué le acomoda más. El personal de salud debe respetar su autonomía y asegurarse que haya comprendido correctamente la forma de uso, cuales pudiesen ser los efectos buenos/malos esperables de ese MAC, qué hacer ante una equivocación o una relación sexual de riesgo, cómo protegerse de las ITS y enfatizarle que debe volver a un control para asegurarse que la elección haya sido la correcta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health*. 2006 Jun;38(2):90-6.
2. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions in 2000-2001. *Perspect Sex Reprod Health*. 2002 Nov-Dec;34(6):294-303.
3. Colleen McNicholas, Madden Tessa, Gina Secura, Jeffrey F. Peipert. The Contraceptive CHOICE Project Round Up: what we did and what we learned. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 57(4): 635-643.
4. WHO, Medical eligibility criteria for contraceptive use Fifth edition, 2015, ISBN 9789241549158. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>)
5. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, tercera edición [Selected practice recommendations for contraceptive use, 3rd edition]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://apps.who.int/iris>.
6. Decision-making tool for family planning clients and providers. WHO 2015. ISBN: 92 41593229. (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241593229index/en/)
7. CDC. Effectiveness of family planning methods.

<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/family-planning-methods-2014.pdf>

8. Rafael S de Souza, Gary S Berger. Fallopian tube anatomy predicts pregnancy and pregnancy outcomes after tubal reversal surgery. *Stat Methods Med Res* 2021 Jul 7;9622802211023543.
9. GormleyR., Vickers B., Cheng B. and Norman WV. Comparing options for females seeking permanent contraception in high resource countries: a systematic review. Gormley et al. *Reprod Health* (2021) 18:154
10. Reeves MF, Zhao Q, Secura GM, et al. Risk of unintended pregnancy based on intended compared to actual contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:71.e1-6
11. Philip D. Darney. Time to Pardon the IUD? *N Engl J Med* 2001; 345:608-610.
12. Hannaford P, Iversen L, Macfarlane T, Elliott A, Angus V, Lee A. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
13. Brittany M Charlton et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study *BMJ* 2014; 349:g6356
14. Sulak P., Coffee A., Combination oral contraceptive pills: How do they differ? *Prim. Care Up. OB/GYNS* 1995; 2(6): 207-211
15. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998 Dec;3(4):169-78.
16. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):202-10.
17. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):443-450.
18. Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 2):1499-507.
19. Nakamura, M., Katsuki, Y., Shibutani, Y., & Oikawa, T. (1999). Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *European journal of pharmacology*, 386(1), 33-40.
20. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018 Oct 2;9(77):34628-34638.
21. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol*. 2014 Dec;171(6):R221-30. doi: 10.1530/EJE-14-0527.
22. Nicola Pluchino, Elena Lenzi, Sara Merlini, Andrea Giannini, Alessandra Cubeddu, Elena Casarosa, Silvia Begliuomini, Michele Luisi, Vito Cela, Andrea Riccardo Genazzani. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception*, 2009 80 (1) 53-62. ISSN 0010-7824
23. Sulak, P. J., Scow, R. D., Preece, C., Riggs, M. W., & Kuehl, T. J. (2000). Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstetrics & Gynecology*, 95(2), 261-266.
24. Hee, L., Kettner, L. O., & Vejtorp, M. (2013). Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92(2), 125-136.
25. Sulak PJ, Carl J, Gopalakrishnan I, Coffee A, Kuehl TJ. Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval to manage breakthrough bleeding. *Contraception*. 2004 Oct; 70(4): 281-7.

CAPÍTULO 10

EFFECTOS NO DESEADOS MÁS COMUNES DE LOS ANTICONCEPTIVOS? ¿ CÓMO MANEJARLOS?

Dr. Rodrigo Macaya Pivet

El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) ha mostrado una historia en la cual se han observados múltiples efectos beneficiosos adicionales a su efecto anticonceptivo, pero también efectos no deseados o adversos. Sin duda la mayoría de los efectos beneficiosos superan con creces a los adversos severos (o mayores), siendo estos últimos afortunadamente poco frecuentes, lo que nos permite su uso, respetando los criterios de elegibilidad, con márgenes de seguridad aceptables. Por otro lado, existen efectos adversos no severos (o menores) más frecuentes los cuales son motivo de consulta recurrente.

Con todo, los efectos adversos de los AHC suelen ser un tema sensible entre la comunidad médica y las propias usuarias. Los cambios biológicos y fisiológicos relacionados a los AHC y sus efectos adversos pueden jugar un rol fundamental en determinar la aceptabilidad de estos. El desarrollo de nuevos AHC se ha enfocado en preparados con una menor dosis de estrógenos asociados a progestinas más selectivas con una menor acción desfavorable atribuible a este tipo de esteroides. En sus inicios, al final de la década de los 50', los AHC se presentaban con dosis de etinilestradiol (EE) de 100 mcg, lo que rápidamente se asoció al incremento de fenómenos trombóticos. Esta fue la razón más importante para reducir la concentración de EE a 50 mcg y rápidamente a 30, 20 o 15 mcg de EE por comprimido, observando con ello una disminución en la prevalencia de fenómenos trombóticos asociados a el uso de AHC. Sin embargo, la reducción de la concentración de EE afecta adversamente al control de la regularidad menstrual o sangrado intermenstrual. Uno de los factores que influyen en la eficacia de los AHC es su uso correcto, el cual está determinado por varios aspectos dentro de los cuales los efectos adversos juegan un rol importante (1). De hecho, el sangrado inesperado y las náuseas doblan la probabilidad de abandonar el uso de estos (2). Muchos de los efectos adversos que se presentan al inicio del uso, desaparecen tras los primeros meses de utilización.

Tabla 1. Efectos adversos menores y mayores de los AHC

ASOCIACIÓN CON EFECTOS ADVERSOS MENORES DE LOS AHC
• TENSIÓN MAMARIA, MASTALGIA • GANANCIA DE PESO • CEFALEA, MIGRAÑA • CLOASMA (MELASMA) • SANGRADO INTERMENSTRUAL • CAMBIO DE HUMOR, ALTERACIÓN DE LA LIBIDO • ACNÉ
ASOCIACIÓN CON EFECTOS ADVERSOS MAYORES DE LOS AHC
• TROMBOSIS Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR • CÁNCER CERVICOUTERINO • CÁNCER DE MAMA • TUMORES HEPÁTICOS

Para efectos docentes dividiremos los efectos secundarios de los AHC en *Efectos Adversos Menores* y *Efectos Adversos Mayores* (Tabla 1). Los efectos adversos menores son más frecuentes que los mayores y son los que desarrollaremos en este capítulo. Los efectos adversos mayores, de mucho menor frecuencia, serán discutidos en capítulos aparte.

EFFECTOS ADVERSOS MENORES DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS

1. Anticonceptivos Hormonales Combinados y mastalgia

Es conocido que, con alguna frecuencia, mujeres que no usan AHC presentan mastalgia premenstrual. Esto en la mayoría de los casos es calificado como parte de un Síndrome Premenstrual. Se atribuye al aumento de progesterona en la fase lútea, en una glándula mamaria estrogenizada, su acción sobre receptores involucrados en una mayor retención hídrica lo que produciría mayor tensión mamaria y dolor. Adicionalmente el trabajo de Espinos et al describe que la mastalgia premenstrual es secundaria a la acción de los estrógenos sobre áreas de hiperplasia focal de la mama (3).

En este sentido el uso de AHC, al frenar la síntesis de esteroides ováricos estradiol y progesterona, frenaría esta retención hídrica causante de dolor mamario. Graham & Sherwin demostraron en un estudio doble ciego controlado en el que compararon AHC con EE 35 mcg y Noretindrona versus placebo. Encontraron que el dolor mamario premenstrual fue significativamente reducido en el grupo que usó AHC ($p > 0.03$) (4). Sin embargo, al parecer tendría relevancia la dosis de estrógenos usados (siendo menor a con una menor dosis de EE), del tiempo libre de hormonas del AHC y sin duda de la progestina usada en el AHC. De hecho, algunas mujeres se quejan de mastalgia durante el uso de AHC, la cual se ve disminuida al usar una menor dosis de EE o Estradiol y del uso de una progestina con un menor efecto mineralocorticoide.

En relación con el tiempo libre de hormona de los AHC, Sulack et al. demostraron que la sintomatología es mayor durante este período (5). Adicionalmente Spona et al. publicó que, si se disminuye el período libre de hormonas de los AHC de 7 a 5 días, se produciría una mayor supresión ovárica, demostrando una diferencia significativa en la reducción de los síntomas premenstruales (6). Mas aún, si se evitan períodos libres de hormonas con el uso prolongado de AHC, los síntomas parecieran ser aún menores (5, 6).

Probablemente el uso de anticonceptivos hormonales sólo con progestinas de uso continuo y sin estrógenos asociados pueda ofrecer menores síntomas premenstruales y mastalgia, pero esto aún debe ser demostrado.

2. Anticonceptivos Hormonales Combinados y ganancia de peso

Aproximadamente el 60% de las mujeres en edad reproductiva de 20 a 39 años tienen sobrepeso u obesidad y una proporción significativa de ellas usa AHC. Adicionalmente la mayoría de los estudios de las últimas décadas muestran que los AHC no causan ganancia de peso en el corto plazo (7). Ejemplo de ello es el trabajo prospectivo, controlado, publicado por Coney et al. en el año 2001, en el que compara el uso de AHC con 20 mcg de EE y 100 mcg de Levonorgestrel contra placebo en una población de 704 mujeres, concluyendo que el AHC usado no causa ganancia de peso (8). Sin embargo, poco antes, Reosenberg et al en el año 1999 encontró que la percepción de hinchazón era un 50% mayor en las usuarias de AHC con 30 mcg de EE comparadas con las usuarias de AHC con 20 mcg de EE (9).

Recientemente en el año 2020, Caldwell et al publicó en el Journal Americano de Obesidad el efecto a largo plazo (18 meses) de los AHC en el peso de las usuarias. Se estudió a 170 mujeres adultas en edad fértil que estaban bajo tratamiento para bajar de peso con una dieta hipocalórica, ejercicio y soporte emocional. Se evaluó la respuesta de las mujeres usuarias de AHC versus las no usuarias de AHC. A los 6 meses ambos grupos bajaron de peso. Entre los 6 y 18 meses las usuarias de AHC subieron de peso mientras que las no usuarias de AHC no cambiaron su peso. A los 18 meses el peso se mantuvo relativamente sin cambio en las usuarias de AHC y se redujo en comparación al basal en las no usuarias de AHC. Finalmente, los autores concluyen que el uso de AHC se asoció una ganancia de peso después de haber perdido peso con dieta y ejercicio (7).

Hasta la revisión de este capítulo, este es el primer estudio que evalúa el impacto del uso de AHC en mujeres con sobrepeso u obesidad que buscan activamente bajar de peso. Hay que decir sin embargo, que en este trabajo se mezclan usuarias de AHC con 15, 20, 30 y 35 mcg de EE, así como también diferentes progestinas entre ellas Drospirenona, Noretindrona, Levonorgestrel y Etonorgestrel, por lo que las conclusiones deben evaluarse con precaución.

Cabe mencionar que Gallo et al en el año 2014 publicaron una Revisión Sistemática que compara los efectos sobre el peso de diferentes AHC y la conclusión fue que no era evidente el cambio de peso, sin embargo, no había suficiente evidencia para determinar este efecto ya que la calidad de los estudios analizados era pobre. Destaca que, de los 49 estudios incluidos en la revisión, sólo uno tenía la evaluación del peso de la usuaria como resultado primario (10).

Se han planteado hipótesis de diferentes mecanismos por los cuales los AHC pueden influenciar el cambio de peso. Uno de ellos es que los AHC pueden aumentar el consumo de calorías. Cuando se administran AHC con progestágenos sintéticos, la usuaria cuadriplica los niveles plasmáticos de progesterona endógena circulante (11) y se ha demostrado que la progesterona puede incrementar la ingesta de calorías o incluso desencadenar atracones alimentarios. Del mismo modo se postula que las progestinas contenidas en los AHC podrían afectar las vías centrales del apetito conduciendo a un aumento de este o un cambio en la preferencia de macronutrientes, así como también contrarrestando el efecto anorexígeno atribuido a los estrógenos (7). Aun así, la población usuaria de AHC sigue creyendo que estos tienen un impacto negativo en el peso. En el trabajo de Rosenberg et al. el 40% de las mujeres que informaron haber subido de peso interrumpieron el uso de los AHC (9). Este miedo también es una razón para que adolescentes descontinúen o no inicien el uso de AHC (7).

Otros mecanismos posiblemente involucrados en causar un cambio en el peso corporal son un estímulo en sistema renina-angiotensina, aumento de la retención hídrica, alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, supresión de la colecistokinina sérica con aumento del apetito y ganancia de peso (7, 12).

Algunos AHC con progestinas anti-mineralocorticoide como la drospirenona puede inducir una leve disminución de peso a través de una pérdida de agua, pero no de grasa corporal. Adicionalmente la ganancia de peso con aquellos anticonceptivos hormonales sólo con progestinas es evaluada por López et al. en su trabajo publicado en Cochrane en 2016 en la cual se analizan usuarias de progestinas de depósito (MPA, Levonorgestrel, Etonogestrel), dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel, y desogestrel oral (13). Se recolectan 22 estudios incluyendo un total de 11.450 mujeres. La conclusión de los autores considera que la calidad de la evidencia es baja aludiendo a la falta de aleatorización de los trabajos y

la alta pérdida de pacientes en el seguimiento. Estos 22 estudios mostraron evidencia limitada para un cambio de peso o composición corporal para las usuarias de anticonceptivos sólo con progestinas. La ganancia de peso a los 6 y 12 meses fue menos de 2 Kg para la mayoría de los estudios.

3. Anticonceptivos Hormonales Combinados, cefalea y migraña:

La mayoría de las mujeres ha usado algún método anticonceptivo durante su edad reproductiva y probablemente siempre surge la preocupación por la seguridad del método usado cuando existe una historia personal previa de cefaleas o migraña. Al respecto en el año 2013 Anne MacGregor publica que, si bien no debiera existir preocupación por el uso de AHC en mujeres con migraña sin aura, el balance entre riesgo vs beneficio de su uso en mujeres con migraña con aura es al menos debatible.

La migraña con aura, pero no la migraña sin aura estaría asociada con el doble de riesgo de un accidente vascular encefálico isquémico, aunque el riesgo absoluto es muy bajo en mujeres sanas no fumadoras. Aunque el EE ha sido asociado con un mayor riesgo de accidente vascular encefálico isquémico, el riesgo es dosis dependiente. Los AHC actuales con bajas dosis de EE son considerados más seguros que aquellos AHC con dosis altas de EE, aunque no están libres de riesgo, concluye MacGregor (14). Luego en el año 2017, en la misma revista Headache, Anne H. Calhoun escribe que existe una confusión innecesaria entre el uso de AHC y el antecedente de migraña con aura.

Despejar esta confusión es un tema clave para los especialistas en cefaleas, ya que la mayoría de las mujeres con migraña la relaciona con la menstruación y justamente algunos AHC pueden prevenir esta migraña particularmente severa, dice Calhoun. Su uso, sin embargo, es aún restringido por guías actuales de anticoncepción que muestran preocupación por un incremento en el riesgo de accidente vascular encefálico, preocupación que se origina hace más de medio siglo, en la era de los AHC de altas dosis de EE.

Los estudios actuales muestran sistemáticamente que el riesgo de accidente cerebrovascular no aumenta con los AHC de bajas dosis que contienen 20-25 µg de EE, y las formulaciones continuas de dosis ultra bajas (10-15 µg de EE) pueden incluso reducir la frecuencia del aura, lo que potencialmente puede disminuir el riesgo de accidente vascular encefálico, concluye Calhoun (15).

La migraña es más prevalente en mujeres que en hombres, generalmente comienza en la pubertad y en muchas mujeres mejora durante el embarazo y después de la menopausia. La menstruación durante el ciclo ovárico representa un desencadenante de migrañas en muchas mujeres. De ahí que varios autores han publicado la evolución de las migrañas en mujeres usuarias de diferentes regímenes de AHC o con Progestinas puras los cuales cambian la evolución natural del estrógeno y progesterona de un ciclo ovulatorio normal. Simona Sacco en 2018 publica un consenso entre la European Headache Federation (EHF) y la European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) referente al efecto de los estrógenos y progestágenos en la evolución de la migraña durante la edad reproductiva (16). Sus conclusiones evalúan diferentes modos de anticoncepción con progestinas puras o con AHC.

En relación con anticonceptivos con Progestinas puras, la evidencia es limitada sólo al uso de Desogestrel 75 mcg/día oral continuo. Los datos muestran que puede existir una mejoría de la migraña en mujeres que usan Desogestrel continuo y que tienen migraña con y sin aura.

Sin embargo, los trabajos analizados evalúan mujeres que usan desogestrel con motivos anticonceptivos y no en pacientes cuya intención del uso del desogestrel sea aminorar la migraña.

No hay información en este consenso referente a progestágenos usados en dispositivos intrauterinos como tampoco en el implante subdérmico o de depósito. Concluye que como el desogestrel es de uso seguro en términos de riesgo cardiovascular, es una opción posible en mujeres con migraña con y sin aura.

En relación con el uso de AHC en régimen extendido, existe evaluación en mujeres con migraña sin aura. Nuevamente la información es limitada y de tipo observacional. Sólo un estudio compara el uso extendido de AHC comparado con un régimen 21/7, concluyendo que el régimen extendido es superior al esquema convencional 21/7 con relación a la frecuencia de migraña. Este estudio no incluye migraña con aura. Cuando se compara el uso de desogestrel continuo en comparación con AHC en esquema prolongado, la evidencia apoya el uso de desogestrel continuo en pacientes con migraña sin aura, aun cuando la evidencia es limitada que proviene de 2 estudios observacionales que no incluyen pacientes con migraña con aura. Cuando se comparan AHC en esquema 21/7 en relación con AHC con período de placebos corto 24/4, estos últimos muestran una reducción significativa en la intensidad de las migrañas en mujeres con migraña asociada a la menstruación y en migrañas sin aura. Esta comparación no incluye mujeres con migraña con aura. Sin embargo, nuevamente la calidad de la información es limitada.

Del mismo modo, al cambiar la vía de administración de un AHC a una vía vaginal, no hay suficientes datos para tomar una conclusión en relación con una posible mejoría de la migraña.

Con todo, según los trabajos más antiguos los AHC en pacientes con migraña estaría asociada a un mayor riesgo de un accidente vascular cerebral isquémico. Sin embargo, este riesgo sigue siendo muy bajo en aquellas mujeres jóvenes (19 por 100.000/año, vs. 6 por 100.000/año en no migrañosas).

Adicionalmente el uso de AHC con bajas dosis de EE en mujeres migrañosas tendría un riesgo mínimo de accidente vascular cerebral isquémico. Por otro lado, cuando existen factores de riesgo que incrementan el riesgo de un accidente vascular cerebral isquémico se debe decidir no prescribir AHC.

Estos factores son la migraña con aura (que aumenta al doble el riesgo relativo de un accidente vascular cerebral isquémico en comparación a la sin aura), el antecedente de accidente isquémico transitorio, la edad de la paciente (el riesgo absoluto es 10 veces mayor a los 40 años comparado con mujeres de 20 años), tabaquismo crónico (>20 cigarrillos al día) y/o factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y obesidad).

4. Anticonceptivos Hormonales Combinados y alteraciones del patrón de sangrado

Es evidente que el uso de AHC está asociada a cambios en la fisiología ovárica y sus efectos adversos juegan un rol fundamental en la aceptabilidad de ellos. Los AHC más nuevos han reducido la dosis de estrógenos y usan progestinas más selectivas buscando disminuir los efectos adversos asociados a este tipo de esteroides (9, 17). Sin embargo, la reducción de EE bajo 20 mcg/día afecta el control de sangrado en forma adversa. En efecto, durante el primer

ciclo, una dosis de 20 mcg/día está asociada a un sangrado inesperado en casi un 20% de las usuarias, mientras que cuando se baja la dosis de EE a 15 mcg/día este sangrado irregular es aún mayor (casi un 30%) (18).

Esta falta de control del patrón de sangrado (metrorragias, pérdidas o amenorrea) provocan una pérdida de confianza en el método anticonceptivo y una sensación de inseguridad respecto al producto. En cierta manera, el sangrado inesperado con aquellos AHC con dosis bajas de EE parece estar relacionado a la fluctuación de los niveles de estradiol administrados en comprimidos ingeridos cada 24 horas, lo que se observa con menor frecuencia cuando la liberación es sostenida como ocurre en los AHC presente en el anillo vaginal (19).

El cumplimiento en la toma diaria y ordenada de los AHC debe evaluarse cuando existe un sangrado inesperado, más aún en las usuarias de AHC de bajas dosis. Con frecuencia las usuarias de AHC desconocen el impacto que el olvido de píldoras tiene sobre la regularidad de su ciclo. Se debe enseñar que incluso el olvido de una píldora puede causar sangrado por privación. El uso irregular de los AHC se asocia con un aumento del 60-70% en el riesgo relativo de sangrado no esperado.

Es evidente que ante la presencia de cualquier sangrado anormal durante el uso de AHC, se debe primero descartar si existe una patología orgánica que la explique (Tabla 2).

Tabla 2. Patologías orgánicas que se deben buscar ante un sangrado uterino anormal en una mujer usuaria de AHC.

- Anormalidades endocrinas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia).
- Patología endometrial benigna o pólipo cervical.
- Hiperplasia endometrial o carcinoma.
- Leiomiomas uterinos.
- Embarazo intrauterino o ectópico.
- Cervicitis.
- Displasia cervical o carcinoma.
- Trastornos de coagulación.
- Daño hepático.
- Insuficiencia renal.

Adicionalmente existen factores externos como el tabaquismo que podrían estar relacionados con una alteración del patrón de sangrado en usuarias de AHC. Rosenberg en su trabajo de 1996 publica que las fumadoras tienen un 47% más probabilidad de presentar un sangrado uterino anormal que las no fumadoras. Describe que el tabaquismo está asociado con efectos antiestrogénicos y puede disminuir los niveles de estrógenos circulantes (20). De la misma manera, al parecer también una baja de peso importante, al disminuir el tejido adiposo (el cual también es productor de estrógenos), influye en la mayor frecuencia de sangrado inesperado en las usuarias de AHC, sobre todo aquellos con bajas dosis de EE.

Se debe comprender que, si bien el EE es cerca de 100 veces más potente que el estrógeno naturalmente producido por los ovarios sobre el crecimiento endometrial, los AHC tienen también progestinas las cuales inducen una atrofia endometrial, la cual es más potente que la que ejerce el EE sobre este endometrio. Esta decidualización y atrofia endometrial inducida

por las progestinas explica el sangrado intermenstrual, el cual sería mayor a menor dosis de EE o estrógeno asociado.

Al respecto salta la pregunta si AHC con presentación monofásica (la misma dosis de EE y progestinas en todos sus comprimidos) comparados con los de presentación trifásica muestran diferencias en el patrón de sangrado inesperado o intermenstrual. Los estudios de Rosenberg del año 2000 (21), de Chávez y Del Conte (22) y de Reisman (23) han mostrado incidencias similares de sangrado no esperado o intermenstrual con píldoras monofásicas y trifásicas de baja dosis.

Mención especial merecen los anticonceptivos que contienen sólo progestinas y son de uso continuo, sin período de descanso. Estos en comparación con los AHC se asocian a una incidencia mayor de sangrado inesperado. Se describe que un 33% de las mujeres que inician anticonceptivos solo con progestinas tienen algún trastorno del sangrado; un 10% de ellas presenta un sangrado frecuente durante los primeros 90 días; un 25% de las usuarias interrumpen su uso debido al sangrado inesperado; el sangrado intermenstrual y manchado tiende a aumentar en frecuencia en los primeros 3 meses de uso en el 30% de mujeres (24).

5. Anticonceptivos Hormonales Combinados y alteraciones de la libido

La acción más importante de los AHC es la frenar el eje hipotálamo – hipófisis – ovario y con ello la ovulación. Simultáneamente se logra un bloqueo de la síntesis de hormonas ováricas progesterona, testosterona y estradiol. Adicionalmente el paso hepático de los AHC induce un aumento en la síntesis de la proteína transportadora de esteroides sexuales SHBG la cual tiene un efecto de unión importante con la testosterona circulante.

Ambos mecanismos producen una disminución de los niveles de testosterona plasmática libre. Esta reducción de andrógenos circulantes producida por los AHC podría estar involucrada en una disminución de la libido. En la práctica clínica las usuarias de AHC se quejan de una disminución de la libido, aunque este síntoma no las afecta a todas. En comparación a las no usuarias, las que usan AHC refieren cuatro veces más quejas de dificultades sexuales que las usuarias de otros métodos anticonceptivos (24).

Según Sabatini y colaboradores, los cambios en el deseo y satisfacción sexual durante el uso de AHC es un elemento que está relacionado a la aceptabilidad, cumplimiento y continuación de su uso. El control de ciclo y la satisfacción sexual son buenos indicadores de continuación del uso de AHC. Paradójicamente, en mujeres usuarias de AHC con 20 mcg de EE, al final de la evaluación del trabajo realizado por Sabatini el pequeño aumento del deseo sexual se asoció con un aumento de la satisfacción sexual en casi el 47% de los casos. Sin duda, la incidencia aceptable de efectos secundarios puede fomentar una vida sexual normal. Sin embargo, fue sorprendente observar que los usuarios de AHC con 15 de EE informaron las tasas más altas de impacto negativo en el bienestar sexual. Adicionalmente Sabatini en su comparación del anillo vaginal en comparación con AHC con 20 mcg de EE y 100 mcg de levonorgestrel concluye que son anticonceptivos aceptables.

No obstante, las usuarias de anillos vaginales obtienen mejores resultados relacionados con el deseo y la satisfacción sexual. Sin embargo, se requieren más investigaciones para aclarar si estos resultados pudieran deberse a niveles hormonales constantes, lubricación vaginal y estímulo local o a la vía alternativa de administración y las diferentes farmacocinéticas del etonogestrel (19).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrie TA Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011; Issue 5: Art. No.: CD004861.
2. Amanda López-Picado Oihane Lapuente & Iñaki Lete. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring: a systematic review and metaanalysis. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2017; NO. 2, (22): 131-146.
3. Espinós JJ, Balasch J, Barranco E, Letxundi R, Parrilla JJ. Efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales orales. En: Buil Rada C. (ed). Manual de Anticoncepción Hormonal Oral. Grupo de Trabajo sobre Anticoncepción Oral de la Sociedad Española de Contracepción. INO Reproducciones SA, Zaragoza 1997. Cap. 6, pp:127-157.
5. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. J Psychosom Res 1992; 36:257.
6. Sulack PJ, Cressman BE, Waldrop E, Hollerman S, Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. Obstet Gynecol 1997; 89:179-183.
7. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, Sullivan H, Lüdicke F, Müller U, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. Contraception 1996; 54:71-77.
8. Ann E. Caldwell, Adnin Zaman, Danielle M. Ostendorf, Zhaoxing Pan, Bryan B. Swanson, Suzanne Phelan, Holly R. Wyatt, Daniel H. Bessesen, Edward L. Melanson, and Victoria A. Catenacci. Impact of Combined Hormonal Contraceptive Use on Weight Loss: A Secondary Analysis of a Behavioral Weight-Loss Trial. Obesity 2020; 28, 1040-1049.
9. P Coney, K Washenik, R G Langley, J J DiGiovanna, D D Harrison. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. Contraception 2001 Jun;63(6):297-302.
10. M J Rosenberg, A Meyers, V Roy. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. Contraception. 1999; Dec;60(6):321-9.
11. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD003987.
12. Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure. Evol Med Public Health 2017; 2017:97-108.
13. Karlsson R, Linden A, Von Schultz B. Suppression of 24 hours Cholecystokinin secretion by oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:58-59.
14. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD008815.
15. MacGregor EA. Contraception and headache. Headache. 2013 Feb;53(2):247-76.
16. Calhoun AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura-Is There Still a Risk? Headache. 2017 Feb;57(2):184-193.
17. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). J Headache Pain. 2018 Amcg 31;19(1):76.
18. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995. Fam Plann Perspect 1998;30:4-10.

19. Archer DF, Maheux R, Del Conte R, O'Brien FB, and North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 mcg levonorgestrel and 20 mcg ethinylestradiol (Alesse). *Am J Obstet Gynecol* 1999; Nov.181, (5 Pt 2):39–S44.
20. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006 Sep;74(3):220-3.
21. Rosenberg MJ, Wamcgh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:628-32.
22. Rosenberg MJ, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 µg and 35 µg estrogen preparations. *Contraception* 2000; 60:321-329.
23. DelConte A, Loffer F, Grubb GS. Cycle control with oral contraceptives containing 20 micrograms of ethinyl estradiol. A multicenter, randomized comparison of levonorgestrel/ethinyl estradiol (100 micrograms/20 micrograms) and norethindrone/ethinyl estradiol (1000 micrograms/20 micrograms). *Contraception* 1999; 59:187-93.
24. Reisman H, Martin D, Gast MJ. A multicenter randomized comparison of cycle control and laboratory findings with oral contraceptive agents containing 100 microg levonorgestrel with 20 microg ethinyl estradiol or triphasic norethindrone with ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 pt 2):45-52.
25. Sánchez R, Martínez O. Guía práctica en anticoncepción oral. Basada en la evidencia. 2003. ISBN: 84-86917-66-2 Edita: Emisa.

CAPÍTULO 11

INTERFERENCIAS FARMACOLOGICAS Y ANTICONCEPCION HORMONAL

Dra. Carolina Schulin-Zeuthen P., Dra. Carolina Pastene S.

Es frecuente que las usuarias de anticonceptivos hormonales (AH) consuman otros fármacos, ya sea por presentar una patología o de modo auto administrado, sin considerar la interacción potencial entre el fármaco y el método anticonceptivo que están utilizando, lo que las expone al riesgo de falla de la anticoncepción o a desencadenar posibles eventos adversos.

Por este motivo, es de vital importancia considerar estas interacciones en mujeres consumidoras de fármacos por ser portadoras de patologías crónicas, en quienes un embarazo puede ser de alto riesgo para su salud, así como también exponer al feto a un riesgo teratogénico, si el fármaco utilizado tiene esta característica. Se ha visto que solo un 20% de las usuarias en edad fértil de fármacos potencialmente teratogénicos, recibe una consejería en anticoncepción (1).

Por otra parte, el anticonceptivo hormonal afecta la farmacodinamia y farmacocinética de otras drogas utilizadas para el manejo de diversas patologías, como veremos durante este capítulo, ya sea disminuyendo su efecto con la consecuente descompensación de la enfermedad de base, como también al disminuir la excreción del fármaco potenciando el efecto o alcanzando dosis tóxicas.

Para poder entender mejor estas interacciones primero describiremos brevemente el mecanismo de acción y farmacocinética de los anticonceptivos hormonales en sus distintas presentaciones. Posteriormente nos referiremos a las interacciones de los AH con aquellos fármacos que cuentan con más evidencia en la literatura.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los AH combinados, están compuesto por un estrógeno: etinilestradiol (EE), valerato de estradiol o estradiol hemidrato y un progestágeno como levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, dienogest, drospirenona, clormadinona o nomegestrol.

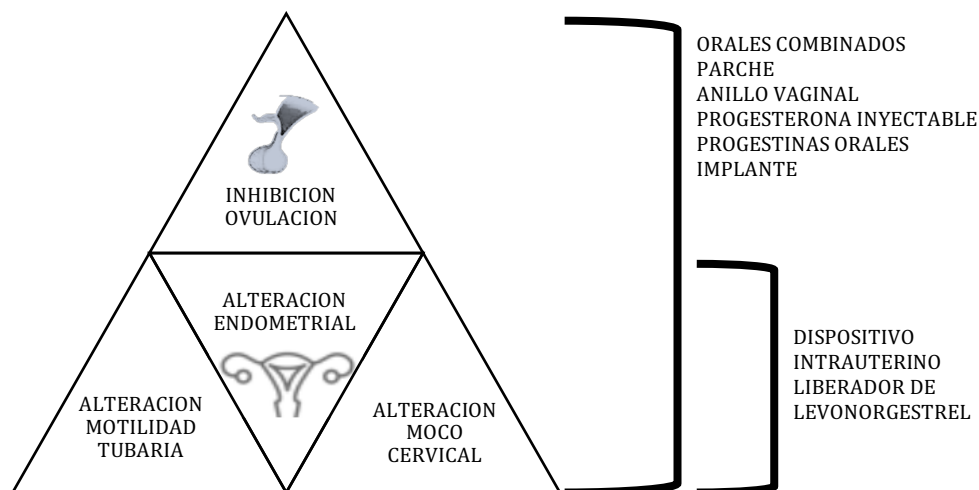
Según su vía de administración, los encontramos en píldoras, parche, anillo vaginal o inyectable. Los AH de progestágenos solo disponibles en el mercado nacional son: acetato de medroxiprogesterona, desogestrel, drospirenona, levonorgestrel, etonorgestrel. Los que se encuentran en distintas presentaciones; pastillas orales, implante subdérmico, inyectable trimestral y dispositivo intrauterino (DIU) medicado.

El efecto anticonceptivo de los AH, está determinado principalmente por el progestágeno (figura 1). Esto genera un cambio en el moco cervical inhibiendo el paso de los espermatozoides, atrofia endometrial y alteraciones de la velocidad de motilidad tubaria. Cuando el progestágeno se administra en dosis altas también inhibe la ovulación, al inhibir la elevación del pico de LH en la mitad del ciclo menstrual (2,3).

El estrógeno contenido en AH contribuye al efecto anticonceptivo suprimiendo el crecimiento folicular al inhibir la secreción de FSH hipofisiaria.

En cuanto al mecanismo de acción de los AH de larga duración, es importante considerar que los implantes de etonorgestrel como de levonorgestrel actúan principalmente inhibiendo la ovulación y modificando el moco cervical (4,5). Los DIU medicados que contienen levonorgestrel actúan engrosando el moco cervical, alterando el fluido útero tubario y la migración espermática. Secundariamente altera el endometrio y evita la implantación (6,7).

Figura 1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES



METABOLISMO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

El estrógeno administrado por vía oral se absorbe en la mucosa del intestino delgado, es hidroxilado en un primer paso por el hígado. El citocromo p 450 (CYP) es el responsable de esta oxidación, principalmente CYP3A4 en un 66% y el CYP 2C9 en un 25% (8). Además, en el intestino e hígado el EE tiene otras dos vías de metabolización una que consiste en conjugación y sulfatación por la sulfoniltransferasas (SULT1) y la otra vía es la glucoronización por acción de la uridin difosfato glucoroniltransferasa (UGT1A1).

Las formas conjugadas de EE son excretadas por la bilis al intestino delgado pasan al intestino grueso donde se produce una hidrolización de éstas obteniendo nuevamente metabolitos activos los que son reabsorbidos por el sistema digestivo a través de la circulación enterohepática. El EE se excreta por la orina y los metabolitos conjugados se excretan por las heces.

En sangre, sobre el 90% del EE circula unido a proteínas, principalmente albúmina y no tiene unión con la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) (8). La biodisponibilidad del EE oscila entre un 20 a 65% (9) Esta variación se explica por las diversas vías de metabolización involucradas y el efecto de la circulación enterohepática, él que es variable en los distintos individuos y etnias (10,11).

El EE promueve la producción de SHBG, transportador de las progestinas y andrógenos circulantes; este se eleva en menor medida con la administración de valerato de estradiol, el que se metaboliza en el intestino e hígado a estradiol. Cuando la administración del estrógeno

es por una vía distinta a la oral, también se metaboliza en hígado y provoca efectos sobre la producción de SHBG.

Las progestinas orales también se absorben en el intestino delgado y se metabolizan en el hígado a través de CYP, también son conjugados, pero es variable la relevancia del primer paso hepático, siendo importante para norgestimato y desogestrel, siendo mínimo para levonorgestrel o noretisterona. Levonorgestrel tampoco va a recirculación enterohepática (9,12).

En relación con la biodisponibilidad de las progestinas administradas por vía oral, es menos variable que la de los estrógenos, siendo de un 100% para levonorgestrel y gestodeno, 95% para dienogest y de 70-80% para drospirona. Desogestrel se transforma en 3 ketodesogestrel, hormona activa a nivel intestinal y hepático, mediado por CYP, es glucoronizada y sulfatada en el intestino siendo su biodisponibilidad de un 76%.

Las progestinas circulan unidas a SHBG modificando sus niveles plasmáticos, aquellas con mayor afinidad son levonorgestrel y gestodeno, disminuyendo los niveles circulantes y 17 ketodesogestrel, nomegestrol en menor medida sin modificar los valores de SHBG al igual que dienogest, que no se une al transportador (13,14,15).

Las interacciones farmacológicas de los AH, pueden ser de tipo farmacocinéticas modificando las concentraciones en sangre y biodisponibilidad de los fármacos por alteración en la absorción, distribución y unión a proteínas, metabolismo o excreción. O interacciones de tipo farmacodinámicas, alterando la acción clínica (16).

La absorción del AH puede ser alterada de dos maneras por interferencia directa de un fármaco en la absorción o al afectar la flora intestinal y secundario a estos cambios modificar la absorción. A nivel del metabolismo hepático, la interacción está dada particularmente por aquellos fármacos que inducen la actividad de CYP en particular 3A4 aumentando su metabolismo y así reduciendo la concentración del estrógeno y progestinas biodisponibles.

Por otra parte, el anticonceptivo puede generar una disminución o aumento de actividad de otros fármacos por causar cambios en las vías metabólicas de estos medicamentos (17). Estudios in vitro han mostrado que el EE puede inhibir en forma leve el CYP2C19, CYP2A4 Y CYP2B6. Reportes aislados muestran que EE inhibe la sulfatación y glucuronidación intestinal. El efecto del Estradiol sobre CYP 3A4 es menor.

Los progestágenos etinilados, en particular gestodeno han demostrado inhibir el CYP. Siendo este efecto más débil para 17 keto desogestrel como levonorgestrel y nulo para dienogest (8).

Es importante destacar, como mencionamos previamente, que la variabilidad en la magnitud de la metabolización de las hormonas a través de las distintas vías es diferente en las distintas mujeres, es así como una misma dosis de estrógeno presentará una biodisponibilidad diferente y por lo tanto la interacción potencial de fármacos que aumentan la actividad de CYP será distinta para cada usuaria.

Muchas de las interacciones entre fármacos, están descritas retrospectivamente, siendo esto también una realidad para la AH, la que se presenta como una falla de la eficacia anticonceptiva. Sin embargo, en la medida que se han estudiado mejor las vías metabólicas, las investigaciones in vitro permiten predecir algunas interacciones, las que no siempre se replican en las pacientes, ni necesariamente predicen el efecto clínico.

En AH, la mayoría de los estudios trata sobre los efectos en la inducción de CYP por anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona, cabe destacar que otras vías metabólicas no están del todo estudiadas y pueden ser importantes determinantes de una interacción farmacológica con implicancias clínicas (9).

En cuanto a los desafíos pendientes del estudio de interacciones de fármacos con AH, destacan los siguientes: los estudios al utilizar como marcador la ovulación, deben considerar el tiempo de exposición al fármaco ya que ciclos cortos de uso de inductores de las enzimas del citocromo, podría no afectar la anticoncepción, pero sí se podría afectar con un uso en el largo plazo.

La ciclicidad con que se usa la AH también dificulta el estudio de las interacciones, ya que durante el uso de placebos cambia significativamente los valores circulantes de los esteroides sexuales y su efecto sobre los órganos diana.

Se cuenta con poca información respecto a la interacción de fármacos de progestinas puras, principal componente en el efecto anticonceptivo de los métodos contraceptivos hormonales.

FÁRMACOS

1. Anticonvulsivantes

Probablemente los anticonvulsivantes corresponden al grupo de fármacos con más estudios de interacción con AH. Sin embargo, esta información no siempre es entregada a la paciente. Un estudio norteamericano muestra que el 65% de las mujeres en tratamiento por epilepsia no han sido notificadas de la interacción potencial de los fármacos anticonvulsivantes utilizados y su AH (18).

En la actualidad, es importante considerar que se están usando medicamentos anticonvulsivantes para patologías psiquiátricas, dolor crónico, trastornos del sueño, por lo cual su indicación es más frecuente en la población general y se deben conocer sus interacciones.

Los primeros embarazos asociados al uso de anticonvulsivantes en conjunto con AH orales combinados, fueron descritos en el año 1972 asociado a uso de fenitoína (19). Sin embargo, no solo fenitoína interactúa disminuyendo potencialmente el efecto anticonceptivo, sino todos aquellos cuyo principal mecanismo de metabolización es por inducción de CYP, en particular CYP3A4, acelerando el metabolismo de los anticonceptivos. (Tabla 1).

En este grupo de inductores del CYP está: Fenitoína, Carbamazepina y Fenobarbital los que reducen los niveles de EE y de varias progestinas en sangre hasta en un 60% (20).

Por otra parte, algunos anticonvulsivantes también aumentan SHBG, y como describimos previamente las progestinas se unen a SHBG en la sangre y al aumentar SHBG queda menos progestina libre para actuar, y por este mecanismo también disminuyen la eficacia anticonceptiva.

Topiramato, es un anticonvulsivante que disminuye los niveles de EE en una asociación dosis dependiente (21). Dosis mayores de 200 mg/ día de topiramato disminuyen los niveles de EE y noretindrona (22).

Tabla 1. INTERACCIÓN DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES INDUCTORES DEL CYP-450 CON ANTICONCEPCION HORMONAL

FÁRMACO	ACO	ANILLO	PARCHE	IMPLANTE	AMP D	DIU-LNG	PAE
CARBAMAZEPINA FELBAMATO OXCARBAZEPINA FOSFENITOÍNA FENOBARBITAL PRIMIDONA TOPIRAMATO (DOSIS>200MG)	POTENCIAL DISMINUCIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO	POTENCIAL DISMINUCIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO	POTENCIAL DISMINUCIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO	POTENCIAL DISMINUCIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO	NO SE HA VISTO AUMENTO DE FALLA ANTICONCEPTIVA	TEORICAMENTE NO INTERACTUA	POTENCIAL DISMINUCIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO
RECOMENDACION	USAR OTRO MÉTODO USO ADICIONAL DE MÉTODO DE BARRERA				USAR		DUPLICAR DOSIS

ACO: Anticonceptivo combinado oral.

AMP D: Acetato de medroxiprogesterona de depósito.

DIU-LNG: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

PAE: Píldora levonorgestrel anticoncepción de emergencia.

No hay estudios que evalúen la interacción de los fármacos anticonvulsivantes con los parches anticonceptivos combinados, que liberan 20 mcg de EE y 150 mcg de norelgestromin, ni los anillos vaginales que liberan EE y etonorgestrel, tanto OMS como CDC los clasifican homologándolos a los anticonceptivos combinados orales, ya que no hay información al respecto y de este modo prevenir la potencial interacción y disminución del efecto anticonceptivo.

Los AH de progestágenos solos e interacción con este grupo de fármacos que inducen CYP y modifican los niveles de SHBG no hay muchos estudios, pero teóricamente deberían verse afectados porque como mencionamos previamente circulan unidos a SHBG y son metabolizados por CYP.

En relación con medroxiprogesterona inyectable intramuscular de 150 mg trimestral, no se ha documentado disminución del efecto anticonceptivo, con la mayoría de los fármacos inductores de CYP, solo se ha demostrado que la aminoglutetimida, administrada en conjunto con dosis altas de MPA oral, puede deprimir significativamente las concentraciones séricas de acetato de Medroxiprogesterona.

En los criterios de elegibilidad de OMS 2015 se clasifica como clase 2, es decir, las ventajas de uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probado su uso en conjunto con fármacos que inducen CYP, sin embargo al revisar la literatura no se encuentran estudios específicos de interacción fármaco evaluando los efectos clínicos de inductores e inhibidores de CYP3A4 con MPA; no se han llevado a cabo y por lo tanto los efectos clínicos de inductores e inhibidores de CYP3A4 son desconocidos. Es probable que esta diferencia con las otras vías de administración de progestinas se deba a que la dosis es más alta.

En la búsqueda dirigida de interacciones entre anticonvulsivantes y métodos AH de larga duración, se encuentra un reporte de falla del implante de etonogestrel asociado al uso de Carbamazepina (23).

Y no hay estudios dirigidos de interacciones con el DIU de levonorgestrel, solo un estudio observacional, que no muestran un aumento significativo de falla de método anticonceptivo,

lo que tiene sentido teórico al comprender que principal mecanismo anticonceptivo del DIU medicado, es local al modificar las características del moco cervical (24).

Otros anticonvulsivantes como etosuximida, ácido valproico, gabapentina, Lamotrigina, levotiracetam, pregabalina no inducen el CYP3A4 por lo que no disminuirían el efecto de los AH.

Los AH pueden interactuar modificando el metabolismo de algunos anticonvulsivantes, dentro de los afectados está lamotrigina, cuando se usa asociado a anticonceptivos orales que contienen EE, se ha reportado una disminución hasta de un 50% de los niveles plasmáticos de lamotrigina, los que se elevan durante el uso de las píldoras de placebo.

Se plantea que EE induce a la enzima uridín difosfato glucuroniltransferasa, por lo cual aumentaría glucuronidación y excreción de lamotrigina (25,26,27).

Se podría pensar que los anillos vaginales que contienen EE y etonogestrel podrían alterar menos los niveles de lamotrigina al alcanzar niveles plasmáticos menores que las presentaciones orales de anticonceptivos combinados, sin embargo un estudio con un tamaño muestral pequeño confirma que esta vía de administración también disminuye la concentración de lamotrigina en plasma, al igual que lo observado en usuarias de parche en quien también se vio una disminución de los niveles de lamotrigina circulante (28).

Los métodos anticonceptivos de progestina pura ya sea oral, inyectable, implante o DIU liberador de levonorgestrel no alterarían la uridín 5 difosfato glucuroniltransferasa, por lo que no alteran los niveles séricos de lamotrigina (29).

Cuando una paciente es usuaria de lamotrigina en asociación a otro fármaco inductor de la CYP, el efecto de los anticonceptivos sobre los niveles plasmáticos de lamotrigina es menor.

Por este mismo mecanismo podría verse disminuida la concentración de ácido valproico en contexto de uso de estrógenos, sin embargo, el efecto es francamente menor sin haberse demostrado un aumento de la frecuencia de convulsiones cuando es utilizado en conjunto, esto puede explicarse porque el ácido valproico se metaboliza sólo parcialmente por la vía de la uridín difosfato glucuroniltransferasa (30).

Por otra parte, hay otros fármacos que podrían ver aumentada su concentración cuando se usan asociados a anticonceptivos con estrógeno y progesterona por una inhibición de CYP 1A2 por parte del estrógeno que es la encargada de su metabolismo, como son clorpromazina, clozapina, onlanzapina y tioridazina (31).

2. Otros fármacos en neurología

El modafinilo, que es un fármaco neuro estimulante y que mejora el estado de vigilia y niveles de concentración, el que es utilizado por un porcentaje de estudiantes de la población con o sin indicación médica, motivo por el que pueden estar desinformados de la interacción demostrada con los AH, de disminución de su eficacia anticonceptiva. Davies et al., reportó 3 embarazos en 599 mujeres usuarias de modafinilo en concomitancia con anticonceptivos hormonales (32). Modafinilo, disminuye los niveles plasmáticos de EE, por inducción de CYP3A4 (33). Armodafinilo potencialmente también podría inducir CYP3A4 y disminuir el efecto de los anticonceptivos (34).

Sugammadex, es un medicamento utilizado para revertir el bloqueo neuromuscular en anestesia, éste se une potencialmente a EE y progestinas, disminuyendo sus niveles

plasmáticos; por lo cual se debiera aconsejar a las usuarias de AH, una semana después de su uso, abstinencia sexual o el uso de métodos de barrera. No hay aún evidencia publicada en relación con su interacción con el implante, ni el DIU liberador de levonorgestrel (35).

3. Antibióticos

En relación con el uso de antibióticos, rifampicina y la rifabutina (utilizados en el tratamiento y quimioprofilaxis de tuberculosis y micobacterias) son potentes inductores de CYP y además pueden aumentar SHBG por lo cual puede interactuar con los anticonceptivos hormonales, disminuyendo su eficacia anticonceptiva (36).

Estudios demuestran que cuando se usa rifampicina en concomitancia con AH combinados disminuye la exposición a estrógenos y progestágenos y aumenta la tasa de ovulación. Sin embargo, no hay buenos estudios de su interacción con otros métodos AH (37). Pero, considerando el comportamiento de otros inductores potentes de CYP podemos extrapolar que la eficacia anticonceptiva de progestina orales e Implantes podría verse afectada.

Respecto a otros antibióticos no se ha demostrado interacciones clínicamente significativas, algunos estudios con ampicilina, tetraciclinas, macrólidos y metronidazol demuestran que no afectan los patrones indirectos como ovulación medida por progesterona plasmática o ecografía. Los estudios farmacocinéticos tampoco han demostrado disminución de niveles plasmáticos de EE ni progestinas (38).

Un estudio sobre la interacción entre eritromicina y AH, demostró una disminución de los niveles de EE, pero no un aumento de la ovulación. Dapsona o eritromicina han mostrado aumentar los niveles plasmáticos de EE y valerato de estradiol, sin embargo, no está claro la implicancia clínica de esto (39,40).

Teóricamente el uso de antibiótico podría afectar la flora intestinal y así cambiar la absorción en intestino delgado de los AH, sin embargo, esto no está bien estudiado.

En el sentido inverso también se ha buscado como los anticonceptivos hormonales podrían afectar a los antibióticos, hay estudios aislados que muestra que el uso de EE disminuye la concentración de moxifloxacino, y aumentaría la concentración de azitromicina sin embargo, estos cambios farmacocinéticos no reflejan una menor eficacia del tratamiento antibiótico o mayor toxicidad en el caso de azitromicina (41).

4. Antivirales

Se estima que un 78% de los embarazos en mujeres con VIH no son planificados (42). En este contexto es relevante poder ofrecer anticoncepción efectiva. La terapia antiviral en VIH ha logrado disminuir la morbilidad asociada a VIH, las tasas de mortalidad y la transmisión a parejas sexuales. Sin embargo, la interacción entre los antivirales y los anticonceptivos hormonales es compleja y la mayoría de los estudios disponibles son pequeños.

Se comenzaron a describir fallas anticonceptivas de los implantes con etonogestrel y de levonorgestrel en mujeres con VIH en terapia con efavirenz (43,44).

Posterior a esto se ha visto que efavirenz baja las concentraciones de progestágenos tanto orales como de implantes (45,46,47).

Estudio en usuarias de anillo vaginal asociado a efavirenz muestra disminución de etonogestrel y EE en cantidad variable según genotipo de CYP2B6 (48).

Algunos antivirales podrían afectar el metabolismo intestinal, metabolismo hepático por CYP y alterando glucuronidación (49). Dentro de los que se han considerado que pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales son nevirapina, efavirenz, ritonavir y nelfinavir (50).

Los inhibidores de la proteasa combinado con ritonavir han demostrado aumentar la exposición a progestina. Se piensa que esto estaría dado por la inhibición de CYP mediada por ritonavir (49,51).

Los parches se comportan de un modo similar a los anticonceptivos orales combinados, según algunos estudios (52).

En usuarias de medroxiprogesterona se ha visto una disminución de sus niveles cuando utilizan antivirales tipo inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos en comparación al placebo, sin embargo, son casuísticas pequeñas y no se ha evidenciado un aumento significativo del número de embarazos (52,53).

Pacientes con VIH en terapia antivirales, no han demostrado disminución de la eficacia del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (54).

5. Inmunosupresores

Micofenolato es uno de los inmunosupresores usados post trasplantes que ha demostrado disminuir hasta en un 15% los niveles de las progestinas, sin encontrar variaciones en los niveles de LH y FSH, no se sabe la implicancia clínica de este efecto (55).

En usuarias de ciclosporina y tacrolimus, se sugiere ser cuidadosos en administrar drospirenona por el riesgo a desarrollar una hiperkalemia. Si bien por sí sola no afecta los niveles de potasio (56).

6. Otros

Hipericum perforatum, más conocida como Hierba de San Juan es frecuentemente utilizada en medicina complementaria para manejar trastornos del ánimo, reconocido como un potente inductor del CYP3A4 (57).

Hay descrito embarazo en relación con su uso en concomitancia con AH (58).

Los pocos estudios que hay respecto a la interacción con AH muestran disminución de la concentración del AH, un aumento del sangrado irregular, crecimiento folicular y ovulación (57).

Solo un estudio concluye que no hay cambios significativos en la farmacocinética de un anticonceptivo combinado de 20 mcg de EE y 150 mg de desogestrel, sin embargo, la dosis de *Hipericum perforatum* utilizada fue baja (59).

POTENCIALES INTERACCIONES DE LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL ORAL

Las píldoras anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel tienen metabolismo en el cual está involucrado CYP3A4, potencialmente sus niveles pueden verse afectados por fármacos que induzcan CYP 3A4.

Se demostró que la administración de efavirenz un potente inductor de CYP3A4 disminuye en un 56 % de la concentración de la píldora de levonorgestrel (60,61).

Esto ha llevado a sugerir duplicar la dosis de levonorgestrel de 1.5mg a 3mg en quienes reciben fármacos inductores de CYP. En particular la EMA (European Medicines Agency) el año 2016 recomienda duplicar la dosis en quienes han recibido fármacos que son potentes inductores de CYP en las últimas 4 semanas sin embargo no hay estudios de evidencia al respecto.

CONCLUSIONES

Es de vital importancia que la comunidad médica esté informada sobre las posibles interacciones de la AH y otros fármacos para realizar una consejería de calidad a las futuras usuarias de AH y así evitar embarazos no planificados en especial en contexto patología crónica o cuando se utilizan fármacos con riesgo teratogénico.

Así mismo la usuaria de AH deben reportar este antecedente como un fármaco más a otros médicos y que su AH puede fallar si se combina con otros fármacos, para evitar una falsa seguridad, creyendo que su método anticonceptivo funcionará a todo evento.

Siempre se debe revisar la posible interacción de los fármacos que se prescriben a una usuaria de un método anticonceptivo y viceversa. Hoy están disponibles los criterios de elegibilidad de la OMS 2015 en la web y la app Contraception 2016 del CDC, que permiten revisar las características o fármacos que utilizan las pacientes y su relación con el anticonceptivo que queremos indicar o que ya utiliza; será clave una buena anamnesis sobre consumo de fármacos y patología previa, el objetivo es recomendar un AH considerando la seguridad de la futura usuaria, sin arriesgarla a un embarazo no planificado.

La consejería en AH debe advertir sobre la interacción con sustancias de uso sin indicación médica como Hierba de San Juan u otras que pueden ser auto medicadas ej.: modafinilo.

En pacientes con VIH recomendamos revisar cada caso puntualmente, ya que los antivirales y su potencial interacción con AH es compleja y los estudios son recientes por lo cual las recomendaciones variarán según la evidencia disponible.

Las usuarias de fármacos inductores de CYP recomendamos indicar el uso de dispositivos intrauterinos de cobre o medicados con levonorgestrel, así como de inyectable anticonceptivo de acetato de Medroxiprogesterona de depósito cuya eficacia no se ve afectada por uso de estos medicamentos. El uso de protección anticonceptiva adicional con algún método de barrera como uso de condón masculino o femenino durante y hasta por 4 semanas después de utilizar un fármaco inductor del CYP (ej.: rifampicina); si el uso se extenderá por un período prolongado se sugiere evaluar caso a caso por el método anticonceptivo más seguro para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwarz EB, Maselli J, Norton M, Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1240-9.
2. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. N Engl J Med. 1993 May 27;328(21):1543-9.

3. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994 Dec;50(6 Suppl 1):S1-195.
4. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993; 47:251-61.
5. Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002;65:21-7.
6. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007;75:S16-30.
7. Natavio MF, Taylor D, Lewis RA, Blumenthal P, Felix JC, Melamed A, et al. Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2013;87:426-31.
8. Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alphaethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 133-57.
9. Rhoda Lee, C. Drug interactions and hormonal contraception *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health* 2009;14:23-26.
10. Fotherby K. Intrasubject variability in the pharmacokinetics of ethinyloestradiol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991 Jun;38(6):733-6.
11. Wilbur K, Ensom MH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Apr;38(4):355-65.
12. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):559-79.
13. Kuhl, H. Comparative Pharmacology of Newer Progestogens. *Drugs*. 1996;51: 188-215.
14. Fotherby K. Potency and pharmacokinetics of gestagens. *Contraception*. 1990 May;41(5):533-50.
15. Kuhn W, Schutt B, Woloszczak R. Influence of changes in the concentration of sex hormone-binding globulin in human serum on the protein binding of the contraceptive steroids levonorgestrel, 3-keto-desogestrel and gestodene. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;48(5-6):573-580.
16. FSRH Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. January 2017 (last reviewed January 2019 Eglan)] www.fsrh.org
17. Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf*. 1993 Jul;9(1):21-37.
18. Pack AM, Davis AR, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy Behav*. 2009 Apr;14(4):640-4.
19. Kenyon, I. E. Unplanned pregnancy in an epileptic. *Br. Med. J*. 1972; 1:686-6
20. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:113-34.
21. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):317-23.
22. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003 Apr;44(4):540-9.
23. Schindlbeck C, Janni W, Friese K. Failure of Implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 Jan;273(4):255-6.
24. Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Apr;28(2):78-80.
25. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005;46(9):1414 -7.
26. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(2):183-92.

27. Sabers A, Öhman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine. *Neurology*. 2003;61(4):2002..
28. King A, Bachman E, Macken MP, Lee J, Gerard EE. Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct;111:107162.
29. Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
30. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, et al: Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009; 72:911- 4.
31. Talib HJ, Alderman EM. Gynecologic and reproductive health concerns of adolescents using selected psychotropic medications. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013 Feb;26(1):7-15.
32. Davies M, Wilton L, Shakir S. Safety profile of modafinil across a range of prescribing indications, including off-label use, in a primary care setting in England: results of a modified prescription-event monitoring study. *Drug Saf*. 2013 Apr;36(4):237-46.
33. Robertson P Jr, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan;71(1):46-56.
34. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Hellriegel ET. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by cytochrome P450 enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):61-74.
35. Lazorwitz A, Dindinger E, Aguirre N, Sheeder J. Pre- and post-operative counseling for women on hormonal contraceptives receiving sugammadex at an academic hospital. *J Anesth*. 2020 Apr;34(2):294-297.
36. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML; Council on Scientific Affairs AMA. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001;98: 853-60
37. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG*. 2018 Jun;125(7):804-811
38. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):88-97.
39. Blode H, Zeun S, Parke S, Zimmermann T, Rohde B, Mellinger U, Kunz M. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception*. 2012 Oct;86(4):337-44.
40. Joshi JV, Maitra A, Sankolli G, Bhatki S, Joshi UM. Norethisterone and ethinyl estradiol kinetics during dapsone therapy. *J Assoc Physicians India* 1984;32:191-3.
41. Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56: 715-24
42. Sutton MY, Zhou W, Frazier EL. Unplanned pregnancies and contraceptive use among HIV- positive women in care. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197216.
43. Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonorgestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception*. 2012;85:425-7.
44. Perry SH, Swamy P, Preidis GA, Mwanyumba A, Motsa N, Sarero HN. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. *AIDS (London, England)*. 2014;28:791-3.
45. Chappell CA, Lamorde M, Nakalema S, Chen BA, et al. Efavirenz decreases etonorgestrel exposure: a pharmacokinetic evaluation of implantable contraception with antiretroviral therapy. *AIDS* 2017; 31:1965-1972.
46. Sevinisky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther* 2011; 16:149-156.

47. Vieira CS, Bahamondes MV, de Souza RM, Brito MB, Rocha Prandini TR, Amaral E, Bahamondes L, Duarte G, et al.. Effect of antiretroviral therapy including lopinavir/ritonavir or efavirenz on etonogestrel-releasing implant pharmacokinetics in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Aug 1;66(4):378-85.
48. Scarsi KK, Cramer YS, Rosenkranz SL, Aweeka F, Berzins B, Coombs RW, et al. Antiretroviral therapy and vaginally administered contraceptive hormones: a three-arm, pharmacokinetic study. *Lancet HIV*. 2019;6(9):601–12.
49. Scarsi KK, Darin KM, Chappell CA, Nitz SM, Lamorde M. Drug- drug interactions, effectiveness, and safety of hormonal contraceptives in women living with HIV. *Drug Saf*. 2016;39(11):1053–72.
50. Mitchell HS, Stephens E. Contraception choice for HIV positive women. *Sex Transm Infect*. 2004 Jun;80(3):167-73.
51. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. *AIDS* 2017; 31:917–952.
52. Krishna, G.R., Haddad, L.B. Interactions Between Hormonal Contraception and Anti-Retroviral Therapy: an Updated Review. *Curr Obstet Gynecol Rep* 9, 98–104 (2020)
53. Zia Y, Tang JH, Chinula L, Tegha G, Stanczyk FZ, Kourtis AP. Medroxyprogesterone acetate concentrations among HIV-infected depot-medroxyprogesterone acetate users receiving antiretroviral therapy in Lilongwe, Malawi. *Contraception*. 2019 Nov;100(5):402-405.
54. Oskari Heikinheimo, Päivi Lehtovirta, Jukka Suni, Jorma Paavonen, The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women—effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Human Reproduction*. 2006 ;21: 2857–2861.
55. CellCept Prescribing Information. http://www.gene.com/download/pdf/cellcept_prescribing.pdf. (Consultado el 28 de Enero 2021)
56. Sridhar A, Cwiak CA, Kaunitz AM, Allen RH. Contraceptive Considerations for Women with Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):54-63.
57. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016 Dec;94(6):668-677.
58. Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Clin Pharmacol* 2003;55:112–3.
59. Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, Roots I, Brattstrom A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Clin Pharmacol* 2009;65:287–94.
60. Carmen ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:137192.
61. Le Corvaisier C, Capelle A, France M, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Aug 19.

CAPÍTULO 12

EXÁMENES ANALÍTICOS EN ANTICONCEPCIÓN HORMONAL, ¿CUÁLES USAR Y CUÁNDO?

Dra. Rosario Rivadeneira H.

La gran mayoría de las mujeres que consultan por un método anticonceptivo (MAC) son mujeres sanas, que buscan prevenir un embarazo. Por eso, es fundamental que la indicación de métodos anticonceptivos sea lo más fácil y expedita posible, sin descuidar la adecuada consejería que requiere cada mujer o pareja para elegir el método anticonceptivo que más se acomode a sus necesidades y estilo de vida y que no represente un riesgo para su salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una clasificación para categorizar la necesidad de distintos exámenes clínicos y de laboratorio previo al inicio de un método anticonceptivo en mujeres sanas (1, 2). Si bien algunos test no son necesarios para el uso seguro de un MAC, son apropiados como parte de un buen control de salud o para detectar patologías frecuentes en determinadas poblaciones:

- Clase A.- Exámenes clínicos y de laboratorios esenciales para el uso seguro y efectivo de un MAC.
- Clase B.- Exámenes clínicos y de laboratorio que contribuyen sustancialmente al uso seguro y efectivo de un MAC. Su implementación debiera ser considerada en los servicios de salud. El riesgo de no realizar estas mediciones debe balancearse con el beneficio de la indicación del MAC.
- Clase C.- Exámenes clínicos y de laboratorio que no contribuyen al uso seguro y efectivo de un MAC.

En la Tabla 1 se presenta un resumen realizado por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos con los elementos del examen físico y los exámenes de laboratorio necesarios para prescribir diferentes MAC en mujeres sanas (2).

El primer anticonceptivo hormonal (AH) fue aprobado para su uso en mujeres en 1959. Se utilizaba por vía oral y tenía dosis elevadas de estrógeno y de progestina. Por ésto, causaba alteraciones importantes en el proceso de coagulación y en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas. Esto determinaba un aumento importante en el riesgo de trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar y también trombosis arterial manifestada en infarto al miocardio y accidente cerebrovascular. La alteración del metabolismo glucídico contraindicaba su uso en mujeres diabéticas o con antecedentes de diabetes gestacional en embarazos previos. La alteración del perfil lipídico impedía que mujeres con dislipidemia accedieran a la píldora anticonceptiva (3).

A partir de ese primer anticonceptivo aprobado, las dosis de estrógeno y progestágeno de los métodos han ido disminuyendo hasta llegar a las minidosis actuales, sin disminuir la eficacia y sin generar grandes alteraciones en el patrón de sangrado de las pacientes. Como resultado de lo anterior, la incidencia de trombosis asociada al uso de anticonceptivos ha disminuido sustancialmente y, si bien sigue siendo más alta que en la mujer no usuaria, es casi la mitad que en la mujer embarazada. El riesgo de trombosis arterial persiste, pero solo en mujeres

fumadoras o portadoras de hipertensión arterial. De igual manera, ya prácticamente no se observa alteración del metabolismo glucídico y, a excepción del aumento en los triglicéridos, el uso de anticonceptivos orales combinados tiene un perfil beneficioso en el metabolismo de los lípidos (3).

Si bien cada vez el uso de AH es más seguro para las pacientes, una parte importante de las trombosis que se ven en mujeres jóvenes están asociadas al uso de anticonceptivos. Detectar a este grupo de pacientes de mayor riesgo es vital para lograr disminuir la incidencia de efectos adversos graves.

Todas las contraindicaciones absolutas para el uso de los anticonceptivos hormonales pueden detectarse con una buena anamnesis y un examen físico que incluya la toma de la presión arterial. La anamnesis debe incluir antecedentes personales y familiares, con énfasis en la detección de factores de riesgo cardiovascular (especialmente hipertensión arterial y tabaquismo).

Con relación al examen físico, basta con una buena toma de la presión arterial (PA). El estudio WHO de enfermedad cardiovascular y anticoncepción hormonal realizado en 12 países en 1995 mostró un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en usuarias de anticonceptivos orales en países en vías de desarrollo que en países europeos. Esta diferencia se relacionaba con el tipo de anticonceptivo usado y con la frecuencia que las usuarias reportaban de toma de presión arterial previo al inicio del método (4,5). Lo mismo se observó para el riesgo de infarto miocárdico. En contraste, dos estudios realizados en ciudades de USA, donde las mujeres reciben control previo y durante el uso de anticonceptivos mostraron que casi no hay aumento del riesgo (3).

El riesgo de mortalidad cardiovascular atribuido al uso de AH es bajo para mujeres menores de 35 años, incluso si éstas fuman (< 20 muertes /millón de usuarias/año). Es más, el exceso de mortalidad por uso de AH a cualquier edad es menor que la mortalidad atribuible al tabaquismo. Si bien la medición de la PA previo al inicio de AH reduce la mortalidad atribuida a su uso, el impacto igual es pequeño (1-5 muertes/millón usuarias /año en no fumadoras y 3-10 muertes/millón usuarias/año en fumadoras).

Solamente en mujeres mayores de 35 años la mortalidad atribuida al uso de anticonceptivos orales combinados AHCO excede las 20 muertes/millón usuarias/año y el impacto de la toma previa de la PA es más marcado, especialmente en las mujeres fumadoras (60-100 muertes/millón usuarias/año en fumadoras) (3). Aunque en las mujeres menores de 35 años no fumadoras el impacto de la toma de la PA previo al uso del AHCO es bajo, no se debe deducir que no deba realizarse. Siempre que sea posible, esta sencilla herramienta debe usarse como parte del control preventivo general. Sin embargo, en situaciones donde la toma de la PA pueda ser un obstáculo para acceder a un MAC, el riesgo cardiovascular por usar AHCO será menor que los riesgos asociados a un embarazo no deseado.

A pesar de que los anticonceptivos hormonales actuales pueden considerarse seguros, aun algunos proveedores de salud buscan realizar estudios previos a las pacientes para buscar posibles patologías “ocultas”, que pudieran determinar un mayor riesgo de efectos adversos con el uso de anticonceptivos. Esto lleva a que las mujeres sean sometidas a diversos procedimientos que pueden atrasar el inicio o dificultar el acceso a los métodos anticonceptivos. Los programas de screening de patologías tienen que cumplir una serie de requisitos para ser efectivos y éstos suelen no cumplirse en los exámenes aplicados previo o durante el uso de AH.

Tabla 1: EXÁMEN FÍSICO Y DE LABORATORIO NECESARIOS PREVIO AL INICIO DE UN MAC. (USA Center for Disease Control and Prevention, CDC).

TIPO DE TEST	MÉTODO ANTICONCEPTIVO Y CLASE							
	DIU	Implante	Injectable	AHCO	PSP	Preservativo	Diafragma o capuchón cervical	Espermicida
EXAMEN FISICO								
Presión Arterial	C	C	C	A*	C	C	C	C
IMC	†	†	†	†	†	C	C	C
Examen Mamario	C	C	C	C	C	C	C	C
Examen pélvico	A	C	C	C	C	C	A§	C
LABORATORIO								
Glicemia	C	C	C	C	C	C	C	C
Perfil Lipídico	C	C	C	C	C	C	C	C
Enzimas hepáticas	C	C	C	C	C	C	C	C
Hemoglobina	C	C	C	C	C	C	C	C
Estudio trombofilias	C	C	C	C	C	C	C	C
PAP	C	C	C	C	C	C	C	C
Perfil de ITS	¶	C	C	C	C	C	C	C
VIH	C	C	C	C	C	C	C	C

* En instancias en que la presión arterial no pueda ser medida por el proveedor de salud, los valores de presión arterial obtenidos por la paciente en otras instancias puede ser enviado al proveedor de salud.

† El IMC no es un requisito necesario para la indicación de ningún MAC (categoría 1 o 2 de elegibilidad). Sin embargo, el peso y el cálculo del IMC puede ser deseable para monitorizar posibles cambios en el peso y dar consejería a las mujeres preocupadas por posible influencia del MAC en su peso.

§ el examen bimanual es requerido. La inspección cervical no es necesaria para el uso de diafragma o capuchón cervical.

¶ La mayoría de las pacientes no requiere exámenes para ITS previo a la inserción de un DIU. Si a una mujer con factores de riesgo para ITS no se le han realizado exámenes de detección de clamidia y gonorrea, éstos pueden realizarse junto con la inserción del DIU. A pacientes con cervicitis purulenta o infección activa por Clamidia o gonococo no se les debe insertar el DIU.

EXÁMENES DE LABORATORIO PREVIO A LA INDICACIÓN DE UN AH

A continuación, se evalúan los exámenes de laboratorio más frecuentes solicitados previo a la indicación de un AH, con evaluación de la evidencia que avale dicha indicación.

1. Trombofilias.

En usuarias de AHCO el riesgo de enfermedad tromboembólica está aumentado en 3-5 veces. Sin embargo, en mujeres menores de 50 años el riesgo sigue siendo bajo, y es más frecuente en asociación a otros factores de riesgo como cirugías, inmovilización prolongada y cáncer.

Realizar un screening de trombofilias previo al inicio de un AHCO podría disminuir el número de mujeres que sufren de enfermedad tromboembólica asociada al uso de AHCO. Sin embargo, para que esto fuera efectivo, el método de screening tendría que ser capaz de identificar a las mujeres en riesgo (sensibilidad) y evitar los falsos positivos para no privar a esas mujeres de usar un AHCO (valor predictivo positivo) (6).

La incidencia de enfermedad tromboembólica es de 0.4 por 10.000. En usuarias de AHCO este riesgo es mayor durante el primer año de uso. El riesgo absoluto de trombosis en usuarias de AHCO es bajo. Esto hace que el valor predictivo positivo de los test de screening sea bajo; más del 50% de los casos de trombosis no puedan ser prevenidos (6).

Para reducir el número de falsos positivos la única manera sería realizar el screening solo a las pacientes que han pasado por un proceso de selección previo. En este caso el antecedente de historia familiar sería el método indicado, aunque la sensibilidad sigue siendo baja ya que la incidencia de trombosis en portadoras de deficiencias de factores inhibitorios de la coagulación es de un 70% y en resistencia a la proteína C activada es de un 30%. Mujeres con antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica pueden ir a screening para antitrombina II; proteína C y S y resistencia proteína C activada, pero habrá muchos falsos negativos en los resultados. De igual manera, como existen otras condiciones adquiridas que aumentan el riesgo de trombosis, también podemos tener un número considerable de falsos positivos (7).

Aunque más del 50% de las trombosis asociadas al uso de AHCO no puedan ser prevenidas, la detección de una trombofilia en una paciente con antecedentes familiares de trombosis es una contraindicación para el uso de anticoncepción hormonal.

Del análisis previo, podemos concluir que no es costo efectivo realizar un screening para trombofilias a todas las mujeres previo a la indicación de anticonceptivo. Sin embargo, siempre debe indagarse la historia personal y familiar de episodios trombóticos, especialmente miembros de la familia que han sufrido episodios trombóticos recurrentes, a edades temprana o sin factores desencadenantes. En pacientes con estos antecedentes familiares y/o que presentan enfermedad tromboembólica al iniciar un método anticonceptivo, parece criterioso solicitarles un estudio de trombofilias que puede tener incidencia en su futura salud o en la salud de familiares cercanos.

2. Dislipidemias

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte de las mujeres. Si bien su incidencia en mujeres jóvenes es baja, las altas dosis de hormonas presentes en los AH iniciales aumentaban el riesgo de padecerla, especialmente en mujeres mayores de 35 años que fumaban.

La mayoría de los AHCO actuales contienen etinilestradiol (EE) como componente estrogénico. El EE es mucho más potente que el estradiol natural y afecta el metabolismo hepático favoreciendo la síntesis de SHBG, lipoproteínas, angiotensinógeno y algunos factores de la coagulación. Para contrarrestar estos efectos, han surgido nuevos AHCO con 17 β estradiol, estradiol valerato y estetrol. Estos AHCO con estrógenos naturales inducen menos cambios metabólicos que los que contienen EE (8).

Los efectos metabólicos del estrógeno de los AHCO son modulados por el tipo de progestina que contengan (9). Las progestinas más androgénicas son capaces de contrarrestar el efecto estimulador de los estrógenos sobre la síntesis de proteínas hepáticas y factores de la coagulación (menor estrogenicidad total de anticonceptivo). Sin embargo, progestinas menos androgénicas o antiandrogénicas no logran este efecto (8). AHC con bajas dosis de noretisterona, desogestrel o gestodeno bajan los niveles de LDL y aumentan los de HDL. La mayoría de los ACO aumentan los triglicéridos porque producen un aumento de su síntesis a nivel hepático. Los ACO de sólo progestágenos tienen mínimos efectos sobre el perfil lipídico, aunque hay una tendencia al descenso del HDL (8).

No es necesario realizar screening de dislipidemias previo al inicio de un AH porque la prevalencia en mujeres en edad reproductiva es baja y el uso de AH es poco probable que lleve a cambios clínicamente significativos. No existe evidencia de cambios en la morbilidad en mujeres usuarias de AH que tuvieron screening de dislipidemia previo al inicio del método (6).

3. Glicemia

La evidencia actual muestra que, en mujeres sanas, no hay una influencia significativa de los ACO en los niveles de glicemia ni de insulina. La incidencia de diabetes tampoco está aumentada en usuarias de AH y no hay mayores diferencias entre distintos tipos de ACO en relación con su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos (10, 11).

Un estudio prospectivo de cohorte evaluó 98.590 mujeres entre 25 y 42 años y las siguió por 4 años. La incidencia de diabetes no aumentó en las usuarias de ACO, aunque el riesgo incrementó significativamente en mujeres obesas mórbidas con PCOS y severa resistencia a la insulina (12).

4. Anticoncepción en perimenopausia

Si bien ningún método anticonceptivo está contraindicado sólo por la edad de la paciente, debemos considerar que el riesgo de trombosis venosa e infarto al miocardio aumenta 20 y 100 veces respectivamente en mujeres mayores (45-49 años) versus mujeres jóvenes (15-19 años) (13). Además, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como obesidad, HTA, dislipidemia y diabetes aumenta a mayor edad. En mujeres mayores de 45 años es necesario considerar estos factores de riesgo antes de iniciar un AHCO, ya que la presencia de un factor de riesgo limita su uso y la presencia de dos o más hace necesario buscar otras opciones anticonceptivas.

EXÁMENES ANALÍTICOS EN USUARIAS DE AH

En pacientes usuarias de AH tenemos que considerar que se pueden afectar los resultados de algunos exámenes de laboratorios. Es importante tener esto en consideración a la hora de interpretar sus resultados en estas pacientes y a la hora de solicitar exámenes para diagnosticar o hacer seguimiento de algunas patologías. En esta sección se revisa la relación entre el uso de AH y los exámenes de laboratorio que se realizan en situaciones frecuentes en la práctica clínica.

1. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Los AH contienen estrógeno y progestina que inhiben la síntesis y secreción de GnRH en el hipotálamo, la selección y el desarrollo de un folículo dominante al suprimir la secreción de FSH y la ovulación, al suprimir el pico de LH; también provoca una disminución de la producción de andrógenos ováricos.

La fracción estrogénica, en su paso por el hígado, aumenta la síntesis de SHBG y así los niveles de testosterona libre también caen. El incremento de SHBG es dosis dependiente, progresivo en el tiempo y la magnitud del aumento depende de la progestina utilizada. El efecto es mayor con los AHCO que contienen progestinas de tercera o cuarta generación. Un estudio analizó estos cambios a lo largo de 6 ciclos monofásicos de 21 tabletas con diferentes combinaciones hormonales de anticonceptivos; se observó que el incremento de SHBG fue de 320% usando

30 mcg etinilestradiol (EE)+2 mg dienogest (DNG); 270% de incremento con 20 mcg EE+2mg DNG; 260% con 10 mcg EE+2 mg estradiol valerato (EV)+2 mg DNG; 80% con 20 mcg EE+100 mcg levonorgestrel (LNG) (14).

El componente estrogénico también puede competir por la 5-alfa reductasa y por el receptor de andrógeno, disminuyendo la acción de los andrógenos. Lo anterior lleva a que los niveles de testosterona total y libre disminuyan de forma significativa con el uso de AH (descenso promedio de 31% para testosterona total y de 61% para testosterona libre). La disminución de testosterona libre es el doble a la de testosterona total. Estos descensos son independientes de la dosis de estrógeno o del tipo de progestina de AH (12,15,16). Los ACO también disminuyen algo la producción adrenal de andrógenos. Esto se manifiesta en la disminución de los niveles de androstenediona, DHEA y DHEA-S (12).

En la práctica clínica, en usuarias de anticoncepción hormonal combinada, los niveles séricos de FSH y LH están bajos; lo mismo para estradiol plasmático porque su producción estaría inhibida; sin embargo, el efecto estrogénico se debería al EE, estrógeno sintético del ACO que no es medido en clínica en los exámenes de laboratorio. La SHBG se observa elevada y disminuidos los niveles de testosterona total y el índice de andrógeno libre. Por lo anterior, en pacientes usuarias de AH para el tratamiento de patologías como el SOP, se debe considerar que los valores de todas estas hormonas estarán bajo la influencia del AH.

2. Prolactina

El estrógeno estimula la síntesis de prolactina por la adenohipófisis. Sin embargo, la relación entre hiperprolactinemia y el uso de AHCO es controversial. Se ha descrito entre un 12 y un 30 % de incidencia de hiperprolactinemia leve en usuarias de AHCO con dosis elevadas de estrógeno. Usuarias de AHCO con dosis bajas de EE generalmente no presentan alteración en los niveles de prolactina. Un estudio que comparó a usuarias de distintos AHCO de bajas dosis con controles mostró que no había aumento de los valores de prolactina en usuarias de AHCO con EE, pero sí en usuarias de un anticonceptivo con EE+EV. Esto sugiere que el estradiol podría ejercer un mayor efecto estimulante de la secreción de prolactina que el EE (17). Rara vez las hiperprolactinemias asociadas al uso de AHCO requieren tratamiento y, siempre se deben descartar otras causas (18).

3. Tiroides

Los AHCO, por su efecto estimulador de la síntesis de proteínas a nivel hepático, aumentan la concentración de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Es un efecto dosis dependiente. También disminuyen su depuración. El componente estrogénico aumenta los niveles de TBG y de proteínas transportadoras de yodo. La disminución inicial de tiroxina libre (T_4 libre) que esto provoca se compensa con un aumento de la secreción de tiroxina (T_4). Los valores de triyodotironina (T_3) y T_4 pueden duplicarse, pero como también han aumentado los niveles de TBG, los valores de T_4 libre se mantienen estables y las pacientes se mantienen eutiroides. Las dosis de EE entre 20 y 35 mcg/día aumentan la concentración de TBG en el 50% de los casos y las hormonas tiroideas en el 25- 30%. El efecto total se refleja después de un mes de tratamiento. Los estrógenos transdérmicos no producen este efecto y la utilización de progestágenos solos no modifica la síntesis de TBG (19). Es importante considerar estos cambios porque si se mide T_3 y T_4 totales en una paciente usuaria de AHCO, se podría diagnosticar erróneamente un hipertiroidismo.

4. Reserva ovárica.

Actualmente, la evaluación de la reserva ovárica se realiza con la medición de la hormona antimülleriana (AMH) y el conteo de folículos antrales (AFC) en fase folicular temprana. La AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales e inhibe el reclutamiento de folículos primordiales (20). Los valores de AMH disminuyeron significativamente en mujeres recientemente expuestas a AH (uso en los últimos 3 meses): La AMH disminuyó entre un 17 y un 35% y el AFC un 11% en comparación a no usuarias. No hubo mayor disminución en mujeres que mantuvieron el uso del AH lo que sugiere que los cambios serían transitorios y no existe un deterioro permanente de la reserva ovárica (21). Estos cambios son consistentes independiente de la vía de administración del AH (22). Existe una plausibilidad biológica para la disminución de los valores de AMH y de AFC en usuarias AH. La AMH es secretada por las células de la granulosa de folículos antrales y preantrales, que son sensibles a FSH. Los AH causan una disminución de la FSH y, por lo tanto, una menor estimulación de las células de la granulosa determinando una menor producción de AMH (21).

5. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

La activación de este eje está determinada por la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) secretada en la hipófisis como resultado de la estimulación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y de la arginina vasopresina (AVP) a nivel central. Finaliza con la secreción de cortisol en la glándula suprarrenal. El primer paso en la exploración bioquímica de la función adrenocortical se basa en la determinación del cortisol sérico total. No obstante, la interpretación de su medición requiere un análisis cuidadoso. El cortisol presenta un ritmo circadiano característico: en una persona normal con períodos sueño/vigilia estables, se presenta con episodios secretorios a lo largo de las 24 horas. La concentración plasmática de cortisol es más alta al despertar y declina durante el día, hasta llegar a un mínimo durante la primera y segunda horas del sueño. La medición aislada de cortisol sérico tiene por lo general escaso valor diagnóstico. Por ello, se recurre generalmente al empleo de pruebas dinámicas de estimulación (test de ACTH) o supresoras del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (test de inhibición con dexametasona). En humanos, el 80% del cortisol circula en sangre unido a la proteína ligante de corticosteroides (corticosteroid binding globulin; CBG), entre el 10-15% unido a la albúmina, y una cantidad mucho menor de hormona no unida a proteínas (5%), que es la hormona responsable de sus efectos metabólicos (23). La CBG se sintetiza en el hígado y, al igual que otras proteínas transportadoras como la SHBG y TBG, su síntesis se ve estimulada por el uso de estrógenos por vía oral. Esto lleva a que en pacientes usuarias de AHCO los valores de cortisol plasmático estén elevados. El aumento de CBG se observa desde el primer ciclo de uso de AHCO y se mantiene durante los ciclos siguientes. Es directamente proporcional a la dosis de estrógeno, pero a diferencia del aumento de SHBG, la influencia del tipo de progestina del MAC es menos marcada. El reemplazo de una parte del componente estrogénico del MAC por EV redujo significativamente el aumento de CBG (55% v/s 85% de incremento) (14).

Existe una alta correlación entre los valores de cortisol salival y cortisol plasmático. Además, la medición es poco invasiva y más conveniente. Un estudio comparó los niveles de cortisol, testosterona y DHEAS salival en pacientes usuarias y no usuarias de AHCO. No se encontraron diferencias en los niveles de cortisol y se mantuvo el ritmo circadiano de secreción en ambos grupos (24). La medición de cortisol libre urinario puede realizarse en una muestra aislada

o en recolección de orina de 24 horas. Representa la fracción de cortisol que no se metaboliza para ser eliminada por la orina, y se filtra como cortisol libre. La medición en 24 horas permite tener una visión más integrada de la secreción de cortisol ya que ésta cambia a lo largo del día aunque conlleva las dificultades de una adecuada recolección. El cortisol libre urinario es una buena forma de evaluar los hipercortisolismos ya que la CBG se satura a una concentración de 25 mcg/dL de cortisol. Superando ese valor aumenta el cortisol libre urinario. Por esto, en usuarias de AHCO es mejor usar las mediciones de cortisol libre en saliva u orina y no el cortisol plasmático.

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los efectos del uso de AHCO en diferentes exámenes de laboratorio frecuentes en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

Existe una variada disponibilidad de métodos anticonceptivos lo que nos desafía a los proveedores de salud a conocerlos y saber sus riesgos y beneficios para dar la mejor consejería posible a nuestras pacientes, minimizando los riesgos asociados a su uso, pero evitando solicitar estudios que pueden retrasar o excluir a pacientes de su uso.

En este capítulo se revisaron los requisitos fundamentales para la indicación de los métodos anticonceptivos, con mayor énfasis en los métodos hormonales.

Además, es importante saber cómo el uso de algunos MAC interfiere en los resultados de exámenes de laboratorio frecuentes en nuestra práctica clínica para saber interpretar sus resultados y evaluar su utilidad en usuarias de anticonceptivos.

Tabla 2. EFECTOS DEL USO DE AHCO EN EXÁMENES DE LABORATORIO

EXAMEN DE LABORATORIO	EFFECTO DEL USO DE AHCO
Eje Hipotálamo- Hipófisis- Ovario	
FSH	↓
LH	↓
Estradiol	↓
SHBG	↑
Progesterona	↓
Prolactina	↑
Reserva ovárica	
AMH	↓
Conteo Folículos Antrales	↓
Función Tiroidea	
TSH	↓
T4 total	↑
T3 total	↑
T4 libre	↔
TBG	↑
Eje Hipotálamo- Hipófisis- Adrenal	
ACTH	↓
Cortisol plasmático	↑
Cortisol libre salival	↔
Cortisol Libre Urinario	↔
CBG	↑

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2004
2. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(3):1-103
3. Crosignani P G, Rubin B L. Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction* 2000;15(2):485-492
4. A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. Description and validation of methods. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular and Steroid Hormone Contraception. *J Clin Epidemiol* 1995;48(12):1513-47
5. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Marmot MG. Reliability of data from proxy respondents in an international case-control study of cardiovascular disease and oral contraceptives. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Epidemiol Community Health* 1996;50(6):674-80
6. Tepper NK, Steenland MW, Marchbanks PA, Curtis KM. Laboratory screening prior to initiating contraception: a systematic review. *Contraception* 2013;87:645-9
7. Briët E, van der Meer FJ, Rodendaal FR, Houwing-duistermaat JJ, van Houwelingen. The family history and inherited thrombophilia. *Br J Haematol* 1994; 87:348-52
8. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):13-24
9. Gosland IF, Crook D, Simpson R *et al.* The effects of different formulations of oral contraceptives on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;322: 1375-81
10. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Oral contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:389-95
11. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effects on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006133
12. Yildiz B. Approach to the Patient: Contraception in women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:794-802
13. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257-66
14. Wiegratz I, Kutschera E, Lee J H, Moore C, Mellinger U, Winkler U H, Kuhl H. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003;67(1):25-32
15. Zimmermann Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, Blankenstein MA, Fauser BCJM. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women. A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2014;20(1):76-105
16. Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990;41(4):345-52
17. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl U. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003;67:25-32
18. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2): 273-88
19. Bernardete- Harari D, Navarro- Gerrard C, Meraz- Avila D, Alkon Meadows T, Nellen- Hummel H, Halabe-Cherem J. Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea. *Med Int Mex* 2015;31:590-95

20. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, NAHtigal MW, *et al.* Anti-Mullerian Hormone Inhibits Initiation of Primordial Follicle Growth in the Mouse Ovary. *Endocrinology* 2002;143(3):1076-84
21. Lauren NC, Johnson MD, Sammel MD, Dillon KE, Lechtenberg L *et al.* Anti- Mullerian Hormone and Antral Follicle Count are Lower in female cancer Survivors and Healthy Women Taking Hormonal Contraception. *Fertil Steril.* 2014;102(3):774-81
22. Kallio S, Puurunen J, Ruukonen A, Vaskivou T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013;99(5):1305-10
23. Madaina P, Bruno O, Mesch V. Medición del Cortisol y sus Fracciones: Una puesta al día. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013;73:579-584
24. Vibarel-Rebot N, Rieth N, Lasne F, Jaffré C, Collomp K. Oral contraceptive use and saliva diurnal pattern of metabolic steroid hormones in young healthy women. *Contraception* 2015; 91(3):245-7

CAPÍTULO 13

ULTRASONOGRAFÍA EN USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS

Dr. Alberto Iturra A.

Actualmente el ultrasonido es el examen primordial para el estudio de la patología ginecológica estructural como así mismo a través de la ecografía es posible evaluar las condiciones de funcionalidad y disfuncionalidad más frecuentes del eje hipotálamo hipófisis-ovario-útero (1,2), de regla es usado en el control ginecológico de rutina, valoración de la paciente infértil (3) y también en la evaluación de los diferentes métodos utilizados en anticoncepción (4,5,6,7).

Los métodos anticonceptivos evaluables por ultrasonido son:

1. Hormonales
 - 1.1. Combinados estrógeno-progestágenos: oral, inyectable, anillo vaginal, y parche dérmico
 - 1.2. Progestágenos: oral, inyectable, implante subdérmico, anillo vaginal, dispositivo intrauterino.
2. De barrera: dispositivo intrauterino, T de cobre.

ANTICONCEPCION HORMONAL (AH)

La finalidad de la anticoncepción hormonal es producir una interferencia en el eje hipotálamo-hipófisis reduciendo la liberación GnRh, FSH y LH.

Los estrógenos a través de la supresión de FSH alteran el desarrollo de folículos pre antrales y antrales de tamaño mediano (8,9) y las progestinas impiden la ovulación bloqueando el alza de LH (10,11). Este efecto inhibitorio no es completo y la actividad ovárica residual es variable dependiendo de la dosis y tipo de preparado hormonal, además de la respuesta individual y de la adhesividad al tratamiento.

1. Actividad ovárica en AH

A pesar de la gran efectividad en la inhibición de la actividad ovárica y desarrollo endometrial, la mayoría de los estudios observan una actividad folicular de diferentes magnitudes Se han documentado durante el uso de métodos anticonceptivos hormonales la presencia de folículos mayores a 10 mm, quistes funcionales: foliculares, folículos luteinizados no rotos (LUF), cuerpos lúteos quísticos y hemorrágicos.

También los estudios demuestran una incidencia de ovulación y embarazo muy baja cuando hay una adherencia regular en su uso (12,13).

1.1. Anticoncepción hormonal combinada (AHC)

La supresión hipofisiaria depende más de la dosis de etinilestradiol que de progestinas (14,15). Una disminución de etinilestradiol de 30 a 20 mcg, puede doblar el número de

folículos de 10 a 30mm, 9 a 18%. Además, se encontró un aumento de 1,9 a 5% en el número de folículos mayores a 30mm (16), mayor actividad folicular en preparados trifásicos en comparación con monofásicos en el periodo libre hormonal (17), menor actividad en los preparados con intervalo libre hormonal más corto (18,19) así como una gran inhibición lograda con preparados en dosis continua (20). El riesgo relativo de presentar quistes funcionales en preparados monofásicos es de 0.8 en relación con no usuarias de anticoncepción hormonal (21).

1.1.1. Anillo vaginal

En un estudio comparativo entre un anillo vaginal que libera en promedio 15 mcg de etinilestradiol y 120 mcg de etonogestrel cada 24 horas durante 3 semanas y un anticonceptivo combinado oral que contiene 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de desogestrel, ambos métodos mostraron buen control de la actividad ovárica, con desarrollo folicular no mayor a 11 mm, todos los ciclos anovulatorios (22).

2. Progestinas orales (PSP)

Hay mayor incidencia de quistes funcionales en regímenes de progesterona sola (23,24). Aún así, se observa una eficaz inhibición de ovulación tanto con el uso de desogestrel continuo como con drospirenona en régimen 24/4 (25).

3. Implante subdérmico

El implante subdérmico registrado para 5 años, libera diariamente 70 mcg de levonorgestrel y el compuesto de etonogestrel para 3 años, 40 mcg diarios. En un estudio sobre actividad ovárica residual, comparativo, en usuarias de implantes de levonorgestrel, etonogestrel y T de Cobre, hubo una incidencia de quistes ováricos funcionales a 12 meses de 26%, 12%, 1,2% respectivamente además asociados a metrorragia (26). En un seguimiento de un año, 80 pacientes usuarias de implante subdérmico, el cual contiene 68 mg de etonogestrel, no hubo embarazos (27).

4. Dispositivos intrauterinos liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)

A la fecha existen varios dispositivos intrauterinos que liberan levonogestrel: 20, 9 y 8 mcg por día. De alta eficacia anticonceptiva, disminuyen la proliferación endometrial, aumentan la densidad del moco cervical e inhiben la motilidad espermática. La actividad folicular se encuentra aumentada, 25 % de quistes foliculares, se ha visto ciclos ovulatorios con insuficiencia lútea (28).

5. Dispositivos intrauterinos con cobre

El de uso más frecuente es el dispositivo T-Cu 380-A cuyo cuerpo mide 36 mm de longitud y los brazos horizontales 32 mm. Contiene 380 mm² de cobre y tiene una duración es de 10 años. El Multiload Cu 375 mide 33 mm de longitud y 18 mm su rama transversa. Contiene 375 mm de cobre. Tienen alta eficacia anticonceptiva por el efecto tóxico sobre los espermatozoides a través de los iones de cobre (29).

EVALUACIÓN POR ULTRASONIDO DEL CICLO OVÁRICO

El análisis de la actividad ovárica residual por ultrasonido debe ser realizado de preferencia por vía transvaginal con vejiga vacía e incluir una anamnesis dirigida, evaluación de ovarios y endometrio. El equipamiento debe ser el adecuado y realizado por un operador médico entrenado (30,31).

1. Evaluación ovárica

- Los ovarios deben ser medidos en 3 diámetros perpendiculares y calcular sus volúmenes.
- Los folículos deben ser medidos en 2 o 3 diámetros para determinar presencia de desarrollo folicular el cual es mayor a 10 mm.
- Recuento de folículos antrales: son aquellos que miden de 2-10 mm.
- Signos de inminencia de ovulación: aceleración del crecimiento folicular, tamaño folicular mayor a 19 mm, adelgazamiento de su pared, visualización del cúmulo oóforo, halo hipoecoico y pared dentada (Figura 1).
- Cuerpo lúteo fisiológico (CL): se presenta al ultrasonido como un aumento de volumen intraovárico redondeado, de doble halo ecogénico; con centro hipogénico quístico, sólido o mixto. Con la evaluación usando la técnica de Doppler color (DC), se observa un anillo vascular externo, score color 3 o 4 y en el análisis espectral hay aumento del pick sistólico, con ausencia de escotadura y resistencia frecuentemente menor a 0.5 (Figura 2,3).

Fig.1 Folículo preovulatorio

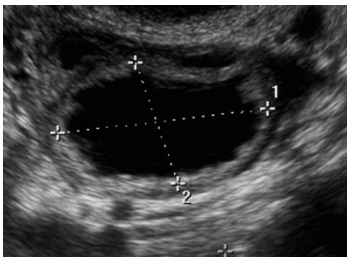


Fig. 2 CL 2D

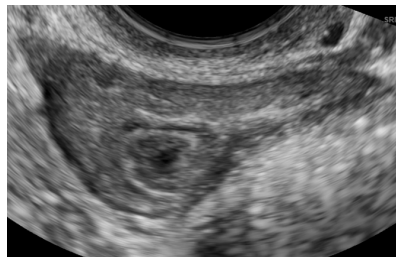
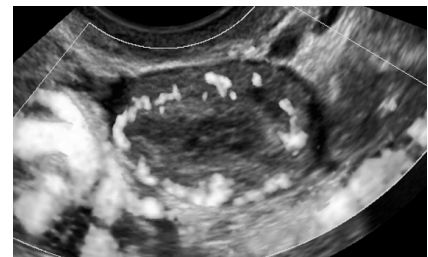


Fig. 3 CL 2D/DC



- Cuerpo lúteo patológico (CLH): masa quística con contenido hemático de magnitud y aspecto variable dependiendo del tiempo transcurrido desde su inicio. Fase inicial con aspecto sólido, la intermedia con aspecto líquido y aparición de puentes de fibrina, “signo de la tela de araña”, finalmente la fase de coagulación con aspecto mixto cuyo componente líquido es homogéneo o ligeramente grumoso, se asocia a una masa sólida intraquística de baja densidad y de tamaño variable, esta fase característicamente presenta abundante vascularización en la periferia y ausencia de ella en el área sólida (Figuras 4, 5 y 6).

Fig. 4 CLH fase inicial

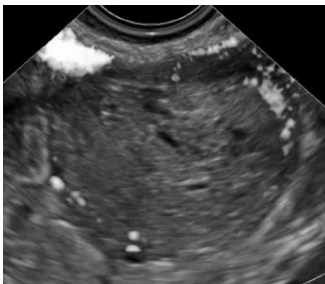


Fig. 5 CLH fase intermedia



Fig. 6 CLH fase tardía



- Quistes foliculares: los patrones de reconocimiento comprenden: formación quística unilateral, 30-80 mm de diámetro, refuerzo acústico posterior. Forma redondeada o alargada, irregular en etapa de regresión. Bordes regulares, pared delgada, contenido

líquido homogéneo, tabiques infrecuentes, sin áreas sólidas salvo en quistes hemorrágicos con coágulos organizados, inflexiones y puentes de granulosa, flujo vascular escaso, IR sobre 0.5, endometrio proliferativo, menos frecuente es la formación quística bilateral, tamaño mayor a 80 mm, tabiques mayores a 3 mm de grosor (Figura 7,8 y 9).

Fig.7 Quiste folicular simple

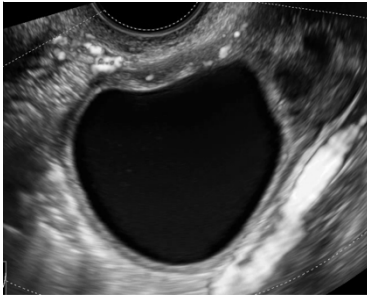


Fig. 8 Quiste folicular con puentes de granulosa



Fig. 9 Quiste folicular con inflexión de granulosa,



- Folículo luteinizado no roto (LUF), corresponde a la no ruptura del folículo dominante, aumento rápido de su volumen que puede alcanzar 40-50 mm de diámetro. Signos de Luteinización con engrosamiento de la pared, ecogenicidad interna, apariencia grumosa trabeculada. Ausencia de líquido en el fondo de saco de Douglas y viraje a endometrio secretor, tipo 3 (Figura 10, 11 y 12).

Fig.10 LUF

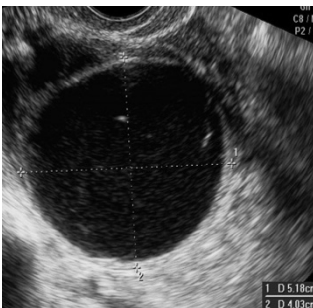


Fig. 11 LUF 2D/DC

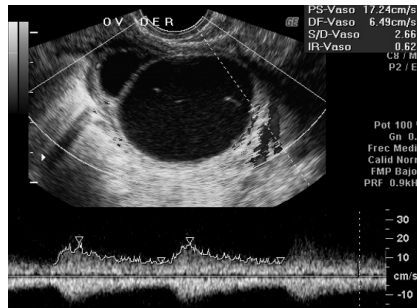


Fig.12 Endometrio secretor



2. Evaluación endometrial

Las características del endometrio nos permitirán evidenciar el efecto de la anticoncepción. Evaluar signos de atrofia, hipotrofia, o signos de actividad estrogénica o progestativa. Según la clasificación de Gormáz y col. (32), el endometrio se denomina:

- Tipo 0 al término de la fase menstrual constituido por una línea de 1-4 mm. (Figura 13)
- Tipo 1, aspecto trilaminar con igual grosor en las interfaces miometrio-endometrio y endometrio-endometrio, es visto en fase proliferativa. (Figura 14)
- Tipo 2 igualmente trilaminar, en este caso con mayor grosor en la interface miometrio-endometrio, corresponde a la fase secretora inicial y al final de la fase secretora es homogéneo e hiperecogénico con respecto al miometrio (Figura 15)

Además, es posible observar un Tipo 3 en la fase menstrual inicial y un Tipo 1 en la fase menstrual media o tardía, esto último ocurre por el proceso de regeneración endometrial que comienza antes que termine la menstruación.

Se considera normal en pacientes sin anticoncepción hormonal y en ciclos espontáneos valor del grosor endometrial hasta 16 mm. Con anticoncepción hormonal hasta 4-5 mm (33), Tipo 0 o 1.

Fig.13 Endometrio Tipo 0



Fig.14 Endometrio Tipo 1



Fig. 15 Endometrio Tipo 2



Fig. 16 Endometrio Tipo 3



Determinación de ovulación e insuficiencia lútea por ultrasonido.

Hallazgo de cuerpo lúteo normal o patológico asociado a un endometrio atrófico o proliferativo, tipo 0 o 1. El ejemplo se refiere a una usuaria de 12 meses de un preparado combinado de 0,03mg de etinilestradiol y 2 mg de clormadinona en régimen 21/7. (Figuras 17,18,19 y 20).

Fig.17 CL 2D



Fig. 18 CL 2D/DC

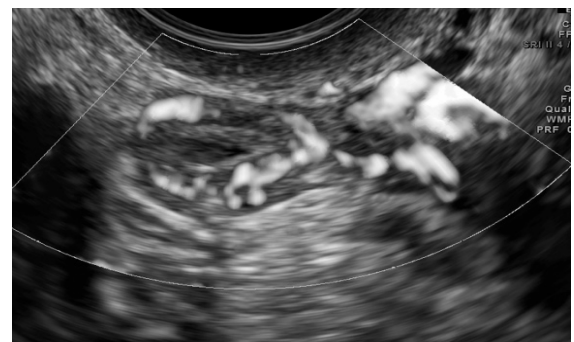


Fig. 19 CL 2D/DC

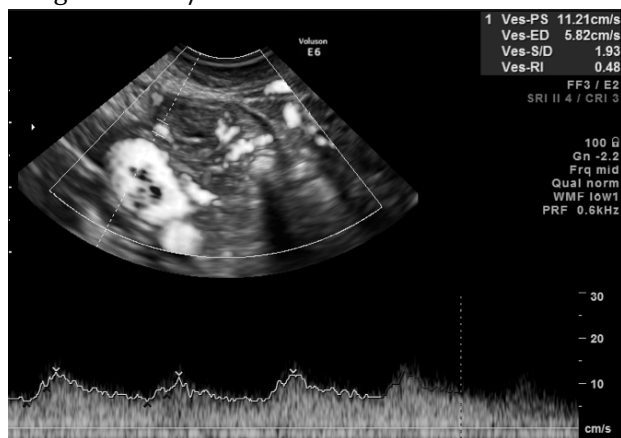
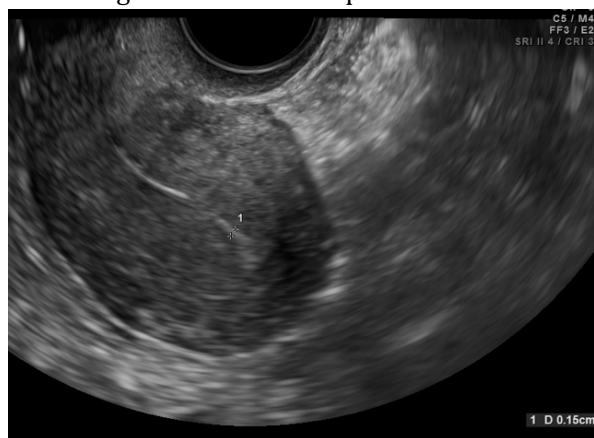


Fig. 20 Endometrio tipo 0



3. Evaluación por ultrasonido y niveles hormonales

El ultrasonido se puede asociar a la determinación de niveles de estradiol y progesterona como lo es el Score de actividad ovárica de Hoogland and Skoub. (34) (Tabla1).

Tabla1.

Puntaje	Actividad	Tamaño del folículo	Estradiol nmol/l	Progesterona nmol/l
1	Sin Actividad	≤ 10	--	--
2	Actividad potencial	> 10	--	--
3	Foliculos inactivos	> 13	≤ 0.1	--
4	Foliculos activos	> 13	> 0.1	≤ 0.5
5	LUF	> 13 persistente	> 0.1	> 5
6	Ovulación	> 13 roto	> 0.1	> 5

EVALUACION POR ULTRASONIDO DE LOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Es importante realizar un ultrasonido transvaginal previo a la inserción de un dispositivo, conocer la posición uterina y su biometría, como la longitud de la cavidad endometrial y la distancia inter-ostium, claves para la elección del dispositivo de acuerdo con su tamaño.

Además de las condiciones anatómicas que contraindiquen su uso como miomas uterinos o malformaciones Müllarianas que deforman la cavidad.

En el control posterior a la inserción del dispositivo, este debe ocupar la cavidad endometrial en sentido longitudinal, el extremo superior a no más de 3mm del fondo de la cavidad y el extremo distal sobre el orificio cervical interno, las ramas o brazos deben estar horizontales o semi horizontales (Figuras 21-27).

El endometrio debe ser evaluado en un plano medio sagital (Figura 28).

Fig.21 T-Cu longitudinal

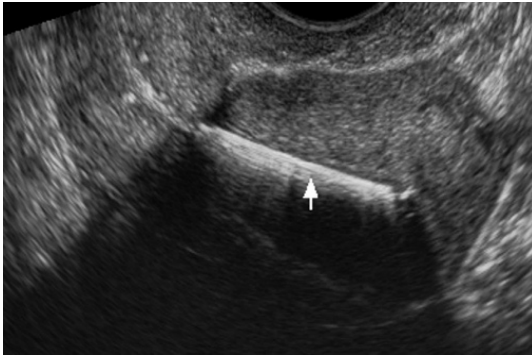


Fig.22 T-Cu transverso

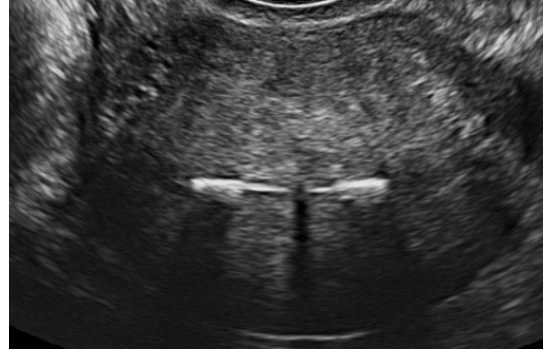


Fig. 23 T-Cu distancia al fondo



Fig. 24 T-Cu sobre el OCI



Fig.25 Mirena® corte sagital



Fig. 26 Mirena® corte transverso



Fig. 27 Mirena® 2D



Fig. 28 Mirena® y endometrio
Corte medio parasagital



Las posiciones anómalas alcanzan un 10% (35) y tienen mayor riesgo de expulsión, de infecciones y embarazo. Puede encontrarse descendido, incrustado hacia el miometrio sin compromiso de la serosa o extrauterinos total o parcialmente (36). Debido a las limitaciones de la ecografía 2D para observar de mejor forma la relación de los dispositivos intrauterinos con la cavidad endometrial y la pared uterina, es recomendable utilizar la ecografía 3D multiplanar o de reconstrucción en su plano coronal (37) (Figuras 29-33).

Fig.29 Mirena® 3D
plano coronal

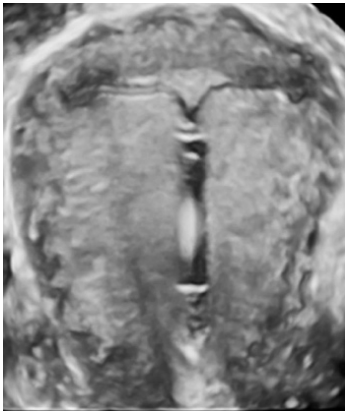


Fig. 30 T-Cu
plano coronal

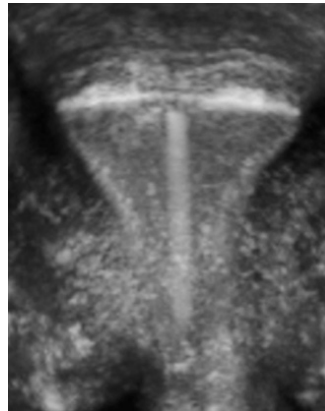


Fig. 31. Mirena® incrustado
ístmico cervical 2D



Fig. 32. Mirena® incrustado
ístmico cervical 3D



Fig. 33 T-Cu extra cervical
uterino completo 3D

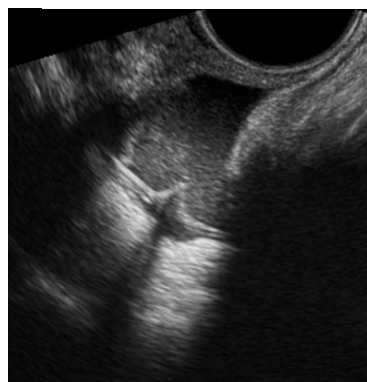
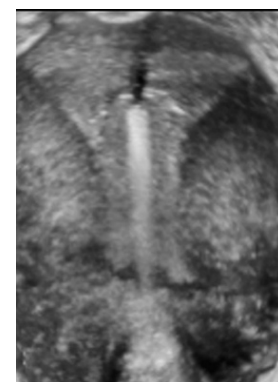


Fig. 34 T-Cu Multiload
descendido 3D coronal



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Valentin L. Imaging in gynecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006. 20(6):881-906.
- 2.- Campbell S. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 1, the Ovary and the Follicle. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019. 46(4):683-696.
- 3.- Iturra A, Vaccaro H, Amor F. Diagnóstico ecográfico de la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero. Propuesta de estudio. Rev Chil Ultras. 2012 (2): 70-74.
- 4.- Hoogland H, Skouby S. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993. 47(6):583-90.
- 5.- ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod. 2001. 16(7):1527-35.

- 6.- Baerwald A, Pierson R. J. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. *Obstet Gynaecol Can.* 2004 26(1):19-24.
- 7.- D'Arpe S, Di Felicianantonio M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni M, Bastianelli C. Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2016 33(4):436-448.
- 8.- Koering M, Danforth D, Hodgen G, Early folliculogenesis in primate ovaries: esting the role of estrogen. *Biol. Reprod.* 1991. (45), 890-897.
- 9.- Koering M, Danforth D, Hodgen G, Early follicle growth in the juvenile macaca monkey ovary: the effects of estrogen priming and follicle-stimulating hormone. *Biol. Reprod.* 1994. (50), 686-694.
- 10.- Barnhart K, Devoto L, Pommer R, Sir-Pettermann T, RobinovicJ, Coutinho E, Neuroendocrine mechanism of anovulationin users of contraceptive subdermal implant of nomegestrol acetate (uniplant). *Fertil. Steril.* 1997. (67), 250-255.
- 11.- Tafurt C, Sobrevilla L, de Estrada R, Effects of progestinestrogen combination and progestational contraceptives on pituitary gonadotropins, gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Fertil. Steril.* 1980. (33), 261-266.
- 12.- Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010. 15 (1) 4-16.
- 13.- Baerwald, A, Pierson R. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. 2004. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* (26) 19-24.
- 14.- Fauser B, Van Heusden A, Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 1997. (18) 71-106.
- 15.- Spellacy W, Kalra P, Buhi W, Birk S. Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol.* 1980. (137) 109-115
- 16.- Teichmann, A.T., Brill, K., Albring, M., Schnitker, J., Wojtynek, P., Kustra, E., 1995. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol. Endocrinol.* 9, 299-305.
- 17.- van der Does J, Exalto N, Dieben T, Bennink H. Ovarian activity suppression by two different low-dose triphasic oral contraceptives. *Contraception.* 1995 52 (6) 357-61
- 18.- Spona J, Elstei M, Feichtinger W, Sullivan H, Lüdicke F, Müller U, Düsterberg B. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception.* 1996. (54) 71-77.
- 19.- Vandever M, Kuehl T, Sulak P, Witt I, Coffee A, Wincek J, Reape K, Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens.. *Contraception.* 2008 (77) 162-170.
- 20.- Birtch, R.L., Olatunbosun, O.A., Pierson, R.A. Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use. *Contraception.* 2006 (73) 235-243.
- 21.- Holt V, Daling J, McKnight B, Moore D, Stergachis A, Weiss N. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 1992 (79)529-33.
- 22.- Duijkers, I.J., Klipping, C., Verhoeven, C.H., Dieben, T.O., Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study. *Hum. Reprod.* 2004. (19), 2668-2673.
- 23.- Tayob Y, Adams J, Jacobs H, Guillebaud J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 (92) 1003-9.
- 24.- Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 (294)1518-20.
- 25.- Duijkers, I.J., Heger-Mahn, D., Drouin, D., Skouby, S., 2015. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* (20), 419-427.

- 26.- Hidalgo M, Lisondo C, Juliato C, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception*. 2006. (73) 532-6.
- 27.- Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007. 12(4) 362-5.
- 28.- López-Olmos J. Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU Mirena®) y quistes de ovario. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2012. 41(1) 9-16.
- 29.- Sastrawinata S, Farr G, Prihadi SM, Hutapea H, Anwar M, Wahyudi I, A comparative clinical trial of the TCu 380A, Lippes Loop D and Multiload Cu 375 IUDs in Indonesia. *Contraception*. 1991. 44(2) 141-54.
- 30.- AIUM practice guideline for the performance of ultrasound of the female pelvis. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM); American College of Radiology (ACR); American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); Society for Pediatric Radiology (SPR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). *J Ultrasound Med*. 2014. 33(6)1122-30.
- 31.- AIUM practice guideline for ultrasonography in reproductive medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine; Society for Reproductive Endocrinology and Infertility; American Society of Reproductive Medicine. *J Ultrasound Med*. 2009. 28(1)128-37.
- 32.- Gormaz G, Prado S, Duque G, Gormaz C, Tsunekawa H; Cossio A et al. Caracterización ultrasonográfica del endometrio durante el ciclo menstrual ovulatorio espontáneo. *Rev. chil. obstet. Ginecol* 1992 (4):257-62.
- 33.- Spona J, Binder N, Höschen K, Feichtinger W, Suppression of ovarian function by a combined oral contraceptive containing 0.02 mg thinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate given in a 24/4-day intake regimen over three cycles. *Fertil. Steril*. 2010 (94) 1195–1201.
- 34.- Hoogland H, Skouby. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception* 1993 (6):583-90
- 35.- Braaten KP, Benson CB, Maurer R, Goldberg AB. Malpositioned intrauterine contraceptive devices: risk factors, outcomes, and future pregnancies. *Obstet Gynecol* 2011. 118(5)1014-1020.
- 36.- Boortz H, Margolis D, Ragavendra N, Patel M, Kadell B. Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. *Radiographics* 2012. (32)335–52.
- 37.- Evans A, Szlachetka K, Thornburg L. Ultrasound Assessment of the Intrauterine Device. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 46(4) 661-681.

CAPÍTULO 14

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD EN ANTICONCEPCIÓN BASADOS EN EVIDENCIA

Dr. Pío Iván Gómez-Sánchez

Desde hace más de 20 años no se habla de contraindicaciones de los métodos anticonceptivos sino de criterios médicos de elegibilidad basados en la mejor evidencia disponible (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el proceso de mejorar el acceso al cuidado de la calidad en anticoncepción, ha venido desde 1996 revisando estos criterios para el uso seguro de métodos anticonceptivos. En ese año, lanzó la primera Edición del documento Criterios Médicos de Elegibilidad para uso anticonceptivo, la Segunda Edición en el año 2000, la tercera en 2004 y en abril de 2008 la OMS organizó una reunión del Grupo de Trabajo experto en el tema para modificar la tercera edición en respuesta a las evidencias que se habían publicado recientemente con el objetivo de aportar recomendaciones sobre condiciones médicas adicionales y se formularon 251 recomendaciones nuevas para la cuarta Edición del 2009 (1, 2).

En el 2014, la OMS convocó dos reuniones del Grupo de Elaboración de la Guía (GEG) con el propósito de examinar y revisar la cuarta edición. Como parte de la revisión, el GEG examinó 14 tópicos (que abarcan más de 575 recomendaciones). El GEG confirmó el resto de las recomendaciones existentes dentro de la cuarta edición, y éstas no se revisaron formalmente para la actualización de la quinta edición (3). En la quinta edición, publicada en 2015 se brindan recomendaciones para los siguientes métodos:

- Uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) por grupo etario
- Uso de AHC en mujeres posparto (con o sin lactancia)
- Uso de AHC en mujeres con trastornos venosos superficiales
- Uso de AHC en mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores conocidos de riesgo cardiovascular
- Uso de anticonceptivos de sólo progestágeno (APS) y dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel (DIU-LNG) en mujeres que están lactando
- Uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito de administración por vía subcutánea (AMPD-SC) como nuevo método que se agrega a la 5ª Edición.
- Sino-implant (II) como nuevo método agregado a la 5ª Edición
- Anticoncepción de Emergencia: Acetato de ulipristal (AUP) como nuevo método agregado a la 5ª Edición, píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE), uso de inductores del CYP3A4 y obesidad como nuevas condiciones para el uso de las PAE¹
- Uso de dispositivos intrauterinos (DIU) en mujeres con mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS)
- Uso del anillo vaginal liberador de progestágeno como nuevo método agregado a la 5ª Edición.

¹ En este capítulo no se tratan los criterios de elegibilidad para anticoncepción de emergencia hormonal. Remítase al capítulo 8.

METODOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

El documento de la OMS: Criterios Médicos de Elegibilidad para uso anticonceptivo es realmente una Guía de Práctica Clínica (GPC). Las GPC se definen como un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica (4).

En las últimas décadas ha surgido en el mundo un gran interés por el desarrollo de GPC y por el movimiento de medicina basada en pruebas ². Las GPC se han convertido en una propuesta de los sistemas de salud para mejorar la calidad, disminuir la heterogeneidad de la atención médica y hacer más organizado y eficiente el manejo de los recursos. En los últimos años, muchos países han acumulado gran experiencia en el desarrollo, evaluación e implementación de guías de práctica clínica en ámbitos profesionales, institucionales, regionales y nacionales, reconociendo que las guías son una herramienta clave para mejorar la calidad y pertinencia de los servicios de salud. Se busca que disminuyan el rezago en la información y tecnología; apoyen las decisiones médicas a través de recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible, ya que buscan incluir los últimos avances que cumplan criterios de costo-efectividad (5).

Históricamente fue después de la Segunda Guerra Mundial cuando los hospitales de todo el mundo se ampliaron y modernizaron de tal manera que la investigación creció significativamente, sobre todo en los Estados Unidos. La financiación del gobierno se incrementó de tal forma que el gasto total en investigación en las facultades de medicina estadounidenses, ajustado por la inflación, creció casi cincuenta veces entre los años de posguerra y 1993 con el gobierno federal dando alrededor del 75 por ciento de los fondos a través del Instituto Nacional de Salud. Las compañías farmacéuticas empezaron a aportar fondos adicionales y esta expansión de ambos dominios públicos de la práctica médica y la investigación biomédica con su multiplicación concomitante de las normas y protocolos, hizo la normalización de los procedimientos médicos factible e imprescindible. La expansión de la investigación biomédica aumentó enormemente el ya elevado número de innovaciones tanto tecnológicas como farmacéuticas y se generaron directrices a través de normas y protocolos. El consenso necesario para elaborar guías fue posible gracias a nuevas técnicas como el método Delphi y los ensayos clínicos controlados que se convirtieron progresivamente en el "estándar de oro" para la evaluación de terapias.

El desarrollo de guías en Estados Unidos era ya una actividad floreciente a mediados de la década de 1980 y desde entonces evolucionó considerablemente hasta crear en 1990 la National Guidelines Clearinghouse.

Otros países también han tenido éxito en generar guías que se convierten en herramientas necesarias para los sistemas de salud como: el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido (6), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) en Escocia, la Ärztliches Zentrum Für Qualität in der Medizin (AZQ) en Alemania, y una serie de organismos franceses (el más reciente la Haute Autorité de Santé) (7). En Canadá, donde las provincias proporcionan servicios de salud, la elaboración de guías se ha fragmentado, pero

² También denominada Medicina basada en las mejores prácticas o Medicina basada en evidencia (Evidence based Medicine en inglés)

la Asociación Médica de Canadá desempeña un papel importante de coordinación a través de su base de datos de guías de práctica clínica (8).

MEDICINA BASADA EN PRUEBAS (MBP)

El desarrollo de guías de práctica durante los años 1970 y 1980 precedió al movimiento de MBP y mantuvo por un tiempo las formas tradicionales de autoridad, con las opiniones o consensos de expertos. El movimiento de MBP de la década de 1990 - que surgió en las instituciones médicas académicas - dio un paso más, al exigir que la evaluación se basara en los niveles de evidencia. La idea original detrás de la MBP era enseñar a evaluar críticamente la literatura médica (9).

Aunque no del todo abandonada como un objetivo, rápidamente se hizo evidente que la mayoría del personal médico no tenía la capacidad para evaluar críticamente la literatura. Aparecen entonces los resúmenes de los artículos más importantes o revisiones de la evidencia por la Cochrane Library y el ACP Journal Club, entre otros.

La base de construcción de las GPC es la realización de revisiones sistemáticas que se define como la revisión de las evidencias mediante la formulación clara de una pregunta, utilizando métodos explícitos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente investigación primaria relevante, así como extraer y analizar datos de los estudios incluidos en la revisión.

Para la construcción de la 5ª Edición de los Criterios Médicos de Elegibilidad para uso anticonceptivo el GEG consideró la calidad general de la evidencia científica disponible, con especial atención a la robustez y consistencia de los datos, de acuerdo con el sistema de revisión de evidencia denominado GRADE (por sus siglas del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (10).

Con el fin de formular las recomendaciones según las cuatro categorías de elegibilidad anticonceptiva (Tabla 1), el GEG analizó los posibles riesgos relacionados con el uso de anticonceptivos, los perfiles de evidencia según la clasificación GRADE y los beneficios de prevenir un embarazo no planeado, y adoptó un enfoque centrado en los valores y las preferencias que priorizaban la disponibilidad de una amplia gama de opciones anticonceptivas. Las decisiones del GEG se tomaron por consenso que permitió análisis, debates y consultas con personas expertas para resolver cualquier tipo de desacuerdo. En algunas recomendaciones, el GEG incluyó una aclaración para ofrecer una explicación más profunda u orientación sobre cómo interpretar la clasificación numérica. El GEG consideró, para cada método anticonceptivo, los beneficios y riesgos potenciales de su uso respecto de cada condición médica o característica fisiológica o personal de relevancia médica evaluada (por ejemplo, edad, lactancia, tabaquismo). En algunos casos no se identificó nueva evidencia desde la publicación de la cuarta edición de los CME (2009), o la evidencia que surgió desde la publicación confirma los hallazgos de las investigaciones previas (11, 12, 13).

En consecuencia, en muchos casos, el GEG revisó las recomendaciones publicadas en la cuarta edición y las confirmó sin ningún cambio. Para dichas recomendaciones que permanecieron sin cambios, la Secretaría de la OMS actualizó las declaraciones de evidencia, las referencias y las citas que aparecen en las tablas de métodos anticonceptivos del documento completo de la guía que puede consultarse en:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>

TABLA 1.

CATEGORÍA	DECISIÓN CLÍNICA	DECISIÓN CLÍNICA LIMITADA
1	Se puede usar el método en cualquier circunstancia	Se puede usar el método
2	Generalmente se puede usar el método	
3	Generalmente no se recomienda el uso de método a menos que no se disponga de otros métodos más apropiados o que los métodos disponibles no sean aceptables	No se debe usar el método
4	No se debe usar el método	

La OMS actualizará y adicionará las recomendaciones sobre este documento en periodos que oscilarán de 3 a 4 años a través de las reuniones del Grupo. A su vez las recomendaciones estarán disponibles a través del sitio Web (www.who.int/thereproductivehealth).

CATEGORÍAS PARA MÉTODOS TEMPORALES CON CONDICION

- Categoría 1. Una condición para la que no hay ninguna restricción en el uso del método anticonceptivo.
- Categoría 2. Una condición donde las ventajas de usar el método pesan más que los riesgos teóricos o probados.
- Categoría 3. Una condición donde los riesgos teóricos o probados normalmente pesan más que las ventajas de usar el método.
- Categoría 4. Una condición que representa un riesgo de salud inaceptable si el método anticonceptivo se usa.

USO DE LAS TABLAS DE CATEGORÍAS DE ELEGIBILIDAD

El Grupo de Trabajo de OMS determinó el criterio médico para la iniciación y continuación del uso de todos los métodos evaluados. El problema del criterio de continuación es clínicamente pertinente siempre que una mujer desarrolle la condición mientras esté usando el método. Se determinó que cuando las categorías para la iniciación y continuación eran diferentes, estas diferencias se nombraron en las columnas 'I=Iniciación' y 'C=Continuación'. Cuando "I" y "C" no son señalados, la categoría es la misma para la iniciación y la continuación respecto de su uso (1).

Las tablas completas pueden encontrarse en la página Web de la Organización Mundial de la Salud:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>

<https://www.who.int/news/item/29-08-2019-new-app-for-who-s-medical-eligibility-criteria-for-contraceptive-use> (App para datos móviles)

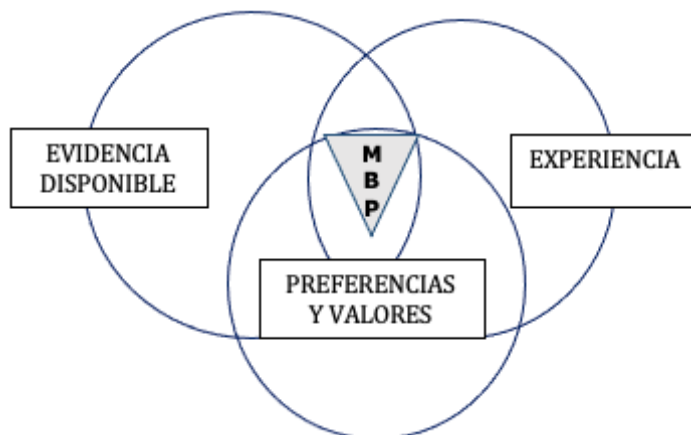
REFLEXIÓN FINAL

El concepto subyacente de la Medicina Basada en pruebas ha estado presente desde hace muchos años. Durante el reinado del emperador Qianlong en la China antigua, se utilizaba para interpretar los textos confucianos el método Kaozheng para: “investigar las evidencias practicadas”. En el París posrevolucionario, colegas como Pierre Louis rechazaban las declaraciones de las autoridades y buscaban la verdad observando sistemáticamente los pacientes. En 1992 se acuñó el término de MBP por un grupo liderado por Gordon Guyatt en la Universidad de McMaster en Canadá (9).

David Sackett la definió como el “uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia vigente para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes”. Más adelante se redefinió como: “la integración de la experiencia clínica individual, con los mejores datos objetivos (evidencia clínica disponible), cuando se toma una decisión terapéutica, tomando en cuenta los valores y las preferencias de los pacientes”.

Esta triada se ha venido desvirtuando con el paso del tiempo y las nuevas generaciones creen que MBP simplemente es basarse en artículos científicos recientes. La MBP no es obtener artículos recientes en Internet y aplicar sus resultados a nuestras pacientes (No hay nada más lejano a esa práctica). La MBP realmente es un proceso que integra la EXPERIENCIA CLÍNICA con la mejor EVIDENCIA DISPONIBLE y con las expectativas de la paciente (Figura 1).

Figura 1. TRIADA DE LA MEDICINA BASADA EN PRUEBAS



La experiencia particular aumenta con el tiempo de ejercicio profesional y ayuda cada vez más a realizar mejores diagnósticos, a conocer las necesidades y expectativas de las personas que asisten a nuestro cuidado; por ende, a respetar e involucrar en la práctica clínica los valores y creencias de la comunidad que atendemos. La MBE es un enfoque integral de la práctica clínica, mediante el cual profesionales de la salud utilizan su experiencia, la complementan con la mejor evidencia científica disponible, y toman decisiones en conjunto con su paciente, de acuerdo con las preferencias, prioridades y deseos de la persona. Los criterios médicos de elegibilidad para uso anticonceptivo, revisados en este capítulo, resumen la mejor evidencia externa, es decir, ya tenemos una parte de esta triada. Los deseos, valores y creencias de nuestra población se individualizarán para cada caso en particular y nuestra experiencia ayudará a conciliar lo que quiere la persona con la evidencia externa, de tal forma que logremos el uso del anticonceptivo que la mujer elija, con la mayor adherencia posible al explicarle los verdaderos efectos esperables y desmitificando para cada método en particular los temores, mitos y creencias.

Los criterios médicos de elegibilidad para uso anticonceptivo se convierten en la principal herramienta para la asesoría anticonceptiva que nos ayuda para brindar una información sin sesgos y que la mujer pueda hacer una verdadera elección informada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gómez P.I Anticoncepción hormonal: criterios médicos para su uso. En: Vásquez D, Palacio S, Editores, Anticoncepción Hormonal.
- 2.- Bogotá, Colombia: Editorial: Kimpres.; 2020. P.63-78.
- 3.- Capella D, Schilling A, Villaroel Q. Criterios Médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 2017; 82(2): 212-218
- 4.- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015. ISBN 978 92 4 154915 8
- 5.- Gómez-Sánchez, PI., Gaitán Duarte, H. Guías de Práctica Clínica en Colombia. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 2015; 64(3): 214-217
- 6.- Straus, Glasziou, Richardson, Haynes. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach It. Churchill Livingstone. 2010. ISBN 9780702031274.
- 7.- National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Clinical Excellence; 2012
- 8.- New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation/Synthesis of Guidelines. New Zealand, 2015
- 9.- Canadian Contraception Consensus. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(10):S1-S28
- 10.- Guyatt G, Cairns J, Churchill D et al. Evidence-Based Medicine A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-2425
- 11.- GRADE. Clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. Consultado el 21 de diciembre de 2017 en: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.
- 12.- Mohllajee AP, Curtis KM, Flanagan RG, Rinehart W, Gaffield ML, Peterson HB. Keeping up with evidence a new system for WHO's evidence-based family planning guidance. Am J Prev Med 2005; 28:483-90
- 13.- Cravioto MC. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Salud Pública de México, 2016; 58(1): 89-91
- 14.- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65:1-103
- 15.- Tepper NK, Krashin JW, Curtis KM, Cox S, Whiteman MK. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016: Revised Recommendations for the Use of Hormonal Contraception Among Women at High Risk for HIV Infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66:990-994.
- 16.- World Health Organization. Contraceptive eligibility for women at high risk of HIV. Guidance statement: recommendations on contraceptive methods used by women at high risk of HIV. 2019. ISBN 978 92 4155057-4

SEGUNDA PARTE DIFERENTES MÉTODOS DE CONTROL DE LA NATALIDAD

CAPÍTULO 15

MÉTODOS BASADOS EN LA DETERMINACIÓN DEL PERÍODO FÉRTIL FEMENINO

**Dr. Manuel Donoso, Mt. Ximena Mallea, Enf. María Teresa Gana,
Dr. José Antonio Arraztoa**

FUNDAMENTOS

Los métodos de reconocimiento del período fértil o métodos naturales de reconocimiento de la fertilidad son una serie de técnicas que permiten diagnosticar el período del ciclo menstrual de la mujer llamado ventana de fertilidad. La pareja puede lograr o no un embarazo según se tengan o no relaciones sexuales en este período.

El período fértil femenino comienza con la producción de moco cervical estrogénico debido a la aparición de un folículo dominante y el alza concomitante de estradiol y termina 24 horas luego de la rotura folicular con la consiguiente ovulación.

La ventana fértil puede ser determinada de dos maneras: por autodiagnóstico o mediante dispositivos que determinan el período fértil

1. Autodiagnóstico

El autodiagnóstico de la ventana fértil se basa en la identificación, por parte de la mujer, de los cambios en la percepción de humedad en los genitales externos femeninos y en la secreción presente durante el período fértil. En este período la secreción es transparente y filante debido a que contiene mayor cantidad de agua por acción de los estrógenos en las glándulas endocervicales, lo que confiere una sensación de lubricación en los genitales externos. En cambio, en el período infértil, la secreción es densa y cremosa debido al aumento de la progesterona luego de la ovulación, lo que confiere una sensación de sequedad vaginal.

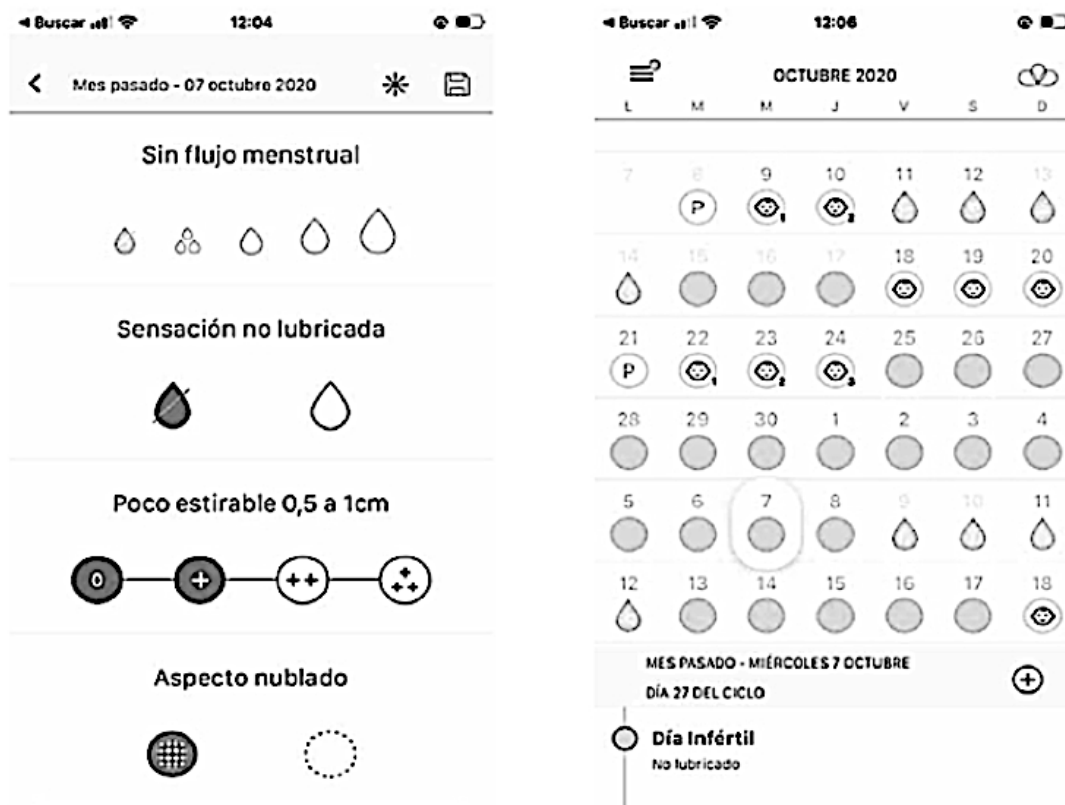
Estos fenómenos permiten determinar dos cambios claves en la percepción de fertilidad. El primero de esos cambios, que determina el inicio del período fértil, corresponde al día en que la mujer tiene la primera sensación de lubricación al limpiar sus genitales o ve moco fértil en el papel. El segundo y último de esos cambios, conocido como día peak, determina la probable ovulación (1,2).

Nuestro grupo publicó hace algunos años un estudio que demostró, con seguimiento folicular ecográfico, que un tercio de las mujeres ovula el día peak y un 75% ovula entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a ese día, mostrando la exactitud de estos signos (3). Dado que hay un porcentaje de mujeres que ovula incluso hasta 3 días luego del peak y el ovocito es capaz de ser fecundado entre 12 y 24 horas luego de la rotura folicular es que el período fértil, determinado de esta manera, comprende todo el tiempo que hay sensación fértil y hasta el tercer día post peak (Figura 1).

La mujer puede percibir en los genitales externos los cambios asociados a la ventana de fertilidad de manera espontánea o provocada por el paso de un papel higiénico en sus genitales externos. Espontáneamente, cada mes, así como la mujer percibe la sensación de la llegada de la menstruación, ella puede tener la percepción de sentirse mojada o lubricada

Desde hace algunos años contamos con una aplicación electrónica diseñada para equipos móviles (Procef) donde es posible registrar diariamente los cambios en la fertilidad y puede ser además compartida con la pareja (Figura 2).

Figura 2. APLICACIÓN “Procef”



En la aplicación se cuenta con lo necesario para registrar la sensación al paso del papel y la observación diaria de las características del moco cervical de las pacientes. Según estas variables, la aplicación muestra los días infértiles (en color verde), los días de fertilidad (blancos con niño) y los de menstruación (en rojo).

2. Dispositivos que determinan el período fértil femenino

Estos dispositivos se fundamentan en distintos predictores del período fértil. Estos predictores se pueden agrupar en cuatro grupos. Estos son:

2.1. cambios hormonales propios de este período

Existen dispositivos que determinan en orina el alza de LH (Clear-blue®, Método de Marquette®), y otros que miden el alza del metabolito urinario de la progesterona conocido como pregnanediol-3a-glucurónido para detectar la ovulación (4).

2.2. cambios en la concentración de electrolitos

Hay dispositivos que determinan cambios en la concentración de electrolitos en el flujo vaginal y oral (Ovacue®). Con los cambios hormonales a lo largo del ciclo, la concentración de sodio y potasio en la saliva y en el moco cervical se modifica, por lo que la resistencia eléctrica de éstos también se modificará. Con el alza de estrógeno

disminuye la resistencia eléctrica de la saliva y, con la ovulación, aumenta la resistencia eléctrica a nivel de fluido vaginal y esto se relaciona con la ventana fértil (5).

2.3. Cálculo matemático del inicio y fin del período fértil

El cálculo matemático de duración del período fértil lo realizan hoy distintas aplicaciones electrónicas disponibles en el mercado.

Existen dos tipos de aplicaciones electrónicas. Por una parte, están las aplicaciones que establecen un período fértil estándar entre el día 8 y 19 del ciclo. Exigen que las mujeres tengan un ciclo con una duración entre 26 y 32 días. Se denominan aplicaciones con uso del método de los días estándar (Standard Day method - SD) (CycleBeads® App y otras).

Por otra parte, existen aplicaciones que se basan en un algoritmo bayesiano que utilizó muchos ciclos en los cuales se determinó el período fértil con mediciones hormonales y ecográficas. Estas aplicaciones exigen una longitud de ciclos de entre 20 y 40 días y calculan inicialmente una ventana de fertilidad larga de aproximadamente 16 días, que luego se va ajustando en la medida que la mujer va ingresando el dato de la longitud de sus ciclos al registrar el día del inicio de cada menstruación. Este método se denomina “tiempo óptimo dinámico-TOD” o por sus siglas en inglés “dynamic optimal timing - DOT” (6).

2.4. Ascenso de la temperatura basal corporal

Existe un monitor (Ladycomp®) que utiliza un termómetro para medir la temperatura basal y así determinar la ovulación y lo asocia a un cálculo de “tiempo óptimo dinámico o TOD”. También existen aplicaciones que utilizan cualquier termómetro casero y adicionan el TOD (Natural Cycles App® y otras) (6).

EFFECTIVIDAD

La experiencia de nuestro grupo fue publicada en la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología el año 2006 (7). En ella se siguió a un grupo de 144 parejas que habían decidido inicialmente posponer de manera transitoria o definitiva la llegada de otro hijo. En esta cohorte, analizada con una tabla de vida, se determinó una efectividad clínica de un 94,3% a los 12 meses. Esa efectividad se mantiene igual en un 94,3% a los 18 meses de uso. Esto quiere decir que hubo entre 5 y 6 embarazos por cada 100 usuarios que usaron este método durante un año. El hecho de que la efectividad no varíe entre los 12 y los 18 meses sugiere que luego del primer año, la experiencia ganada por las parejas en el reconocimiento de sus ciclos mejora la efectividad del método (Tabla 1). Estas cifras son similares a las publicadas en la literatura internacional (8,9,10).

Este mismo estudio evidenció que alrededor de 15-20% de las parejas tiene relaciones sexuales en el período fértil sabiendo de antemano que podrían quedar embarazadas, a pesar de haber manifestado al ingresar al programa que no estaban buscando embarazo. Si se consideran estas “salidas conscientes de las instrucciones de uso” es evidente que la efectividad del método disminuye, llegando a 79,8% a los 12 meses, cifra coincidente con publicaciones internacionales que muestran valores de entre 77,4 y 81,5% en un año (Tabla 1).

En relación con los dispositivos que determinan el período fértil se ha evidenciado que la efectividad para los monitores hormonales puede llegar entre un 98 y 100% cuando se asocian a autodiagnóstico de los signos de fertilidad (11).

Las Aplicaciones que utilizan días estándar reportan una efectividad de entre 87,1 y 95,2% (11) y para una Aplicación TOD la efectividad reportada es de entre un 94,2 y 99% a los 12 meses (12).

Los dispositivos que miden alza térmica y adicionan un calculo matemático publican una efectividad de entre 90,2 y 91% (11).

Tabla 1. Resultados del Programa PROCEF para espaciar embarazos.

Meses de observación	Efectividad clínica	Efectividad demográfica
6 meses	96,9 (90,6 – 99)	90,5 (83,8 – 94,5)
12 meses	94,3 (86,8 – 97,6)	79,8 (71 – 86,1)
18 meses	94,3 (86,8 – 97,6)	76,1 (66,6 – 83,2)
Total de 144 pacientes, 2987 ciclos de estudio. (Promedio e IC 95%) Arraztoa, Donoso y cols. Revista SOCHOG 2006 (Referencia 7)		

VENTAJAS

1. La primera y mayor de las ventajas de estos métodos es que, si bien la mujer es la que determina el período fértil, esta es una experiencia compartida con la pareja, donde son ambos los que toman conciencia de la posibilidad de ser padres cuando llega el período fértil. Si la decisión es postergar la llegada de un nuevo hijo no teniendo relaciones sexuales en la ventana fértil, se le invita a la pareja a readecuar su sexualidad, explorando otras facetas de la vida amorosa que en ocasiones se pierden y olvidan cuando se bloquea o anula el período fértil por largo tiempo.

La dinámica de vida de pareja que se genera al tener que seleccionar los días infértiles para tener relaciones sexuales puede significar un estímulo para la comunicación entre los miembros de la pareja. La percepción de la intimidad conyugal y la sensación de efecto positivo para la relación en general es algo que hemos podido observar en la población usuaria de estos métodos (13,14). En realidad, lo que parece ocurrir, es que la pareja adquiere un estilo de vida compartido y respetuoso de la naturaleza de la sexualidad humana.

2. La segunda ventaja de estos métodos es la posibilidad que tiene la mujer de mirar el registro de su fertilidad como un signo vital femenino más. Es así como las mujeres son capaces de detectar rápidamente una infección ginecológica baja que altera la calidad del moco cervical o una fase lútea corta, que, si es persistente, puede ser debida a alguna endocrinopatía como el hipotiroidismo o la hiperprolactinemia.

El registro de la fertilidad les permite a las mujeres determinar si hay intentos ovulatorios o ciclos claramente anovulatorios y así solicitar atención ginecológica.

Por otra parte, esta herramienta es de suma utilidad en las parejas infértiles, que pueden conducir más fácilmente su actividad sexual al período fértil y detectar también una

ventana fértil reducida o ausente, problema común en estas parejas, siendo sin embargo una entidad desconocida incluso para muchos ginecólogos.

3. La tercera ventaja es que es una manera inocua y de muy bajo costo para regular la fertilidad ya que no hay efectos adversos debido a su uso, siendo utilizada por muchas parejas que buscan evitar un embarazo y que tienen contraindicaciones para el uso de otros métodos.

Por último, el autodiagnóstico de la fertilidad puede ser usado por mujeres en todas las etapas de la vida reproductiva, sin importar que tengan ciclos muy irregulares, con mucha variabilidad, ya que serán ellas mismas las que detectarán esta variabilidad en su período fértil.

DIFICULTADES

Hay cuatro situaciones donde se evidencia un número mayor de embarazos no buscados y que es bueno recordar debido a que hay medidas que se pueden implementar para mejorar la efectividad de estos métodos tomando algunas precauciones. Estas situaciones son:

1. No registrar el período fértil

Si las parejas no llevan un registro de sus días fértiles e infértiles es más frecuente que haya embarazos no intentados, sobre todo cuando no se registra el último día de sensación fértil (día *peak*)

2. El inicio de la fertilidad

De los dos cambios más importantes del ciclo menstrual, el primer cambio o inicio de la fertilidad es el más difícil de determinar ya que es más sutil, a diferencia del día *peak* o día de la probable ovulación que es mucho más evidente.

Existe un grupo de parejas que se embarazan por haber tenido relaciones justamente al inicio del período fértil. Este fenómeno ocurre en ocasiones debido a que no se siguen las instrucciones de uso de este método, donde se aconseja tener relaciones en la tarde o en la noche durante el período infértil post menstrual, previo al período fértil (Figura 1). Esto permite detectar el inicio de la fertilidad aun cuando este ocurra la noche precedente al día donde la mujer observa. Si se tienen relaciones en la mañana de este período no hay posibilidad de observar y determinar con certeza el inicio de la fertilidad.

Aun siguiendo estas recomendaciones, en el período cercano al inicio de la fertilidad hay mayor incidencia de embarazos no buscados debido a lo sutil que a veces es el inicio del período fértil o sobre todo, ya que en ocasiones hay ciclos más difíciles de interpretar, donde este inicio no es evidente. Para que esto no ocurra se les enseña a las parejas a calcular cuándo debería iniciarse teóricamente el período fértil según el largo de sus ciclos.

3. El día de inicio de la fertilidad (IF) se calcula restando 20 días al largo habitual de los ciclos de la mujer (LC). Los 20 días surgen de la suma de los días de sensación fértil, que en promedio son 6, más los días del período post ovulatorio, que es bastante constante en su duración y que en promedio es de 14 días. ($IF = LC - 20$). Es así como una mujer que tiene ciclos de 30 días debiera esperar que su fertilidad partiera el día 10. ($IF = 30 - 20 = 10$). En el curso de los meses de registro la mujer puede ver en sus cartolas el inicio real de su período fértil y ajustar este número.

Siempre se les señala a las parejas que lo más importante es lo que la mujer observa, pero si la decisión es firmemente posponer un embarazo y no ha comenzado el período fértil en la fecha habitual para la mujer, la sugerencia es evitar tener relaciones luego de ese día arbitrario, esperando que aparezcan los signos típicos del período fértil.

4. Ciclos atípicos

El estrés agudo puede producir en algunas mujeres una disfunción hipotalámica transitoria y afectar el ciclo menstrual. Esto se puede manifestar con ciclos donde se observa una construcción mucosa irregular, que sugiere cohortes foliculares que detienen su desarrollo. Se les entrena a las mujeres a detectar estos períodos y se les advierte que si el período fértil no fue lo habitual en largo o cantidad de sensación fértil y aparece un segundo período fértil nunca hay que desestimarlos.

El cálculo del inicio de la fertilidad también es de utilidad en estos casos ya que pone en alerta si no aparece el período fértil en su momento habitual.

Otras causas de ciclos difíciles de interpretar son las infecciones vaginales que alteran el moco cervical o los quistes ováricos funcionales que pueden generar períodos fértiles muy largos.

5. Salida de la lactancia

En la lactancia hay una anovulación fisiológica que se manifiesta con amenorrea. Las mujeres usuarias de métodos naturales al observar ausencia de signos de fertilidad se aseguran de que no hay posibilidades de embarazarse en este período. La posibilidad de embarazo en este tiempo es menor al 1%. (15,16). Sin embargo, cuando se decide suspender la lactancia y sobre todo cuando se mantienen lactancias con frecuencia de 1 o 2 veces al día por tiempo prolongado, no es infrecuente que haya embarazos no intentados debido a los múltiples intentos ovulatorios que hay en este período y a la escasez de signos claros de fertilidad que se observan en algunas mujeres durante este tiempo. La sugerencia es suspender la lactancia dentro de un lapso de 1 a 2 semanas luego de tomar la decisión de hacerlo y no mantener períodos muy largos con poca frecuencia de episodios de lactancia.

CONCLUSIONES

Si bien los métodos de diagnóstico del período fértil son usados por un número reducido de parejas, creemos que el mayor conocimiento de ellos y el apoyo en el registro y detección del período fértil que ofrecen hoy distintas aplicaciones electrónicas y los kits de uso doméstico para mediciones hormonales, asociado a una vivencia sana y variada de la sexualidad en pareja, permitirán que en un futuro cercano un mayor número de parejas opte por los métodos de autodiagnóstico del período fértil femenino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Billings EL, Brown JB, Billings JJ, Burger HG. Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1972;1:282-4.
2. Hilgers TW, Prebil AM. The ovulation method--vulvar observations as an index of fertility/infertility. *Obstetrics and gynecology* 1979; 53:12-22.
3. Alliende ME, Cabezón C, Figueroa H, Kottmann C. Cervicovaginal fluid changes to detect ovulation accurately. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):71-5.

4. Ecohard R, Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Direito A, Mariani A, Fehring R. Use of urinary pregnanediol 3-glucuronide to confirm ovulation. *Steroids*. 2013 Oct;78(10):1035-40.
5. Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. *Obstet Gynecol*. 2002 Dec;100(6):1333-41.
6. Simmons RG, Jennings V. Fertility awareness-based methods of family planning. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Jul;66:68-82.
7. Arraztoa JA, Donoso M, Danilla S, Mallea X, Leiva M, Larraín A, Larraín MA, Mena P. Efectividad Clínica del Método Mucotérmico para Regular la Fertilidad: Resultados de un Programa Aplicado en la Comuna de San Bernardo. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2006, 71 (3): 189-195.
8. Frank-Herrmann P, Jacobs C, Jenetzky E, Gnoth C, Pyper C, Baur S, Freundl G, Goeckenjan M, Strowitzki T. Natural conception rates in subfertile couples following fertility awareness training. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Apr;295(4):1015-1024.
9. Hilgers TW, Stanford JB. Creighton Model NaProEducation Technology for avoiding pregnancy. Use effectiveness. *J Reprod Med*. 1998 Jun;43(6):495-502.
10. Howard MP, Stanford JB. Pregnancy probabilities during use of the Creighton Model Fertility Care System. *Arch Fam Med*. 1999 Sep-Oct;8(5):391-402.
11. Peragallo Urrutia R, Polis CB, Jensen ET, Greene ME, Kennedy E, Stanford JB. Effectiveness of Fertility Awareness-Based Methods for Pregnancy Prevention: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):591-604.
12. Jennings V, Haile LT, Simmons RG, Spieler J, Shattuck D. Perfect-and typical-use effectiveness of the Dot fertility app over 13 cycles: results from a prospective contraceptive effectiveness trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24(2):148e53.
13. Barroilhet S, Seïoret C, Mallea X, Fritsch R, Vöhringer P, Arraztoa JA. Marital Functioning in Couples Practicing Periodic Abstinence for Family Planning. *Linacre Q*. 2018 May;85(2):155-166.
14. Bustos B, Larrain A, Trapp A, Mallea X, Astorga M, Reyes AM, Arraztoa JA. Impacto en la percepción de intimidad conyugal en parejas usuarias de Métodos naturales para regular la fertilidad. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2017 Abr; 82 (2): 100-109
15. Pérez A, Lobbok MH, Queenan JT. Clinical study of the lactational amenorrhoea method for family planning. *Lancet*. 1992 Apr 18;339(8799):968-70.
16. Van der Wijden C, Manion C. Lactational amenorrhoea method for family planning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 12;2015

CAPÍTULO 16

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS DE BARRERA Y OTROS

Dra. Daniela Capella S., Dra. Daniela Ribbeck B., Enf. María Isabel González T.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la mayoría de los métodos anticonceptivos de barrera son antiguos, aún se encuentran vigentes. Varios han sido perfeccionados en el tiempo, como también han aparecido algunos nuevos.

El condón masculino (también conocido como condón peneano o externo) y el femenino (también llamado condón vaginal o interno de uso único) son los únicos de los métodos de barrera que pueden prevenir las infecciones de transmisión sexual (ITS) (Tabla 1).

Tabla 1. Métodos anticonceptivos de barrera

Que previenen ITS	Que no previenen ITS
- Condón masculino - Condón femenino (también llamado vaginal o interno de uso único)	- Diafragma - Capuchón cervical - Esponja vaginal anticonceptiva - Espermicida nonoxinol-9 - Gel regulador de Ph vaginal

MÉTODOS DE BARRERA QUE PREVIENEN ITS

El condón masculino y femenino previenen el embarazo al evitar el contacto de semen con el cuello de útero, actuando como una barrera física. Estos métodos también evitan las infecciones de transmisión sexual, siendo esta su indicación primordial.

Todas las personas sexualmente activas pueden contraer una ITS, independiente de su edad, sexo, identidad de género u orientación sexual. Estas se pueden contagiar al tener sexo oral, vaginal, anal, al compartir juguetes sexuales o tener contacto entre genitales.

Algunas ITS se contagian a través de los fluidos (virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B, chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, tricomona vaginalis) y otras por contacto piel a piel o superficie mucosa (virus del papiloma humano, virus herpes simple tipo 1 y 2, entre otros) (1).

1. Condón Masculino

El condón masculino es una funda delgada que se coloca sobre el pene erecto (Imagen 1). Se usa para prevenir ITS en el sexo vaginal, anal y oral, y con fines anticonceptivos en el sexo vaginal. El material más común de estos condones es el látex, existiendo alternativas sin látex, como el poliuretano y poliisopreno (2).

Ha demostrado reducción significativa del contagio de ITS transmitidas por los fluidos. Existen estudios que demuestran una efectividad de 70-80% para reducir la transmisión del VIH en parejas heterosexuales sero-discordantes (3, 4, 5). También reducen las ITS por contacto piel con piel o mucosas cuando la infección se encuentra en áreas cubiertas por el

condón, pero no cuando está en otras áreas de los genitales que no quedan cubiertas y tienen contacto con la pareja sexual (1).

En cuanto a su efectividad anticonceptiva, los condones masculinos son menos efectivos que otros métodos, con un porcentaje de embarazo con el uso típico de 13% al año, y 2% en uso perfecto (6).

Para escoger la talla correcta del condón masculino, es importante conocer el ancho nominal del pene de la persona que lo usará, y la del condón. El ancho nominal de un pene se calcula midiendo la mitad del perímetro de éste erecto, y se expresa en milímetros. Puede ser medido con una guincha o hilo (y luego medir ese hilo). Habitualmente el ancho nominal de un condón está indicado en la información de los productos, y de no tenerla, se puede saber al medir el ancho de un condón aplastado.

Para ver el modo de uso correcto del condón masculino, vea la Tabla 2.

Ventajas del condón masculino

- Previene ITS y el embarazo no deseado.
- Ampliamente disponibles.
- Se compra sin receta.
- Es portátil.
- Sin mayores efectos secundarios.
- Existen alternativas sin látex para aquellas personas alérgicas.

Desventajas del condón masculino

- Tiene una alta falla como método AC.
- Algunas personas reportan menor sensibilidad al usarlo.
- Algunas personas sienten que poner el condón interrumpe el acto sexual.
- Requiere de un pene erecto para poder ser puesto.
- Requiere retirar el pene inmediatamente posterior a la eyaculación.
- Algunas personas reportan dificultad para encontrar un condón que les acomode.

Imagen 1. CONDÓN MASCULINO



Uso autorizado. Imagen obtenida de: www.aprofa.cl

2. Condón interno de uso único (también llamado condón vaginal o condón femenino)

El condón interno de uso único es una funda delgada y flexible de 17 cm de largo y 7,8 cm de diámetro, cerrada en el extremo interno. Cuenta con dos anillos flexibles, uno en cada extremo (Imagen 2). El anillo interno es móvil, y se usa para colocar el condón dentro de la vagina y mantenerlo dentro de ella, cubriendo el cuello uterino. El anillo externo es fijo, y queda fuera de la vagina, cubriendo gran parte de los genitales externos. El pene se puede mover libremente en la vagina cubierta por el condón.

Está disponible en el mercado desde 1993 como “condón femenino”. Su primera versión se llamó *FC1 (Female Condon)* y fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration). Consistía en una cubierta de poliuretano lubricada con silicona. Luego fue reemplazado por el *FC2*, cambiando el material por polímero de nitrilo, mejorando el primer producto. Fue aprobado por la FDA en 2009 (7).

Existen otros modelos de condón femenino, pero hasta ahora el FC2 es el único disponible en el mercado que cuenta con la aprobación de la FDA. Desde el 2018 la FDA renombró el condón femenino como “condón interno de uso único”, debido a que no solamente puede ser usado en el sexo vaginal, sino también en el anal (8).

Su objetivo es prevenir las ITS y el embarazo. Si bien los estudios sugieren que el condón interno previene las ITS, estos son limitados. No existen estudios que evalúen específicamente su capacidad para prevenir la transmisión de VIH (2, 9).

La efectividad anticonceptiva de los condones interno de uso único es menor a la del condón masculino, con un porcentaje de embarazo con el uso típico de 21% al año, y 5% en uso perfecto (6, 10). Estos datos se extraen de un estudio de cohorte con 207 parejas usando el primer condón femenino (*FC1*) (11). Debido al parecido entre el *FC1* y el *FC2*, la efectividad de *FC2* fue asumida como similar.

Para ver el modo de uso correcto del condón interno de uso único, vea la tabla 3.

Ventajas del condón interno de uso único:

- Previene las ITS y el embarazo no deseado.
- Es portátil.
- Al cubrir externamente los genitales femeninos, otorga una mayor superficie de prevención de ITS que el condón masculino.
- Empodera a la mujer, entregándole una alternativa al condón masculino que puede ser utilizado por ella. Puede ser usado en situaciones donde el uso del condón masculino por parte de la pareja sexual no es posible por motivos físicos o por no desearlo, con dificultad en la negociación.
- Se puede poner unas horas antes de la actividad sexual o justo antes de ella, no siendo necesario esperar la erección del pene.
- No es necesario retirar el pene justo después de eyacular.
- Se compra sin receta.
- Sin mayores efectos secundarios.
- Puede ser usado en alérgicos al látex.
- Su única contraindicación es la alergia al nitrilo, la cual es muy infrecuente.
- Puede ser usado con cualquier tipo de lubricante (en base a agua, silicona o aceite).
- No se deteriora con cambios de temperatura.
- El anillo externo puede estimular el clítoris, entregando mayor placer.

Imagen 2. CONDÓN
INTERNO DE USO ÚNICO



Uso autorizado.
<https://fc2femalecondom.com>

Desventajas:

- Tiene una alta falla como método anticonceptivo.
- Muchas personas pueden encontrar difícil su inserción y extracción.
- El anillo externo es visible, lo cual puede incomodar a algunas personas.
- Su disponibilidad es mucho menor que el condón masculino, pudiendo ser difícil de obtener.
- Su precio es mucho mayor que el del condón masculino.

3. Barreras orales

Si bien el sexo oral no requiere prevención de embarazo, sí requiere prevención de ITS.

Para el sexo oral hacia un pene (felatio), contamos con el condón masculino.

Para el sexo oral sobre una vulva (cunnilingus) o ano (anilingus) existen barreras orales de látex o poliuretano para cubrir la zona sobre el cual se realiza el sexo oral. También se pueden fabricar a partir de un condón o guante de látex, cortándolos de tal forma que queden como un rectángulo.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS DE BARRERA QUE NO PREVIENEN ITS

Además de los condones, se suele incorporar en la categoría de métodos anticonceptivos de barrera el diafragma, el capuchón cervical, la esponja anticonceptiva y los espermicidas, cuyo mecanismo de acción es mantener un depósito de espermicida a nivel del cuello del útero generando una barrera química que impide el ascenso de los espermatozoides, pero que no protege de las ITS.

1. Diafragma:

El diafragma es un dispositivo anticonceptivo femenino reutilizable que consta de una copa blanda en forma de cúpula con un borde flexible que se coloca en el cuello del útero (Imagen 3).

Imagen 3. DIAFRAGMA



Imagen obtenida del sitio web: www.aprofa.cl Uso autorizado

Inicialmente los diafragmas eran de látex y venían en diferentes tallas. Actualmente estos han sido reemplazados por el diafragma de silicona que viene en talla única y tiene menor riesgo de reacciones alérgicas. En Chile actualmente sólo existe la versión de silicona, *Caya*, aprobada por la FDA. Es un dispositivo que mide 75 mm de largo por 67 mm de ancho. No requiere un examen pélvico para su ajuste como ocurría con los diafragmas de látex (12).

La eficacia del diafragma se evalúa con su uso asociado al espermicida nonoxinol-9. Con el uso típico el porcentaje de embarazo es 17% al año y con el uso perfecto de 16% al año (6).

Para ver el modo de uso correcto del diafragma vea la tabla 4.

2. Capuchón Cervical

El capuchón cervical es una copa de silicona reutilizable que se describe como un sombrero de marinero que va a nivel del cuello del útero. En Chile solo se encuentra *FemCap*, aprobada por la FDA, provisto de una correa en la cara externa para retirarlo de forma más simple (Imagen 4).

El capuchón cervical reporta un porcentaje de embarazo de 16% al año con el uso típico en mujeres nulíparas y de 32% en mujeres multíparas (6). Esta variabilidad se explica porque el capuchón no se ajusta bien en cuellos uterinos grandes.

La elección del tamaño del capuchón se basa en el historial obstétrico de la usuaria. El pequeño (22 mm de diámetro) en mujeres que nunca han estado embarazadas, medio (26 mm de diámetro) para las que han tenido un aborto o un parto por cesárea y grande (30 mm de diámetro) para las que han tenido un parto vaginal a término (13).

Para ver el modo de uso correcto del capuchón cervical vea la tabla 5.

Imagen 4. CAPUCHÓN CERVICAL



Imagen obtenida del sitio: <https://denda.cl/>
Uso autorizado

Imagen 5. ESPONJA VAGINAL ANTICONCEPTIVA



Imagen obtenida del sitio:
<http://www.todaysponge.com/about.html>
Uso autorizado

3. Esponja vaginal anticonceptiva

Han existido diferentes modelos de esponjas anticonceptivas, sin embargo, actualmente la única aprobada por la FDA es *Today Sponge*, que no se encuentra disponible en Chile.

Es un disco de espuma con una matriz de poliuretano impregnada con 1 gramo de nonoxinol-9 que se activa cuando se humedece la esponja. Tiene inserto un lazo de nailon en la parte inferior para retirarlo (Imagen 5). No son reutilizables.

La esponja con el uso típico tiene un porcentaje de embarazo de 16% al año en mujeres nulíparas y 32% en mujeres multíparas (6).

Para ver el modo de uso correcto de la esponja vea la tabla 6.

4. Métodos de barrera químicos

4.1. Espermicida con Nonoxinol-9

Son productos que vienen en formato de crema, gel, espuma, tabletas y supositorios, que se colocan dentro de la vagina antes de tener el coito. Contienen nonoxinol-9, un agente espermicida que actúa a nivel del acrosoma del espermatozoide dejándolo inmóvil (14).

Los supositorios y tabletas deben insertarse al menos 10 minutos antes de la relación sexual para darle tiempo para que se disuelvan, mientras que los productos en gel, crema y espuma no requieren de un tiempo de espera (13). Todos los productos con nonoxinol-

9 se pueden usar con condones masculinos o femeninos. Las formulaciones de gel, espuma y crema a base de nonoxinol-9 pueden usarse con el diafragma y el capuchón cervical. Es importante considerar que el nonoxinol-9 puede producir una inflamación local en los genitales, aumentando el riesgo de contraer VIH y otras ITS. (15) El Nonoxinol-9 cuando se usa como único método anticonceptivo reporta un 21% de embarazo al año con el uso típico y 16% con el uso perfecto (6).

4.2. Gel regulador del pH vaginal:

En mayo del 2020 la FDA aprobó un nuevo anticonceptivo, un gel regulador del pH vaginal que contiene ácido láctico, ácido cítrico y bitartrato de potasio, *Phexxi* por su nombre comercial. El gel mantiene el pH vaginal más ácido que lo habitual, lo cual inmoviliza a los espermatozoides. Permanece en su lugar hasta por 10 horas. Se debe aplicar no más de una hora antes del encuentro coital y debe repetirse la aplicación antes de cada encuentro.

Este producto sería una alternativa para personas que no quieren usar Nonoxinol-9 por la irritación que les puede generar y/o por el aumento de riesgo de adquirir VIH (13). En un estudio clínico multicéntrico con 1183 participantes, el índice de Pearl estimado fue de 27,5% cuando se usaba sin asociar a otros métodos anticonceptivos (16).

Si bien no se ha estudiado específicamente su uso con el diafragma o el capuchón se ha utilizado con este fin, en reemplazo del nonoxinol-9.

Ventajas de los métodos de barrera químicos (6, 13)

- Son muy seguros, con mínimas complicaciones.
- Son métodos portátiles.
- Inmediatamente efectivos e inmediatamente reversibles.
- El diafragma y el capuchón cervical son reutilizables.
- Se venden sin receta médica.
- No requieren evaluación médica previo a su uso, aunque sí se recomienda.
- Todos se pueden usar con el preservativo femenino o masculino para aumentar su efectividad, o con otros métodos anticonceptivos, salvo el anillo vaginal.

Desventajas de los métodos de barrera químicos (6, 13)

- Sus tasas de fracaso son sustancialmente más altas que con otros métodos anticonceptivos.
- No protegen del contagio de ITS.
- El nonoxinol-9 puede causar irritación de las mucosas la cual se ha asociado a mayor riesgo de contraer VIH. Además, esta irritación puede producir síntomas molestos, y en algunas mujeres aumenta el riesgo de infecciones urinarias y vaginales.
- Requiere motivación en cada acto sexual y una curva de aprendizaje para ponerlos correctamente.
- No se encuentran todas las opciones disponibles en Chile.
- Mayor riesgo de síndrome de shock tóxico no menstrual con el uso de diafragma o esponja anticonceptiva
- No se recomienda el uso del diafragma ni del capuchón cervical durante la menstruación porque la sangre acumulada podría aumentar el riesgo de infección.

CONCLUSIONES

Los métodos de barrera mecánicos (condón masculino y el condón interno de uso único) son los únicos métodos anticonceptivos que además de prevenir embarazo, previenen ITS.

Debido a esto, debe recomendarse siempre el uso de uno de ellos en la actividad sexual.

Debido a su porcentaje de falla, los métodos de barrera en general no son recomendables como método anticonceptivo único, sino que, asociados a otros métodos, tanto hormonales como no hormonales.

No se recomienda su indicación en adolescentes, mujeres con alto riesgo obstétrico y aquellas que no estén dispuestas a asumir su porcentaje de falla reportada.

Cada vez hay más mujeres que desean usar métodos anticonceptivos no hormonales, por lo tanto, es rol del prestador de salud conocerlos para poder realizar una adecuada consejería.

USO CORRECTO DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Tabla 2. USO CORRECTO DEL CONDÓN MASCULINO

1. Escoger el condón del tamaño adecuado según el ancho nominal.
2. El condón debe ser usado en todas las relaciones sexuales desde antes que haya contacto entre los genitales de los participantes, durante toda la actividad sexual.
3. Debe ser guardado en lugares que no estén expuestos a altas temperaturas.
4. Previo a su uso, revisar su fecha de vencimiento.
5. Abrir el paquete por los bordes dentados con los dedos. No utilizar tijeras ni la boca.
6. Poner el condón sobre un pene erecto, retrayendo el prepucio antes de ello. Se debe dejar un espacio en su extremo distal, que es para recibir el semen. Este debe ser comprimido con el dedo índice y pulgar para que quede sin aire, y con la otra mano, sin soltar la punta, desenrollar el condón hasta llegar a la base del pene.
7. El condón solo se desenrolla, por un lado, lo cual debe ser verificado previo a su inserción.
8. Solo pueden usarse lubricantes en base acuosa o de silicona. Los lubricantes oleosos pueden dañarlo.
9. Luego de eyacular se debe retirar el pene inmediatamente, sujetando el condón desde su base para evitar que quede dentro de la vagina.
10. Finalmente, este debe anudarse y ser eliminado a la basura.
11. El condón es de uso único. Si se pierde la erección, aunque no haya eyaculación, el condón debe ser reemplazado.

Tabla 3. USO CORRECTO DEL CONDÓN INTERNO DE USO ÚNICO

1. Considerar que requiere de practicar su postura más de una vez antes de usarlo en la actividad sexual.
2. Previo a su uso, revisar su fecha de vencimiento.
3. Abrir el paquete y sacar el condón con cuidado.
4. En una posición cómoda (acostada o parada con una pierna arriba de una silla) apretar el anillo interno (que está en el extremo cerrado) e insertarlo en la vagina como un tampón.
5. Empujarlo hacia adentro de la vagina con un dedo tanto como sea posible. El condón se abrirá por sí mismo.
6. Remover el dedo y permitir que el anillo externo se abra fuera de la vagina, cubriendo los genitales externos. Asegurarse de que no quede torcido.
7. El pene debe entrar dentro del condón femenino ya puesto en la vagina.
8. Durante la actividad sexual es importante asegurarse que el anillo externo no sea empujado hacia la vagina. Si esto ocurre, se debe detener la actividad sexual.
9. Para retirar el condón, se debe girar el anillo externo, para evitar que se derrame el semen, y luego extraerlo.
10. No se puede reutilizar, es de un solo uso.
11. No debe ser usado junto con un condón masculino, ya que la fricción entre ambos podría romperlos.

Tabla 4. USO CORRECTO DEL DIAFRAGMA (13)

1. Antes de cada uso examinar la cúpula del diafragma buscando grietas o partes gastadas.
2. Colocar una cucharada de espermicida en el hueco de la cúpula del diafragma y en los bordes.
3. Buscar una posición cómoda.
4. Doblar el diafragma a lo largo. La parte cóncava, que contiene espermicida debe mirar hacia arriba y hacia el cuello del útero.
5. Con la mano no dominante abrir los labios de la vulva, mientras con la otra mano se desliza el diafragma doblado lo más atrás posible dentro de la vagina.
6. Empujar con el dedo índice hacia arriba y detrás del hueso púbico.
7. Verificar que el diafragma esté en su lugar correcto, sintiendo el borde frontal detrás del hueso púbico y el cuello uterino completamente cubierto por el diafragma.
8. Aplicar otra dosis de espermicida en la vagina para cubrir el diafragma por la otra cara.
9. El diafragma se debe poner no más de 2 horas antes de la relación sexual penetrativa. Si ha pasado más tiempo, insertar otra dosis de espermicida en la vagina.
10. Después de cada coito revisar la posición correcta del diafragma.
11. Antes de cada nuevo encuentro coital se debe volver a revisar la posición correcta del diafragma y colocar una nueva dosis de espermicida.
12. Una vez terminado el coito el diafragma debe permanecer al menos 6 horas en el cuello del útero para maximizar su eficacia. Debe retirarse antes de 24 horas para disminuir el riesgo de irritación e infecciones.
13. Para retirar el diafragma se debe enganchar un dedo debajo del borde anterior y tirar hacia afuera. A veces es necesario insertar un dedo entre el borde del diafragma y la pared de la vagina para romper el vacío y facilitar la extracción.
14. Sólo se puede utilizar lubricantes en base a agua, nunca poner en contacto el diafragma con productos que lo puedan dañar.
15. Después de cada uso se debe lavar el diafragma solo con jabón suave y agua tibia, secar al aire y almacenar en un recipiente limpio y seco.

Tabla 5. USO CORRECTO DEL CAPUCHÓN CERVICAL (13)

1. Antes de cada uso examinar el capuchón buscando grietas o partes gastadas.
2. Colocar un cuarto de una cucharadita de espermicida en la copa y esparcir una capa fina sobre la parte plana del borde.
3. Colocar media cucharadita de espermicida en la muesca entre el borde y la cúpula. Esparcir una capa fina de espermicida sobre el borde del capuchón.
4. Buscar una posición cómoda.
5. Con una mano, separar los labios de la vulva. Presionar el borde del capuchón con la otra mano e introducirlo, de manera que el lado que tiene la cúpula y la cinta esté boca abajo. El borde largo debe entrar a la vagina primero.
6. Con el dedo índice empujar el capuchón hasta el fondo de la vagina.
7. Al igual que el diafragma, antes y después de cada coito se debe verificar que esté correctamente puesto y volver a insertar una dosis de espermicida en la vagina.
8. Una vez terminado el coito, el capuchón debe permanecer durante al menos 6 horas en el cuello del útero y debe ser retirado antes de 48 horas.
9. Para retirarlo, se debe enganchar la cinta con el dedo y tirar del capuchón hacia abajo y hacia fuera con suavidad.
10. Se deben tener los mismos cuidados que con el diafragma para que no se deteriore.

Tabla 6. USO CORRECTO DE LA ESPONJA VAGINAL ANTICONCEPTIVA (13)

1. Retirar la esponja del envoltorio y humedecerla con agua limpia.
2. Escurrirla con suavidad hasta que esté espumosa. Debe humedecerse por completo para que se active el espermicida.
3. Con el lado hueco de la esponja hacia arriba, doblarla por los lados, de modo que el lazo de tela quede debajo.
4. Buscar una posición cómoda.
5. Deslizar la esponja dentro de la vagina y empujarla hasta donde alcancen los dedos. La esponja se desdobra y cubre el cuello uterino una vez se suelta.
6. Se debe verificar la posición correcta de la esponja, es decir, que cubra el cuello del útero.
7. Se puede introducir hasta 24 horas antes del coito.
8. Una vez colocada se puede mantener tantas relaciones sexuales como se desee durante las siguientes 24 horas sin necesidad de cambiarla.
9. Debe dejarse al menos durante 6 horas después de la relación sexual, pero no por más de 30 horas en total. Es decir, se puede tener relaciones sexuales de manera segura durante las 24 horas posteriores a la colocación de la esponja y dejarla durante 6 horas más después de finalizado el acto.
10. Para retirar la esponja se debe traccionar el lazo de tela de la parte inferior de la esponja.
11. Cada esponja solo sirve para un periodo de 24 horas una vez colocada en la vagina. Si se retira de la vagina no se puede volver a colocar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Los condones y las ETS: Hoja informativa para el personal de salud pública. 2013. Obtenido de sitio web: <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/spanish/latex.html>.
2. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), Programa Nacional Salud de la Mujer Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER) Asociación Chilena de Protección de la Familia (APROFA). Normas Nacionales Sobre Regulación de la Fertilidad. 2016. Obtenido de sitio web: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.30_NORMAS-REGULACION-DE-LA-FERTILIDAD.pdf.

3. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003255.
4. Clutterbuck D, Flowers P, Barber T, Wilson H, Nelson M, Hedge B, et al. Clinical Effectiveness Group of British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) and British HIV Association (BHIVA). UK national guideline on safer sex advice. *Int J STD AIDS*. 2012;23(6):381-8.
5. Giannou F, Tsiara C, Nikolopoulos G, Talias M, Benetou V, Kantzanou M, et al. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(4):489-99.
Organización Mundial de la Salud, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, United States Agency of International Development Bureau for Global Health. Family Planning: A Global Handbook for Providers. 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf>
6. Lameiras M, Ricoy M, Carrera M, Failde J, Núñez A. Evaluación del uso del preservativo femenino promovido desde un programa de educación para la salud: un enfoque cualitativo. *Saúde e Sociedade*, 2001. 20(2): 410-424.
7. Food and Drug Administration. Obstetrical and Gynecological Devices; Reclassification of Single-Use Female Condom, To Be Renamed Single-Use Internal Condom. Registro federal. 2018; 83(188). Normas y regulaciones 48711
8. Vijayakumar G, Mabude Z, Smit J, Beksinska M, Lurie M. A review of female-condom effectiveness: patterns of use and impact on protected sex acts and STI incidence. *Int J STD AIDS*. 2006;17(10):652-9.
9. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Fifth edition, sitio de World Health Organization, 2015. Obtenido de sitio web: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>. Acceso el 10 de Mayo 2021
10. Farr G, Gabelnick H, Sturgen K, Dorflinger L. Contraceptive efficacy and acceptability of the female condom. *Am J Public Health*. 1994;84(12):1960-4.
11. Caya Web. Caya availability in the United States. <https://www.bedsider.org/methods/diaphragm#details>.
12. Planned Parenthood. All about birth control methods. <https://www.plannedparenthood.org/learn/birth-control>.
13. Dunmire E, Katz D. Alteration of human sperm kinematics in cervical mucus due to nonoxynol-9. *Contraception*. 1997;55(4):209-17.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonoxynol-9 spermicide contraception use--United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 May 10;51(18):389-92
15. US FDA approved product information. PHEXXI (lactic acid, citric acid, and potassium bitartrate) vaginal gel.. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208352s000lbl.pdf

CAPÍTULO 17

MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA

Dra. Laura Ribera Torres, Dr. Camil Castelo-Branco Flores

Entendemos por anticoncepción hormonal combinada (AHC) cualquier método que utiliza una mezcla de estrógeno y gestágeno para lograr su finalidad anticonceptiva reversible y no coito-dependiente, si bien existen otros beneficios secundarios que se abordan en el capítulo 9.

MECANISMOS DE ACCIÓN

El principal para proveer un buen perfil de seguridad es la inhibición del pico de LH inductor de la ovulación, por lo que la misma queda suprimida principalmente por el componente gestagénico (1).

Otros mecanismos complementarios potenciales son:

1. Inhibición de la foliculogénesis a través de la supresión de la secreción de FSH durante la fase folicular por el componente estrogénico.
2. Efectos gestagénicos: espesamiento del moco cervical y reducción de la motilidad de las trompas de Falopio y de la receptividad endometrial (en uso prolongado, la exposición al componente gestagénico conduce a la decidualización y eventual atrofia endometrial) (2).

El componente estrogénico estabiliza el endometrio para mantener un patrón de privación regular (control del ciclo).

EFICACIA

Existen distintas presentaciones de anticonceptivos hormonales combinados (AHC): oral (AHCO), transdérmica en parches (ACOP), inyectable IM (ACOI) y vaginal (AHCV), todas ellas con un excelente perfil de seguridad (índice de Pearls promedio del 99,7%) gracias al mecanismo de acción múltiple y robusto ya comentado.

La principal causa de fallo del método es la inconsistencia o error en su utilización, siendo el índice de Pearl con el uso típico del 91%.

Así pues, se observan pocas diferencias de efectividad al comparar población con normopeso y mujeres con sobrepeso / obesidad, siendo mucho mayor el papel de la adherencia (3).

Hay que destacar que tanto la elevada efectividad como la reversibilidad de su efecto son rápidos; la mayoría de las mujeres reinician los ciclos menstruales de forma inmediata tras la discontinuación del tratamiento, requiriéndose un estudio de amenorrea si no ocurre en los siguientes 3 meses.

EFFECTOS SECUNDARIOS (4)

- Sangrado uterino anormal y spotting: frecuente en los tres primeros meses, pero generalmente mejora con el uso continuado.
- Aumento de peso por retención hídrica.

- Aumento de la presión arterial: en el rango de 3-5 mmHg, carente de significado clínico en mujeres sanas.
- Alteraciones del humor y estado de ánimo (labilidad emocional).
- Sintomatología mamaria y náuseas (más frecuentes al inicio).
- Cefalea.
- Cambios analíticos: incremento de la concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina, cortisol y hormonas sexuales, por lo que puede ser necesario incrementar la dosis de terapia sustitutiva y se ha descrito la asociación con una disminución de la libido (5).
- Tromboembolismo venoso: asociado a la estimulación estrogénica de síntesis de las proteínas hepáticas implicadas en la cascada de la coagulación, efecto modulado por el componente gestagénico. En este sentido, los de mayor potencial antiandrogénico permiten una mayor expresión del componente estrogénico y, con ello, confieren un mayor riesgo de evento tromboembólico (6). Si bien su riesgo absoluto es bajo, el uso de AHC supone un riesgo relativo aproximado de 2 para este acontecimiento adverso, que se concentra de forma preferente al inicio del método (7). Asimismo, si bien los datos son limitados, parece existir un incremento modesto del riesgo en usuarias de parche en comparación con anticonceptivos orales combinados de baja dosis (< 35 mcg de estrógeno). De este modo, el riesgo basal del evento entre mujeres no embarazadas en edad reproductiva es de aproximadamente uno a cinco casos por 10000 mujeres año y entre usuarias de parche (7,8).

CONTRAINDICACIONES

La AHC podrá ser utilizada desde la menarquia hasta la menopausia en ausencia de factores que contraindiquen la toma de estrógenos y gestágenos (criterios de elegibilidad de la OMS y de la CDC (Tabla 1) (9,10).

Así, para su prescripción será preciso descartar la presencia de estos criterios mediante la anamnesis y toma tensional, sin precisar la práctica de exámenes complementarios (si bien la detección de mutaciones trombogénicas contraindica el uso de anticoncepción hormonal combinada, no deben testarse si no existe sospecha clínica de las mismas) (11). Existen Apps que facilitan el proceso de elección en función de los criterios de elegibilidad de la OMS (12).

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES

1. Composición y formato. Se trata de comprimidos con una combinación de estrógeno y gestágeno o bien que exponen al organismo de forma secuencial al efecto de ambas hormonas.
 - 1.1. Estrogénico:
 - Etinilestradiol (EE): metabolito hepático del mestranol, estrógeno sintético potente inicialmente utilizado, lo que junto a su vida media larga y bajo metabolismo posibilita que las dosis utilizadas sean tan bajas (13). Se comercializa en dosis de 20, 25, 30 y 35 mcg, recomendándose la elección de la mínima dosis necesaria para prevenir el sangrado uterino anormal (14).
 - Estradiol (E2): estrógeno natural en forma de valerato 2 mg o hemihidrato 1,5 mg, que equivalen a 20 mcg de etinilestradiol y se asocian a una menor alteración del metabolismo lipídico y de la hemostasia (15).

- Estetrol (E4): estrógeno fetal natural del que se ha demostrado seguridad y eficacia en combinación con drospirenona y levonorgestrel, constituyendo una opción que ofrece un buen control del ciclo y satisfacción para la mujer (16).

1.2. Gestagénico o progestina:

- De forma individual, varían en potencia, androgenicidad y efectos secundarios.

Tabla 1. CATEGORÍAS 3 Y 4 DE LOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD MÉDICA PARA AHC (OMS, CDC)

CATEGORÍA 3
• Hipertensión bien controlada • Enfermedad inflamatoria intestinal (Cröhn, colitis ulcerosa) • Patología sintomática de la vesícula biliar • Hepatitis vírica aguda • Edad ≥ 35 años y consumo de < 15 cigarrillos/día • Cirugía bariátrica malabsortiva (para formulaciones orales) • Historia de colestasis con anticonceptivo hormonal combinado previo • Esclerosis múltiple con inmovilidad prolongada • ≥ 21 días a 42 días posparto • Antecedente de cáncer de mama en los 5 años previos • Historia de trombosis venosa superficial • Fármacos: fosamprenavir (VIH), anticomieles (fenitoína, carbamacepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbacepina, lamotrigina), rifampina o rifabutina (antibiótico)
CATEGORÍA 4
• Hipertensión mal controlada (sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg) • Enfermedad vascular, nefropatía / retinopatía / neuropatía diabéticas o diabetes > 20 años de duración • Migraña con aura • Edad ≥ 35 años y consumo de ≥ 15 cigarrillos/día • Historia de accidente cerebrovascular • Historia de cardiopatía isquémica • Miocardiopatía periparto • Valvulopatía complicada • Múltiples factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica (Ejemplo: edad avanzada, hábito tabáquico, diabetes, hipertensión, HDL bajo, LDL alto, triglicéridos altos) • Mutación trombogénica conocida • Anticuerpos antifosfolípido positivos • Trasplante de órgano sólido complicado • Adenoma hepatocelular • Hepatocarcinoma • < 21 días posparto • Cáncer de mama actual • Cirrosis severa (descompensada) • Cirugía mayor con inmovilización prolongada • Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar

La Tabla 2 muestra su clasificación en familias en función de su origen.

Los gestágenos de tercera generación y los últimos en incorporarse destacan, en general, por su acción antiandrogénica, si bien confieren el doble de riesgo de evento tromboembólico

que los de segunda generación. No obstante, el efecto global de los anticonceptivos orales combinados tiende a ser antiandrogénico, con independencia del gestágeno utilizado, por el efecto combinado de estrógeno y gestágeno. Destacar que la drospirenona es un análogo débil de la espirolactona (dosis de 3 mg equivalente a 25 mg de espironolactona), por lo que no confiere ventajas reales en el tratamiento del hirsutismo y el acné (actividad antiandrogénica muy débil) (17), a la vez que no conlleva un riesgo para el desarrollo de hipercalcemia en la mujer sana (si bien está contraindicada su administración en pacientes con enfermedad renal o insuficiencia adrenal) (18). La Tabla 3 recoge los términos utilizados para designar a los grupos de anticonceptivos orales combinados de los que se dispone, junto con su respectiva definición.

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LOS GESTÁGENOS

Origen	Precusores	Segunda generación	Tercera generación	Otros
DERIVADOS DE TESTOSTERONA	19-nor testosterona	13-metil gonanos - Noretindrona - Noretinodrel - Acetato de noretindrona - Linestrol		
	Etisterona	13-etil gonanos - Norgestrel - Levonorgestrel	Norgestimato - Gestodeno - Desogestrel	
DERIVADOS DE PROGESTERONA	17-hidro progesterona	- Acetato de Medroxiprogesterona - Acetato de Ciproterona - Acetato de clormadinona		
SIMILARES A ESPIROLACTONA				- Drospirenona
OTROS				- Dienogest - Trimegestona

2. Regímenes de administración

Los anticonceptivos orales combinados están disponibles como formulaciones mono o multifásicas. Las monofásicas contienen la misma dosis de estrógeno y gestágeno para todos los comprimidos hormonalmente activos. Las multifásicas varían la dosis de alguna o ambas hormonas durante la fase químicamente activa y se introdujeron como una estrategia para reducir la dosis hormonal y, así, los efectos secundarios, si bien no hay datos que corroboren sus ventajas clínicas. Actualmente, tienden a utilizarse los monofásicos y los trifásicos, por presentar los bifásicos una asociación mayor con el sangrado uterino anormal, requiriendo los multifásicos una mayor adherencia cuidadosa al no tener dosis hormonal consistente si no un orden secuencial específico (pueden exacerbar clínica de humor fluctuante en personas predispuestas y no son extrapolables a régimen continuo o extendido) (19,20).

A continuación, se exponen los regímenes disponibles de administración:

Cíclico: 21/7 o 24/4 (días de principio activo y placebo, respectivamente). El segundo reduce la probabilidad de foliculogénesis e induce más atrofia endometrial. Por ello, conlleva un mayor riesgo de sangrado no planificado en los primeros ciclos, pero también una probable mejora de la eficacia y de los efectos asociados a la privación (21).

Extendido o continuo: se basan en que la privación no es médicamente necesaria y, por ello, puede ser elegida y prescindida de forma segura.

El régimen extendido suele tener un periodo placebo tras unos 3 ciclos (esquema 84/7) mientras que el continuo suele implicar la toma de un comprimido con estrógeno y gestágeno durante un año de forma continuada. Ambos comparten una mayor tasa de spotting y sangrado uterino anormal, especialmente en los primeros 3-6 meses, por la atrofia endometrial desarrollada ante la exposición continuada a un progestágeno, si bien su frecuencia disminuye con el tiempo hasta casi equipararse con el régimen cíclico y, de precisarse, puede lograrse la coordinación endometrial creando una privación de 4 días (22).

Destaca el interés para suprimir la privación cíclica en las siguientes entidades y circunstancias:

- Endometriosis.
- Síndrome disfórico premenstrual.
- Hiperandrogenismo.
- Necesidades según estilo de vida (vacaciones, deporte).
- Manejo de síntomas en menopausia y perimenopausia.
- Dismenorrea.

Tabla 3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS EN ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA POR VÍA ORAL

TÉRMINO	DEFINICIÓN
AHCO de baja dosis	Productos que contienen < 50 mcg de EE.
AHCO de primera generación	Productos que contienen ≥ 50 mcg de EE.
AHCO de segunda generación	Productos que contienen levonorgestrel, norgestimato* u otros integrantes de la familia de la noretisterona, y 30 ó 35 mcg de EE.
AHCO de tercera generación	Productos que contienen desogestrel o gestodeno, y 20 ó 30 mcg de EE.
* El norgestimato se incluye en el grupo de los anticonceptivos orales con levonorgestrel porque se cree que su actividad es debida, en gran parte, al levonorgestrel y a sus metabolitos, aunque esto puede no ser totalmente exacto.	

3. Modo de empleo (11)

3.1 Opciones de inicio:

- 3.1.1. *Quick start*: en cualquier momento del ciclo.
- 3.1.2. *Sunday start*: en el primer domingo tras la regla para evitar que la privación coincida con el fin de semana.
- 3.1.3. *First day start*: con el primer día del ciclo.

En las dos primeras opciones, si se inicia el método transcurrido más de 5 días del inicio de la menstruación, se recomienda utilizar doble método (añadir barrera) durante los primeros 7 días dado el mayor riesgo de desarrollo folicular, e incluso de ovulación, en estos casos.

3.2. Actuación en caso de olvido:

- Un comprimido: debe tomarse el comprimido olvidado al recordarlo, incluso si ello conlleva tomar dos comprimidos a la vez. No hace falta añadir método de barrera porque no ha habido reversión de la supresión ovárica.

- ≥ 2 comprimidos: no tomar los comprimidos olvidados y seguir con los correspondientes, añadiendo método de barrera si se trata de las dos primeras semanas de un régimen cíclico.

4. Vías de administración

Si bien la AHCo es la forma de AHC más frecuentemente utilizada, se dispone de la AHCv, AHCi, y AHCp que ofrecen las siguientes ventajas (23,24):

- Facilitan cumplimiento, con lo que, en población con dificultad para la adherencia diaria, la efectividad se asemeja más a la eficacia.
- En el caso del anillo vaginal, menor nivel hormonal sistémico al evitar la degradación en el tracto gastrointestinal y el efecto del primer paso hepático, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del principio activo. Por ello, los efectos terapéuticos se logran con menores dosis pico y con niveles más constantes, que posibilitan un mayor control del ciclo, especialmente en pacientes con tendencia a cambios horarios o a olvidos (25).
- Menor interacción con otros fármacos: los fármacos inhibidores del sistema microsomal hepático aumentan los niveles de estrógenos y gestágenos de las formulaciones orales y la acción contraria acontece con los inductores enzimáticos.

Hay que destacar que la rifampicina es el único antibiótico con el que presentan interacción.

- Menor impacto en la función sexual, si bien evidencia controvertida al respecto.
- Ausencia de evidencia de efecto adverso en la densidad mineral ósea: si bien la información de la que se dispone al respecto es limitada, puede ser de interés para la anticoncepción hormonal en la población adolescente, al ser precisa la adquisición de suficiente masa ósea en esta etapa vital (la alternativa de anticoncepción hormonal combinada oral en este colectivo debería ser con dosis estrogénicas > 20 mcg) (26,27).

4.1. Vía transdérmica

4.1.1. Composición y formato. Disponible en forma de parche transdérmico o gel de aplicación semanal (con semana de descanso para privación, si bien es posible su uso en régimen extendido). Actualmente existen dos productos en el mercado y uno en vías de aprobación:

- EE + norelgestromina (nombre comercial: Evra, Xulane): liberación diaria aproximada de 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 150 mcg de norelgestromina (metabolito activo principal del norgestimato) (28, 29).

Con este sistema de liberación continuada, el nivel sistémico promedio de EE en un ciclo de 21 días es un 60% superior al de sus equivalentes orales, si bien la concentración pico es un 25% inferior (30).

Esto se podría asociar a incremento del riesgo de tromboembolismo venoso semejante al de formulaciones orales con 50 mcg de EE.

- EE + levonorgestrel (nombre comercial: Twirla, aprobado el 2020): liberación diaria aproximada de 30 mcg de etinilestradiol y 125 mcg de levonorgestrel, que por los datos limitados de los que actualmente se dispone se asociaría a una mayor tasa de spotting y sangrado uterino anormal (31).
- E2 + nestorona: gel que ha demostrado su efectividad y seguridad en la inhibición ovulatoria sin ocasionar irritación dérmica (32).

4.1.2. Efectos secundarios:

- Locales: irritación dérmica en el punto de aplicación (si bien poco frecuente, sugiere que no es el método contraceptivo de elección para pacientes con historia de piel sensible o de enfermedades dermatológicas exfoliativas).
- Sistémicos: aunque los datos son limitados, existe un eventual incremento del riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias del parche en comparación a la píldora y al anillo vaginal (24).

4.1.3. Modo de empleo (11)

- Recambio: debe irse cambiando el punto de colocación con cada aplicación y no hacerlo en el pecho por el riesgo de producir mastalgia como consecuencia de un incremento local en la concentración de estrógenos.
- Si se inicia el parche transcurrido 5 o más días desde lo que correspondería a la semana de descanso, utilizar durante 7 días doble método (asociar barrera).
- En retrasos en el inicio del segundo o del tercer parche, existe un periodo de 48 horas cubierto por la liberación continuada de esteroides a niveles contraceptivos adecuados. Por ello, se realiza el recambio sin necesidad de protección adicional. Si, por el contrario, transcurren más de 48 horas, se establece un nuevo día de recambio y debe usarse doble método durante 7 días.
- Desprendimiento (*dettachment*): si dura menos de 24 horas, reaplicar el parche. Si éste permanece sin aplicar durante un periodo superior, reaplicar instaurando un nuevo día de recambio y asociar barrera durante 7 días.
- Destacar que el régimen extendido con el parche transdérmico es de uso “off-label” y en base a un estudio de 12 semanas con una semana de descanso (33).

4.2. Vía vaginal

4.2.1. Composición y formato: Disponible en forma de anillo vaginal, que es un dispositivo anular flexible, libre de látex y no biodegradable, impregnado de una combinación de estrógeno y gestágeno, que se coloca por vía vaginal durante 21 días y retira durante los 7 siguientes, cuando la mujer suele presentar un sangrado intermenstrual por privación. Existen las siguientes combinaciones comercializadas:

- EE + etonogestrel (metabolito del desogestrel) (nombre comercial: NuvaRing, EluRyng, Excelring, Esmartia): se produce un incremento inmediato en la concentración hormonal sérica tras la inserción con una disminución lenta a lo largo del ciclo, presentando una liberación promedio de 120 mcg diarios de etonogestrel y 15 mcg diarios de etinilestradiol.

Supone una menor exposición sistémica a los estrógenos que con equivalentes por vía oral o transdérmica y una exposición sistémica similar a etonogestrel, si bien, en lugar de presentar un pico máximo de concentración diario como ocurre con la vía oral, el pico se presenta una vez por ciclo, a los siete días de su colocación (34).

- EE + acetato de segesterona (nombre comercial: Annovera): liberación diaria aproximada de 150 mcg de acetato de segesterona y de 13 mcg de EE. Reutilizable durante un año (13 ciclos de 28 días, siendo 21 los de llevar el anillo) (35).

4.2.2. Efectos secundarios:

- Locales: la vaginitis es 2,5 veces más frecuente que con anticonceptivos orales y la leucorrea lo es de 3 a 6 veces más (36), si bien estos síntomas no se asocian con discontinuación del anillo ni con necesidad de tratamiento. De ser preciso, he de recordar que los productos basados en aceite como los lubricantes siliconados no pueden usarse, pero sí los basados en agua.
- Sistémicos: similares a las formulaciones orales, si bien la mastodinia y las náuseas, al estar relacionadas con el componente estrogénico, son menos frecuentes, y no hay cambios metabólicos clínicamente significativos (por ejemplo, en presión arterial, metabolismo glucídico y lipídico e índices hematimétricos) (37).

4.2.3. Modo de empleo (11)

- Inicio: debe utilizarse doble método (añadir barrera) durante una semana, si el inicio del anillo se retrasa respecto a la menstruación más de 5 días con segesterona o 7 días con etonogestrel.
- Desinserción: una desinserción inferior a 3 horas no precisará de manejo específico (solo recolocación). Desinserciones superiores a 3 horas en las dos primeras semanas del ciclo precisan de reinserción del anillo y de uso adicional de método barrera durante 7 días, mientras que, en la tercera semana, puede reinsertarse el anillo (sin precisar doble método) o bien privar usando barrera durante los siete primeros días de uso del nuevo anillo.
- Recambio: durante 5 semanas se mantiene un nivel hormonal estable con anillo de etonogestrel, por lo que olvidos inferiores en su recambio no tendrán implicaciones clínicas. Si la inserción se retrasa 48 horas o más respecto al día previsto, debe asociarse método de barrera durante los primeros 7 días de uso del nuevo anillo.

Hay que destacar que el anillo vaginal puede ser utilizado en régimen extendido para lograr la supresión menstrual, asumiendo el *spotting*, con recambios del anillo cada 3 semanas.

CONCLUSIONES

La AHC utiliza un estrógeno y un gestágeno para lograr su finalidad contraceptiva altamente efectiva y rápidamente reversible a través, principalmente, de la inhibición de la ovulación. Puede usarse desde la menarquia hasta la menopausia en ausencia de factores que la contraindiquen (criterios de elegibilidad de la OMS y CDC), descartados mediante la anamnesis y la toma de presión arterial.

La vía oral es la más frecuentemente utilizada. En ella se combinan de forma secuencial, el componente estrogénico sintético (EE o natural (E2 o hemihidrato de E2, E4) con el gestagénico, que diverge en cuanto a su interacción con los distintos receptores de hormonas esteroides (gestágenos, andrógenos, estrógenos o glucomineralcorticoides). Además de las clásicas pautas cíclicas, se ha demostrado la eficacia y seguridad de los regímenes extendidos y continuos, que disminuyen los flujos por privaciones anuales.

Las vías vaginal y transdérmica tienen como principales ventajas: facilitación de la adherencia, menor y más constante nivel hormonal sistémico (mejor control del ciclo) y menos interacciones farmacológicas. Los parches transdérmicos actualmente disponibles presentan un ligero incremento del riesgo de evento tromboembólico, contienen

etinilestradiol + norelgestromina o levonorgestrel. Los anillos vaginales, a su vez, confieren un mayor riesgo de vaginitis, y contienen etinilestradiol + etonogestrel (mensual) o acetato de segesterona (anual reutilizable).

La anticoncepción puede iniciarse cualquier día del ciclo menstrual, si bien iniciarla más allá del quinto día requiere de uso de método barrera durante 7 días, de la misma forma que aquellas circunstancias (por ejemplo, olvidos) que confieren riesgo de reversión de la supresión ovárica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;11(11):1085–98. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1536544>
2. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 4. Effects on uterine and cervical epithelia. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;13(2):163–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1721280>
3. Lopez LM, Bernholm A CM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;
4. Allen RH. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling, and use. Uptodate, November 2020.
5. Devineni D, Skee D VN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(497).
6. Lidegaard Ø, Løkkegaard E JA. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(2257).
7. Johnson JV, Lowell J BG. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obs Gynecol*. 2008;111(278).
8. Oedingen C, Scholz S RO. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res*. 2018;165(68).
9. OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos.
10. Prevention C for DC and. US Medical Eligibility Criteria (US MEC) for Contraceptive Use. 2016.
11. Curtis KM, Jatlaoui TC TN. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(1).
12. Lopez RG, Polo IR, Berral JEA, Fernandez JG, Castelo-Branco C. iContraception®: A software tool to assist professionals in choosing contraceptive methods according to WHO medical eligibility criteria. *J Fam Plan Reprod Heal Care*. 2015 Apr 1;41(2):142–5.
13. Stanczyk FZ, Archer DF BB. Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*. 2013;87(706)
14. Edelman AB, Gallo MF JJ. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;
15. JT J. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1147).
16. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366–73.
17. Martin KA, Anderson RR CR. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1233).

18. Bird ST, Pepe SR EM. The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11(23).
19. Van Vliet HA, Grimes DA LL. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
20. Fels H, Steward R MA. Comparison of serum and cervical mucus hormone levels during hormone-free interval of 24/4 vs. 21/7 combined oral contraceptives. *Contraception*. 2013;87(732).
21. Fels H, Steward R MA. Comparison of serum and cervical mucus hormone levels during hormone-free interval of 24/4 vs. 21/7 combined oral contraceptives. *Contraception*. 2013;87(732)
22. Legro RS, Pauli JG KA. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(420).
23. Jennifer Kerns PDD. Contraception: Hormonal contraceptive vaginal rings. August 2020.
24. Burkman RT. Contraception: Transdermal contraceptive patches. June 2020.
25. Sabatini R CR. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006;74(220)
26. Massaro M, Di Carlo C G V. Effects of the contraceptive patch and the vaginal ring on bone metabolism and bone mineral density: a prospective, controlled, randomized study. *Contraception*. 2010;81(209).
27. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I BG. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(3):315–26.
28. Titusville NJ JOL. Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system). Product labeling. FDA. 2018.
29. Medicine UNL of. Xulane- norelgestromin and ethinyl estradiol patch. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. 2020.
30. Van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK KM. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(168).
31. Information UF approved product. TWIRLA (levonorgestrel and ethinyl estradiol) transdermal system. 2020.
32. Brache V, Merkatz R, Kumar N, Jesam C, Sussman H, Hoskin E, et al. A dose-finding, cross-over study to evaluate the effect of a Nestorone®/Estradiol transdermal gel delivery on ovulation suppression in normal ovulating women. *Contraception*. 2015;92(4):289–97.
33. Stewart FH, Kaunitz AM LK. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obs Gynecol*. 2005;105(1389).
34. Whitehouse Station, NJ. Merck and Co I. Nuvaring.
35. New York NM for PC. Annovera. 2018.
36. Lopez LM, Grimes DA GM. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;
37. Veres S, Miller L BB. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obs Gynecol*. 2004;104(555).

CAPÍTULO 18

PÍLDORAS DE SOLO PROGESTINA (PSP) O MINIPÍLDORAS

Dr. Pablo Lavín A., Dra. Alejandra Lavín, Dr. Pablo Lavín B., Mt. Carmen Bravo

A pesar de no estar completamente zanjada la diferencia entre el vocablo progestágeno y progestina, en este texto usaremos el término progestina para referirnos a cualquier sustancia natural o fabricada en laboratorio que tenga algunos o todos los efectos biológicos de la progesterona, sin que ello signifique nuestra postura en el debate.

JUSTIFICACIÓN DEL TÍTULO

Este tipo de anticoncepción hormonal sobre la base de un componente único, una progestina, es la idea primigenia que se tuvo en los albores del siglo pasado para que fuese lo que Haberlandt llamó en 1919 la “esterilización hormonal temporal” y que luego con el devenir del tiempo se nominaría, hasta hoy en forma genérica, como “anticoncepción hormonal”.

INMERECIDO DESPRESTIGIO

La píldora de solo progestina (PSP) por la presencia de los anticonceptivos orales combinados (AHCó), nunca ha tenido mucha popularidad ya que siempre ha tenido un halo de injusta ineficacia lo que, para sus primeras versiones las “PSP tradicionales”, puede ser cierto, pues ellas requerían de un muy estricto cumplimiento de su régimen de uso, el que ya no lo es tanto para las nuevas versiones que son altamente anovulatorias (“PSP Anovulatorias”). Se asevera erróneamente que solo son para uso en casos especiales, en los cuales las píldoras combinadas no se deben usar o no sea conveniente hacerlo.

NACIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS PÍLDORAS DE SOLO PROGESTINAS (PSP)

No siempre es necesaria una combinación de hormonas, estrógeno más progestina, sino que la progestina sola por si misma es capaz de producir un buen efecto anticonceptivo. Según la literatura (1) la idea fue revivida en México en 1965, luego de que la idea original de Beard (1897), Prenat (1898) y Ludwig Haberlandt (1919) no se logró concretar con solo el uso de la progestina noretinodrel en su primer intento de uso extendido en humanos (1957), debido al sangrado disruptivo que se produjo luego de purificar el primer preparado inicialmente usado, al que se le extrajo el mestranol que inintencionadamente lo contaminaba.

En 1966 se comunica que usado en forma continua el acetato de clormadinona, una progestina antiestrogénica, podía ser utilizada como anticonceptivo a pesar de que no siempre lograba inhibir la ovulación (2,3). Se descubre que hay estimulación de distintos mecanismos a distintas dosis de progestina, como la alteración del desplazamiento de los gametos y otros (4,5,6), que sumados entre si llevan a una buena eficacia, sin que necesariamente se deba ejercer un efecto anovulatorio tan potente.

En 1960, en México Jorge Martínez-Manautou en vía oral y en Chile el Dr. Juan Zañartu en vía oral e intramuscular, hacen un gran aporte al desarrollo de la modalidad de progestinas solas. Zañartu y su grupo usan el acetato de medroxiprogesterona (AMP) también en nodrizas.

Todo explosiona en los años 70 con el gran impulso del uso de este tipo de método por vía oral e intramuscular como alternativa válida para las mujeres que amamantan (7,8,9,10,11), de manera de fortalecer al efecto inhibitorio de la lactancia misma sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, agregando cambios en otros efectores importantes en la traslación de gametos.

Minipíldoras alguna vez disponibles en el mundo (todas ellas no están disponibles en todos los países) conteniendo:

- 0,350 mg noretindrona (Micronor®, Nor-QD®, Noriday®, Norod®)
- 0,030 mg levonorgestrel (Microval®, Noregeston®, Microlut®)
- 0,075 mg norgestrel, equivalente a 0,0375 mg LNG (Ovrette®, Neogest®)
- 0,500 mg lynestrenol (Exluton®)
- 0,500 mg ethynodiol diacetate (Femulen®)
- 0,075 mg desogestrel (Cerazette®)
- 4,0 mg drospirenona (Slinda®)
- 2,0 mg dienogest, no anticonceptivo solo para tratamiento endometriosis

La composición de las distintas formulaciones de las PSP es muy diversa. Esto se origina en dos razones:

1. la potencia intrínseca de cada progestina para frenar el eje y
2. la intención, de hacer o no hacer el preparado completamente anovulatorio.

Algunas alcanzan efectos inhibitorios de la ovulación per se y otras no. Habrá compuestos subovulatorios (“PSP tradicionales”) y ovulatorios (“PSP anovulatorias”)

MECANISMOS DE ACCIÓN

Píldoras de solo progestina (PSP):

La pequeña cantidad de progestina en la circulación (+ o - 25% de la que dan los AHCo) tendrá un impacto significativo solo en tejidos muy sensibles a los esteroides sexuales femeninos (solo receptores de progesterona). El efecto anticonceptivo será la suma del efecto anovulatorio parcial más los efectos no anovulatorios, fundamentalmente moco cervical y endometrio. Sumatoria que será de mayor magnitud cuando se trata de las PSP de las últimas generaciones, las “PSP anovulatorias”.

Así las pacientes que usan medicamentos que aumentan el metabolismo hepático (inducción de enzimas tipo citocromo P₄₅₀) deben evitar este método anticonceptivo.

1. Anovulación

En algunas mujeres el uso de AHCo puede estar limitado por restricciones de uso y tolerabilidad, así los métodos de solo progestina son más adecuados para estas mujeres.

A diferencia de los métodos de solo progestina parenterales que son potentes anovulatorios, tanto durante la lactancia como en el período inter-cíclico (intervalo), las “PSP tradicionales” (primeras versiones de las PSP), no lo son. Lo que es obvio que así suceda, al no contener la cantidad suficiente de progestina (Tabla 1) como para bloquear de forma consistente el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (eje HHO).

Tabla 1: EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS PROGESTÁGENOS

Progestágeno	Inhibición de la ovulación mg/día	Transformación endometrial mg/ciclo
Progesterona	300	200
Medrogestona	10	60
Dihidrogesterona	>30	140
Acetato de Medroxi Progesterona	10	80
Linestrenol	2	70
Acetato de clormadinona	1,5	20-30
Acetato de ciproterona	1	20
Norestisterona	0,5	100-150
Norgestimato	0,2	2
Levonorgestrel	0,06-0,10	7
Desogestrel	0,06	6
Gestodeno	0,04	2

Modificado de Characteristics of the new progestogens in combination to oral contraceptives. RW Rebar, K Zeserson. Contraception 1991; 44:1-10.

Las progestinas combinadas con 30 µg a 35 µg etinil estradiol (EE), tienen diferentes potencias. Las dosis de progestina necesaria para inhibir el eje también varían ampliamente, desde aproximadamente 400 µg de noretindrona, 200 µg de norgestimato a día, 60 µg levonorgestrel y desogestrel y, aproximadamente 30 µg de gestodeno al día (12). Esto hace que al diseñar una PSP con cierta cantidad de progestina se sabe a priori la posibilidad de que logre ser anovulatoria o no.

Se sabe desde los años 70, que con las “PSP tradicionales” cerca del 40% de las usuarias ovularán en algún ciclo (13, 14), ratificado en estudios del 2008) mostrando ovulación comparativa en un 42,6% (IC_{95%}: 33,4-52,2) con “PSP tradicionales” y solo un 1,1% (IC_{95%}: 0,0-2,0) en AHCo con 15-20 µg de EE, y un 4,6% (IC_{95%}: 2,8-6,9) con AHCo fásicos (15,16).

Así la inhibición de la ovulación con las “PSP tradicionales” se logra en algo menos de la mitad de los ciclos, lo que contribuye, solo en forma parcial a la eficacia anticonceptiva total que genera el método.

Las tasas de falla varían de 1,1 a 9,6 por 100 años-mujer en el primer año de uso (16), siendo más altas en mujeres más jóvenes (3,1 por 100 años-mujer) en comparación con mujeres mayores de 40 años (0,3 por 100 mujeres-año) (17). En mujeres motivadas, la tasa de fracaso de <1 por 100 años-mujer, comparable a la tasa obtenida con las AHCo (18, 19).

El interés en las PSP resurgió en los últimos 25 años, apareciendo en el mercado de píldoras libres de estrógeno las con consistente acción anovulatoria (“PSP modernas” o “PSP anovulatorias”) sobre la base de desogestrel (DSG) y drospironona. (DRSP).

El DSG es una progestina altamente selectiva con baja actividad androgénica y la DRSP (derivada de la espironolactona) es anti-androgénica con leves propiedades antimineralcorticoide, sin actividad estrogénica, glucocorticoidea ni antigluco-corticoidea. La idea es aumentar la eficacia, la tolerabilidad y la aceptación, sin aumentar los riesgos de eventos tromboembólicos venosos en la anticoncepción.

Usando DSG diariamente en dosis crecientes de 30, 50 y 75 µg se determinó mediante el uso de ecografías, mediciones de estradiol sérico y progesterona, que los 75 µg de DSG daban una supresión completa de la ovulación sin incrementar la incidencia de efectos androgénicos adversos (20) y mejor que otras PSP, dando además consistentemente menores puntuaciones Insler (21) para el moco cervical de las usuarias, lo que indica su hostilidad a la penetración de los espermatozoides. Se comparó durante un año esta “PSP anovulatoria” de 75 µg de DSG con una “PSP tradicional” (levonorgestrel 30 µg/día), resultando eficacias en usuarias perfectas de 0,14 (IC_{95%}: 0,003-0,766). y 1,17 (IC_{95%}: 0,240-3,406) y una eficacia incluyendo los incumplimientos de 0,17 (IC_{95%}: 0,004-0,928) y 1,41 (IC_{95%}: 0,290-4,1 16), respectivamente.

La PSP que contiene 0,075 mg de DSG parece ser un poco más eficaz, por mayor inhibición de la ovulación (22). Las diferencias en los Índices de Pearl (IP) entre DSG y LNG de uso oral continuo no fueron estadísticamente significativas. A esta dosis, el DSG inhibe de manera consistente la ovulación (23).

En mujeres ovulantes se evaluó la consecuencia de la omisión parcial programada de píldoras de 75 µg DSG durante 12 horas, los días 11, 14, 21, 39, 42 y 49, midiendo progesterona cada 2 días para determinar ovulación y solo una de las 103 mujeres tratadas ovuló durante el tratamiento, sin relación con el atraso en la ingesta de la píldora.

La incidencia de ovulación fue de 1,0% (IC_{95%}: 0,02-5,29%). En promedio hubo 17,2 días desde la última ingesta hasta la ovulación y la ovulación más temprana se produjo a los 7 días pos tratamiento (24-25).

Otro estudio dio ovulación de 1,25% (IC_{95%}: 0,03-6,8%) con un IP bruto de 0,41 y uno ajustado de 0,14, comparable a los IP de AOC (26).

Una “PSP anovulatoria” con 4 mg de DRSP, en un régimen de uso de 24/4, con la finalidad de dar sangrados por privación programados, tiene un buen IP de 0,73 (IC_{95%}: 0,31 a 1,43) (26) similar al de los AOC. Con las “PSP anovulatorias” (DSG 75 µg y DRSP 4 mg) hay un mayor impacto a nivel del eje HHO y de todos los tejidos blanco. Siendo ambas tan eficaces como un AOC (26).

La aparición de una píldora con solo 2 mg de dienogest (DNG), siendo estrictamente una píldora de solo progestina, no apunta a la anticoncepción ya que está dedicada solo al tratamiento sintomático de la endometriosis (27, 28, 29, 30, 31), con resultados en la resolución de los síntomas de un 88%, similares a los observados con leuprorelide (agonistas de la GnRH), y ligeramente mejores comparados con los de la medroxiprogesterona inyectable y oral, del danazol y de la goserelina, sin alcanzar niveles de significación estadística sus diferencias (32).

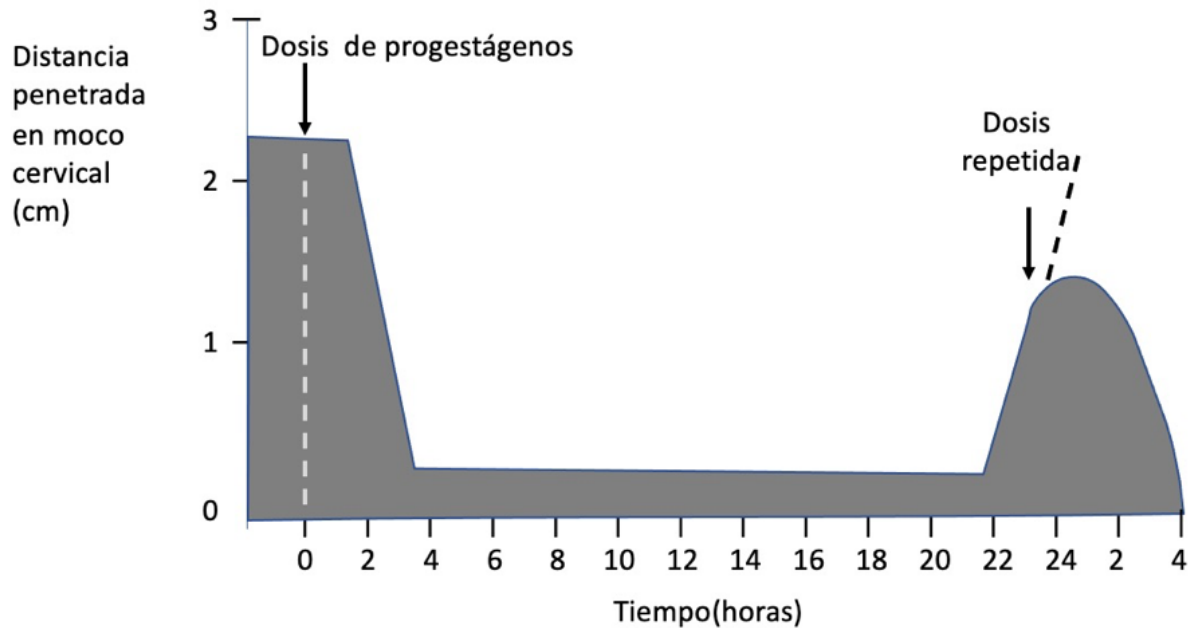
2. Moco cervical

Efectos anticonceptivos no anovulatorios en las mujeres no amantando, son cambio en la filancia del moco cervical (33) que reduce la viabilidad y en la capacidad penetrativa de los espermatozoides (34,35,36,37,38)

El efecto sobre el moco cervical de las “PSP tradicionales” alcanza su punto máximo a las cuatro horas desde la ingestión de la píldora (39) y decae antes de las 24 horas (40). Método muy “horario dependiente”, no permitiendo omisiones de píldoras ni siquiera atrasos. El Gráfico 1 muestra la distancia que alcanza la penetración de los espermios en centímetros a

través de moco cervical, en fase estrogénica de la usuaria, de acuerdo con el tiempo pasado desde la ingesta de la PSP.

Gráfico 1. Tiempo y duración de efecto de una PSP sobre el moco cervical



3. Endometrio y sangrado disruptivo:

Las PSP tienen efectos variables en el endometrio, el cual tiende a decidualizarse sin formación de glándulas endometriales y haciéndose más delgado (no atrófico) como consecuencia del efecto progestativo permanente de la progestina y un estrógeno endógeno errático según si la usuaria ovule o no. El endometrio así afectado se vuelve hostil a la implantación, proporcionando un mecanismo anticonceptivo adicional.

El efecto anovulatorio variable en las usuarias hará variar la producción de estradiol y juntos al impacto decidualizante permanente de la progestina originarán a veces un sangrado endometrial irregular, principal problema clínico y motivo más importante de abandono de las PSP (36). 40 a 50% de las usuarias pueden esperar tener ciclos ovulatorios normales, 40% ciclos cortos e irregulares, y 10% entre sangrado irregular, manchado y una falta total (amenorrea) de ciclos, 10%.

Tratamiento propuesto del sangrado disruptivo con Doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 5 días, por suprimir las metaloproteasas de matriz en las células endometriales (41). Las "PSP anovulatorias" dan menos sangrados endometriales irregulares que las "PSP tradicionales", pero todavía más que las AOC.

La dosis de 75 µg de DSG mostró un patrón de sangrado más aceptable que las dosis más bajas del mismo DSG y un sangrado disruptivo comparable a un AOC con 15 µg de etinil estradiol y 60 de gestodeno (GSD) (ESC mayo, 2002.) lo que junto a su eficacia anovulatoria, llevó a elegir esta dosis para desarrollar esta PSP (25). La que por tener una mayor inhibición

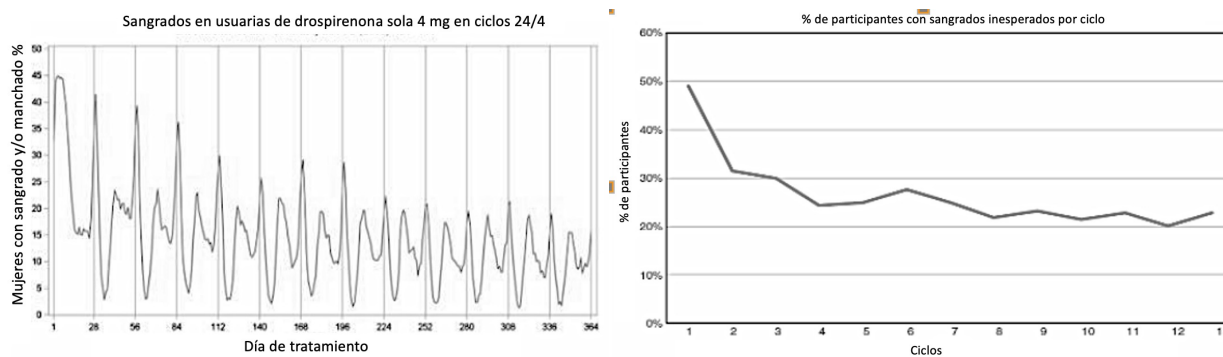
del desarrollo folicular da menos sangrado general pero mayor variabilidad que una de 30 µg de LNG (25).

El esquema 24/4 (24 píldoras activas y cuatro inertes) de la "PSP anovulatoria" con 4 mg de DRSP fue para emular sangrado al de un AOC 21/7. Hubo sangrado programado durante píldoras inactivas (Gráfica 2) en aproximadamente un 45% en los primeros ciclos, bajando a solo un 15% en el ciclo trece (85% sin sangrado programado). Con un sangrado "disruptivo" durante el uso de píldoras activas de un 50% en el primer ciclo, bajando a un 22% al decimotercer ciclo, pero sin desaparecer nunca en algunas usuarias parecido a lo que da un AOC con solo 15 µg de EE y 60 de GSD (42,43,44).

El intento de programar los sangrados se logra solo parcialmente con cualquier PSP debiéndose recalcar esta situación durante la orientación a las potenciales usuarias antes de iniciar el método, para que no sea una sorpresa y un motivo de abandono de la PSP.

Sangrado en Adolescentes: en 102 adolescentes sexualmente activas de 12 a 17 años se evaluó con la finalidad de medir la seguridad, tolerabilidad y patrones de sangrado el uso de 4 mg de DRSP 24/4. Hubo una tendencia hacia menos sangrado y/o manchado durante los primeros ciclos: la proporción de sujetos con sangrado y manchado programados y no programados disminuyó, mientras que la proporción con ausencia de sangrado o manchado aumentó. El 85,3% calificó la tolerabilidad de la drospirenona como "excelente" o "buena" (26).

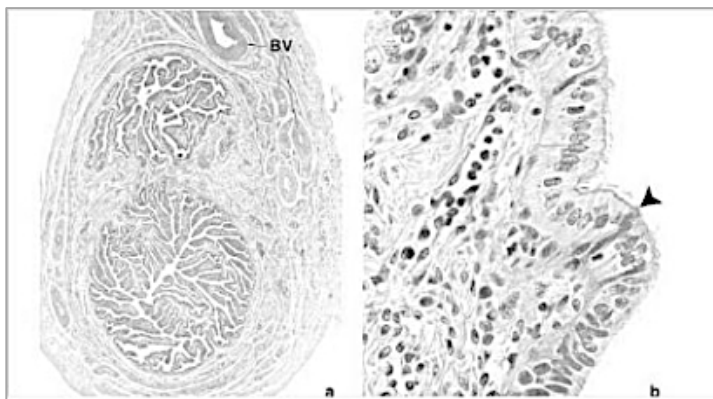
Gráfico 2. SANGRADOS EN USUARIAS PSP CON DROSPIRENONA



4. Trompas uterinas:

La fisiología tubárica también puede verse afectada enlenteciéndose su peristaltismo y disminuyendo el número de cilios, como se ha mostrado en mamíferos (Foto 1).

Foto 1. Visión microscópica de una sección transversal de una trompa uterina y la población disminuida de cilios en usuarias de progestina por vía oral.



Resumiendo los mecanismos anticonceptivos de las progestinas, tenemos (44):

1. Inhibición de la ovulación (dosis dependiente):
 - 1.1. inhibición del SNC (GnRH) inhibiendo ovulación):
 - 1.1.1. abolición del pico de LH
 - 1.1.2. disminución de la liberación de FSH
2. No permite el viraje del moco cervical:
 - 2.1. aumento de la viscosidad del moco cervical
 - 2.2. descenso marcado de la cantidad, filancia y cristalización
 - 2.3. mantiene moco impenetrable, obstáculo para el paso de los espermatozoides
3. Desensibilización del ovario a las gonadotropinas
4. Alteración de la movilización de gametos
5. Alteraciones en la mucosa tubárica, especialmente la pérdida de cilios,
6. Cambios en la motilidad de las tubas enlenteciendo el transporte de gametos y
7. Decidualización y asincronía endometrial:
 - 7.1. glándulas exhaustas y atroficas
 - 7.2. entorno hostil para el transporte de gametos y receptividad embrionaria.

SITUACIONES CLÍNICAS

1. Perfil de seguridad
 - 1.1. Gestaciones ectópicas

De suceder un fracaso con una PSP no se previene con tanta eficacia la preñez ectópica respecto de la preñez intrauterina. La incidencia global de preñez ectópica no aumenta (siendo mucho menor que la incidencia en mujeres que no utilizan un MAC). Con una preñez en una usuaria de una PSP se debe considerar que hay una mayor probabilidad que sea ectópica que cuando ocurre un fracaso anticonceptivo en una usuaria de un AOC, pero siempre menos probable que si no usase nada. El antecedente de una preñez ectópica no debe considerarse una restricción para el uso de la minipíldora.

2. Efectos Metabólicos

No hay efectos metabólicos significativos con el uso de una PSP en estudios de niveles de lípidos, metabolismo de los carbohidratos y factores de coagulación en general (45,46,47). Según el tipo y la dosis usada de progestina se pueden ver efectos colaterales de tipo androgénicos sobre el metabolismo de los carbohidratos, las lipoproteínas séricas y sobre la piel (seborrea y acné) (48,49).

- 2.1. Acné: pese a la baja dosis de LNG en las PSP, tanto como en los implantes, la actividad androgénica disminuirá los niveles circulantes de SHBG, incrementando los niveles libres de LNG y testosterona asociándose con el acné (50,51) en contraste con la acción de los AOC, en los que aumentan las SHBG inducida por el paso hepático del EE.

2.2. Peso corporal y masa grasa: el aumento de peso disuade el inicio y provoca el abandono temprano de los anticonceptivos hormonales incluidas las PSP.

- El aumento de peso medio a los 6 o 12 meses fue inferior a 2 kg para la mayoría de los estudios, incluidos dos con PSP. El cambio de peso promedio fue cerca del doble a los dos o cuatro años que al año, sin diferencia significativamente entre los grupos (52,53).
- El uso de una PSP aparece conveniente en mujeres climatéricas, ya que la disminución de la fertilidad natural ayuda a dar un mejor efecto anticonceptivo. Durante el climaterio se redistribuye la masa grasa corporal dando un aumento de la grasa abdominal en detrimento de la de las caderas. Se vió que el uso de una PSP con 75 µg de DSG y el DIU-LNG mostró un aumento significativo en el peso corporal, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura. La masa grasa (MG) aumentó significativamente en el grupo DIU-LNG ($1,1 \pm 2,9\%$; $p = 0,02$) y en el grupo PSP-DSG ($2,8 \pm 3,5\%$; $p = 0,0001$; $p = 0,02$). La tasa metabólica en reposo (RMR) tendió a disminuir no significativamente en los grupos DIU-LNG ($115,5 \pm 531,8$ kJ / 24 h) y PSP-DSG ($305,9 \pm 556,9$ kJ / 24 h) (54).
- La incidencia de los otros efectos colaterales y secundarios menores es muy baja, probablemente de la misma magnitud que se encontraría con un placebo.

3. Trombosis venosa:

No se ha observado un aumento en el riesgo de trombosis venosa en usuarias de PSP que contienen LNG, NET, DSG (45,55) o DRSP (26). En esta última, además de no haber ocurrido algún caso de trombosis venosa, el IMC, el peso corporal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial no mostraron cambios estadísticamente significativos debido al tratamiento, lo que le da un buen perfil de seguridad.

No se ha identificado evidencia sobre aumento del riesgo de TEV o tromboembolia arterial, AVE o IAM entre las mujeres que utilizan anticonceptivos de solo progestina (ASP) (56).

4. Depresión:

Se piensa en aumento de la depresión con los ASP, pero no hay evidencia validada que respalde esta asociación. Una revisión de estudios de diversa calidad en cuanto a la depresión asociada al uso de métodos anticonceptivos de solo progestina (MASP), no mostró alguna relación ni con implantes, DIU-LNG, AMP-D i.m. o PSP. Dos estudios con PSP con niveles de calidad y sesgo medio, no mostraron aumento de puntuaciones de depresión y uno de buena calidad y sesgo medio muestra una asociación entre las PSP, el DIU y la depresión (57).

5. Quistes tecaluteínicos:

El desarrollo de quistes ováricos funcionales o quistes tecaluteínicos, se da con bastante frecuencia en usuarias de todos los MASP. Una observación ecográfica en no muchas usuarias de PSP (58) mostró que el desarrollo de estos quistes se dio en un 57,1% (12 de 21), de ellas, comparado con un 14,3% (3 de 21) en no usuarias de anticoncepción hormonal. Interesantemente se muestra también en este pequeño estudio de 21 usuarias y 21 no usuarias de PSP, que la ovulación prácticamente no ocurre en mujeres con este tipo de quiste, ya que entre las usuarias de PSP con quiste solo una de doce ovuló (8,3%) y en las no usuarias ninguna de tres (0%). En circunstancias que la ovulación ocurrió en el 88,9% (16 de 18) de las no usuarias sin quiste y entre las usuarias de PSP sin quiste en un 77,8% (7 de 9), siendo la ovulación total en el grupo de usuarias de solo un 33,3% (7 de 21), ratificando lo ya sabido (58).

Se piensa que estos quistes se originan de folículos no eclosionados y que han seguido creciendo más allá del diámetro ovulatorio conocido de 18-20 mm. Este crecimiento no se da de forma indefinida, ya que según el reporte van desapareciendo varios de ellos en los seguimientos sucesivos.

El tamaño de los quistes funcionales en usuarias de PSP medidos con ecografía osciló entre 30 y 58 mm de diámetro y en las controles el tamaño fue de 35 a 47 mm. (58). Muy excepcionalmente este tamaño puede, sobrepasar los 10 cm, que potencialmente puede llevar a un accidente de torsión del anexo, lo que significa enfrentar una cirugía de urgencia para salvar ese anexo.

Dato interesante es que de las doce usuarias de PSP con quistes, siete (58,3%) se quejaron de dolor en algún momento durante el ciclo monitoreado, sin especificar el grado ni duración de aquel. Hay que poner atención durante los controles a este signo (58).

El crecimiento moderado y desaparición espontánea, no hace necesario y hasta dañino, el seguimiento rutinario de usuarias de métodos de solo progestina con ecografía, ya que podría llevar a terapias inapropiadas, incluidas cirugías y al abandono del método.

6. Retorno de la Fertilidad

Hay un retorno inmediato a la fertilidad natural al suspender el tratamiento en concordancia con la edad de la usuaria.

OPORTUNIDADES VENTAJOSAS DE USO

7. Beneficios no anticonceptivos

Los estudios disponibles con suficientes usuarias no son muchos como para tener indicadores estables y potentes, pero es muy posible extender los beneficios atribuidos a los AOC a las PSP, ya que sus efectos sobre el moco cervical, el endometrio y la ovulación debería repercutir favorablemente en menos: infecciones pélvicas, cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Hay un estudio pequeño sobre cáncer de endometrio que señala que el efecto de las PSP es aún más potente que el de los AOC (59).

7.1. Beneficio en situaciones fisiológicas

La lactancia es un momento muy favorable para el uso de los MSP incluidas las PSP, ya que su efecto se suma al anovulatorio de la prolactina dando una eficacia casi total (60). También en mujeres con fecundabilidad disminuida, como las mayores de 40 años, la PSP da este mismo efecto anticonceptivo sumatorio.

Además, no se conocen ningún efecto deletéreo importante sobre la composición y volumen de la leche, ni en el crecimiento y desarrollo de los lactantes amamantados por usuarias de PSP o los otros MSP (61,62,63).

Se ha visto además que estas nodrizas amamantan por más tiempo y añaden alimentación suplementaria más tarde (64). Aprovechando la no interferencia en el amamantamiento y el leve impacto positivo en la prolongación de lactancia. Las PSP pueden iniciarse inmediatamente después del parto.

Un estudio que investigó el impacto del inicio temprano no encontró efectos adversos sobre la lactancia (65). Las minipíldoras anovulatorias con DSG (25) y DRSP, son

adecuadas para mujeres lactantes y representa una valiosa adición a la anticoncepción oral.

7.2. Beneficio en situaciones mórbidas

La minipíldora, por no tener estrógeno, se presume que es una buena opción en condiciones de salud en las que el estrógeno está contraindicado, como en mujeres fumadoras mayores de 35 años o pacientes con enfermedades graves: diabetes con enfermedad vascular, otras enfermedades vasculares, lupus eritematoso sistémico controlado, enfermedad cardiovascular (66) trombosis, hipertensión arterial y cáncer.

Todo esto, se basa en la fisiología y fisiopatología, que llevan a la presunción de catalogar el uso de las PSP como potencialmente no deletéreo. Es muy probable que sea cierto, pues el número de personas con estas morbilidades que han optado por utilizar este método anticonceptivo es relativamente pequeño.

Pero, por otro lado, se basa también en estudios de casos y controles considerados por la OMS (67) como en el estudio de casos y controles transnacional (68), en los que no se pudo encontrar indicios de un mayor riesgo de AVE, IAM o TEV en usuarias de PSP. El OR ajustado en conjunto para todas las ECV combinadas asociado con el uso actual de PSP fue de 1,14 (IC_{95%}: 0,79- 1,63), sugiriendo que hay poco o ningún aumento del riesgo de AVE, TEV o IAM asociado con el uso de PSP.

Entonces se puede argüir que el fenómeno no se daría. Llama la atención que, en mujeres con antecedente de hipertensión, el OR para AVE de no usuarias de PSP subió de 7,2 (6,1-8,5) a 12,4 (4,1-37,6) entre las usuarias actuales de las PSP, sin embargo, nuevamente son datos limitados por el pequeño número de casos y debe haber más investigación sobre un posible efecto adverso del riesgo de AVE de los MASP utilizados por mujeres con antecedentes de presión arterial elevada (68).

Se hizo un estudio indirecto del efecto sobre la hemostasia de las PSP con DSG y LNG a través del factor VII, el fragmento de protrombina 1 + 2, la proteína S, la actividad del plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno (t-PA), encontrándose efectos comparables y potencialmente favorables en que ambas preparaciones, lo que hace suponer que se puede ofrecer una anticoncepción hormonal adecuada a las mujeres con antecedentes personales o familiares de enfermedades tromboembólicas venosas (69).

La minipíldora es una buena alternativa para la mujer ocasional que informa una disminución de la libido con los AOC, presumiblemente debido a la disminución de los niveles de andrógenos. La PSP también debe considerarse para las pocas mujeres que informan efectos secundarios menores (malestar gastrointestinal, mastalgia, cefaleas) de tal grado que el AOC no es aceptable de usar.

ELEGIBILIDAD DEL MÉTODO (OMS) (70):

La OMS ha realizado una extensa revisión de la bibliografía existente y a modo de orientación ha publicado su texto de “Elegibilidad de los distintos métodos anticonceptivos según características de las potenciales usuarias” que se aborda en el capítulo 14.

A continuación, en la Tabla 2, se presentan solamente las condiciones que según la OMS restringen el uso de una PSP.

Taba 2. RESTRICCIONES AL USO DE PSP

Categoría 4	Cáncer de mama actual
Categoría 3	Trombosis venosa profunda actual/Embolia pulmonar actual Enfermedad cardíaca isquémica actual Accidente vascular encefálico actual Lupus Eritematoso Sistémico con anticuerpos antifosfolípidos no medidos o positivos Cáncer de mama pasado sin evidencia de enfermedad actual por 5 años Cirrosis severa (descompensada) Adenoma hepatocelular Hepatoma maligo Terapia anticonvulsivante (fenitoina, carbamazepine, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina) Terapia antimicrobiana: rifampicina o rifabutin

(Extracto de Criterios de Elegibilidad de ACH, OMS)

Algunos textos señalan precaución con otros medicamentos que la OMS no incluye: Felbamato, Lamotrigina, Nevirapina, Primidona, Hierba de San Juan, Vigabatrin, Etosuximida, Griseofulvina, Troglitazona.

ESQUEMA DE USO:

Debido a la dosis baja (unas más que otras) y libre de estrógeno, la PSP debe tomarse a la misma hora todos los días (34, 36). En el caso de la píldora con 4 mg de DRSP no cumple el esquema de todos los días, porque como ya se explicitó, tiene un esquema de cuatro días sin píldora activa (24/4).

Se sugiere que la toma se ajuste a un evento diario o programación del teléfono móvil (una aplicación “ad hoc”), para la administración regular a la misma hora del día.

Considerar que el cambio en el moco cervical (bloqueo) es un mecanismo de acción importante, que requiere de 2 a 4 horas desde la ingesta de la PSP para que aparezca el efecto máximo y, lo que es más importante, recordar que la impermeabilidad a los espermios empieza a disminuir a las 22 horas después de la administración y a las 24 horas pos-ingesta se produce ya cierta penetración de los espermatozoides si es que el moco cervical fuese de tipo estrogénico (usuaria cercana a ovulación).

Se recomienda la ingesta del fármaco a mediodía para que el efecto bloqueador del moco cervical llegue hasta la mañana del día siguiente, suponiendo que la actividad coital es más frecuente de noche o al despertarse, y menos frecuente al medio día, por ende, menor chance de fracaso por defecto del factor cervical.

Cada pareja planifica la toma de acuerdo con su hábito coital.

1. Inicio de la toma en primer ciclo:

El inicio de la toma de una PSP se puede basar en lo que se podría llamar el procedimiento “estándar” o “clásico”, o bien en la lógica que sugiera el mecanismo de acción del método específico: “PSP tradicional” o “PSP anovulatoria”.

2. Inicio de la toma después de un parto o aborto

Una PSP no tiene efectos deletéreos para la mujer, se puede iniciar inmediatamente después del parto o después de un aborto espontáneo o inducido.

3. Inicio de la toma en el intervalo menstrual o durante ciclos naturales

3.1. Lo estándar (muy conservador o riguroso), que consideramos cuestionable, dice que en un ciclo natural la minipíldora (PSP) debe:

- Iniciarse el primer día de la menstruación
- Usar un método de respaldo durante los primeros 7 días.

Esta condición no debería ser necesaria ya que al iniciar el método el primer día del ciclo no debería haber folículos en desarrollo más allá de 3 mm de diámetro, los cuales sería bloqueados en su desarrollo por la PSP si es que ocurriese el efecto bloqueador del eje. De lo contrario, el o los mecanismos de acción en el cual se basaría el método van a ser los efectos no anovulatorios, los que van a estar siempre presente si se toma la píldora en el orden y tiempo establecido (todos los días a la misma hora).

4. Inicio inmediato (“*quick start*” de los anglosajones) o inicio en domingo (modalidad usada en los EE.UU. de NA):

- Iniciar cualquier día (o un domingo)
- Usar método de respaldo durante los primeros 7 días

Comentario: es un traslado de lo recomendado para el inicio de un AHCo en el que la acción se basará en un efecto anovulatorio, el que se alcanza a los siete días de ingesta diaria de una píldora combinada. Tendría lógica para una “PSP anovulatoria”, pero para una PSP tradicional o anovulatoria no tendría base fisiológica, basándose en los mecanismos no anovulatorios.

Lo propuesto por nosotros, En consideración a que:

- no todas las usuarias de una PSP durante el uso regular de este método van a lograr una anovulación consistente, salvo las usuarias de “PSP anovulatorias”
- una parte importante del efecto anticonceptivo se basa en aumentar la densidad del moco cervical y otros mecanismos no anovulatorios
- el viraje del moco a impenetrable por los espermios toma dos (a cuatro) horas de plazo desde ingerida la PSP

El inicio del método podría ser en cualquier momento del ciclo habida certeza de que no hay una preñez en curso.

Para asegurar la ausencia de preñez, un buen signo es el flujo rojo menstrual, fijando el inicio de la toma de la PSP para el primer día del ciclo y no más allá del quinto, para los PSP anovulatorios.

El uso de un método de respaldo por siete días no tiene lógica cuando el coito vaginal ocurre pasadas las dos o cuatro horas desde la primera píldora. Si hay un fracaso en estas circunstancias, lo mismo podría suceder en cualquier día de cualquier ciclo futuro en el que ocurra una ovulación. Sabemos que las “PSP tradicionales” están asociadas con cerca de un 60% de ovulaciones.

5. Olvido de una o más píldoras

- Si se atrasa más de tres horas en la toma de una píldora,
- Si se olvida(n) una o más píldoras u
- Si ocurre una enfermedad gastrointestinal afectando la absorción,

Lo sugerido por nosotros es:

Reanudar la minipíldora lo antes posible y posponer los coitos vaginales hasta pasadas cuatro horas de que haya habido absorción intestinal de la progestina (para efecto completo de densificación del moco cervical). Se podría sugerir el respaldo de un método de barrera para los coitos que ocurran ese día.

Para las "PSP anovulatorias": cualquiera de los incidentes señalados no debiera significar mayor pérdida de la protección anticonceptiva en ese ciclo, a no ser que haya una interrupción de siete días o más del uso del fármaco luego de si haber ingerido una PSP por siete días consecutivos (necesarios para bloquear el eje HHO).

Lo ortodoxo o estándar es recomendar, sin base fisiológica, usar el mecanismo de respaldo por siete días al menos (esperando el efecto anovulatorio si es que lo hubiese).

Si no hay sangrado menstrual en 4 a 6 semanas del evento de atraso, vómito u olvido, se debe realizar una prueba de preñez y proceder en consecuencia, ya sea seguir con el MAC, iniciar control de la preñez o inducir aborto médico si es legal.

CONCLUSIÓN

En resumen, se puede decir que las PSP solo contienen una progestina, a veces en dosis suficientes para causar anovulación y otras veces no. La acción anticonceptiva de las PSP se ejerce a través de diversos mecanismos biológicos. Estos cambios funcionales son dosis dependiente en los tejidos diana (efectores). El efecto anticonceptivo de progestinas sobre endometrio y motilidad tubaria son especulativos (44).

La falta de estrógeno en su composición permite el uso en personas que no puede o no deben usar estrógeno, pero da un control deficiente del sangrado endometrial cíclico.

Las píldoras de progestina sola no aumentan el riesgo de episodios de TEV, AVE o IAM.

La buena eficacia de la PSP requiere regularidad, tomando la píldora a la misma hora todos los días. Hay menos espacio para el olvido y, por lo tanto, la PSP probablemente no sea una buena opción para una adulta desorganizada o para la adolescente promedio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez- Manautou J, Cortes V, Giner J, Aznar R, Casasola J, Rudel HW. Low doses of progestogen as an approach to fertility control. Fertil Steril 1966; 17: 49-57.)
2. J. Martinez-Manautou, J. Giner-Velasquez, V. Cortes-Gallegos, R. Aznar, B. Rojas, A. Gufitteez-Najar, W. Rudel. Daily Progestogen for Contraception: a Clinical Study. Brit. Med. J. 1967; 2: 730-732
3. J Zañartu, G Rodriguez-Moore, M Pupkin, O Salas, R Guerrero. Antifertility Effect of Continuous Low-dosage Oral Progestogen Therapy. Brit Med J., 1968; 2: 263-266
4. J Zañartu; M Pupkin; D Rosenberg, R Guerrero; R Rodriguez-Bravo, et al.. Effect of Oral Continuous Progestogen Therapy in Microdosage on Human Ovary and Sperm Transport. Brit. Med. J., 1968, 2, 266-269

5. Martinez-Manautou, J., Giner-Velasquez, J. & Rudel, H. W. Continuous progestogen contraception: a dose relationship study with chlormadinone acetate. *Fertil. Steril.* 1967; 18: 57-62
6. Zanartu, J., Rice-Wray, E., and Goldzieher, J.W. Fertility control with long-acting injectable steroids: a preliminary report. *Obstet. Gynec.* 1966; 28:513-5
7. Zanartu, J. Long-term contraceptive effect of injectable progestogens: inhibition and reestablishment of fertility. *Int. J. Fertil.* 1968; 13:415-426
8. Zanartu J, Aguilera E, Munoz G, Peliowsky H. Effect of a long-acting contraceptive progestogen on lactation. *Obstet Gynecol* 1976; 47:174-76
9. Zanartu J, Aguilera E, Munoz-Pinto G. Maintenance of lactation by means of continuous low-dose progestogen given post-partum as a contraceptive. *Contraception* 1976; 13:313-18
10. Zacharias S, Aguilera E, Assenzo JR, Zanartu J. Effects of hormonal and nonhormonal contraceptives on lactation and incidence of pregnancy. *Contraception* 1986; 33:203-12
11. Empfängnisverhütung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen. Teichmann AT. Stuttgart, Alemania: Georg Thieme Verlag; 1996:23-31
12. Moghissi KS, Marks C, Effects of microdose progestogens on endogenous gonadotrophic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology and endometrium, *Fertil Steril* 1971; 22:424
13. Moghissi KS, Syner FN, McBride LC, Contraceptive mechanism of microdose norethindrone, *Obstet Gynecol* 1973; 4:585
14. Milsom I, Korver T. J Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *Fam Plann Reprod Health Care.* 2008;34(4):237-238
15. Trussell J, Kost K, Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature, *Stud Fam Plann* 1987; 18:237
16. Vessey MP, Lawless M, Yeates D, McPherson K, Progestogen-only contraception: findings in a large prospective study with special reference to effectiveness, *Br J Fam Plann* 1985;10:117
17. Bisset AM, Dingwall-Fordyce I, Hamilton MJK, The efficacy of the progestogen-only pill as a contraceptive method, *Br J Fam Plann* 1990; 16:84
18. Broome M, Fotherby K, Clinical experience with the progestogen-only pill, *Contraception* 1990; 42:489
19. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod.* 1996;11(4):737-40
20. Rice CF; Killick SR, Dieben T. et al. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. *Hum Reprod.* 1999; 982-5
21. Insler V. Melmed H, Ejchenbrenner Y, et al. The cervical score. A simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle. *Int J Gynecol Obstet* 1972; 10: 223-B
22. Collaborative Study Group on the Desogestrel-Containing Progestogen-Only Pill, A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3:169
23. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception.* 2005; 71(1):8-13
24. Milsom I, Korver T. J Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *Fam Plann Reprod Health Care.* 2008; 34(4):237
25. Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997:163
26. Palacios S, Colli E, Regidor P. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(12):1549
27. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(3):228-33
28. Hernández-Valencia M, Zárate A. Endometriosis. Base fisiopatogénica para el tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009; 47(1):57-60

29. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 151(2):193-8
30. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010; 25(3):633-41
31. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14(3):CD002122.
32. Evaluación de dienogest en el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Un metaanálisis de su efectividad *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55(4):452-5
33. Diczfalusy E. Mode of action of contraceptive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100:136-63
34. Chi I. The safety and efficacy issues of progestin-only contraceptives- an epidemiologic perspective. *Contraception* 1993; 47: 1-21
35. France JT. The menstrual cycle and fertility. *Fertility control. J Ped Obstet Gynecol* 1996; Nov/Dec Suppl: 19-24
36. McCann MF, Potter LS. Progestin-only contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50 Suppl, 1: S1-198
37. Kesserü-Koos E. Influence of various hormonal contraceptives on sperm migration in vivo. *Fertil Steril* 1971; 22: 584-603
38. Wright SW, Fotherby K, Fairweather F. Effect of daily small doses of norgestrel on ovarian function. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 1970; 77: 65-8
39. Lebech PE, Svendsen PA, Ostergaard E, et al. The effects of small doses of megestrol acetate on the cervical mucus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1969; 48: 22-5
40. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:405
41. Li R, Luo X, Archer DF, Chegini N. Doxycycline alters the expression of matrix metalloproteases in the endometrial cells exposed to ovarian steroids and pro-inflammatory cytokine. *J Reprod Immunol* 2007; 73:118
42. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter non comparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception.* 2015; 92(5):439-44
43. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K, Peters K. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0 mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception.* 2020;101(6):412
44. Van Heusden AM, and Fauser BCJM. Residual ovarian activity during oral steroid contraception. *Human reproduction Update*, 2002; 8 (4): 345-358
45. Fotherby K. The progestogen-only pill and thrombosis. *Br J Fam Plann* 1989;15: 83
46. Ball MJ, Gillmer AE. Progestagen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norethisterone. *Contraception* 1991; 44: 223
47. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98 Suppl. 1 A 104-105
48. Fotherby K, Caldwell ADS. New progestogens in oral contraception; *Contraception* 1994; 49 1-32
49. Stone SC. Desogestrel. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 821-8.
50. 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
51. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009; 79:28

52. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016
53. U Napolitano A, Zanin R, Palma F, Romani C, Grandi G, Di Carlo C, Cagnacci A. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016; 21(2):168
54. Jespersen J, Petersen KR, Skouby SO, Effects of newer oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation to dosage and type of steroid, *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:396
55. J Roy. Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study, Incidence of arterial disease among oral contraceptive users, *Coll Gen Pract* 1983; 33:7
56. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016; 94(6):678
57. Worly BL, Gur TL, Schaffir J The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018; 97(6):478
58. Tayob Y, Adams J, Jacobs HS, Guillebaud J, Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception, *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:1003-
59. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, et al. , Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins, *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1131
60. Dunson TR, McLaurin VL, Grubb GS, Rosman AW, A multicenter clinical trial of a progestin-only oral contraceptive in lactating women, *Contraception* 1993; 47:23
61. WHO, Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Oral Contraceptives, Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth, *Contraception* 1984; 30:505
62. 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. I. Infant growth, *Contraception* 1994; 50:35
63. 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
64. McCann MF, Moggia AV, Hibbins JE, Potts M, Becker C, The effects of a progestin-only oral contraceptive (levonorgestrel 0.03 mg) on breast-feeding, *Contraception* 1989; 40:635
65. Halderman LD, Nelson AL, Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns, *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1250
66. Mintz G, Gutierrez G, Deleze M, Rodriguez E, Contraception with progestogens in systemic lupus erythematosus, *Contraception* 1984; 30:29
67. 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; 57:315
68. Heinemann LA, Assmann A, Do Minh 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
69. Winkler UH, Howie H, Bühler K, Korver T, Geurts TBP, Coelingh Bennink HJT, A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 mg desogestrel or 30 mg levonorgestrel, *Contraception* 1998; 57:385-392.
70. WHO Criterios Médicos de elegibilidad para uso de anticonceptivos. Fifth Edition, 2015.

CAPÍTULO 19

MÉTODOS DE ANTICONCEPCION UTERINA NO HORMONALES

Dr. Claudio Benavides A.

El dispositivo intrauterino (DIU) de cobre (DIU Cu) es el Método Anticonceptivo (MAC) reversible de larga duración (LARC), altamente eficaz y costo efectivo, más utilizado en el mundo.

A lo largo de la historia los DIU hechos de materiales plásticos inertes han sido reemplazados. En 1962, Lippes diseña el conocido “Asa de Lippes”, con forma de doble “S” al cual le proveyó una tanza de nylon que se exteriorizaba por el cuello uterino para facilitar su extracción. Zipper en Chile fabricó un anillo con tanza de nylon, haciendo más sencillos estos procedimientos. Este investigador toma luego un DIU con forma de “T” que había desarrollado H. Tatum y le agrega cobre. Hoy en día disponemos de los DIUs de tercera generación o liberadores de cobre de alta carga (>300mm). Los modelos en la actualidad liberan cobre o levonorgestrel, estas modificaciones mejoraron sustancialmente su ya alta eficacia.

DEFINICIÓN DE DIU

Los dispositivos intrauterinos (DIU) son anticonceptivos reversibles, efectivos y seguros para la mayoría de las mujeres. Su mayor ventaja es que no requieren la participación de la usuaria, lo que favorece el adecuado cumplimiento y presentan una elevada tasa de continuidad. El DIU es un elemento pequeño y flexible de plástico, con cobre o con levonorgestrel, que impide el embarazo cuando se inserta dentro de la cavidad uterina.

USO DE DIU

En todo el mundo, de los 1.900 millones de mujeres en edad reproductiva (15-49 años) en el 2019, 1.100 millones necesitan planificación familiar. De ellas, son usuarias actuales de anticonceptivos: 842 millones utilizan métodos anticonceptivos modernos y 80 millones usan métodos tradicionales, o tienen una necesidad insatisfecha de planificación familiar, 190 millones de mujeres quieren evitar el embarazo y no usan ningún método anticonceptivo (1).

En todo el mundo, 922 millones de mujeres en edad reproductiva (o sus parejas) usan anticonceptivos. El DIU se encuentra entre los tres métodos que tienen más de 100 millones de usuarios en el planeta, el condón masculino (189 millones), el DIU (159 millones) y la píldora (151 millones). Por lo tanto, el DIU es el MAC reversible más utilizado, con más de 150 millones de usuarias en el orbe, de las cuales 100 millones están en China (1). La mayoría de los dispositivos utilizados son dispositivos de cobre, pero no hay datos fiables sobre el uso de diferentes tipos de dispositivos (2).

En nuestra región, América Latina y el Caribe, los métodos más comunes son los permanentes y de acción prolongada, como la esterilización masculina y femenina, el DIU y

el implantes subcutáneos. En Chile acorde la prevalencia estimada del uso de anticonceptivos entre mujeres en edad reproductiva (15-49 años), 2015, la píldora anticonceptiva es el MAC más utilizado con un 22,5%, seguido por el DIU 10,2 % y la esterilización femenina 7,0 % (1).

MECANISMOS DE ACCIÓN

Aunque el efecto anticonceptivo de los artefactos colocado en el útero de las mujeres y las hembras de otras especies se conoce desde hace más de 2000 años, todavía no está del todo claro cómo previenen el embarazo (2). Se conoce que producen signos de una respuesta inflamatoria de bajo grado, que incluyen infiltración de leucocitos en el endometrio. Sin embargo, debido a que los mecanismos de implantación varían entre los mamíferos, ha sido difícil identificar un modelo animal conveniente con el cual estudiar el mecanismo de acción del DIU (3). Los estudios en mujeres están inevitablemente limitados por restricciones éticas y los resultados a menudo no son concluyentes.

Cada uno de los procesos reproductivos clave (ovulación, transporte de espermios, fertilización e implantación) se ha evaluado como un potencial locus del mecanismo de acción del DIU.

1. Ovulación

Los ciclos ovulatorios ocurren en forma normal en mujeres con DIU.

2. Transporte y función de los espermatozoides

Los espermatozoides se mueven desde el cuello uterino hasta la trompa y la cavidad peritoneal dentro de 1 hora. En mujeres con DIU de cobre se recuperan cantidades reducidas de espermios en la porción ampular de la tuba o trompa de Falopio (4). Los iones de cobre son tóxicos para los espermatozoides (5). Por tanto, el número y la calidad de los espermatozoides que llegan al sitio de fertilización en la tuba parecen estar reducido en usuarias de DIU. Sin embargo, se desconoce si los espermios que llegan a la tuba son insuficientes para fertilizar el ovocito, aunque las raras fallas indican la baja capacidad de fertilización.

3. Calidad y fertilización de los ovocitos

Varios estudios han intentado establecer si la fertilización ocurre y el óvulo se desarrolla normalmente mediante la recuperación de los ovocitos y embriones de preimplantación de las trompas y el útero de las mujeres con y sin DIU durante la esterilización quirúrgica (3). Los estudios son técnicamente exigentes e inevitablemente los tamaños de muestra son pequeños. En un estudio muy citado, la recuperación de cigotos que normalmente se escinden de la trompa de Falopio no ocurrió en mujeres con cobre a diferencia de los que no usan DIU (6).

En conclusión, los DIU pueden ejercer su acción anticonceptiva en niveles diferentes. Potencialmente, interfieren con la función de los espermatozoides y transporte dentro del útero y las trompas (2).

EFICACIA

El DIU con cobre (DIU-Cu) más usado y estudiado es la T con Cobre 380A (T-Cu 380A) que está registrada en Chile para ser usada durante 10 años (7). La T-Cu 380A, cuya barra

longitudinal mide 36 mm y la rama horizontal mide 32 mm de largo, tiene un filamento de cobre en la rama vertical y manguitos de cobre en la rama transversal con superficie total de 380 mm². Otros dispositivos actualmente en uso son la T-Cu 220C; la Nova T; y el Multiload 375 (en tamaños mini, short y estándar). No deben usarse los modelos más antiguos de DIU con cobre, como la T-Cu 200 y el 7-Cu ni los dispositivos inertes porque su eficacia anticonceptiva es más baja (7). La eficacia es mayor en los DIUs de más alta concentración de cobre (380mm). Existe una relación dosis-dependiente, ya que, a mayor carga de cobre, mayor eficacia anticonceptiva y el dispositivo tiene mayor duración.

3.1. Eficacia anticonceptiva:

El DIU más efectivo es la T-Cu 380 A (8), con una tasa de embarazo asociada (fracaso) del 0,8 por ciento en el primer año de uso (9,10). En un ensayo comparativo internacional a largo plazo patrocinado por Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de fracaso anual promedio fue de 0,4 por ciento o menos y después de 12 años de uso, la tasa acumulada de fracaso para las mujeres que usaban el DIU TCu-380A fue 2,2 por ciento, que es comparable a la esterilización femenina (11).

3.2. Anticoncepción de emergencia

El DIU de cobre, pero no el DIU-LNG, es un eficaz método anticonceptivo de emergencia. El DIU de cobre sería un rentable anticonceptivo de emergencia si se deja en su lugar para continuar con la anticoncepción. Sin embargo, el DIU de cobre incomoda a los médicos su inserción en caso de anticoncepción de emergencia, además los tratamientos alternativos son simples y baratos (2).

RECUPERACIÓN DE LA FERTILIDAD

El uso de un DIU con cobre no altera la fertilidad de las mujeres. La tasa de embarazo es alrededor de 70 a 80 por 100 mujeres a los 12 y 24 meses respectivamente después del retiro del DIU, semejante a las tasas de embarazo de quienes no han usado anticoncepción (12).

DIU PARA MUJERES NULÍPARAS

Las reservas de los médicos sobre el uso de DIU en nulíparas surgen de la preocupación por el menor tamaño de la cavidad uterina en mujeres que nunca han estado embarazadas. Las mediciones en vivo e in vitro han mostrado que la cavidad uterina de nuligrávidas es más pequeña, tanto en profundidad como en anchura, que la de mujer múltipara (13). Sin embargo, la nuliparidad no es una contraindicación para el DIU.

Hay pocos ensayos controlados aleatorios sobre la efectividad de DIU en mujeres nulíparas; aquellos que incluyen nulíparas, generalmente no proporcionan los datos para un análisis del subgrupo de nulíparas. En un ensayo aleatorio mexicano que comparó tres DIU diferentes en mujeres nulíparas, las tasas acumuladas de embarazo a 12 meses fueron 1.0, 0.5 y 0 en 5.961, 10.839 y 10.974 meses de uso, respectivamente, para el estándar TCu 380, TCu 380 Nul y ML Cu 375 sl (P, 0,05). Pero el estudio ha sido criticado por la tasa inusualmente alta de extracciones por sangrado (14).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Dolor /calambres /cambios menstruales

Los efectos adversos secundarios más importantes son la dismenorrea y sangrado, que conducen a la extracción de los DIU de cobre en un 10% de mujeres en el primer año de uso. Además, durante la inserción, algunas mujeres pueden experimentar molestias o calambres. Los calambres pueden continuar durante varios días después de la inserción. Las irregularidades asociadas con la inserción del DIU o la menstruación generalmente desaparecen en unos pocos meses. El sangrado y el dolor abundantes o prolongados pueden tratarse con medicamentos antiinflamatorios no esteroides como el ibuprofeno (15,16). El asesoramiento sobre los efectos secundarios y las opciones de tratamiento es fundamental, ya que las irregularidades menstruales son la razón médica más común para la extracción del DIU.

Sangrado / anemia

No se han observado cambios significativos en los niveles de hemoglobina o la probabilidad de anemia con DIU de cobre (aunque la pérdida de sangre menstrual aumenta en aproximadamente un 50 por ciento) (17).

COMPLICACIONES

1. Perforación

Se ha demostrado que la perforación del útero durante la inserción es bastante rara, con menos de 1,5 perforaciones por cada 1.000 inserciones de DIU. La habilidad y experiencia del profesional que inserta es clave para prevenir complicaciones incluyendo perforaciones, expulsiones y dolor (18).

2. Expulsión

La expulsión del DIU es poco común y es en los primeros 3 meses después de la inserción, a menudo durante la menstruación. La expulsión acumulativa con tasas de 2.4 por ciento, 3.4 por ciento y 4.4 por ciento a uno, dos y tres años de uso, respectivamente, se han informado entre usuarias de DIU de cobre (19).

3. Embarazo ectópico

Por su elevada eficacia anticonceptiva, los DIU con cobre disminuyen el riesgo de embarazo ectópico. Las mujeres que usan DIU de cobre de segunda generación tienen un 91% menos probabilidad de embarazo ectópico que las mujeres que no usan anticonceptivos, según un análisis de 42 ensayos aleatorios publicados entre 1970 y 1990 (20). En el improbable caso de embarazo en una usuaria de DIU, es más probable que se produzca un embarazo ectópico, que el embarazo ectópico en una no usuaria. Aún así, es mucho más probable que el embarazo en una usuaria de DIU sea normal que ectópico; se estima que 1 cada 13 a 16 embarazos, (6 a 8%) puede ser ectópico (21).

ACEPTABILIDAD

La aceptabilidad de un método anticonceptivo generalmente se infiere de su aceptación (prevalencia de uso) y de las tasas de continuación.

Las tasas de continuación del DIU son semejantes al de otros métodos anticonceptivos de larga duración (9,10).

Las tasas de discontinuación a los 5 años son de hasta el 50% para todos los tipos de DIU. Es más probable que se interrumpa el uso de DIU de cobre debido al sangrado y/o dolor. En

general, la razón más común para la interrupción de un DIU-Cu o DIU-LNG es, inaceptables patrones de sangrado. Un estudio en cuatro países en vías de desarrollo (Brasil, Guatemala, Vietnam y Egipto) asignó al azar a 368 mujeres a un DIU de cobre o Depot Acetato de medroxiprogesterona (DMPA): el 77% de las mujeres continuaba usando el DIU a los 12 meses de seguimiento en comparación con el 58% de mujeres que continuaron usando DMPA (16).

CONTRAINDICACIONES

La prevalencia de su uso también está determinada por la prevalencia de contraindicaciones al uso de anticonceptivos intrauterinos. Aunque se enumeran muchas contraindicaciones teóricas, pocas mujeres en realidad tienen contraindicaciones para el uso del DIU-Cu.

En las pautas de Criterios médicos de elegibilidad de la OMS, Categoría 3 (los riesgos con el uso superan los beneficios) y Categoría 4 (los riesgos se consideran inaceptables para la salud), se relacionan principalmente con un mayor riesgo de infección, perforación uterina y sangrado vaginal.

1. Uso de DIU en mujeres con mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS)

1.1. Inicio del uso de DIU

Muchas mujeres con mayor riesgo de ITS, en general, pueden iniciar el uso de DIU con cobre (DIU-Cu). Algunas mujeres con mayor riesgo de ITS (probabilidad individual muy alta), en general, no deben colocarse un DIU hasta someterse a las pruebas y los tratamientos correspondientes (categoría 3 de los CME).

1.2. Continuación del uso de DIU

Las mujeres con mayor riesgo de ITS, en general, pueden continuar el uso de DIU-Cu (categoría 2 de los CME) (23)

Con respecto a la infección, las mujeres con mayor riesgo de padecer ITS, incluido el VIH / SIDA, se encuentran en la categoría 3.

Los riesgos de enfermedad pélvica inflamatoria (EIP) con la inserción de un DIU en presencia de una infección existente, en una revisión que incluyó seis estudios, se informó que, con inserción de DIU en presencia de infección por clamidia o gonorrea, subsecuente, las tasas de EIP fueron de 0 a 5%, en comparación con la inserción en ausencia de infección 0 a 2% (24).

RESUMEN

Los DIU que liberan cobre son MAC extremadamente efectivos. La principal barrera para la eficacia a largo plazo es la tasa de interrupción, principalmente por problemas menstruales.

Aunque los DIU son el método reversible de planificación familiar más utilizado en el mundo, la utilización sería aún mayor si no fuera por las limitaciones en la disponibilidad de dispositivo, limitación de proveedores y preocupación fuera de lugar sobre el riesgo de infección.

Tanto los DIU de cobre como los DIU liberadores de levonorgestrel pudieran interferir con la implantación, aunque este no es el mecanismo de acción. Los dispositivos también crean barreras para los espermatozoides, transporte y fertilización y los ensayos sensibles detectan

Beta hCG en menos del 1% de los ciclos, lo que indica que una prevención significativa debe ocurrir antes de la etapa de implantación.

Sorprendentemente, existe poca evidencia de investigación sólida para respaldar uso de DIU en mujeres nulíparas, aunque la nuliparidad no es una contraindicación.

Aunque la efectividad es similar en mujeres nulíparas y multíparas, la inserción es más difícil, hay más expulsiones y remociones, además algunas nulíparas no son monógamas, por tanto, tienen un mayor riesgo de EIP.

Sin embargo, con la adecuada consejería el DIU debe ser ofrecido como MAC de primera línea a todas las mujeres, incluidas las adolescentes que pueden tener dificultades con otros métodos que requieren para el cumplimiento la participación de la usuaria.

Por último, el DIU- Cu no tiene efectos sistémicos como los anticonceptivos hormonales, son de bajo costo y la anticoncepción intrauterina proporciona un método anticonceptivo que es tan eficaz como la esterilización femenina y posiblemente más seguro.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). Contraceptive Use by Method 2019 Data Booklet. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
2. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. Hum Reprod Update. 2008 May-Jun;14(3):197-208. doi: 10.1093/humupd/dmn003.
3. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception 2007;75: S42-S51
4. Koch UJ. Sperm migration in the human female genital tract with and without intrauterine devices. Acta Eur Fertil 1980; 2:33-60.
5. Jecht E, Bernstein G. The influence of copper on the motility of human spermatozoa. Contraception 1973; 7:381-401.
6. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, Guerrero B, Guiloff E, Hess R, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. Fertil Steril 1988; 49:768-773.
7. Normas técnicas y guías clínicas sobre regulación de la fertilidad. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). 2017.
8. Patrick F Thonneau, Thierry Almont Contraceptive efficacy of intrauterine devices. Am J Obstet Gynecol 2008 Mar;198(3):248-53. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.787.
9. Trussell J. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, and Kowal D (eds). Contraceptive efficacy. In: Contraceptive Technology. 19th rev. ed. New York: Ardent Media, 2007.
10. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 83 (201 1) 397-404
11. World Health Organization (WHO) Scientific Group on Mechanism of Action, Safety and Efficacy of Intrauterine Devices. Mechanism of action, safety, and efficacy of intrauterine devices. Geneva: WHO, 1987. Technical Report Series No. 753
12. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. Contraception 1992;46:575-84.
13. Kurz KH, Tadesse E, Haspels AA. In vivo measurements of uterine cavities in 795 women of fertile age. Contraception 1984; 29:495-510.
14. Otero-Flores JB, Guerrero-Carreno FJ, Vazquez-Estrada LA. A comparative randomized study of three different IUD's in nulliparous Mexican women. Contraception 2003; 67:273-276.

15. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006034 doi: 10.1016/0010-7824(87)90065-5.
16. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Pierre-Louis B, Zepeda A, Chen PL, Croxatto H. Preventing copper intrauterine device removals due to side effects among first-time users: randomized trial to study the effect of prophylactic ibuprofen. *Hum Reprod* 2006; 21:1467–1472.
17. A T Andrade, E Pizarro Orchard. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987 Jul;36(1):129-44.
18. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003; 67:53-56.
19. UNDP, UNFPA, WHO, et al. The TCu 380A IUD and the frameless IUD "the FlexiGard": Interim three-year data from an international multicenter trial. *Contraception* 1995; 52:77-83.
20. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78:291-298.
21. Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails: a review. *J Reprod Med* 2002; 47:881-885
22. Feldblum PJ, Caraway J, Bahamondes L, El-Shafei M, Quan Ha D, Morales E, Wevill S, Condon S. Randomized assignment to copper IUD or depot medroxy-progesterone acetate: feasibility of enrolment, continuation, and disease ascertainment. *Contraception* 2005; 72:187–191
23. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Quinta edición 2015.
24. Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infections? A systematic review. *Contraception* 2006; 73:145–153.

CAPÍTULO 20

MÉTODOS HORMONALES SUBDÉRMICOS: IMPLANTES DE PROGESTINAS SOLAS

Dra. Soledad Díaz, Dra. Abril Salinas

Los implantes anticonceptivos que liberan progestinas solas son anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC por su sigla en inglés) de alta eficacia, seguros y con buenas tasas de continuación. Hay pocos efectos adversos durante su uso y son particularmente apropiados para mujeres que tienen contraindicado el uso de estrógenos y para mujeres en situación de vulnerabilidad por razones de salud o psicosociales (1,2,3,4). Actualmente son usados por un número creciente de mujeres que desean anticoncepción por períodos prolongados siendo muy aceptados por su eficacia, la facilidad de su uso y el largo tiempo de protección anticonceptiva (5).

DESCRIPCIÓN

Los implantes subdérmicos liberan el esteroide a un ritmo constante, permitiendo el uso de dosis diarias muy pequeñas para obtener un elevado efecto anticonceptivo. Los primeros ensayos clínicos se iniciaron hace más de 50 años. (6) En los años 1980, se registró el implante consistente en seis capsulas de levonorgestrel, NORPLANT®, lo que fue seguido por implantes de dos cilindros de levonorgestrel, Jadelle®, y de implantes de un cilindro de etonorgestrel, Implanon® e Implanon NXT®.

También se han estudiado implantes con nestorona, elcometrina y acetato de nomegestrol (1,7).

Actualmente se usan los siguientes implantes:

1. Implantes que liberan levonorgestrel: El implante actualmente en uso, Jadelle, consiste en 2 cilindros sólidos de 43 mm de largo y 2.4 de diámetro, cada uno de los cuales contiene 75 mg de levonorgestrel. La liberación diaria durante el primer año de uso es de 70 mcg/día de levonorgestrel y 30 mcg/día entre el 2º y 5º año, período en que mantienen niveles plasmáticos sobre el rango de eficacia anticonceptiva (>175 pg/mL). Está registrado para 5 años de uso y se fabrica en Finlandia. Libera la misma dosis diaria y tiene los mismos efectos que su predecesor, Norplant, que consistía en seis cápsulas de silastic con LNG y que es el implante que más se ha estudiado, evaluándose su eficacia y seguridad en numerosos estudios (2,7-12). Se ha recomendado retirar Jadelle al cuarto año de uso en mujeres que pesen 80 kg o más ya que hay mayor riesgo de embarazo (13). Un implante similar, Sinoplant®, se fabrica en China, aunque su vida efectiva es más corta y está registrado para 4 años de uso (14).
2. Implante que libera etonogestrel: El implante en uso actualmente, Implanon NXT, consiste en un solo cilindro sólido de 4 centímetros y 2.0 mm de diámetro, que contiene 68 mg of etonogestrel (metabolito de desogestrel) incorporado en etilen-vinil-acetato (EVA). Libera 60-70 mcg/día en las primeras semanas y 25 a 30 mcg/día al fin del tercer año, período en que mantienen niveles plasmáticos sobre el rango de eficacia

anticonceptiva (>200 pg/mL). Libera la misma dosis diaria y tiene los mismos efectos que el implante original, Implanon, pero consta de un aplicador que hace más segura su inserción y es radiopaco lo que facilita su ubicación si la extracción es difícil. Está registrado para 3 años de uso (15,16).

Tanto Jadelle como Implanon están registrados por el Instituto de Salud Pública de Chile y su uso está regulado en Chile por las Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad del Ministerio de Salud (17).

EFICACIA ANTICONCEPTIVA

Los implantes subdérmicos son uno de los anticonceptivos reversibles más efectivos.

1. Implantes de levonorgestrel: La tasa de embarazo es menor de 0.1 por 100 en el primer año de uso, y la tasa acumulativa de embarazo es alrededor de 1.0-1.5 por 100 a los 5 años (1,3,9,11,18,19), salvo en el caso de Sinoplant, con los que la tasa de embarazo aumenta a 2.1 por 100 en el quinto año (14).
2. Implante de etonogestrel: La tasa de embarazo es menor de 0.1 por 100 en el primer año de uso y la tasa acumulativa de embarazo es alrededor de 0.4 por 100 a los 3 años de uso (1,3,15,16,19,20).

Las mujeres que usan implantes anticonceptivos tienen un riesgo mucho menor de presentar un embarazo ectópico que las mujeres que no usan anticoncepción. Sin embargo, si llega a producirse un embarazo, la probabilidad de un embarazo ectópico es mayor en comparación con embarazos de mujeres que no usan anticoncepción, por lo que es necesario descartar que se trate de un embarazo ectópico (11,21).

MECANISMO DE ACCIÓN

Se produce un importante aumento de la viscosidad del moco cervical y una gran reducción de su cantidad, lo que lo hace hostil a la penetración de los espermatozoides impidiendo así la fecundación. Además, se producen alteraciones de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias e inhibición de la ovulación. En usuarias de implantes de levonorgestrel, se estudió el perfil hormonal durante 5 semanas consecutivas encontrándose inhibición de la ovulación en el 86% y en el 50% de los intervalos estudiados en el primer y el quinto año de uso, respectivamente. En usuarias de implantes de etonogestrel, se encontró inhibición de la ovulación en el 99% de los de los intervalos de 4-5 semanas estudiados (22).

EFFECTOS EN LA SALUD DE LAS MUJERES

1. Efectos beneficiosos

Además de su elevada eficacia anticonceptiva, los implantes tienen escasos efectos colaterales y metabólicos en comparación con otras formas de anticoncepción hormonal. No tienen efectos cardiovasculares adversos, no alteran la función hepática, la función tiroidea, el metabolismo de los hidratos de carbono ni los electrolitos plasmáticos y los lípidos no se alteran en forma significativa.

Al ser una vía de administración sistémica, los implantes evitan el primer paso de los esteroides por el hígado, que no recibe así una sobrecarga de esteroide (2,16,23,24,25). No hay efecto sobre la densidad ósea incluyendo en la adolescencia o durante el período de lactancia (2,26-29).

2. Efectos adversos

En general, las usuarias de implantes anticonceptivos no experimentan tasas más elevadas de efectos adversos que las no usuarias. (2)

Los efectos adversos menores más frecuentes son las alteraciones menstruales y son la primera causa médica de discontinuación del método. Otros son similares a los producidos por los anticonceptivos combinados orales, pero menos frecuentes como cefalea, mareos, náuseas, cambios del peso corporal, acné, mastalgia, prurito etc., constituyen la segunda causa médica de discontinuación del método (1,8,11,16,19,30,31).

Debido a los cambios en la secreción de gonadotrofinas hipofisiarias, pueden aparecer quistes funcionales ováricos que desaparecen espontáneamente, tanto en usuarias de implantes de levonorgestrel como de Implanon (11,16,32,33).

2.1. Alteraciones menstruales: El principal efecto colateral de estos métodos que es la alteración de los sangrados uterinos. Durante el uso de implantes de levonorgestrel, lo más frecuente son ciclos cortos con sangrado intermenstrual y goteo, especialmente durante los primeros meses, y las alteraciones menstruales disminuyen a medida que aumenta el tiempo de uso.

No aumenta la pérdida de sangre menstrual y la hemoglobina plasmática no desciende. En mujeres sobre 40 años puede ocurrir amenorrea asociada habitualmente con anovulación (2,8,11,34,35).

Durante el uso de los implantes de etonogestrel, después de unos meses de irregularidades menstruales, 30 a 40% de las usuarias presentan hipomenorrea o amenorrea (16,19,35,36).

Cuando el método se inicia durante la lactancia, las mujeres sólo presentan sangrados irregulares en el primer mes de uso de los implantes y luego experimentan una prolongación del período de amenorrea postparto de varios meses en comparación con las usuarias de métodos no hormonales (37).

COMPARACIÓN ENTRE JADELLE E IMPLANON

Un estudio comparativo aleatorizado de la OMS mostró que ambos implantes subdérmicos tienen similar eficacia anticonceptiva en los primeros tres años de uso con una tasa acumulada de embarazos por 100 años-mujer de alrededor de 0.4 [95 % intervalo de confianza (IC) 0.1– 1. 4].

Las tasas de continuación son similares siendo 69.8 (95% IC 66.8 –72.6) y 71.8 por 100 años-mujer (68.8–74.5) a los dos años y medio de uso para Implanon y Jadelle, respectivamente.

Los síntomas reportados son similares siendo la única diferencia significativa ($p=0.001$) la frecuencia de amenorrea que presenta una tasa de 15 y 19 x 100 a los 3 años de uso para Jadelle e Implanon, respectivamente. Esto se traduce en una tasa de discontinuación significativamente mayor por esta causa en las usuarias de Implanon (16.7 por 100) que en las usuarias de Jadelle (12.5 por 100). La duración de la inserción de los implantes fue 51 (DE 50.2) y 88 (DE 60.8) segundos para Implanon y Jadelle ($p < 0.0001$), respectivamente y no hubo diferencias en la frecuencia de molestias después de la inserción. La duración del retiro de los implantes fue 156+147 segundos para Jadelle y 98+99 para Jadelle e Implanon, ($p < 0.0001$), respectivamente (19,38).

RECUPERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Después de retirados los implantes, la mayor parte del esteroide se elimina de la circulación en un plazo de 96 horas lo que explica la rápida recuperación de la fertilidad. (39) La tasa de embarazo un año después del retiro de los implantes fluctúa entre 77% y 86%, es similar a la tasa de 71% a 91% observada en mujeres que se retiran un dispositivo intrauterino con cobre (3, 40,41,42).

CRITERIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Para los implantes anticonceptivos son pocas las condiciones clasificadas en la categoría 4 (el uso del método representa un riesgo inaceptable para la salud) o en la categoría 3 (los riesgos son mayores que los beneficios) (4). Otras condiciones no son una restricción para el uso (categoría 1) o la ventaja de evitar un embarazo no deseado superan los posibles inconvenientes o riesgos (categoría 2).

Categoría 4

- Sólo el cáncer de mama actual se encuentra en esta categoría.

Categoría 3

- Presencia de trombosis venosa profunda o embolía pulmonar.
- Sangrados vaginales inexplicados.
- Antecedente de cáncer de mama.
- Cirrosis descompensada, tumores hepáticos (adenoma hepatocelular, hepatoma maligno).
- Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípidos (+) o si se desconoce la presencia de estos.

La categoría 3 se aplica a migraña con aura (en todas las edades), a cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral si aparecen durante el uso del método.

SITUACIONES ESPECIALES

1. Adolescencia: Los implantes son un método muy seguro y efectivo para las adolescentes siendo reversibles, de alta eficacia anticonceptiva y de acción prolongada. El estudio CHOICE, realizado en USA, mostró el 62% de las adolescentes eligió métodos de larga duración presentando tasas de embarazo <1 por 100 a los tres años de uso. Las usuarias de implante menores de 20 años presentaron una mejor continuación de uso a los 12 meses (85%) que las usuarias de métodos de corta acción (54%) y mostraron mayor satisfacción con el método que las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados (43,44,45).
2. Lactancia: Los implantes anticonceptivos son adecuados para las nodrizas ya que entregan una elevada protección anticonceptiva sin efectos negativos sobre la duración de la lactancia ni el crecimiento o desarrollo de los niños. Su uso está asociado a una prolongación de la amenorrea postparto (37) y no se afecta el metabolismo óseo y/o la densidad mineral ósea (28,29). La dosis estimada de progestinas que ingieren los lactantes es baja (90-100 ng/día de levonorgestrel y 75-120 ng/día de etonorgestrel).

(46). El uso de implantes está en categoría 2 de la OMS en las 6 primeras semanas postparto (4).

3. ITS y VIH: Los implantes de progestinas puras no protegen contra las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo el VIH, lo que debe informarse a las potenciales usuarias, recomendando el uso de condones si están expuestas al riesgo de contraer o transmitir una infección. Las usuarias de un implante de levonorgestrel no mostraron una diferencia sustancial en el riesgo de VIH en comparación con usuarias de DMPA-IM o de un DIU con cobre, en un estudio multicéntrico aleatorizado realizado en mujeres africanas en áreas con alto riesgo de VIH (47).

USO DE LOS IMPLANTES ANTICONCEPTIVOS

Los prestadores de salud deben seguir las siguientes recomendaciones (13,17):

1. Consejería: En la orientación y consejería, se debe explicar a las potenciales usuarias las características de los implantes de progestina sola (forma de administración, eficacia, sangrados uterinos, efectos adversos, riesgos y beneficios, y costo), los factores de riesgo; que no protegen de las ITS/VIH y cuáles son los métodos anticonceptivos alternativos.
2. Evaluación de la potencial usuaria: La historia clínica permite descartar un embarazo en curso y evaluar las condiciones que restringen el uso de estos implantes según los criterios médicos de elegibilidad de la OMS.

En ausencia de contraindicaciones, la mujer puede iniciar el método sin necesidad de otra evaluación previa. Desde el punto de vista de salud de la mujer y si es necesario se recomienda evaluar otros aspectos clínicos antes o durante el uso del método mediante anamnesis y examen físico, incluyendo control de peso, presión arterial, examen ginecológico y mamario y frotis cervical para Papanicolaou.

3. Momento de la inserción:
 - 3.1. En cualquier momento si se está razonablemente seguro de que no está embarazada. La inserción puede realizarse los primeros 7 días de iniciada la menstruación; si se hace después del 7° día del ciclo, se debe usar protección adicional por 7 días.
 - 3.2. Si la mujer está usando DIU y desea cambiar el método, puede iniciar implantes de forma inmediata. Si la mujer ha estado utilizando un método hormonal de manera consistente y correcta no precisa esperar su próxima menstruación y tampoco hay necesidad de método de respaldo.
 - 3.3. En el posaborto inmediato o en cualquier momento después de un aborto
 - 3.4. En el período posparto recordando que, en mujeres con lactancia materna exclusiva, el uso de implantes está en categoría 2 de la OMS en las primeras 6 semanas posparto. En mujeres en situación de vulnerabilidad se recomienda iniciar en el posparto inmediato, independiente de la lactancia materna.

4. Retiro

Los implantes se deben extraer o recambiar al terminar los plazos para los que están registrados, antes si la mujer así lo desea o si alguna de las condiciones clasificadas en categoría 3 de la OMS aparece durante el uso.

5. Procedimientos

La inserción y el retiro de los implantes anticonceptivos deben ser realizados por profesionales capacitados. Los implantes se colocan bajo la piel del brazo usando un trocar en el caso de Jadelle o un aplicador en el caso de Implanon. La extracción se realiza a través de una pequeña incisión en el lugar usado para la inserción. En ambos casos deben usarse anestesia local y procedimientos estériles. Si la mujer desea continuar con el método, se pueden reinsertar los implantes inmediatamente después de la extracción y por la misma incisión.

MANEJO DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES

La consejería es esencial para explicar a las potenciales usuarias que los desórdenes de sangrado uterino son frecuentes durante los primeros meses de uso y que habitualmente ceden espontáneamente con el tiempo.

Si hay un sangrado intermitente o exagerado, debe descartarse un embarazo o una enfermedad ginecológica. Si el examen es normal, se debe reforzar la consejería como primera medida. Si persiste el sangrado excesivo, pero quiere continuar con el método, se han ensayado diferentes tratamientos: anticonceptivos orales combinados, anti-inflamatorios no esteroideos o estrógenos si no están contraindicados (13).

ROL DE LOS PROFESIONALES DE SALUD

Los profesionales de salud tienen un rol muy importante en el uso exitoso de los implantes anticonceptivos.

La usuaria requiere de profesionales capacitados/as para la consejería, y para la inserción y extracción de los implantes ya que ella no tiene control sobre el uso del método.

Por esto, el personal profesional debe ser capacitado en la consejería que requieren las usuarias antes y durante el uso de estos métodos hormonales de acción prolongada, en una correcta técnica de inserción y retiro y en el manejo de los efectos secundarios que pudieran aparecer durante el uso.

También es importante considerar los elementos de calidad de atención y de derechos de las personas ya que las mujeres no tienen control en el uso de estos métodos.

CONCLUSIONES

Los implantes anticonceptivos que liberan progestinas solas son anticonceptivos reversibles de larga duración y de alta eficacia anticonceptiva. Actualmente se usan dos tipos de implantes: Implantes que liberan levonorgestrel (Jadelle) consistente en 2 cilindros sólidos que contienen 75 mg de levonorgestrel cada uno y registrado para 5 años de uso; e Implante que libera etonogestrel (Implanon NXT), consiste en un solo cilindro sólido que contiene 68 mg of etonogestrel y registrado para 3 años de uso.

Para ambos implantes, la tasa de embarazo es menor de 0.1 por 100 en el primer año de uso. La tasa acumulativa de embarazo es alrededor de 1.0-1.5 por 100 a los 5 años para los implantes de levonorgestrel y de 0.4 por 100 a los 3 años de uso para el implante de etonogestrel.

Ambos implantes tienen escasos efectos colaterales y metabólicos. Los efectos adversos menores más frecuentes son las alteraciones menstruales y son la primera causa de discontinuación del método. La recuperación de la fertilidad es rápida una vez discontinuado el método.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el uso de implantes de progestinas, sólo el cáncer de mama actual se encuentra en categoría 4 y pocas condiciones están en categoría 3.

La inserción y extracción del implante debe ser realizada por personal capacitado, jugando un rol fundamental la consejería a la usuaria previo al inicio y durante el uso del método.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meirik O, Fraser IS, d'Arcangues C. Implantable contraceptives for women for the WHO Consultation on implantable contraceptives for women. *Human Reproduction Update* 2003 9(1): 49-59.
2. Curtis KM. Safety of implantable contraceptives for women: data from observational studies. *Contraception* 2002; 65(1): 85-96.
3. Glasier A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 2002; 65(1): 29-37.
4. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. Progestogen-only contraceptives. Geneva, 2015. p. 156-185.
5. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning.
6. Ortayli N. Users perspectives on implantable contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65(1): 107.
7. Croxatto H, Díaz S, Vera R, Etchart M, Atria P. Fertility control in women with a progestogen released in microquantities from subcutaneous capsules. *Am J Obstet Gynecol*. 1969; 105(7): 1135-8.
8. Croxatto HB. Progestin implants for female contraception. *Contraception* 2002; 65(1): 15-19.
9. Fraser IS, Tiitinen A, Affandi B, Brach, V, Croxatto HB, Diaz S, et al. Norplant consensus statement and background review. *Contraception* 1998; 57(1): 1-9.
10. Sivin I, Campodónico I, Kiriwat O, Holma P, Díaz S, Wan L et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: a 5 year randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13: 3371-78.
11. Sivin I, Wan L, Ranta S, Alvarez F, Brache V, Mishell DR Jr, Darney P et al. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. *Contraception* 2001;64(1):43-9.
12. International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant, WHO. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I. Contraceptive efficacy and reproductive health. *Contraception* 2001; 63(4): 167-86.
13. International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. WHO. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: II. Non-reproductive health. *Contraception* 2001; 63(4): 187-209.
14. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos, 3ª edición. Ginebra, 2018.
15. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning.
16. Steiner MJ, Lopez, LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell, J et al. Sino-implant (II)--a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010; 81(3): 197-201.

17. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, Van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Implanon Study Group. Hum Reprod Oxf Engl* 1999; 14(4): 976-81.
18. Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health* 2021; 18: 4.
19. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01054-y>
20. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, Decreto 7/2017). Normas Nacionales sobre Regulación de Fertilidad. Anticonceptivos de progestágeno solo. 2017. p. 74-91.
21. Meirik O, Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 539-47.
22. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S for the WHO Study Group on Contraceptive Implants for Women. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod* 2015; 30: 2527-38.
23. Graesslin O, Korver T: The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13 Suppl 1: 4-12. doi: 10.1080/13625180801942754.
24. Callahan R, Irina Jacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *Contraception* 2015; 92: 514-22
25. Croxatto, HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002; 65(1): 21-7.
26. Dorflinger L. Metabolic effects of implantable steroid contraceptive for women. *Contraception* 2002; 65(1): 47-62.
27. Biswas A, Viegas OA, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids - a randomized comparative study. *Contraception* 2003; 68(3): 189-93.
28. Biswas A, Biswas S, Viegas OA. Effect of etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon) on liver function tests -- a randomized comparative study with Norplant implants. *Contraception* 2004; 70(5): 379-82.
29. Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Lui-Filho JF, Fernandes AM, Monteiro I, Bahamondes L. A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Reprod Health* 2007; 4:11. doi: 10.1186/1742-4755-4-11.
30. 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(5): 671-76.
31. Díaz S, Reyes MV, Zepeda A, González GB, López JM, Campino C, et al. Norplant(R) implants and progesterone vaginal rings do not affect maternal bone turnover and density during lactation and after weaning. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999; 14(10): 2499-505.
32. Costa ML, Cecatti JG, Krupa FG, Rehder PM, Sousa MH, Costa-Paiva L. Progestin-only contraception prevents bone loss in postpartum breastfeeding women. *Contraception* 2012; 85(4): 374-80.
33. Brache V, Faundes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65(1): 63-74.
34. Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* 1998; 58(6Suppl): 109-15S.
35. Peralta O, Pavez M, Díaz S, Croxatto HB. Patología anexial no inflamatoria durante el uso de implantes de levonorgestrel (NorplantR) o dispositivos intrauterinos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1990; 55: 231-37.
36. Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* 2006; 73(5): 532-6.

37. Díaz S, Pavez M, Miranda P, Johansson ED, Croxatto HB. Long-term follow-up of women treated with Norplant implants. *Contraception* 1987; 35(6): 551-67.
38. Hickey M, D' Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65(1): 75-84.
39. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58(6 Suppl): 99-107.
40. Díaz S, Zepeda A, Maturana X Reyes MV, Miranda P, Casado ME et al. Fertility regulation in nursing women IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception* 1997; 56: 223-32.
41. Meirik O, Brache V, Orawan K, Abu Habib N, Schmidt J, Ortayli N et al. A multicenter randomized clinical trial of one-rod etonogestrel and two-rod levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper-IUD controls: methodology and insertion data. *Contraception* 2013; 387: 113-20.
42. Croxatto HB, Díaz S, Pavez M, Cárdenas H, Larsson M, Johansson EDB. Clearance of levonorgestrel from the circulation following removal of Norplant subdermal implants. *Contraception* 1988; 38: 509-23.
43. Díaz S, Pavez M, Cárdenas H, Croxatto HB. Recovery of fertility and outcome of planned pregnancies after the removal of Norplant subdermal implants or Copper-T IUDs. *Contraception* 1987; 35(6): 569-79.
44. Sivin I, Stern J, Díaz S, Pavéz M, Alvarez F, Brache V, 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(4): 1208-13.
45. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011; 84(5): 465-77.
46. Mestad R, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Zhao Q, Peipert JF. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception* 2011; 84: 493-98.
47. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D, Secura G. Continuation and Satisfaction of Reversible Contraception. *Obstet Gynecol* 2011; 117(5): 1105-13.
48. McNicholas C, Peipert, JF. Long-acting reversible contraception for adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(5): 293-8.
49. Díaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception* 2002, 65(1): 39-46.
50. Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. *Lancet* 2019; 394: 303-13.

CAPÍTULO 21

MÉTODOS DE LIBERACIÓN HORMONAL INTRAUTERINA (DIU-LNG)

Dr. David Escobar P.

El embarazo no planificado (ENP) es un problema de salud pública, que impacta directamente a la mujer, su entorno familiar y al país, con repercusiones sociales, de salud y económicas.

Aunque el ENP es un problema global, adquiere mayor importancia en nuestro continente, pues nuestros porcentajes son mayores que otros continentes. En el año 2012, a nivel global, 213 millones de embarazos ocurrieron en el mundo, siendo el 40 % de ellos ENP y a pesar de las múltiples opciones anticonceptivas. Latinoamérica y caribe presentaron un 56% de ENP (1). Las mujeres jóvenes son las que experimentan una más alta proporción de ENP (2), explicada por mayor fecundidad, alto número de usuarias anticonceptivos orales (AOC), menos adherencia a la anticoncepción, menos uso de métodos anticonceptivos y subestimación del riesgo de embarazo (3,4).

El estudio TANCO (5), un estudio cuantitativo online a gran escala, realizado en 11 países europeos, sobre las visiones de los profesionales de la salud y las mujeres acerca de la asesoría en anticoncepción, el uso de anticonceptivos y la anticoncepción en general. Los resultados muestran que todavía existen necesidades insatisfechas en la asesoría respecto a la anticoncepción y muchas veces las percepciones de los profesionales de la salud no coinciden con las respuestas entregadas por las usuarias. En TANCO, un 72% de las mujeres no planeaban tener hijos en los próximos 3-5 años. De estas el 79% toman pastillas anticonceptivas o utilizan otros métodos, principalmente de corta duración, o ningún método anticonceptivo.

Solo 11% utiliza sistemas intrauterinos y el 10% la T de cobre o implantes hormonales. Quedó también en evidencia las dificultades con el cumplimiento: el 50% de las mujeres que utilizan AOC declararon que habían olvidado la píldora al menos una vez en los últimos 3 meses.

Aproximadamente un 40% mundial de los ENP terminan en un aborto (1) los cuales pueden presentar complicaciones médicas, psicológicas y emocionales, además, los nacimientos resultados de ENP pueden causar impactos negativos en la madre y, en los sistemas de salud, aumentan los costos asociados con los abortos inducidos, donde este está legalizado, cuidados prenatales, nacimientos y cuidados del post parto (6).

Si los dispositivos intrauterinos (DIU) tienen más de 100 años de historia (7) y las pastillas anticonceptivas 60 años desde su invención (8), cabe preguntarnos ¿en qué estamos fallando?

Una de las estrategias de mayor éxito demostrada en el último tiempo proviene de las implementadas en el estudio CHOICE (9). Si se quiere disminuir los ENP se deben privilegiar los métodos anticonceptivos de larga duración, LARC por su sigla en inglés. Pero para esto debemos mejorar nuestra asesoría, despear mitos y entregar acceso a los métodos LARC

PREVALENCIA DE USO DE LARC EN DISTINTOS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA

De acuerdo con múltiples encuestas y datos provenientes de países en Latinoamérica observamos una gran diversidad de prevalencias uso de métodos anticonceptivos (MAC) por diferentes razones (10-15).

Las más altas prevalencias de LARC en Latinoamérica están en Cuba y Chile en donde alcanzan cerca de un tercio de los métodos anticonceptivos reversibles. Lo siguen países como Argentina y México con casi un 15 % (16).

Los LARC son métodos anticonceptivos muy efectivos, seguros y costo efectivos (17). Pueden ser hasta 20 veces más efectivos que los métodos reversibles de corta acción (18). Mientras más alta es la proporción de LARC en la prevalencia de uso de MAC menor será el porcentaje de ENP por falla de cumplimiento y su responsabilidad en el total de los ENP.

Como ejemplo, en reciente publicación con datos de Costa Rica y Chile se observa que en Costa Rica el 82% del total de ENP se producen en mujeres usando métodos anticonceptivos de corta duración: 10,0% por fallas de uso perfecto de estos métodos y 72% por falla de cumplimiento. Solo un 2,7% de ENP ocurren en usuarias de métodos de larga duración.

En el Sistema Público Chileno hasta un 47,7% de los ENP se producen usando métodos anticonceptivos de corta duración: 1,7% por fallas con uso perfecto y 46 % por fallas en el cumplimiento. Esta cifra contrasta con el 1,3% de ENP por fallas totales de los métodos de larga duración: 1,0% fallas con el uso perfecto, fundamentalmente DIU T de Cu, y solo 0,3% de ENP producidos por falla de cumplimiento de todos los LARC (19) (Figura 1).

Se estima que 160 millones de mujeres son usuarias de DIUs a nivel mundial, con una mayor proporción de su uso en países asiáticos. El DIU es, en prevalencia, el segundo método anticonceptivo más usado después de la esterilización femenina (200 millones de mujeres) y el primero como método reversible, casi duplicando el número de usuarias de AOC (90 millones de mujeres).

Siendo un método muy eficaz y económico se espera que su prevalencia global aumente en la próxima década. De acuerdo con estimaciones recientes más de 1 millón de mujeres en Chile son usuarias de DIU, llegando su prevalencia en atención primaria cercana al 20 % (20) (Figura 2), situación que excede el promedio Latinoamericano.

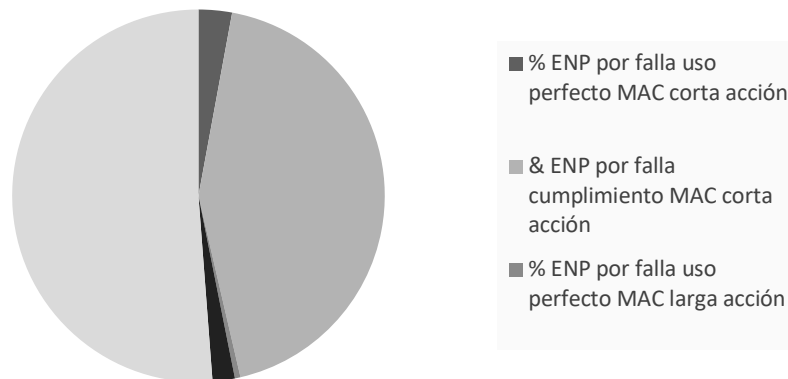
Con la incorporación de nuevos métodos anticonceptivos notamos una paulatina disminución en la prevalencia del uso de DIU, aunque también muchas veces el motivo de esta disminución son temores respecto a su seguridad y efectividad que en la actualidad no tienen fundamentos y sobre todo falta de capacitación de proveedores en su formación profesional.

HISTORIA DE LOS DIU

El origen de los DIUs no está claro, la única certeza es que el primer documento médico en donde se comunica la utilización de un DIU, en base a seda y celulosa, fue realizado por el médico alemán Richter en el año 1909. En 1920 el Dr. Ernst Gräefenberg, siguiendo esta idea, diseñó un DIU circular en base a filamentos de plata. Gräefenberg emigró a EE. UU. Donde conocería al Dr. C. Tietze quien convencido de la utilidad del DIU organizó el Primer Congreso dedicado al DIU en 1962. En el que los Doctores L. Margulies y J. Lippes presentaron sus avances, con modelos que permitían la inserción de los DIUs sin necesidad de dilatación

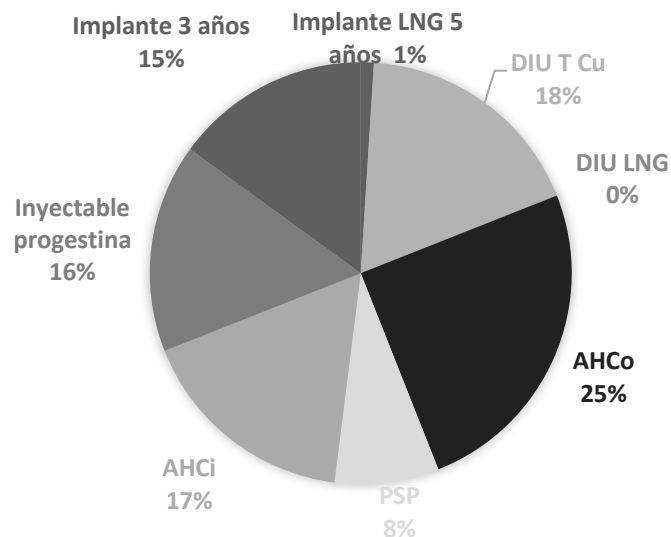
cervical y a la vez eran de fácil extracción. Todos ellos son pioneros de los DIU y padres de los DIUs de primera generación o “DIU inertes” (Figura 3).

Figura 1. POTENCIAL IMPACTO POR FALLA DE CUMPLIMIENTO DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO EN EL ENP EN CHILE



Escobar et al. Poster 3er Congreso FLEG 2017 y 11as Jornadas Anuales de SOCHEG.

Figura 2. POBLACIÓN BAJO CONTROL SEGÚN MÉTODO DE REGULACIÓN DE FERTILIDAD SISTEMA PÚBLICO DE SALUD. DEIS 2019



A finales de los años 60 dos chilenos, en forma independiente, aportaron notables estudios que significaron un gran cambio en la historia de los DIUs. El Dr. Jaime Zipper presentó los estudios que demostraban la utilidad del cobre como elemento que aumenta la eficacia anticonceptiva de los DIUs. Por otro lado Dr. Horacio Croxatto publicó las propiedades del Silastic como elemento que permite la difusión uniforme de los esteroides en el tiempo, iniciando la anticoncepción prolongada y de liberación sostenida. Zipper junto al norteamericano Dr. H. Tatum dieron vida a la T de cobre, primer DIU medicado y primer

exponente del DIU de segunda generación. Con nuevos estudios se demostró que la eficacia aumentaba a mayor superficie de cobre expresada en mm cuadrados, hasta llegar al gold standard actual: T de Cobre con más de 300 mm de Cu (Figura 4).

Las investigaciones de Croxatto derivaron en el inicio de los implantes anticonceptivos, pero también fueron la base de los DIUs medicados hormonales con progesterona en un primer momento (Progestasert®) y luego con Levonorgestrel agregado como deposito en la rama vertical de un DIU tipo nova T (SIU-LNG). Esta última idea es de propiedad del médico Finlandés Dr. Tapani Luukkainen. En un primer momento fue llamado Levonova® para luego cambiar su nombre a Mirena® (Bayer SA) (Figura 5). Estos DIUs de tercera generación son conocidos como sistema intrauterino (SIU) para diferenciarlos de aquellos de segunda generación.

Figura 3. Dr. Ernst Gräfenberg y anillo de Gräfenberg

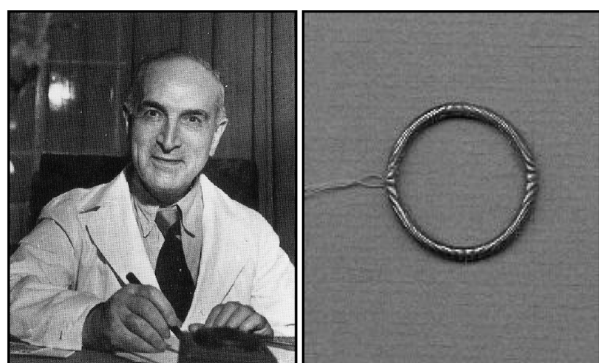


Figura 4. Dr. Jaime Zipper y T de Cobre 380

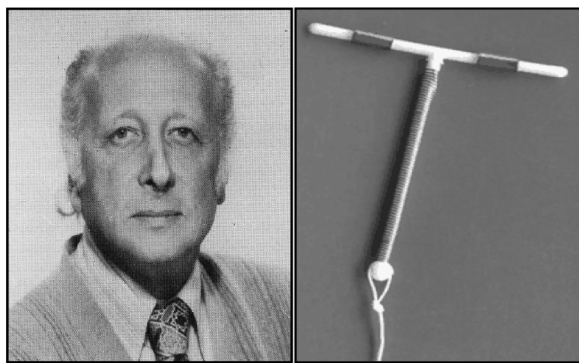
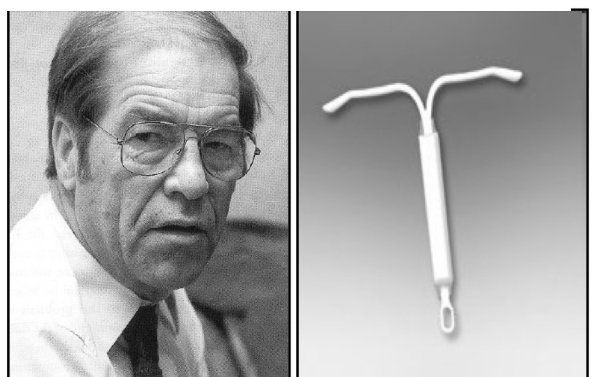


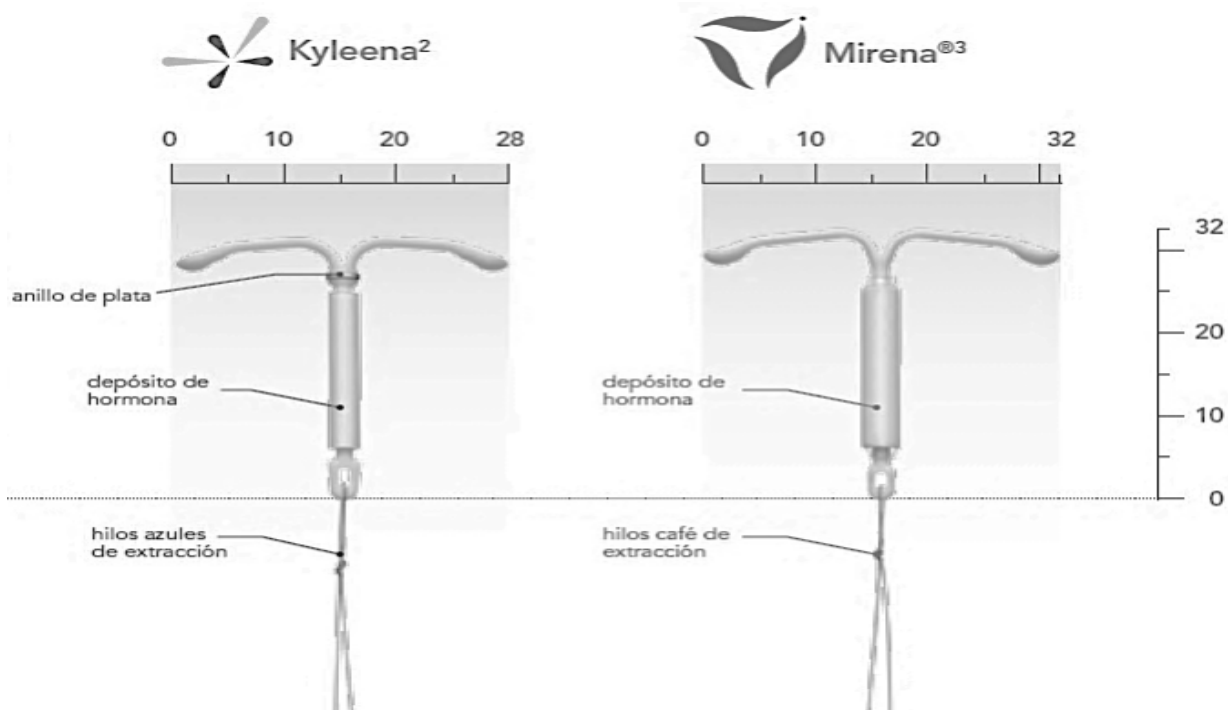
Figura 5. Dr. Tapani Luukkainen y SIU-LNG 52 mg de carga (Mirena®)



Actualmente hay cerca de 10 millones de usuarias a nivel mundial del SIU liberador de levonorgestrel (21).

Hoy se suman SIU-LNG de 13 mg de carga (Jaydess® Bayer SA 3 años de anticoncepción) y DIU-LNG de 19,5 mg de carga (Kyleena® Bayer SA de 5 años de duración anticonceptiva) (Figura 6).

Figura 6. SIU-LNG DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD EN CHILE: 19,5 mg y 52 mg



MECANISMOS DE ACCIÓN

Durante muchos años existía la idea de que los DIUs actuaban principalmente por mecanismos post-fertilización: alteración de la velocidad de transporte del embrión, daño o destrucción del embrión y prevención de la implantación. Sin embargo, la evidencia actual apunta a los mecanismos pre-fertilización: inhibición de la migración y viabilidad espermática en cérvix, endometrio y trompas; alteración de velocidad de transporte del ovocito y daño o destrucción del ovocito. Los SIU-LNG tienen como mecanismos de acción el espesamiento del moco cervical y un importante efecto de atrofia endometrial que también afecta la motilidad, capacitación y fertilización. Respecto a esto último la presencia constante y la gran concentración intrauterina del levonorgestrel induce la aparición de la Glicodelina A, glicoproteína de origen endometrial que aparece normalmente en la segunda fase del ciclo menstrual y que está ausente en condiciones normales durante la ventana de fertilización. Se ha demostrado que la Glicodelina A impide la adhesión del espermio a zona pelúcida, por lo tanto, este efecto es claramente un mecanismo pre-fertilización, único del SIU con levonorgestrel (22).

MITOS DIU Y SIU-LNG

1. Efectividad

Los DIUs son muy eficaces desde el punto de vista anticonceptivo. Su porcentaje de fracasos en 100 mujeres durante el primer año es de 0,8 para el DIU T de Cu y de 0,29 para el SIU-LNG de 19,5 mg (Kyleena® Bayer SA) y 0,2 mg (Mirena®), muy cercanos a las cifras de los implantes subdérmicos y esterilización femenina. Los DIUs, como todos los LARC, no dependen del cumplimiento y de esta manera la eficacia (uso perfecto) es igual

a la efectividad (uso típico). Esto los hace hasta 20 veces más efectivos que la anticoncepción reversible de corta acción, SARC por su sigla en inglés. Otro elemento importante es la continuidad, superando a los métodos hormonales (23) Tabla 1. De esta manera su efectividad anticonceptiva, que incluye la eficacia, cumplimiento y continuidad, supera con creces a los anticonceptivos hormonales, con la excepción de los implantes subdérmicos. La tasa acumulativa de embarazo para la T de Cu es de 1,9 x 100 mujeres en 12 años. El SIU-LNG tiene una tasa de 1,1-1,4 x 100 mujeres en 7 años. A modo de referencia la tasa acumulativa de embarazo para esterilización femenina de acuerdo con el estudio CREST es de 1,7 x 100 mujeres en 10 años, es decir la eficacia contraceptiva de los DIUs es igual o superior a la esterilización femenina (24).

Tabla 1. PORCENTAJES DE EMBARAZOS NO PLANIFICADOS Y CONTINUIDAD DE 1 AÑO DE USO

Método		% uso perfecto	% uso típico	% continuidad
Ningún método		85	85	
Abstinencias	Abstinencia periódica			
	Calendario, ovulación, sistémico	3-5	24	47
Métodos de barrera	Condón masculino	2	18	43
	Condón femenino	5	21	41
	Diafragma	6	12	57
Métodos hormonales	Píldora combinada	0,3	9	67
	Anillo vaginal combinado	0,3	9	67
	Parche combinado	0,3	9	67
	AMPD	0,2	6	56
SIU-LNG		0,2	0,2	80
Implantes subdérmicos		0,05	0,05	84
DIU T de Cu 380		0,6	0,8	78
Esterilización quirúrgica	Femenina	0,5	0,5	100
	Masculina	0,1	0,15	100

Adaptado de Trussell J /Contraception. 2011 May; 83(5): 397-40

2. Infecciones pélvicas

Otro de los grandes mitos de los DIUs es aquel respecto a su relación con la EIP, sin embargo, este también se fundamentaba en trabajos antiguos y con sesgos importantes. La mayor parte de los trabajos comparaba el riesgo de EIP, con diferentes definiciones, DIU inerte y DIU con cobre en forma indiferenciada y con grupos controles usuarias de otros métodos (AOCs y métodos de barrera) que conocidamente tienen un riesgo de EIP significativamente más bajo que la mujer no usuaria de método anticonceptivo.

Luego de una gran revisión encargada por la OMS a comienzo de los años 90 se logró establecer que el riesgo la EIP tiene una incidencia variable (1-10/1000) dependiendo de su definición, edad, comportamiento sexual, métodos anticonceptivos, etc. El DIU aumenta en 6,3 (3,4-11,6) veces el riesgo de EIP solo durante los 20 primeros días desde su inserción para luego mantener un riesgo de 1,0-1,2 (0,4-2,4) similar a la no usuaria, por el resto del tiempo (25). Pese a este aumento que tiene relación directa con la inserción, revisiones recientes de la base de datos Cochrane no demuestran utilidad del uso de antibióticos en forma profiláctica quedando de manifiesto que la EIP se produce en paciente con infección durante la inserción y por lo tanto lo adecuado es hacer un tratamiento completo en ellas.

Considerando esta situación es indispensable realizar una buena selección de las pacientes antes de insertar un DIU y esta debiera considerar, en lo posible, la pesquisa mediante examen de flujo, particularmente en busca de Chlamidia. Además, en la actualidad se acepta que la eficacia anticonceptiva del DIU T de Cu es de 10 años (5 años en caso de SIU-LNG). Al respetar estos plazos se disminuye la probabilidad de EIP asociado a la inserción.

3. Uso en Nuligestas

Numerosos estudios en multíparas han objetivado que el retorno a la fertilidad en usuarias de DIUs es igual a la no usuaria y por lo tanto el DIU no produce infertilidad.

Quién produce la infertilidad es la infección por Chlamidia y no el DIU por sí solo, y esto ha sido demostrado al estudiar a una gran población de pacientes con Infertilidad primaria, con y sin antecedente de uso de DIU y en las cuales se midió la presencia de anticuerpos en contra de Chlamidia.

Solo la presencia de anticuerpos, independiente del antecedente de uso de DIU, es estadísticamente significativo. En este estudio fueron incorporadas pacientes nuligestas con el antecedente de uso de DIU, situación que es práctica común en otros países. Los estudios actuales sugieren que el uso de DIU es mucho más seguro que lo que previamente se pensaba. No existen argumentos para pensar que los DIUs producen aumento de riesgo de Infertilidad (26). La eficacia anticonceptiva es la misma multíparas y nulíparas. El riesgo de perforación es igual en ambas, sin embargo, el porcentaje de expulsión y de retiro por dolor o alteración de flujo rojo es mayor en nulíparas. Esto es válido en T de Cu (tamaño standard) no así en tamaños menores como tampoco con SIU-LNG. Las nulíparas que no están en riesgo de ITS son un grupo que está en categoría 2 de la OMS y por lo tanto, puede ser utilizado.

4. Embarazo ectópico

El riesgo de producir un Embarazo Ectópico (EE) es también una situación ampliamente debatida y a la luz de nuevos antecedentes se ha establecido que los DIUs inertes y con Cu, cuando fallan, se ven asociados a un embarazo ectópico en un 3 - 4 % de los embarazos clínicamente reconocidos. Los SIUs con progesterona o levonorgestrel, cuando fallan, se ven asociados a un embarazo ectópico en un 25 %. Los DIUs y SIUs tienen un mayor riesgo relativo (al igual que implantes y esterilización) pero gracias a su gran efectividad anticonceptiva, las tasas de EE en usuarias T de CU y SIU-LNG son 10 veces menores a la no usuaria de MAC. Por lo tanto, tienen un menor riesgo absoluto. Las tasas de EE son de 6,5 x 1000 para mujeres sin método anticonceptivo; 0,6 x 1000 en esterilización femenina; 0,4 x 1000 en usuaria de ACO y 0,2 x 1000 en usuarias de DIU, siendo ligeramente menor en SIU-LNG. La historia de EE está en categoría 1 OMS.

CONTRAINDICACIONES DIU y SIU-LNG

Las contraindicaciones del DIU y SIU-LNG quedan expuestas al analizar las recomendaciones de la OMS contenidas en los criterios de elegibilidad de los métodos anticonceptivos (27): categoría 3 “los riesgos superan a los beneficios” y categoría 4 “riesgos inaceptables para la salud”. En términos simples, para ambas condiciones, estos métodos NO deben ser utilizados (Tabla 2).

Tabla 2. CRITERIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDAD V EDICIÓN, 2015

Categoría OMS	DIU CON COBRE	SIU CON LNG
Categoría 3	Puerperio > 48 hr < 4 semanas Enfermedad Trofoblástica benigna SIDA	Puerperio < 4 semanas Enfermedad Trofoblástica benigna SIDA TEV/EP actual Migraña con aura Historia de Cáncer de Mama Hepatitis viral activa Cirrosis descompensada
Categoría 4	Post Sepsis puerperal Post aborto séptico Sangrado de etiología desconocida Enfermedad Trofoblástica maligna Fibromas con distorsión de cavidad EIP actual Cervicitis purulenta o ITS actual TBC pélvica conocida	Post Sepsis puerperal Post aborto séptico Sangrado de etiología desconocida Enfermedad Trofoblástica maligna Fibromas con distorsión de cavidad EIP actual Cervicitis purulenta o ITS actual TBC pélvica conocida Cáncer de Mama actual

TVP Trombosis venosa profunda
EIP Enfermedad inflamatoria pélvica

EP Embolismo pulmonar
ITS Infección de transmisión sexual

SEGURIDAD DE DIU Y SIU-LNG

El efecto de los DIUs es fundamentalmente local. El paso de cobre a circulación sistémica es insignificante y de dudoso efecto farmacológico, y por lo tanto no está restringido en condiciones médicas especiales. El SIU-LNG por otra parte, es un sistema intrauterino que libera 20 µg/ 24 hr de levonorgestrel con una tasa media de 14 µg/ 24 hr durante los 5 años.

Aunque su efecto es fundamentalmente local, con niveles sistémicos de LNG muy bajos (150-200 pg/ml), estos niveles deben ser considerados desde el punto de vista de seguridad. En el caso de Kyleena® la tasa de liberación media es de 9 µg/24 hr (27, 28).

Existe nueva evidencia respecto a la seguridad del SIU-LNG que apoya su uso en mujeres que deseen espaciar sus embarazos, sin importar su edad, más aún si se desea mantener como protección endometrial en mujeres perimenopáusicas y en mujeres en condiciones médicas especiales tales como: Diabetes Mellitus tipo I y II, Obesidad, mujeres en tratamientos anticonvulsivantes y también en pacientes con tratamientos anticoagulante, no incrementando el riesgo de la condición médica basal y no interfiriendo en la evolución de la enfermedad ni en el tratamiento de esta.

Esta nueva evidencia sugiere que SIU-LNG provoca un escaso impacto en salud ósea, marcadores de enfermedad cardiovascular, metabolismo de lípidos, metabolismo de carbohidratos y trastornos de la hemostasia.

Con todos estos argumentos y dado que el mecanismo de acción del SIU-LNG es fundamentalmente local, su eficacia y seguridad es incuestionable en estas pacientes, más aún si otorga protección frente al riesgo asociado de hiperplasia endometrial en pacientes

obesas. DIU y SIU-LNG están en categoría 1 de la OMS en estas pacientes: pueden ser usado sin restricción.

SIU-LNG 52 MG (MIRENA®) Y SU SEGUNDA INDICACIÓN: USO EN SANGRADO UTERINO ANORMAL (SUA)

Una vez realizada la evaluación diagnóstica señalada -excluidas las neoplasias cuyo tratamiento escapa a los objetivos de esta propuesta- los caminos terapéuticos son tres: Tratamiento farmacológico en base a cualquiera de las alternativas actuales; Tratamiento quirúrgico ablativo focal (cirugía conservadora) y Tratamiento quirúrgico no conservador, básicamente histerectomía en cualquiera de sus formas.

1. Tratamiento farmacológico

Existen distintas alternativas, todas ellas comparadas en múltiples publicaciones, existiendo revisiones en el Cochrane que esclarecen las mejores opciones para el manejo. En estas publicaciones se ha establecido que el uso de ácido tranexámico provoca una mayor reducción en las mediciones objetivas del SUA en comparación a placebo u otros tratamientos médicos, específicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y progestágenos cíclicos, además de provocar menos efectos colaterales.

Los AINE reducen significativamente el SUA en comparación a placebo, pero son menos eficaces que antifibrinolíticos, y sin diferencias al compararlos con anticonceptivos (ACO) y progestágenos cíclicos.

Los progestágenos cíclicos, administrados desde el día 15 o 19 hasta el 26, no ofrecen ventajas sobre ACO y AINE y solo tendrían utilidad en el manejo a corto plazo del SUA. No existen revisiones en relación con progestágenos de depósito que si tienen importancia en el tratamiento de hiperplasias endometriales sin atipias (29,30,31).

Mención aparte merece la utilización del dispositivo intrauterino con 52 mg de levonorgestrel en su rama vertical, que libera 20 microgramos de esta progestina diarios por al menos 5 años (SIU-LNG, Mirena®, Bayer S.A.). Si bien es un SIU con indicación de anticonceptivo, produce una intensa atrofia endometrial mediante la reducción de la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona endometriales, entre alguno de los mecanismos comprobados.

Numerosas publicaciones internacionales y algunas nacionales (32,33) demuestran su utilidad en el manejo del SUA. De acuerdo con revisiones recientes, el SIU-LNG es superior al tratamiento con progestágenos cíclicos, y superior a los otros tratamientos médicos en el largo plazo considerando las pérdidas hemáticas y satisfacción usuaria. El SIU-LNG 52 mg de carga tiene esta segunda indicación (SUA) aprobada en más de 110 países. EL SIU-LNG es la primera elección en SUA en guías NICE del Reino Unido, demostrando además la mejor relación costo-efectividad en el manejo del SUA (34).

Existe un grupo especial de pacientes en las cuales la indicación del SIU-LNG es perentoria: pacientes de alto riesgo quirúrgico. Al respecto es interesante mencionar nuestra experiencia (33) con la utilización de este DIU, con criterios específicos (Tabla 3), como alternativa a la histerectomía en este grupo de pacientes (ASA 2 y 3).

En ella se usa SIU-LNG en cardiopatas, nefrópatas, trastornos de coagulación, obesas mórbidas, demostrando una objetiva disminución de la metrorragia estimada mediante

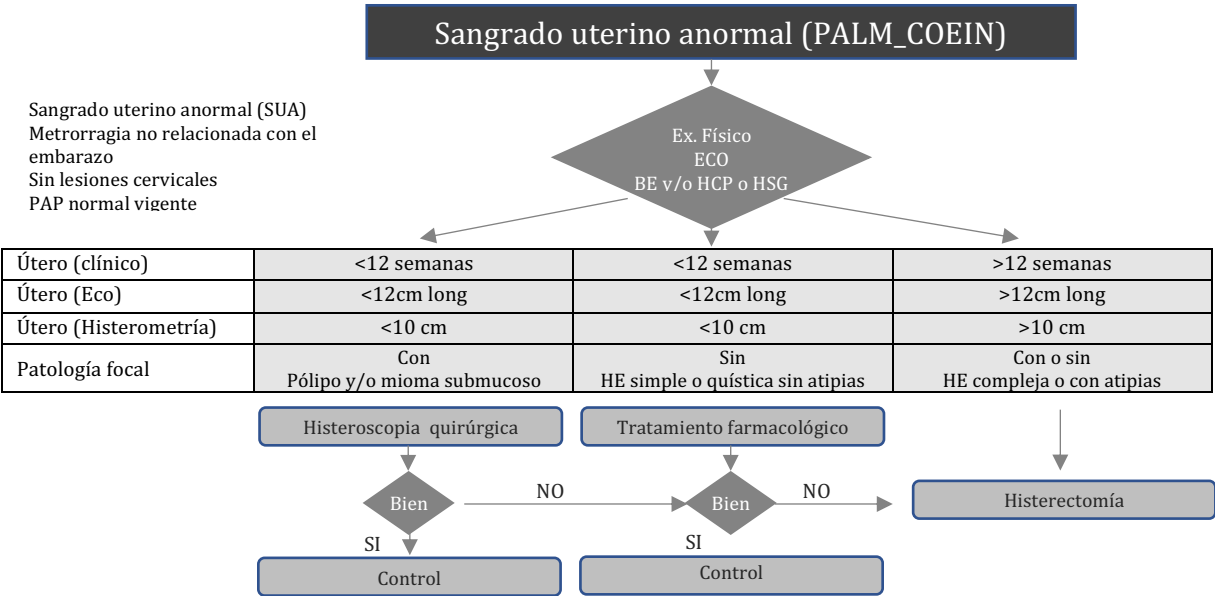
Pictorial Charts (35) utilizando como índice de menorragia un score mayor a 185 puntos. Este hecho es de gran importancia considerando las distintas frecuencias de mortalidad perioperatoria reportadas siguiendo la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia.

Tabla 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE SIU-LNG EN SUA

Criterios para el uso de SIU-LNG en pacientes con Sangrado Uterino Anormal	
CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
Útero < 12 semanas al tacto	Cáncer ó HE con Atipias
Histerometría < 10 cm	Mioma que deforma cavidad
Útero < 12 cm longitud x ECO	Mioma (s) > 3 cm
Categoría 1-2 OMS	Categoría 3-4 OMS

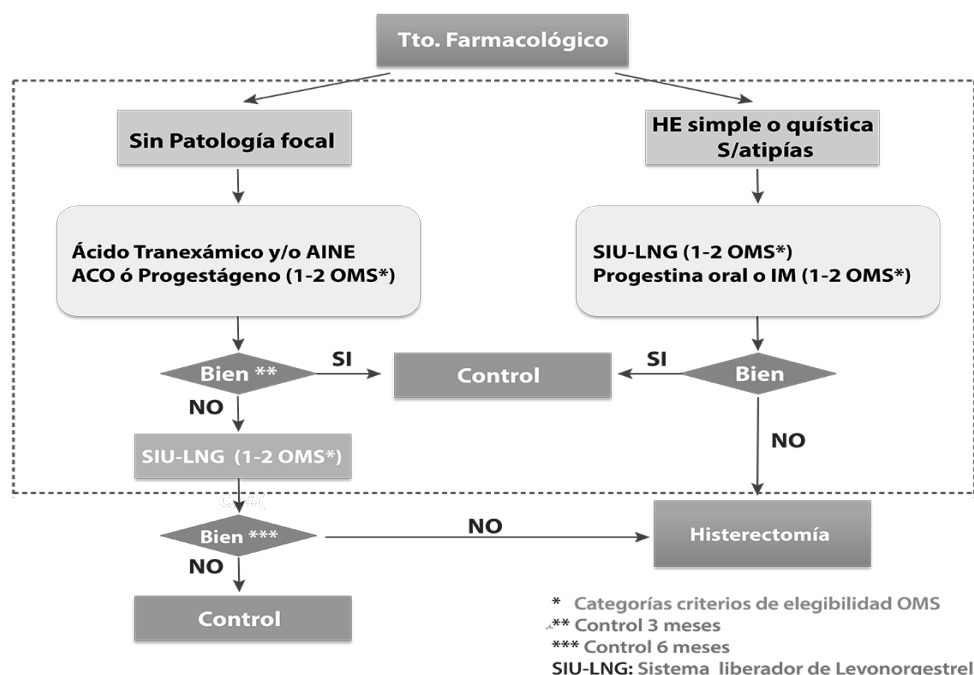
Es de particular importancia la elaboración de protocolos, y posteriormente guías clínicas para así lograr contener los costos en salud y ofrecer a las pacientes las alternativas en forma consensuadas en todos los establecimientos de Salud. Se ofrece a continuación un algoritmo que ayuda visualizar cuál es el lugar del SIU- LNG de 52 mg en el manejo del sangrado uterino anormal (Figuras 8,9).

Figura 8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO SUA



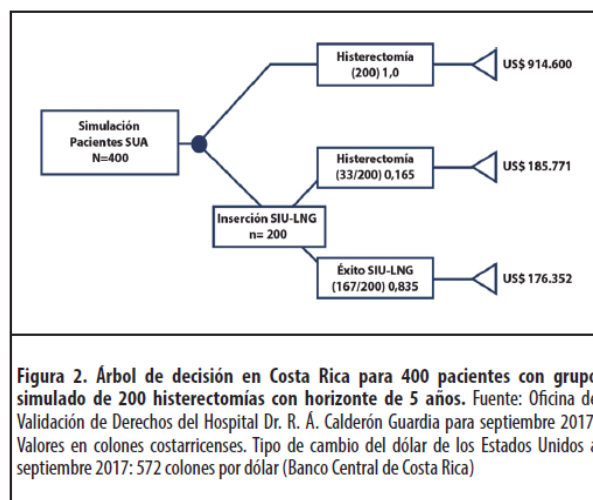
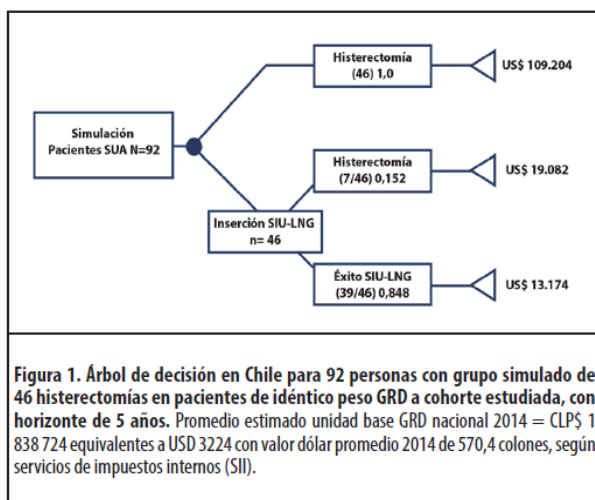
SUA = Sangrado uterino anormal; HE = Hiperplasia endometrial; BE = Biopsia endometrial; HCP = Histeroscopia; HSG = Histerosonografía; ECO =Ecotomografía; PALM_COEIN = Clasificación FIGO de SUA

Figura 9. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN SUA



Siguiendo estos simples algoritmos se puede llegar a racionalizar los recursos como fue demostrado en trabajo Chileno Costarricense (36) en los cuales utilizando distintos sistemas de costeo se llega a la misma conclusión cual es que al utilizar el SIU-LNG con los criterios mencionados, se logra un ahorro de 2/3 al comparar las pacientes sin incluir SIU-LNG en el algoritmo (Figura 10). El éxito de SIU-LNG, siguiendo los criterios de tabla 3, es de 85%. Aun sumando el costo de SIU-LNG, inserción, controles anuales, controles ultrasonográficos y el costo de la histerectomía en el 15% que falla el SIU-LNG 52 mg, se logra el ahorro de 66% si todas las pacientes hubiesen sido operadas.

Figura 10. ESTUDIOS DE FÁRMACO ECONOMÍA DE SIU-LNG E HISTERECTOMÍA SUA



FUTURO DE LOS DIU, SIU-LNG Y LARC EN GENERAL

La capacitación de los profesionales es primordial a la hora de la oferta, quién no sabe insertar un dispositivo, difícilmente lo ofrecerá. Es necesario abordar este tema, reposicionando el tema en las mallas curriculares de universidades en pre y post grado. El post grado en particular han evolucionado las subespecialidades, desplazando la mirada general con temas tan trascendentes y altamente prevalentes como son el conocer y ofrecer anticoncepción y estar capacitados en todas las técnicas para así ofrecerlas sin el sesgo de la falta de preparación o desconocimiento actualizado. Pero para que esto ocurra, también es necesario retomar una parte de la anticoncepción en el nivel hospitalario.

LUGAR DE LA ANTICONCEPCIÓN A NIVEL HOSPITALARIO

Se puede encontrar definiendo los objetivos específicos con sus actividades para lograrlos. Por ejemplo, cubrir la necesidad de anticoncepción en niveles terciarios de atención con especial énfasis LARC en: poblaciones con condiciones médicas especiales tales como pacientes en control de especialidad cardiología, nefrología, neurología, broncopulmonar, endocrinología, etc. En general estos grupos están coordinados por médicos o enfermeras que se encargan de educar y controlar en los hospitales. Como actividad se pueden contemplar reuniones clínicas con Servicios de Medicina Interna o sus grupos de subespecialidades y reuniones con el personal de salud encargados de programas.

También dentro del nivel terciario y específicamente en las maternidades se puede comenzar la conserjería/orientación anticonceptiva desde el 3er trimestre del embarazo en pacientes de alto riesgo obstétrico. Hay potenciales pacientes en quienes la mejor solución es DIU/SIU-LNG, por ejemplo, post parto de diabetes gestacional, obesas, nefrópatas. Se debería también, revisar los puerperios de maternidades, ofreciendo LARC inmediato o diferido según situación de las mujeres post aborto y post parto buscando el alta con necesidad anticonceptiva ya cubierta. En este caso es necesario presentar el problema y solución en reuniones clínicas de los servicios involucrados. Otra intervención sencilla es eliminar listas de espera de esterilización tubaria al ofrecer LARC sin coerción.

También se pueden acelerar las derivaciones de casos complejos desde niveles primarios a terciarios, como derivaciones para extracción implantes difíciles, y orientar al personal de salud primaria en anticoncepción. Para esto son necesarias reuniones con los profesionales de atención primaria, realizar jornadas de capacitación y diseñar flujo de atención para recibir derivaciones de usuarias con situaciones complejas en anticoncepción.

Si se establecen estos objetivos y actividades se logrará reposicionar el tema anticonceptivo en el nivel hospitalario con la relevancia que merece, mejorando la atención de las usuarias, la formación de profesionales, los registros y protocolos, y se publicaciones de evidencias en el mundo real. De esta forma se crea un círculo virtuoso de adquirir experiencia, entregar educación y capacitación, publicar, ser reconocidos y recibir más derivaciones con las cuales obtener más experiencia.

CONCLUSIONES

Los SIU-LNG con su mecanismo único de acción aumentan la eficacia anticonceptiva y disminuyen significativamente la dismenorrea y los flujos menstruales, pero además provocan cambios progestativos y son una excelente vía de administración local de progestágenos. En la actualidad Los SIU-LNG de 52 mg también están aprobados para su uso en el manejo de metrorragias idiopáticas y disfuncionales, excluidas hiperplasias con atipias

y cáncer endometrial, y como protección endometrial en terapias de reemplazo hormonal en la posmenopausia. Aunque aún no está aprobado en otras condiciones, existen numerosos estudios que avalan su utilidad en el tratamiento de hiperplasias endometriales sin atipias, miomatosis, dolor pélvico y endometriosis.

Este SIU será, con toda seguridad, el *gold standard* de los DIU futuros. En la actualidad se está trabajando con SIU con anti-progestágenos para mejorar aún más la aceptabilidad y disminuir los sangrados irregulares de los primeros meses que produce el SIU-LNG actual (37).

Para terminar:

1. Los embarazos no planificados son muy frecuentes en la población que utiliza anticonceptivos de corta duración.
2. El porcentaje de uso de los LARC en Centroamérica es muy bajo, no alcanza en ninguno de los países al 10%.
3. Para poder aumentar la oferta del uso de los LARC en nuestra población, debemos impactar a nivel educativo desde los niveles más básicos de la educación en la medicina.
4. Los DIU/SIU-LNG son anticonceptivos efectivos, seguros y costo-efectivos.
5. Ya son mitos desterrados el que los DIU/SIU-LNG no se puedan utilizar en nuligestas, que producen infertilidad, que son menos efectivos que los métodos de corta duración o que aumentan los embarazos ectópicos.
6. Los SIU-LNG de 19,5 mg son LARC excelentes y el SIU-LNG de 52 mg además de anticoncepción tiene la indicación manejo de SUA, y por lo tanto su lugar en algoritmos de manejo SUA.
7. Debemos valorar la implementación de programas de anticoncepción en Hospitales de nivel III donde se manejan pacientes con alto riesgo reproductivo y alto obstétrico, en coordinación con los médicos tratantes
8. Reposicionar el tema de anticoncepción tanto en la medicina general como en la especialidad, para hacer conciencia del impacto que genera a nivel individual y de Salud Pública.
9. Los Profesionales de Salud, por otra parte, debe incentivar sin coerción la utilización de los LARC en todos los niveles de atención, poniendo a disposición todos los métodos de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sedgh et al. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann* 2014; 45: 301–314
2. Le HH et al. The burden of unintended pregnancies in Brazil: a social and public health system cost analysis *Int J Womens Health* 2014;6: 663–670
3. ACOG Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee of ASRM. 2014
4. Mosher W, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *Vital Health Stat* 23 2010; 29:1–44.
5. G. S. Merki-Feld, C. Caetano, T. C. Porz & J. Bitzer (2018) Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study, *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 23:3, 183-193.
6. World Health Organization. Safe and unsafe induced abortion. Global and regional levels in 2008 and trends during 1995–2008. Information Sheet. 2012.
7. Thierry M. Pioneers of the intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997 Mar;2(1):15-23

8. Christin-Maitre S History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb; 27 (1):3-12
9. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, et al. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:115.
10. II encuesta de salud sexual y salud reproductiva. Ministerio de Salud Costa Rica 2015
11. Encuesta Nacional de Salud Sexual y reproductiva. Ministerio de Salud, Panamá 2014-2015.
12. VI Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil 2014-2015. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala, 2017.
13. Encuesta Nacional de Salud de indicadores múltiples por Conglomerados. El Salvador, 2014.
14. Encuesta Nicaragüense de Demografía y Salud 2011-12. Instituto Nacional de Información de Desarrollo, Ministerio de salud. Nicaragua, 2013
15. Encuesta Nacional de Salud y Demografía 2011-2012. Instituto Nacional de Estadística de Honduras
16. OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Quinta Edición. 2015
17. Long-acting reversible contraception, The effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. Guías NICE. Octubre 2005. RCOG Press
18. Winner B et al. Effectiveness of long acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1998-2007.
19. Morera Flory & Escobar D. ¿Cuál es el impacto de la falla de cumplimiento del método anticonceptivo en el total de los embarazos no planificados en dos países latinoamericanos? *REVOG* 2017; 22:(4):84-86
20. Población bajo control según método de regulación de fertilidad. Sistema público de Salud de Chile. DEIS 2019.
21. Thierry M. Pioneers of the intrauterine device. *Eur J Contracep* 1997
22. Ortiz M, Croxatto H. Copper T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* (75) 2007: S16-S30
23. Trussell J /Contraception. 2011 May; 83(5): 397-40
24. Mac Isaac L, Espey E. Intrauterine contraception: The pendulum swings back. *Obstet Gynecol Clin N Am* (34) 2007: 91-111
25. Meirik O. Intrauterine Device-Upper and lower tract infections. *Contraception* (75) 2007: S41-S47
26. Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparus women. *Contraception* (75) 2007: S8-S11
27. Folleto profesional Kyleena. CCDS V06 Oct/2020 Aprobado ISP Abr/2021
28. Folleto Profesional Mirena. Reg ISP N° F-4298/20, autorizado 07/Abr/2021
29. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolíticos para el SMA abundante (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006.
30. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos para la menorragia. (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006.
31. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Progestágenos cíclicos para el SMA (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006.
32. Valdés P, Sánchez R. Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel. Una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69 (1): 35-38.
33. Escobar D, Alvarado C, Valdés P, Varas C. Uso de DIU-LNG como alternativa a la histerectomía en pacientes de alto riesgo quirúrgico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007; 70 (4):217-221.
34. NICE 2007 Clinical guideline 44. Heavy menstrual bleeding. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NHS. Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
35. Janssen C, Scholten P, Heintz P: A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977-982.
36. Escobar D y Peralta R. SIU levonorgestrel como alternativa a histerectomía. *Acta méd costarric* Vol 61 (3), julio 2019
37. Nayak N et al. Antiprogestin-releasing intrauterine devices: a novel approach to endometrial contraception. *Contraception* (75) 2007: S104-S111.
38. *Algunos párrafos fueron extraídos de capítulos escritos por el autor de la presente actualización, David Escobar, en E. Guzmán, Selecciones de temas en ginecoobstetricia tomo II y III. También de publicación en D. Escobar, Dispositivo liberador de levonorgestrel: ¿cuál es su lugar en el sangrado uterino anormal? *Rev. de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción.* Volumen 12, N°2 (2016).

CAPÍTULO 22

ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA

Dr. Aníbal Faundes, Dra. Vivian Brache

En condiciones ideales, toda mujer que no esté planeando tener un hijo, no debería exponerse a una relación sexual sin estar protegida por algún método anticonceptivo. Infelizmente esa situación ideal no está siempre se cumple y persiste una alta proporción de relaciones sexuales que ocurren sin protección anticoncepcional y consecuentemente, de embarazos que no fueron planeados y que muchas veces son no deseados.

La mayor parte de los embarazos no planeados y no deseados se deben a la falta de uso o al uso inconsistente de algún método anticonceptivo.

Cuando ocurre una relación sexual sin la debida protección, la manera de prevenir un embarazo es recurrir a lo que se ha llamado anticoncepción de emergencia (AE), también conocida como “anticoncepción del día siguiente”.

La anticoncepción de emergencia está indicada cuando ocurre una relación sexual no protegida, incluyendo los casos de violencia sexual o violación, pero también cuando ocurre una relación sexual voluntaria, pero inesperada, o cuando falla el método usado, por ejemplo, cuando se rompe un condón o se sale.

Como su nombre indica, la anticoncepción de emergencia no reemplaza la anticoncepción regular, ya que su efectividad en prevenir un embarazo es mucho menor.

MÉTODOS EXISTENTES

Existen diferentes formas de AE, principalmente el levonorgestrel (progestágeno), el acetato de ulipristal (modulador selectivo de los receptores de progesterona) y el dispositivo intrauterino con cobre (DIU con cobre).

Se recomienda usar la anticoncepción de emergencia lo más pronto posible después de la relación sexual desprotegida. Los métodos existentes y disponibles en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe son:

1. Dispositivo intrauterino con cobre (DIU): el DIU debe ser insertado en el útero por un proveedor capacitado dentro de los primeros 5 días (120 horas) después de la relación sexual desprotegida.
2. Acetato de ulipristal (AUP): una dosis única oral de un comprimido de 30 mg, dentro de los primeros 5 días (120 horas) después de la relación sexual desprotegida.
3. Levonorgestrel (LNG): la dosis recomendada es una sola toma oral de 1.5 mg de levonorgestrel dentro de las primeras 72 horas después de la relación sexual desprotegida.

EFFECTIVIDAD

Es muy difícil estimar la efectividad real de los anticonceptivos de emergencia ya que el riesgo de embarazo depende del momento en que ocurrió la relación sexual desprotegida en relación con la ovulación. Los 5 días preovulatorios son los días fértiles del ciclo, pero no se puede predecir con exactitud cuando va a ocurrir la ovulación o si ya ocurrió. En los estudios clínicos de anticoncepción de emergencia, la tasa de embarazo se calcula en base al número de embarazos que ocurrieron en el ciclo en el cual se usó la AE después del coito desprotegido, divididos entre el total de mujeres que usaron la AE en el estudio.

El DIU con cobre es el método de anticoncepción de emergencia más efectivo, con tasa de falla menor de 0.1% (1 por 1000).

Además de su alta eficacia y costo efectividad, otra importante ventaja del uso del DIU con cobre como anticoncepción de emergencia es que nada impide dejarlo en el útero, lo que asegura excelente eficacia anticoncepcional por un periodo de por lo menos 12 años (1).

Ya existen estudios que muestran una buena continuación de uso del DIU con cobre y el SIU LNG después de ser insertados como anticoncepción de emergencia (2).

Le sigue en efectividad el acetato de ulipristal, con una tasa de embarazo entre 1-2% (3, 4, 5, 6, 7), y luego el LNG, con una tasa de embarazo entre 0.6-2.6% (4, 8, 9, 10). Un meta-análisis de estudios comparando la eficacia del LNG vs AUP, en 3445 mujeres, mostró una eficacia mayor del AUP que del LNG, con una tasa de embarazo de 0.9% vs 2.5% (p 0.035) cuando la AE fue tomada dentro de las primeras 24 horas post coito, y una tasa de 1.4% vs. 2.2% (p 0.046) cuando fue tomada dentro de las 72 horas post coito desprotegido (4).

Un análisis posterior de los posibles factores de riesgo asociados a los embarazos en las usuarias de LNG o AUP, demostró que el riesgo de embarazo fue cuatro veces mayor cuando la relación sexual desprotegida ocurrió el día anterior al día estimado de ovulación (OR 4.42). Otro factor de riesgo importante fue el sobrepeso, siendo el riesgo de embarazo tres veces mayor en mujeres obesas (OR 3.6 IC 1.96-6.53, p<0.0001). Sin embargo, se observó que el riesgo de embarazo en las mujeres obesas que usaron LNG era aún mayor (OR 4.41 IC 2.05-9.44, p 0.0002) que entre las que usaron UPA (OR 2.62 IC 0.89-7.00, ns) (11).

Un análisis posterior de tres estudios aleatorios, conducidos por la OMS, evaluando el levonorgestrel como AE, concluyó que no había una asociación aparente entre el índice de masa corporal (IMC) alto y la disminución de la eficacia anticonceptiva (12), pero otro análisis que incluyó un cuarto estudio de la OMS si sugirió un riesgo mayor de embarazo en las mujeres obesas (13).

Estos estudios tienen la limitante de que no fueron diseñados para evaluar el efecto del peso o IMC sobre la efectividad de la AE LNG, y además que el número de participantes obesas en estos estudios era pequeño.

Sin embargo, a raíz de esta preocupación se realizaron estudios farmacocinéticos de LNG que demostraron que la concentración máxima de LNG es menor en mujeres obesas. Los autores postulan que esto puede explicar la reducción de efectividad en las mujeres obesas (14). Este estudio también mostró que duplicando la dosis de LNG se lograban niveles séricos de LNG similares a los niveles observados en mujeres con IMC normal. Por el contrario, los niveles de AUP fueron similares en mujeres obesas y mujeres con IMC normal (15).

En conclusión, tanto en mujeres obesas como cuando la relación sexual desprotegida ocurre cerca del día estimado de la ovulación, el dispositivo intrauterino con cobre sería el método más efectivo. Pero si la mujer no desea un DIU o no está indicado su uso, se le debe ofrecer AUP. Si el AUP no está disponible se le debe recomendar la dosis doble de LNG (3 mg en una toma).

MECANISMO DE ACCIÓN

1. El efecto anticoncepcional del DIU con cobre se explica por la liberación del cobre en la cavidad uterina, lo que crea condiciones desfavorables tanto para los espermatozoides como para el óvulo, impidiendo la fertilización (16, 17). También se describe una reacción inflamatoria crónica con liberación de citoquinas e integrinas (18), pero este efecto es más tardío y no puede tener ningún rol en el uso del DIU con cobre como anticoncepción de emergencia.
2. El AUP retrasa la ovulación por lo menos 5 días, si es administrado antes del día del pico de LH (19). Aun administrado en fase folicular avanzada, al inicio de la elevación de LH, el AUP logra frenar el pico de LH e inhibir la ovulación. Los espermatozoides permanecen viables en el tracto genital femenino por aproximadamente 5 días posterior a la relación sexual (20). Por lo tanto, si la ovulación se retrasa 5 días, ya los espermatozoides que habían sido depositados en el tracto genital no serían viables al momento de la ovulación y no habría fecundación.
3. El LNG también actúa postergando o inhibiendo la ovulación dependiendo del desarrollo del folículo preovulatorio al momento de la toma. Si es administrado con un folículo ya de tamaño preovulatorio (≥ 18 mm), aun sin inicio del pico de LH, no logra inhibir la ovulación (21). En este sentido y a diferencia del LNG, la mayor efectividad del AUP se debe a que es capaz de evitar la ovulación aun cuando se administra al inicio del pico de LH. Sin embargo, ninguno de los dos puede frenar la ovulación cuando se administra el mismo día del pico de LH, el cual desencadena la ruptura folicular (22).

Dos estudios clínicos importantes demostraron que el LNG no previene el embarazo cuando es administrado posterior a la ovulación, demostrando claramente que no tiene efecto sobre la implantación (23, 24).

Es muy importante recalcar a la mujer que la AE de LNG o AUP no la protege en caso de otra relación sexual desprotegida en el mismo ciclo. No está claro si la presencia del DIU con cobre puede interferir con la implantación y definitivamente ningún método de anticoncepción de emergencia puede actuar cuando el embrión está implantado, lo que asegura que no se trata de métodos que puedan ser llamados abortivos.

EFFECTOS ADVERSOS

Los anticonceptivos de emergencia son muy seguros. Eventos adversos reportados asociados al uso de LNG o AUP son dolor de cabeza, náusea y dismenorrea en alrededor de 10% de las usuarias. Se debe repetir la dosis de AE si se vomita dentro de las 3 horas después de la ingesta.

CONCLUSIÓN

La utilización de la anticoncepción de emergencia ha ido aumentando en los últimos 25 años. Un estudio en los EE. UU. encontró un aumento de uso de 0,8% entre mujeres de 15 a 44 años en 1995 a 20% en el periodo entre 2011 y 2015 (25).

Sin embargo, la utilización de la anticoncepción de emergencia se mantiene baja, porque son pocos los proveedores de salud que tienen presente este tipo de tratamiento cuando esta situación acontece, y la población en general tiene todavía menos presente este recurso terapéutico después de un coito no protegido.

Además, en algunos países no están disponibles en las farmacias sin receta médica.

De hecho, hay estudios que revelan que muchos proveedores de servicios de salud reproductiva no conocen los métodos de anticoncepción de emergencia o no recuerdan que podrían ser usados cuando atienden casos que necesitarían este método y por consiguiente no es utilizado debidamente cuando sería necesario (26).

La anticoncepción de emergencia es un recurso muy importante que está disponible y que puede ser la última oportunidad de prevenir un embarazo no planeado.

Sin embargo, se debe enfatizar que la AE no es tan efectiva como la anticoncepción regular y por lo tanto se debe motivar a las mujeres sexualmente activas, que no desean embarazarse, a usar un método anticonceptivo regular que le provee mayor efectividad anticonceptiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland K, Zhu H, Goldstock N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012; 27(7):1994-2000
2. Sanders JN, Turok DK, Royer PA, Thompson IS, Gawron LM, Storck KE. One-year continuation of copper or levonorgestrel intrauterine devices initiated at the time of emergency contraception. *Contraception* 2017; 96(2): 99-105
3. Cheng L, Guelmenzoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van LPFA. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD001324
4. Glasier AF, Cameron S, Fine P, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: A randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9714):555-62
5. Moreau C, Trussell J. Results from pooled Phase III Studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception*.2012;86:673-80
6. Fine P, Mathe H, Ginde S, et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257-63
7. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1089-97
8. Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002;360:1803-10
9. Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010;82(4):373-8
10. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X et al. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 2005;20(1):307-11

11. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011; 84:363-67
12. Gemzell-Danielsson K, Kardos L, von Hertzen H. Impact of bodyweight/body mass index on the effectiveness of Emergency Contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015; 31:2241-48
13. Festin MP, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as Emergency Contraception: analysis of four WHO HRP Studies. *Contraception* 2017;95:50-4
14. Edelman AB, Cherala G, Blue WS, Erikson DW, Jensen JT. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception* 2016;94(1):52-7
15. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception* 2017;95(5):464-9
16. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(6):1699-708
17. Koyama A, Hagopian L, Linden L Emerging Options for Emergency Contraception. *Clin Med Insights Reprod Health* 2013; 7:23-35
18. Savaris R, Zettler CG, Ferrari AN. Expression of $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins in the endometrium of women using the T200 copper intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74(6):1102-7
19. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25:2256-63
20. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. 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(23):1517-21
21. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*. 2004; 70(6): 442-50
22. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013; 88(5):611-8
23. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation, a pilot study. *Contraception* 2007;75(2):112-18
24. Noe G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84(5):486-92
25. Haeger KO, Lamme J, Cleland K. State of emergency contraception in the U.S., 2018. *Contracept Reprod Med* 2018; 3: 20
26. Batur P, Cleland K, McNamara M, Wu J, Pickle S, E.C.Survey Group. Emergency contraception: a multispecialty survey of clinician knowledge and practices. *Contraception* 2016;93(2):145-52

CAPÍTULO 23

ANTICONCEPCIÓN IRREVERSIBLE. ESTERILIZACIÓN FEMENINA Y MASCULINA.

Dr. Arnaldo Porcile J.

La esterilización femenina y masculina son métodos permanentes de anticoncepción y están indicadas cuando las personas no desean tener (más) hijos. La consejería a este respecto es crucial, ya que, si bien existen técnicas para revertirlas, en muchos casos y dependiendo de múltiples factores, como la técnica utilizada, no es posible revertirlas. La edad menor de 30 años, un menor número de hijos, el estatus socioeconómico, entre otros, son factores que conllevan una mayor tasa de arrepentimiento (1).

Se debe señalar a las personas que la posibilidad de embarazo post esterilización es muy baja, pero no es cero, y se debe señalar también que para las mujeres existen métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) con eficacia similar y que pueden durar hasta 10 años. Su realización está contraindicada en personas que no están seguras de querer el procedimiento, pero, salvo lo anterior, no existen condiciones en que la esterilización esté contraindicada. Al ser un procedimiento quirúrgico, la esterilización no está exenta de riesgo y la OMS en sus criterios de elegibilidad también asigna categorías dependiendo de la seguridad del método para las personas (2) (Tabla 1).

Tabla 1. CATEGORÍAS DE ELEGIBILIDAD OMS PARA ESTERILIZACIÓN

CATEGORÍA	SIGNIFICADO
A (accept)	No hay razón médica para negar el procedimiento.
C (caution)	El procedimiento se puede realizar en el ambiente habitual, pero con más preparación y precauciones
D (delay)	El procedimiento debe diferirse hasta que la condición cambie o se corrija. Se debe proveer un método anticonceptivo alternativo temporal
S (special)	El procedimiento se debe realizar en un ambiente de alta complejidad donde puedan resolverse eventuales complicaciones. Se debe proveer un método anticonceptivo alternativo temporal si el paciente debe ser referido o si el procedimiento se va a aplazar.

ESTERILIZACIÓN TUBARIA

1. Técnicas de esterilización tubárica

La esterilización como técnica de acción anticonceptiva permanente más usada en la mujer, consiste en provocar la discontinuidad bilateral de las trompas de Falopio. La esterilización tubaria con técnica de Pomeroy es la más realizada, la desarrolló Ralph Hayward Pomeroy y fue publicada años después de su muerte por sus socios el año 1930 (3). Desde entonces,

se han descrito más de 200 variantes de esa técnica y son múltiples otras técnicas de esterilización femenina dadas a conocer en la literatura médica.

Una actualización de la revisión sobre técnicas de esterilización tubaria de Cochrane 2002, fue publicada por Lawrie *et al* en 2015 (4). Se describen técnicas para obstruir las trompas de Falopio, lo que incluye:

- Cortarlas y anudarlas (salpingectomía parcial)
- Bloquearlas mecánicamente mediante clips o anillos
- Aplicar corriente eléctrica (electrocoagulación) para dañarlas y bloquearlas
- Obstruirlas mediante el uso de productos químicos o insertos tubáricos (introducidos a través de la cavidad uterina) causando cicatrización tubárica.

En esta revisión se incorporaron 19 ensayos controlados aleatorizados (ECA) con 13. 209 mujeres en edad fértil. Las comparaciones incluyeron anillos tubáricos vs clips (6 ECA, 4.232 mujeres); salpingectomía parcial vs electrocoagulación (3 ECA, 2.019 mujeres); anillos tubáricos vs electrocoagulación (2 ECA, 599 mujeres); salpingectomía parcial vs clips (4 ECA, 3.627 mujeres); clips vs electrocoagulación (2 ECA, 206 mujeres); y clips de Hulka vs clips de Filshie (2 ECA, 2.326 mujeres).

En cuanto a la morbilidad en las diferentes modalidades revisadas, la técnica de Pomeroy modificada en comparación con esterilización con electrocoagulación fue la que mostró mayor morbilidad, con significancia estadística (OR de Peto 2,87; IC 95%: 1,13 a 7,25). Entre los diferentes grupos comparados, el dolor postoperatorio se informó significativamente más frecuente para los anillos tubáricos (OR 3,40; IC 95%: 1,17 a 9,84) que con la electrocoagulación. Entre las otras técnicas comparadas no se demostró diferencias estadísticas en morbilidades importantes. Aunque en esa revisión ningún ECA comparó los microinsertos tubáricos (esterilización histeroscópica) o los insertos químicos (quinacrina) con otros métodos. Ya desde la década de los 90' que la FDA de USA ha desacreditado las técnicas de insertos químicos intratubáricos y desde 2019 el micro inserto tubárico Essure de Bayer para anticoncepción permanente dejó de ser comercializado.

1.1. Tasas de fracaso pos-esterilización tubaria.

Aunque para todos los métodos de esterilización tubárica las tasas de fracaso fueron bajas un año después de la esterilización (< 5/1000) (4), los fracasos aumentan cuando se revisan las tasas acumulativas de embarazos cada 10 años desde la esterilización/1.000 procedimientos: Fue mayor con clip (36,5), menor con coagulación unipolar (7,5) y con salpingectomía parcial posparto (7,5). Las esterilizadas más jóvenes, (<30 años), tuvieron tasas más elevadas de fracasos con coagulación bipolar (54,3) y con aplicación de clip (52,1). Se puede apreciar que la esterilización tubaria es muy efectiva; pero existe algún riesgo dependiendo del método usado y de la edad (5).

2. ¿La esterilización tubaria provoca trastornos menstruales? (síndrome post esterilización).

Se ha sospechado reiteradamente que una de las complicaciones de la intervención quirúrgica de las trompas de Falopio, para impedir el encuentro de los gametos masculino y femenino, sería el desarrollo de trastornos del ciclo menstrual comunicados en la literatura médica con frecuencia desde 1952 (6). Se ha llegado a proponer que esos trastornos del ciclo serían consecuencia, de alguna manera, del compromiso de los flujos arterio-venosos en ambos anexos afectando la actividad hormonal ovárica. Así es como numerosos autores

documentaron hallazgos corroborando trastornos del ciclo menstrual posteriores a la esterilización quirúrgica, incluso mencionando un posible síndrome consistente en una significativa presencia de cambios del ritmo menstrual, de los días de sangrado o dismenorrea, incluyendo cefaleas y compromiso anímico, llegando a sugerir responsabilidad en un incremento de casos de falla ovárica precoz o prematura en comparación con los grupos controles (7-12). Sin embargo, otras publicaciones no observaron esas diferencias, concluyendo que no habría sustrato para sostener la existencia de tal síndrome posterior a la esterilización (13, 14).

Este desacuerdo ha persistido probablemente por muchos motivos: La enorme variedad de técnicas de esterilización quirúrgica en la mujer. Las diferentes metodologías de estudio y de acuciosidad. Diferencias en los tiempos de observación pos-cirugía. Eventuales uso de hormonas antes o después de la esterilización y muy especialmente, por el déficit de información existente en relación con los flujos sanguíneos útero anexiales del complejo vascular arteria uterina-arteria ovárica. A pesar de todo, la esterilización tubaria, por su eficacia y seguridad ha sido una técnica ampliamente realizada y aceptada durante ya un siglo en todos los países (15).

3. Posibles implicancias del plexo vascular uterina-ovárica en la esterilización femenina.

Aparte de lo exitoso en impedir la fecundidad que se ha comprobado con las técnicas de esterilización femenina, es necesario analizar si es o no efectivo que la intervención quirúrgica tubaria pudiera, al menos en algunos casos, afectar la función ovárica; y a su vez, si así fuese, revisar cómo lograr una mejor o más adecuada técnica quirúrgica.

Resulta indispensable revisar algunos de los hallazgos que se han descrito sobre las características del complejo vascular arterio-venoso uterino-ovárico y de cuánto influiría en la actividad gonadal, funcionalidad hormonal y en el ciclo menstrual.

La irrigación vascular del útero es suministrada fundamentalmente por la arteria uterina que nace desde la arteria hipogástrica, a pesar de que se anastomosa (en ambos anexos) con la arteria ovárica que se origina en la arteria aórtica. No hay disenso sobre esta característica anatómica vascular, pero ha persistido una amplia discusión sobre la eventual implicancia de ello en la fisiología hormonal ovárica.

Es crucial tener en cuenta esta mirada anátomo-funcional para revisar si hay evidencias que pudiesen condicionar ajustes en las técnicas a aplicar en la esterilización femenina permanente, especialmente cuándo éstas pudieran afectar el normal flujo sanguíneo del complejo vascular uterino-ovárico.

Cicinelli E. et al (16) mejoraron magistralmente el conocimiento de los flujos sanguíneos al útero y ovarios a través del "complejo arteria uterina-arteria ovárica". Entre su metodología destaca la aplicación de un termocatéter intrauterino con 8 puntos de medición separados cada 5 mm, ubicando el sensor de la punta en el cuerno uterino elegido para el estudio. Mediante una sonda Foley, a la que se le corta la punta se enfrió el tercio proximal de la vagina aplicando una solución salina fría. Se observó que el patrón de caída de la temperatura difería según hubiese fase lútea o fase folicular.

Pudieron demostrar que los flujos sanguíneos opuestos desde arteria uterina y la arteria ovárica tienen variable sus áreas de influencia territorial, secuencialmente en cada ciclo ovulatorio. De tal manera que el límite de influencia territorial de la arteria ovárica en la fase

folicular es más proximal en el plexo vascular, perfundiendo territorio ovárico, tubular y parte uterina, pero en la fase lútea la arteria uterina gana territorio perfundiendo mayor parte del útero, trompa y ovario, desplazándose el límite de influencia del “complejo vascular uterina-ovárica” hacia distal; observándose un incremento preponderante relativo del flujo de la arteria uterina.

Estos cambios sanguíneos que se producen principalmente en la región cornual del útero, son correspondientes ipsilateralmente con el ovario ovulatorio.

Ha sido bien demostrado que en los hilios ováricos se observan altos niveles sanguíneos de esteroides sexuales, mayores que en las muestras de sangre periférica (17).

Es sabido que en la fase folicular el folículo antral De Graaf, que es el principal productor de estradiol de ambos ovarios, es muy demandante de flujo sanguíneo, lo que es satisfecho por la arteria ovárica; en cambio, en la fase lútea, la producción de estradiol y especialmente de progesterona, además de otros metabolitos, tienen indiscutible influencia en los efectos metabólicos sobre la trompa de Falopio y el cuerno uterino para el transporte de gametos y del ovocito fertilizado (18), así como en la preparación endometrial para el implante y desarrollo embrionario, lo que suele suceder en el cuerno uterino concordante con el lado ovulatorio.

La importancia de proteger la reproducción en los mamíferos, a los cuales pertenecen los humanos, hace comprensible que, siendo la fase lútea una etapa potencialmente preparatoria para la implantación del blastocito y desarrollar un nuevo ser, resulta necesario y oportuno ese mayor flujo sanguíneo de la arteria uterina, atendiendo a que la arteria ovárica es mucho más estrecha. Todo esto, aparentemente desencadenado por señales provenientes del ovario por intermedio de su producción de esteroides sexuales.

En concordancia con esto, se ha postulado que la progesterona disminuiría la resistencia de la arteria uterina, disminuyendo la pulsatilidad. Este aumento del flujo sanguíneo empujaría el límite del flujo uterino-ovárico hacia el ovario ovulatorio, explicando el cambio de ese límite descrito, que es empujado hacia el ovario en la fase lútea, con un significativo dominio de flujo territorial favorable a la zona uterina, asegurando cambios necesarios para un eventual proceso reproductivo (19- 22).

Es posible deducir que al efectuar la esterilización tubaria, dependiendo de la técnica usada y de la experticia del cirujano, existan casos en los cuales quede dañada la integridad del “plexo vascular uterina ovárica”. En esos casos, podría ser afectada la irrigación ovárica. Y como es conocida la variabilidad anatómica humana, es probable que, en casos de una arteria ovárica más estrecha, se restrinja el flujo sanguíneo afectando el metabolismo ovárico, manifestándose clínicamente con trastornos del ciclo menstrual.

Se concluye que ante una esterilización quirúrgica tubaria, el cirujano debería extremar las precauciones para evitar afectar la integridad del sistema vascular de los anexos.

ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA A MUJERES CON NECESIDADES ESPECIALES

Otra cosa muy diferente es la decisión de esterilización quirúrgica en mujeres con necesidades especiales. Es un tema que merece un análisis desde los valores éticos y morales en un mundo más crítico e intercomunicado que antes.

En una revisión de búsqueda de las prácticas de esterilización en mujeres con necesidades especiales durante un decenio reciente, Yupanqui y Ferrer (23), recopilaron 139

documentos en los que participaron más de un centenar de instituciones de 24 países. Los contenidos, mayoritariamente denuncian dicha práctica por vulnerar sus derechos humanos.

El rechazo a validar acciones de esterilización quirúrgica permanente, con argumentos de protección a la persona con necesidades especiales, se ha acentuado desde la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad de la Asamblea General de Las Naciones Unidas el 2007, y más recientemente en el 2017, con el documento de la Secretaría General de Las Naciones Unidas y el Foro Europeo de la Discapacidad (24-26). El 47% de las publicaciones implican que las mujeres con necesidades especiales tienen mayor riesgo de sufrir abuso sexual y violencia, lo que se ha usado como argumento para someterlas a esterilización forzada. Por otro lado, un 35% de los documentos publicados denuncian que tras la esterilización forzada se observó un aumento del riesgo de abuso sexual.

Las revisiones de las publicaciones sobre las prácticas de esterilización forzada en mujeres con necesidades especiales denuncian que vulneran sus derechos humanos, tanto sexuales como reproductivos; confirman discriminación y violencia contra esas mujeres, tanto antes como después de practicada la esterilización. En dichos documentos se aprecia que tras una vitrina de prestación de salud se justifican objetivos eugenésicos o de prevención de embarazos no deseados en el grupo familiar. Se ha llegado al extremo, en algunos casos, de justificar la histerectomía argumentando razones de higiene menstrual en casos con discapacidad importante. Se confirma que también intervienen diversos factores sociales y de creencias que se vinculan con restricciones en los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres con necesidades especiales.

Se ha observado un notable incremento, desde 2010, de denunciar esta práctica de esterilización quirúrgica forzada a mujeres con necesidades especiales. Es un progreso en la consideración de que los derechos humanos exigen no ser discriminados.

Aunque es tangencial al problema ético que atañe a la esterilización quirúrgica en la mujer con discapacidades intelectuales importantes, existe una discutida práctica en salubridad pública, la histerectomía con fines de higiene, que además puede asociarse a un interés de asegurar una esterilización permanente. En los países desarrollados, suele recurrirse a una autorización de los Tribunales de Justicia; pero en países con menos desarrollo hay un frecuente déficit de normativas basadas en los estándares de la ética internacional (27).

Los avances médicos y el adecuado manejo de los ciclos menstruales hoy día permitirían ofrecer alternativas menos agresivas para muchos casos. También los Servicios de Salud de cada país deberían ofrecer normativas adecuadas para evitar el abuso de los derechos humanos de las mujeres con discapacidad intelectual.

4. Beneficios de la esterilización tubaria

Además de ser un método altamente eficaz, que no requiere compromiso a largo plazo de la persona y costo efectivo, recientemente se ha propuesto que la esterilización femenina, cuando se realiza la técnica de la salpingectomía, podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario por lo que se debe analizar los riesgos versus beneficios de esta técnica (28).

ESTERILIZACIÓN MASCULINA: VASECTOMÍA.

La vasectomía es una modalidad de esterilización masculina permanente que impide la llegada de espermios al semen mediante la sección y obstrucción bilateral de los deferentes. Se efectúa en un acto quirúrgico ambulatorio, con anestesia local, mediante pequeña incisión o punción en el escroto, exteriorizando el deferente, seccionándolo y ligando o cauterizando los extremos seccionados.

Las complicaciones son mínimas, resultando un método muy eficaz, económico y seguro. Al cabo de 20 eyaculaciones después de vasectomía se revisa si desaparecen los espermios móviles al microscopio en una muestra de semen; ese control es conveniente para asegurar que no hay riesgo de embarazo. En caso de persistir espermios móviles se debe diagnosticar fracaso de la intervención de vasectomía. Como persisten por un tiempo eyaculaciones con espermios, se debe recomendar el uso preservativo durante los primeros 2-3 meses después de la vasectomía (29).

En la serie publicada por Rajmil O. *et al* (30) encontraron 0,39% de casos con espermios móviles, y lo identificaron como fracaso de la técnica usada. De los 510 casos que pos-vasectomía completó los controles con espermiograma, al quinto control ya solamente 16,8% aún presentaban espermios inmóviles y tenían menos de 100.000/mL de semen. En éstos no se presentaron embarazos al cabo de 2 años de seguimiento. Por ello que para considerar una esterilización exitosa no es necesario encontrar una azoospermia, basta con demostrar <100.000 espermios inmóviles por mL de eyaculado para definir como aceptable el procedimiento de esterilización.

A pesar de las ventajas de la vasectomía contra la esterilización tubaria, por razones de costumbres, mitos o ignorancia, es frecuente la resistencia de los varones a preferir este método de esterilización, aun cuando esto ha ido cambiando cada vez más en la última década.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marino S, Canela CD, Nama N. Tubal Sterilization. 2021 Sep 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262077.
2. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. PMID: 26447268.
3. Obispo E, Nelms WF. Un método sencillo de esterilización de trompas. NY State J Med 1930;30: 214-6.
4. Lawrie TA, Kulier R, Nardin JM. Técnicas de interrupción de la permeabilidad tubaria para la esterilización femenina. [Versión publicada: 05 agosto 2016 [Historial de versiones](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003034.pub4) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003034.pub4>].
5. Peterson H B, Xia Z, Hughes J M, Wilcox L S, Tylora L R, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1996;174(4):1161-70
6. Williams EL, Jones HE, Merrill RE. The subsequent course of patients sterilized by tubal ligation. Am J Obstet Gynecol 195;61:423-6
7. Hargrove JT, Abraham GE. Endocrine profiles of patients with posttubal ligation syndrome. J Reprod Med 1981;26:359-62
8. Radwanska E, Headley SK, Dmowski P. Evaluation of ovarian function after tubal sterilization. J Reprod Med 1982;27:376-84

9. Cattanach J. Oestrogen deficiency after tubal ligation. *Lancet* 1985;1(8433):847-9
10. Carmona F, Cristobal P, Casamitjana R, Balasch J. Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:447-52
11. Sadatmahalleh S J, Ziaei S, Kazemnejad A, Mohamadi E. Evaluation of influencing factors on tubal sterilization regret: a cross-sectional study. *Int J Fertil Steril* 2018;12(3):200-6
12. Sadatmahalleh S J, Ziaei S, Kazemnejad A, Mohamadi E. Menstrual Pattern following Tubal Ligation: A Historical Cohort Study. *Int J Fertil Steril* 2016;9(4):477-82
13. Dede F S, Dilbaz B, Akyuz O, Caliskan E, Kurtaran V, Dilbaz S. Changes in menstrual pattern and ovarian function following bipolar electrocauterization of the fallopian tubes for voluntary surgical contraception. *Contraception* 2006;73(1):88-9
14. Peterson H B, Jeng G, Folger S G, Hillis S A, Marchbanks P A, Wilcox L S. The Risk of Menstrual Abnormalities after Tubal Sterilization. *New England Journal of Medicine* 2000;343(23):1681-87
15. Ryder RM, Vaughan MC. Laparoscopic tubal sterilization: methods, effectiveness and sequelae. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:83-97
16. Cicinelli E, Einer-Jensen N, Galantino P, Alfonso R, Nicoletti R. The Vascular Cast of the Human Uterus: From Anatomy to Physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*;Vol 1034(Issue 1). First published: 12 Jan 2006. <https://doi.org/10.1196/annals.1335.002>
17. Cicinelli E, Einer-Jensen N, Cignarelli M, Mangiacotti L, Luisi D, Schonauer S. Preferential transfer of endogenous ovarian steroid hormones to the uterus during both the follicular and luteal phases. *Hum Reprod* 2004;19(9):2001-4.
18. Kunz G, Herbetz M, Noe M, Leyendecker G. Sonographic evidence for the involvement of the utero-ovarian counter-current system in the ovarian control of directed uterine sperm transport. *Hum Reprod Update* 1998;4:667-672.
19. Salle B, Gaucheran P, Rudigoz R C. Transvaginal pulsed color Doppler ultrasound in the study of the menstrual cycle. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23:767-71.
20. Tan SL, Zaidi S, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:625-631.
21. De Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991;55:775-9.
22. Cicinelli E, Einer-Jensen N, Barba B, Luisi D, Alfonso R, Tartagni M. Blood to the cornual area of the uterus is mainly supplied from the ovarian artery in the follicular phase and from the uterine artery in the luteal phases. *Hum Reprod* 2004;19:1003-1008.
23. Yupanqui C A, Ferrer P V. Análisis de la producción científica mundial sobre esterilización forzada de mujeres con discapacidad entre 1997 y 2016. *Revision. Gac Sanit.* 2019;33(4):381-388.
24. United Nations General Assembly. Convention on the rights of persons with disabilities: resolution /adopted by the General Assembly, G.A. Res. 60/232, UN GA, 61th Sess., UN Doc. A/RES/61/106. Geneva, Switzerland; 2007. <https://www.un.org/development/desa/disabilities/convention-on-the-rights-of-persons-with-disabilities.html>
25. United Nations. Sexual and reproductive health and rights of girls and young women with disabilities. Note by the Secretary-General, G.A. Res. 35/6, UN GA, 72th Sess., UN Doc. A/72/133. New York, USA; 2017. <http://ap.ohchr.org/documents/alldocs.aspx?doc id=28740>
26. Fundación CERMI Mujeres y Foro Europeo de la Discapacidad. Poner fin a la esterilización forzada de las mujeres y niñas con discapacidad. 2017. Disponible en: <http://www.fundacioncermimujeres.es/sites/default/files/esterilizacion.pdf>
27. Márquez-González H, Valdez-Martinez E, Bedolla M. Hysterectomy for the Management of Menstrual Hygiene in Women With Intellectual Disability. A systematic Review Focusing on Standards and Ethical

Considerations for Developing Countries. *Front Public Health* 2018;6:338. doi: 10.3389/fpubh.2018.00338. Collection 2018.PMID: 30547023

28. Castellano T, Zerden M, Marsh L, Boggess K. Risks and Benefits of Salpingectomy at the Time of Sterilization. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Nov;72(11):663-668. doi: 10.1097/OGX.0000000000000503. PMID: 29164264.
29. Davis J E. Male sterilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4(4):522-6.
30. Rajmil O, Fernández M, Rojas-Cruz C, Sevilla C, Musquera M, Ruiz-Castañe E. Azoospermia should not be given as the result of vasectomy. *Arch Esp Urol* 2007;60(1):55-8. doi: 10.4321/s0004-06142007000100009.

TERCERA PARTE

ANTICONCEPCIÓN EN

SITUACIONES ESPECÍFICAS

CAPÍTULO 24

ANTICONCEPCION DURANTE LA ADOLESCENCIA

Dra. Paulina Parra Werth

Existen alrededor de 1.2 billones de adolescentes entre 10-19 años en el mundo (1). En Chile, según el último Censo del año 2017, los y las adolescentes y jóvenes entre 10-24 años representan el 21.5% de la población censada (2). Entender sus necesidades en el ámbito de la sexualidad en este grupo etario resulta imprescindible para disminuir los riesgos de embarazo no deseado, aborto y sus complicaciones derivadas, e infecciones de transmisión sexual.

Según la VIII Encuesta Nacional de la Juventud, la edad de inicio de las relaciones sexuales en el grupo de 15-29 años es de alrededor de los 16,6 años, ligeramente menor para los hombres, aunque esta brecha ha ido disminuyendo con el tiempo. Si consideramos solamente el grupo de 15-19 años, la edad de inicio disminuye a 15,47 años (2).

USO DE ANTICONCEPTIVOS EN LA ADOLESCENCIA

Al analizar el uso de anticonceptivos en esta misma encuesta, se observa que el 70.9% de las personas encuestadas informó haber usado algún método anticonceptivo siendo el condón (59.9%) y la anticoncepción oral (20.4%) los métodos más utilizados. (2,3).

Lamentablemente el uso de condón ha ido disminuyendo con el paso del tiempo en el grupo de adolescentes y jóvenes según lo que se observa en los datos reportados en la encuesta nacional de la juventud al comparar su uso el año 2012 v/s el año 2015.

Se aducen diversas razones para no usarlo, como deseo de embarazo, por oposición de la pareja o simplemente porque no se atrevió a plantearlo a su pareja (2,3). Esto refleja la importancia en la educación y consejería en salud sexual y reproductiva que debemos realizar al momento de entregar anticonceptivos en este grupo etario.

EMBARAZO ADOLESCENTE

Con respecto al embarazo, en la VIII encuesta nacional de la juventud, el 31.3% de los jóvenes encuestados señaló que había sido padre o madre, con un 14 % de ocurrencia antes de los 20 años (2). Además, se observó que el embarazo adolescente fue más prevalente en los niveles socioeconómicos medio y bajo siendo éste un marcador de inequidad social.

El embarazo adolescente está muy relacionado con la deserción escolar y baja escolaridad entre otros problemas sociales. El 83 % de las madres adolescentes entre 10-14 años tiene entre 7-9 años de escolaridad y el 68% de las adolescentes entre 15-19 años cuentan con 10-12 años (2). La baja escolaridad se asocia a menores oportunidades de trabajo y por ende de ingresos económicos, contribuyendo a perpetuar el círculo de la pobreza (1). Además de los problemas sociales, el embarazo adolescente se asocia a una mayor morbilidad materna y fetal especialmente en el grupo de madres menores de 15 años.

BARRERAS PARA EL ACCESO A LA ANTICONCEPCIÓN

Es muy importante que toda persona adolescente pueda acceder a programas de atención en salud sexual y reproductiva, disminuyendo las barreras que pudieran persistir para su atención.

Una de esas barreras es la confidencialidad; muchas veces las adolescentes acuden acompañadas por su madre o algún familiar y no se genera el espacio privado adecuado para poder entrevistar y resolver sus dudas.

Tampoco debemos emitir juicios de valor sobre sus experiencias u orientación sexuales, ya que esta actitud hará que esa adolescente no vuelva a consultar.

Otra de las potenciales barreras para el uso de anticonceptivos es la percepción errónea sobre el riesgo de quedar embarazada, del riesgo de contagio de infecciones de transmisión sexual, los mitos y miedos que existen sobre los anticonceptivos como la preocupación por el retorno a la fertilidad, el miedo a engordar y a la aparición de otros efectos secundarios no deseados.

El costo y la oportunidad de acceso a los distintos anticonceptivos también pueden transformarse en una barrera más para los adolescentes que buscan un método anticonceptivo. Es por esta razón que el Estado debería promover y garantizar el acceso a atención en salud sexual como un derecho humano (3).

El escaso conocimiento de los profesionales de salud en torno a los derechos y aspectos legales que rigen en la atención de los adolescentes, también se transforman a veces en una barrera para la entrega de anticonceptivos.

Además, muchas adolescentes le temen al examen ginecológico, siendo este último otro impedimento para que acudan a la consulta. Es importante dejarles en claro que es posible atender y entregar anticoncepción sin la necesidad de tener que hacer el examen pélvico, a menos que ella solicite un dispositivo intrauterino.

La eliminación de estas barreras se asocia a un mayor uso de métodos anticonceptivos más efectivos y a una disminución de las tasas de embarazo, sin aumentar la frecuencia del coito o el número de parejas sexuales (3).

CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD

En relación con la confidencialidad y privacidad, es importante recalcar que tanto el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) así como también la Asociación Americana de Pediatría (APP) recomiendan que todos los adolescentes puedan discutir sobre sus metas e inquietudes en el ámbito de la salud sexual y reproductiva, sin la presencia de sus padres o de adulto responsable en la atención médica (1).

En Chile, la ley 20.418 en su artículo 1º, establece que “toda persona tiene derecho a recibir educación, información y orientación en materia de regulación de la fertilidad, en forma clara, comprensible, completa y en su caso, confidencial”. En su artículo 3º señala: “toda persona tiene derecho a confidencialidad y privacidad sobre sus opciones y conductas sexuales, así como sobre los métodos y terapias que elija para la regulación o planificación de su vida sexual” (3). Por lo tanto, todos los profesionales de la salud encargados en la atención de adolescentes para entrega de anticoncepción deben conocer y respetar los derechos de los adolescentes, evitando emitir juicios de valor sobre la edad de inicio, conducta u orientación sexuales.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Para la elección del método anticonceptivo debemos tener en cuenta los factores biológicos o propios de la paciente, antecedente de enfermedades, uso de medicamentos, hábito tabáquico etc., así como también evaluar la preferencia de la paciente, costo y accesibilidad del método o si los padres o tutores están enterados o no de su deseo de iniciar un anticonceptivo.

Dentro de la entrevista con cada adolescente podemos indagar sobre problemas conductuales, su autoestima, consumo de drogas y alcohol y ojalá ahondar en su ecomapa, ya que el inicio precoz de la sexualidad puede estar relacionado con otras conductas de riesgo.

De esta manera, es importante enfocar la consulta en la prevención y no solo del embarazo o las infecciones de transmisión sexual, sino que también en la prevención de cualquier otra conducta de riesgo que pueda tener nuestra paciente, derivando en aquellos casos que sea necesario, a otro especialista.

Pueden utilizarse los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la elección del método en el grupo de adolescentes.

Es importante recalcar que la edad por sí misma no es un criterio para negar algún tipo de método en este grupo de pacientes y que la mayoría de las adolescentes son sanas, por lo que la elección del método debe basarse además en otros aspectos como la efectividad y accesibilidad.

Al ofrecer un método anticonceptivo a una adolescente se recomienda partir mencionando los métodos más efectivos, como el implante y dispositivo intrauterino, según la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) (4).

Al momento de realizar la consejería, se debe mencionar el riesgo de falla de los distintos métodos anticonceptivos.

Según un estudio publicado en el New England Journal of Medicine (NEJM) el año 2012, la falla en el uso de anticonceptivos orales combinados fue de alrededor del 13% de las adolescentes v/s 9% en la población general. Incluso este porcentaje de falla podía subir hasta un 30% en los grupos de adolescentes de riesgo (5).

Los métodos de anticoncepción reversibles de acción prolongada (LARC) como el implante y los dispositivos intrauterinos (con cobre o levonorgestrel) se consideran de primera línea para adolescentes por la AAP y ACOG ya que además de ser más efectivos, tienen una tasa de discontinuidad más baja (3,7).

El estudio CHOICE publicado el año 2010 incluyó a un poco más de 1000 adolescentes entre 14 -19 años a las cuales se les ofreció anticonceptivos sin costo previa consejería, demostrando que las tasas de continuidad fueron mayores para los LARC que para otros métodos (81 v/s 44%), demostrando que los primeros (LARC) son una opción atractiva para las adolescentes que desean una anticoncepción ininterrumpida a largo plazo (3,7).

En relación con la preocupación por la mineralización ósea en el grupo de adolescentes que usan anticonceptivos de larga duración como el implante subdérmico o el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, los estudios no han demostrado que estos afecten

la adquisición de masa ósea o que aumenten el riesgo de fracturas a futuro y siguen siendo de primera línea en la prevención de embarazo en las adolescentes (8).

El efecto de las inyecciones de progesterona de depósito (DMPA) a nivel óseo son reversibles al momento de discontinuar el método anticonceptivo, por lo tanto, este efecto a nivel óseo, no debe ser un impedimento para usar este tipo de anticonceptivos en adolescentes.

En relación con los anticonceptivos orales combinados, debe preferirse el uso de píldoras con dosis de 30 mcg de etinilestradiol ya que dosis más bajas de estrógeno serían insuficientes para lograr el máximo de masa ósea durante la adolescencia (8).

Al momento de la entrevista se debe explicar cómo funciona el anticonceptivo, posibles efectos adversos y efectividad. También se debe explicar qué hacer frente a un olvido en caso de los anticonceptivos orales o atraso en la colocación del parche, anillo o inyección. Asimismo, la consulta debe incluir una consejería sobre el uso de preservativo para la prevención de infecciones de transmisión sexual.

Existe escasa información sobre el real impacto de estas enfermedades en el grupo de adolescentes. Además, hay que considerar que, dentro de las características de este grupo etario, está la impulsividad en actuar sin medir las consecuencias y el exceso de confianza en que nada malo les pasará.

Un alto porcentaje de las adolescentes ya usa el preservativo al momento de solicitar un anticonceptivo, por lo tanto, se debe hacer hincapié en que debe seguir usando el método de barrera para aumentar la eficacia anticonceptiva y para prevenir infecciones de transmisión sexual.

Otro aspecto relevante que considerar es sobre cuándo iniciar el método anticonceptivo. En pacientes adolescentes se debe priorizar iniciar el método anticonceptivo lo antes posible, descartando de manera razonable el riesgo de que pueda estar embarazada.

A este método de inicio se le conoce también como *"quick start"*, es decir, iniciar el método anticonceptivo ojalá en esa misma consulta, sin diferirlo en espera de la llegada de la menstruación.

Aquellas adolescentes que recibieron anticonceptivos distintos a los LARC deben recibir información sobre cuándo y cómo utilizar la anticoncepción de emergencia. Los criterios para su uso y la dosis son las mismas que en pacientes adultas. Asimismo, aquellas pacientes que escojan anticonceptivos distintos a los LARC deben tener controles más seguidos, para comprobar la adherencia al método, evaluar la presencia de efectos no deseados y resolver dudas.

En un estudio prospectivo de adolescentes que recibieron anticoncepción oral combinada sin costo, la tasa de continuidad a 12 meses para anticonceptivos orales entre adolescentes de 14-19 años fue de solo un 47% (3).

Una vez entregado el anticonceptivo, debemos asegurarnos de que la paciente comprendió como se utiliza el método y debemos estar dispuestos a resolver posibles dudas. El seguimiento en las adolescentes que iniciaron un método anticonceptivo debe ser más estricto para evitar fallas en la administración del método o abandono de éste, evitando así, embarazos no deseados.

En el caso de los adolescentes que ya son madres, también hay que considerar una buena consejería ya que entre el 28-63% de las adolescentes madres, repite el embarazo dentro de

los siguientes 18 meses (9). Idealmente dentro de este grupo hay que ofrecer métodos de larga duración como el dispositivo intrauterino y el implante subdérmico.

CONCLUSIONES

La atención para entrega de anticonceptivos en este grupo etario, requiere del adecuado conocimiento acerca de las características propias de los adolescentes y de sus derechos en torno a la sexualidad, así como también de la empatía y respeto por parte de los profesionales que los atienden. De esta manera podemos ayudarlas a ejercer una sexualidad responsable, escogiendo métodos efectivos para prevenir un embarazo no deseado e infecciones de transmisión sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raidoo S, Kaneshiro B. Contraception counseling for adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Oct;29(5):310-315.
2. Montero A. Sexualidad y Salud Sexual en Adolescentes y Jóvenes en Chile. Disponible en www.injuv.gob.cl pag 12-17.
3. Barriga P. Consideraciones de anticoncepción en la Adolescencia. Boletín Socheg. Edición 8 Julio 2020. Disponible en www.socheg.org
4. Pritt NM, Norris AH, Berlan ED. Barriers and Facilitators to Adolescents' Use of Long-Acting Reversible Contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Feb;30(1):18-22.
5. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1998-2007.
6. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):115.e1-7.
7. Apter D. Contraception options: Aspects unique to adolescent and Young adult. Best practice and research *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 48 (2018) 115-117.
8. Neville H. Golden. Bones and Birth Control in Adolescent Girls.. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 33 (2020) 249-254.
9. Borovac-Pinheiro A, Jesus EAR, Surita FG. Empowering Adolescent Mothers in the Choice of Contraceptive Methods at the Postpartum Period: Avoiding a Subsequent Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Oct;41(10):607-612. English.

CAPÍTULO 25

ANTICONCEPCIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA

Dra. Marcela López Pizarro

La perimenopausia es el período de tiempo cuando comienzan las alteraciones en el ciclo menstrual y termina después del cese definitivo de la menstruación.

La duración de esta etapa de la vida varía, iniciándose alrededor de los 40 años.

La menopausia es el último período menstrual y refleja la pérdida completa de la función folicular ovárica y ovulación, marcando sólo entonces el fin de la capacidad reproductiva de la mujer.

En la perimenopausia, además de los ciclos irregulares, la mujer puede presentar síntomas como bochornos, cambios de ánimo, dolores articulares, insomnio, etc., que traducen las fluctuaciones de los niveles de estrógenos, sin embargo, aunque la función ovárica declina, la ovulación no desaparece completamente y la fertilidad, aunque en este período está disminuida, no está abolida, por lo tanto, si la mujer está expuesta a riesgo de embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo seguro y efectivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las mujeres de 40 a 49 años en Chile y el mundo, utilizan el dispositivo intrauterino de cobre o con levonorgestrel, mientras que el uso de la píldora disminuye con la edad. También es importante señalar que con la edad cada vez más mujeres dejan de utilizar métodos anticonceptivos, aun cuando tienen riesgo de embarazo y las complicaciones asociadas (1).

El embarazo sobre los 40 años es de alto riesgo, tanto para la madre como para el feto. Por ello, mujeres en este grupo etario, sexualmente activas y que no desean concebir, requieren consejería adecuada y anticoncepción segura y efectiva.

Los riesgos asociados a un embarazo en mujer mayor de 40 años son mayor mortalidad materna, aumenta el riesgo de eventos adversos médicos y obstétricos como la muerte fetal, infarto agudo al miocardio, paro cardíaco, diabetes gestacional, hipertensión arterial y preeclampsia-eclampsia, restricción de crecimiento intrauterino y más frecuencia de cesáreas. También tienen riesgo incrementado de anormalidades cromosómicas y aborto espontáneo (2).

Si bien con la edad disminuye la actividad sexual, entre 63 a 68% de las mujeres mayores de 40 años, están sexualmente activas, según diversas encuestas, por tanto, expuestas a un embarazo. Hoy en día las mujeres experimentan cada vez más periodos alternados de vida soltera y en pareja, exponiéndose no solo al riesgo de embarazo, también a mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual y menos del 25% usan condón y sólo el 38%, anticoncepción eficaz (3).

Por todo ello es de suma importancia asesorar adecuadamente a la mujer en esta etapa de la vida y a la hora de prescribir el método anticonceptivo, considerar ciertas condiciones de salud, más prevalentes en este grupo etario, que pueden contraindicar o identificar situaciones clínicas en las cuales ciertos tipos de anticonceptivos pueden traer beneficios adicionales, más allá de la anticoncepción.

RIESGOS

1. Riesgo vascular

Riesgo arterial, el mecanismo es principalmente trombótico (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico). Múltiples estudios han demostrado que la edad es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en las mujeres. Las mujeres después de los 40 años, incluso sin usar anticonceptivos, tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares arteriales (4).

La incidencia de ictus isquémico en mujeres aumenta con la edad.

La hipertensión arterial también aumenta con la edad.

Riesgo venoso, está representado por embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. La incidencia de eventos tromboembólicos aumenta con la edad incluso sin el uso de anticonceptivos combinados con estrógenos y progestinas (5).

2. Riesgo metabólico

El síndrome metabólico caracterizado por al menos 3 de los siguientes criterios: circunferencia de cintura > 80 cm, triglicéridos > 150 g/dL, colesterol HDL < 50 g/dL, presión arterial > 130/85, glicemia en ayunas > 100 g/L. Todas estas condiciones por si solas o asociadas, son patologías muy prevalentes y el riesgo de padecerlas aumenta con la edad. La presencia de síndrome metabólico se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, más aún en mujeres que en hombres. El riesgo de morbilidad cardiovascular aumenta con el número de criterios para el síndrome metabólico presentes (6).

3. Patologías benignas mamarias

Estas patologías tienen una incidencia máxima entre los 40 y 50 años, con excepción de los fibroadenomas que se presentan antes. La enfermedad mamaria benigna no contraindica ningún tipo de anticoncepción y conocido es el efecto protector de la anticoncepción oral combinada, que se vuelve más marcado con la mayor duración de su uso (7).

4. Patologías benignas uterinas

Patologías como la adenomiosis, miomas, hiperplasia endometrial y pólipo endometrial, aumentan su prevalencia con la edad.

La anticoncepción hormonal o el dispositivo intrauterino con levonorgestrel no afecta su aparición ni su evolución, incluso puede ayudar a control de la sintomatología que puedan producir (8).

5. Riesgo de cáncer de mama, ovario, endometrio y colon

El riesgo de todos estos cánceres ginecológicos aumenta con la edad, conocido es el efecto protector de los anticonceptivos hormonales combinados en cáncer de ovario y endometrio, hasta 10 años post suspensión. También dan protección contra el cáncer de colon (9).

Se dispone de datos epidemiológicos que indican que el dispositivo intrauterino con cobre reduce el cáncer de endometrio y cérvico-uterino invasivo, debido posiblemente a alteraciones bioquímicas inducidas que afectan la respuesta celular (10).

Hay muchos datos conflictivos en cuanto al riesgo de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos hormonales. Estudios recientes no muestran aumento del riesgo global y tampoco existe evidencia de que los riesgos sean diferentes para usuarias con antecedentes familiares de cáncer de mama o portadoras de mutaciones genéticas que condicionan mayor incidencia (11).

ELECCIÓN DEL MÉTODO

Es importante recordar que no existe ningún método anticonceptivo contraindicado solo por la edad.

Mujer mayor de 40 años, sana, puede elegir el método que ella desee y que mejor se adapte a sus necesidades en esta etapa de la vida.

La eficacia de todos los métodos anticonceptivos aumenta con la edad, debido a la disminución progresiva de la capacidad fértil de la mujer.

Es necesario considerar al elegir el método anticonceptivo en esta etapa de la vida, los cambios que ocurren en este período, elegir un método que sea efectivo, evaluar riesgo cardiovascular, metabólico y de cánceres, buscar beneficios adicionales de los distintos métodos que puedan ayudar a prevenir enfermedades y/o tratar síntomas que afecten la calidad de vida de la mujer y por supuesto, basado en los criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para uso de anticonceptivos, debemos elegir la mejor opción, dentro de todas las opciones disponibles, para cada mujer en forma personalizada.

OPCIONES ANTICONCEPTIVAS EN LA PERIMENOPAUSIA (Figura 1)

1. Métodos de barrera (condón o diafragma):

Buen método en este período de la vida, su eficacia no disminuye con la edad. Raramente su uso es por primera vez, por tanto, saben utilizarlo adecuadamente. Sin contraindicaciones, salvo alergias, pero existen los condones para alérgicos al látex. Recomendable usarlos siempre, ya sea como método único o asociado, para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

No interfiere con patrón de sangrado ni síntomas derivados por las fluctuaciones hormonales de este período.

2. Métodos basados en conocimiento de fertilidad:

Su efectividad depende de la motivación de la pareja, es más difícil enseñar este método a esta edad, principalmente por la irregularidad de ciclos y la dificultad para interpretar efectos en moco cervical, por mayor número de ciclos anovulatorios, razones por las cuales, no son recomendados como primera línea en esta etapa de la vida.

Sin contraindicaciones ni efectos adversos.

No interfiere con patrón de sangrado ni síntomas derivados por las fluctuaciones hormonales de este período.

3. Esterilización femenina o masculina:

Métodos altamente efectivos e irreversibles. Sin contraindicaciones a su empleo por edad o enfermedad concomitante ni efectos adversos.

No interfiere con patrón de sangrado ni síntomas derivados por las fluctuaciones hormonales de este período.

4. Anticoncepción de emergencia:

Sin ninguna contraindicación a ser utilizados ante una relación sexual sin protección a cualquier edad de la mujer. Siempre que se indica su uso, se debe recomendar iniciar un método anticonceptivo permanente y el uso de condón para prevención de infecciones de transmisión sexual.

5. Dispositivos intrauterinos con cobre:

Método reversible de acción prolongada no hormonal (10 años), altamente efectivos, similar a esterilización quirúrgica. Requieren inserción y extracción por personal entrenado. Contraindicaciones a su uso son: sangrado uterino anormal sin causa precisada, infecciones genitales agudas, distorsiones severas de la cavidad uterina o cervical, cáncer cérvico-uterino y enfermedad de Wilson (contraindicado por el cobre).

Efectos adversos frecuentes son hipermenorrea y dismenorrea.

No interfiere en síntomas derivados por las fluctuaciones hormonales de este período.

Sin impacto en hueso.

6. Anticonceptivos hormonales combinados:

Existen formulaciones para administrarlos por vía oral, parche, anillo vaginal e intramuscular.

La mayoría están compuestos por etinilestradiol y distintos tipos de progestinas, pero también existen con estradiol y valerato de estradiol, que tendrían menor impacto metabólico.

Poseen una alta efectividad si son bien utilizados.

Los beneficios asociados al uso de anticonceptivos hormonales combinados son que regulan el patrón de sangrado, disminuyen la cantidad de flujo, disminuyen la presencia de síntomas climatéricos, disminuyen el riesgo de cáncer de ovario y endometrio, también reducen el riesgo de cáncer de colon y disminuyen la incidencia de patología benigna de la mama. Previenen la pérdida ósea asociada a disminución de estrógenos, aunque aún no está clara la asociación con riesgo de fractura (12).

Los riesgos mayores asociados a su uso son el riesgo de tromboembolia venosa, cardiovascular y cáncer de mama.

Especial atención se debe poner con la presencia de factores de riesgo como hipertensión arterial, migraña, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad y antecedentes de enfermedad

cardiovascular o cerebrovascular. La presencia de 1 factor de riesgo cardiovascular limita su uso y la presencia de 2 o más factores de riesgo, los contraindican (13,14).

Preferir dosis bajas de estrógenos: etinilestradiol (20 o 30 mcg) o estradiol o valerato de estradiol (preferir los dos últimos en mujeres con 1 factor de riesgo cardiovascular).

En caso de síntomas climatéricos, preferir esquemas extendidos, con período libre de hormonas corto o uso adicional de estrógenos en período libre de hormonas.

Los anticonceptivos hormonales combinados por cualquier vía que se utilicen tienen la misma eficacia, los mismos beneficios y contraindicaciones.

7. Anticonceptivos sólo de progestinas:

Existen formulaciones para administrarlas por vía oral, subcutánea, intramuscular, implante subdérmico y dispositivo intrauterino con levonorgestrel.

Los beneficios asociados a su uso son su efectividad, presentan escasos efectos secundarios, pueden utilizarse cuando no es posible administrar estrógenos (no aumentan riesgo cardiovascular ni tromboembólico), prácticamente sin contraindicaciones para su uso, a excepción del cáncer de mama, sin embargo, existen diferencias en sus efectos, dependiendo de la vía de administración, que es necesario tener en consideración a la hora de prescribirlas.

La mayor causa de abandono con su uso se debe a la irregularidad menstrual que algunas vías de administración, más que otras, pueden provocar.

Al no contener estrógenos, no controlan síntomas derivados por las fluctuaciones hormonales de este período.

7.1. Píldoras de progestinas solas, se pueden emplear con toda seguridad en este grupo etario, siendo igual de efectivas que los anticonceptivos hormonales combinados.

- El patrón de sangrado puede ser impredecible, sangrados mensuales, irregulares o amenorrea.
- Pueden reducir riesgo de cáncer de endometrio.
- Sin impacto negativo en hueso.

7.2. Progestinas de depósito, ya sea administración subcutánea o intramuscular, tienen una duración de 90 días. Su efectividad es mayor que la vía oral, pero menor que los métodos reversibles de larga duración.

- Frecuentemente provocan amenorrea.
- A nivel vascular, aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, pero se cree que no tiene ningún efecto sobre el riesgo arterial.
- A nivel metabólico, aumentarían la glicemia y los triglicéridos con mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular.
- Por otro lado, aumentan la pérdida ósea debido a una hipoestrogenemia severa que producen, sin embargo, este fenómeno es reversible al suspenderla.

Por todo ello, los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud, desaconsejan su uso después de los 45 años o en presencia de 1 factor de riesgo cardiovascular en mujeres mayores de 40 años (15,16,17).

7.3. Implantes subdérmicos, método reversible de acción prolongada, existen dos tipos con: etonogestrel (3 años) y levonorgestrel (5 años). Su efectividad anticonceptiva es similar a la esterilización quirúrgica. Requieren inserción y extracción por personal entrenado.

Producen frecuentemente sangrados irregulares o amenorrea.
Sin impacto negativo en hueso (18,19).

7.4. Dispositivos intrauterinos medicados con levonorgestrel, método reversible de acción prolongada (6 a 8 años), igual de efectivos que los implantes. Requieren inserción y extracción por personal entrenado.

Producen frecuentemente amenorrea.

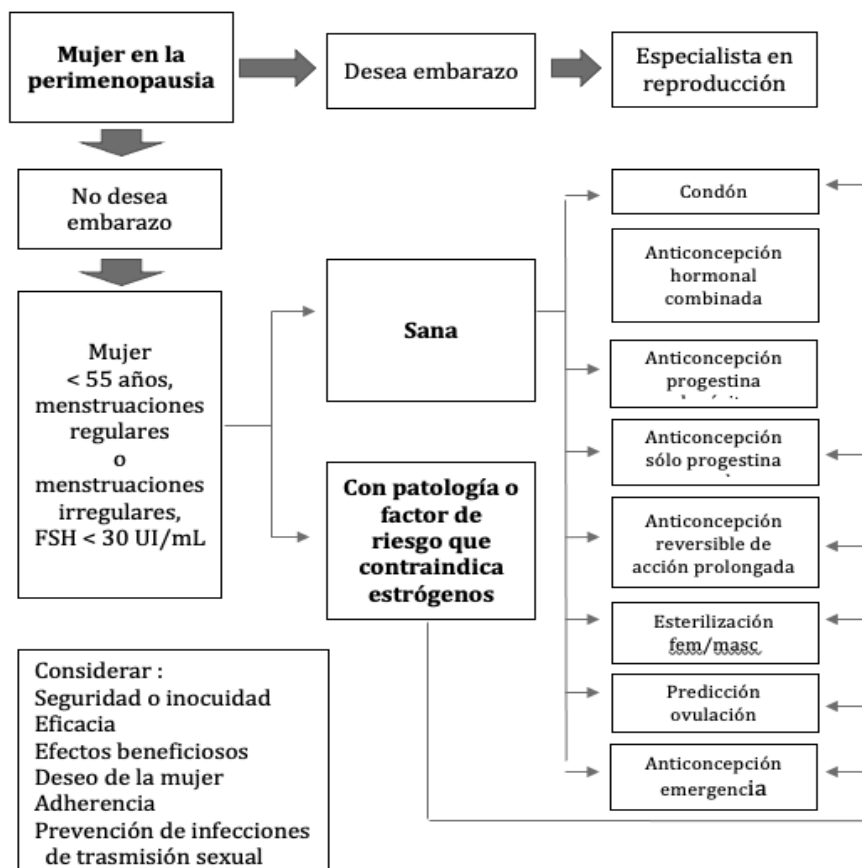
Efectivo para el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipia y sangrado uterino abundante.

Sin impacto negativo en hueso (20,21).

Si bien los métodos sólo de progestinas no controlan sintomatología menopáusica que puede empezar a manifestarse en este período, se puede agregar para su manejo estrógenos transdérmicos o cambiar la progestina por un anticonceptivo combinado con estradiol, si es posible, dependiendo de los factores de riesgo de la mujer.

Para el traspaso de anticoncepción a terapia hormonal de la menopausia, es necesario tener confirmado que la mujer está en la menopausia y no hay riesgo de embarazo, pues la terapia hormonal no tiene efecto anticonceptivo (Tabla 1).

Figura 1. ALGORITMO PARA ANTICONCEPCIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA, SOCHEG.



REQUISITOS PARA PRESCRIPCIÓN DE ANTICONCEPTIVOS EN LA MUJER EN LA PERIMENOPAUSIA

1. Anamnesis dirigida y personalizada: debe orientarse a la búsqueda de antecedentes personales y familiares, hábitos y uso de medicamentos, ciclo menstrual y uso de métodos anticonceptivos previos.
2. Examen físico general: medir presión arterial y calcular índice de masa corporal.
3. Examen mamario y ginecológico: no es requisito obligatorio a menos que desee uso de dispositivo intrauterino o no se haya realizado control ginecológico de rutina de acuerdo con la norma del Ministerio Nacional de Salud.
4. Exámenes de laboratorio: es requisito sólo en mujeres mayores de 45 años o con factores de riesgo, en cuyo caso será indispensable glicemia y perfil lipídico actualizado.

Tabla 1. MARCADORES Y CONSIDERACIONES DE ANTICONCEPCIÓN EN PERIMENOPAUSIA

Estatus	Recomendación	Marcadores
Mujer sin MAC con exposición y riesgo de embarazo	Iniciar MAC + condón (prevención de ITS) En caso de síntomas de hipoestrogenismo, considerar AHC oral con estradiol o progestina sola + estradiol transdérmico	FSH < 30 UI/mL Amenorrea < 1 año Elegibilidad OMS y beneficios no anticonceptivos
Mujer que requiere MAC hormonal por motivos no anticonceptivos	Iniciar AHC o progestina pura (+ estradiol transdérmico en caso de síntomas)	Elegibilidad OMS y beneficios no anticonceptivos
Mujer usando MAC hormonal	Suspender o cambiar sólo si se demuestra término de fertilidad, se presenta una contraindicación, efecto adverso o mala adherencia. En usuarias de progestinas considerar agregar estradiol en caso de síntomas.	FSH > 30 UI/mL, 2 tomas separadas > 30 días
Mujer usando AHC por efectos médicos terapéuticos	Suspender o cambiar a THM sólo si se demuestra término de fertilidad	FSH > 30 UI/mL, 2 tomas separadas > 30 días

MAC : método anticonceptivo; ITS: infecciones de transmisión sexual; AHC: anticoncepción hormonal combinada; THM: terapia hormonal de la menopausia

SUSPENSIÓN O CAMBIO DEL MÉTODO

No es necesario cambiar el método anticonceptivo sólo por la edad, salvo contraindicación, aparición de efectos adversos o mala adherencia.

Los métodos anticonceptivos hormonales, ya sea combinados o de progestina sola, se deben mantener hasta confirmación de cese de riesgo reproductivo, a los 55 años o con dos niveles sanguíneos de **FSH >30 UI/mL, en 2 ciclos, separados al menos por 30 días**.

Los métodos anticonceptivos no hormonales se deben mantener hasta que la mujer haya alcanzado un año de amenorrea (22).

RESUMEN

Aunque la fertilidad disminuye desde los 35 años, si hay exposición a riesgo de embarazo, se debe usar un método anticonceptivo hasta la menopausia.

No existe ningún método anticonceptivo que esté contraindicado sólo por la edad.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados encubre la menopausia y por su parte, la falta de menstruación en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados o de progestinas solas, no es señal de infertilidad y por tanto debe ser estudiado sin suspender el método anticonceptivo.

Se debe seleccionar el método más adecuado, considerando eficacia, beneficios no anticonceptivos, riesgos potenciales y que se adapte a la necesidad y deseo de cada mujer.

Considerar el uso de progestinas solas, ya sea orales, implante o DIU-LNG, frente a contraindicación del uso de preparados con estrógenos o alto riesgo de tromboembolia.

No se justifica estudio de trombofilia, salvo antecedentes o sospecha fundada.

Solo se requieren exámenes previos para prescribirlos, en mujeres mayores de 45 años o con factores de riesgo.

Siempre se debe enseñar y recomendar uso correcto de condón para protección de infecciones de transmisión sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. *Climateric* 2019, vol 22. Nº1, 44-50.
2. Antinori S, Gholami G, Versaci C, et al. Obstetric and prenatal outcome in menopausal women: a 12-year clinical study. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:257-61.
3. Linton A, Golobof A and Shulman L. Contraception for the perimenopausal woman. *Climateric* 2016 Dec; 19(6):526-534.
4. Timothy M Farley, Olav Meirik, C Lan Chang, Neil R Poulter. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:775-785.
5. John A. Heit. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication 16 June 2015.
6. Saklayen M. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018, 26; 20(2): 12
7. Hamy A. Contraception et mastopathies bénignes. *Lett Gynécologue* 2010; 357:3.
8. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril* 2016;9(4):424-35.
9. Amat L, Bulach A, Leclerc M, Mesrine S, Scheffer F, Sperandeo D et al. Additional non-contraceptive effects of contraception: CNGOF Contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018 Dec; 46(12): 883-888.
10. Curtis K, Marchbanks P, Peterson H. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception* 2007 Jun;75(6 Suppl): S60-9.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118.964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 13 (2012)1141-1151.

12. Xiangyan Ruan, Alfred Mueck. Oral contraception for women of middle age. *Maturitas* 82 (2015):266-270.
13. World Health Organization, Reproductive Health Research, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use: 2015.
14. Faculty of Sexual Reproductive Healthcare. FSRH Guideline. Contraception for Women Aged Over 40 Years; 2017 (Updated November 2017).
15. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016;94(6):678-700.
16. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international multicenter, case control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998;57(5):315-24.
17. American College of Obstetrics and Gynecology. Depot Medroxyprogesterone acetate and bone effects. 2014.
18. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):586e1-6.
19. Inal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, et al. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up). *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13:238-242.
20. Varila E, Wahistrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76:969-973.
21. Wildemeersch D. Why perimenopausal women should consider to use a levonorgestrel intrauterine system. *Gynecol Endocrinol* 2016 Mar 1; Epub ahead print.
22. Amy J. Voedisch and Danit Ariel. Perimenopausal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020, 32:399-407

CAPÍTULO 26

ANTICONCEPCION DURANTE EL PUERPERIO Y LACTANCIA

Dra. Lilian Carrasco Leal, Dra. Elizabeth Chong Kwok

El puerperio es el período que transcurre desde el momento en que finaliza el parto hasta cuando se recupera la fisiología normal del cuerpo femenino. Este periodo tradicionalmente se ha definido hasta los 42 días posparto.

En ausencia de lactancia el retorno de la ovulación ocurre en tiempo variable, pero puede ser tan pronto como a los 21 días desde el momento del parto, en cambio en mujeres con lactancia materna exclusiva extienden el periodo de infertilidad, pero no hay certeza del momento en que se producirá la ovulación.

Habitualmente el inicio de la anticoncepción se inicia a las 6 semanas del puerperio, siendo este un momento de intenso cambio fisiológico, hábitos y responsabilidades, por lo cual considerar la anticoncepción en este periodo no es ideal pues se corre el riesgo de pérdida en los controles, embarazos no planificados y espaciamiento inadecuado de los embarazos, aumentado el riesgo de morbilidad materno- infantil y los costos en servicios de salud (1).

El intervalo entre los embarazos y el tiempo de lactancia es importante para la salud de las madres y sus recién nacidos siendo un determinante en la calidad de vida del recién nacido y su madre. Existe evidencia que muestra que el aumento del periodo intergénésico mejora el pronóstico de los embarazos posteriores, siendo ideal un mínimo de 24 meses (2,3), ésto es especialmente importante en países en vías de desarrollo. Intervalos menores se asocian a bajo peso para la edad gestacional, parto de pre-término, aumento de la mortalidad infantil y malnutrición(4).

Es claro que lo ideal es discutir la anticoncepción durante el embarazo para ofrecer e informar sobre los distintos métodos, decidir adecuadamente e incluso administrarlo en forma temprana y oportuna (1). La necesidad de anticoncepción no satisfecha durante el postparto es alta y abordar esta necesidad tiene importantes beneficios en la salud materno infantil, socioeconómicos, educativos y en el bienestar de madres e hijos (5).

Existen varios tipos de anticoncepción que se pueden iniciar de forma segura en el puerperio inmediato. Los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC) como el DIU y el implante, tienen una tasa de fracaso mucho menor que los anticonceptivos que dependen del usuario. También hay muchos estudios que demuestran que a largo plazo tienen una mayor tasa de retención y satisfacción entre los usuarios (6).

FISIOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN DE LECHE

Es importante conocer la fisiología de la producción láctea para entender las implicancias que pudiesen tener el uso de los distintos métodos anticonceptivos.

El estímulo para la producción se inicia con la succión del pezón lo que estimula a los receptores sensoriales los cuales envían la información al cerebro indicando que es necesario producir leche.

En el hipotálamo, la glándula hipófisis secreta prolactina y oxitocina para actuar a nivel de las glándulas mamarias. La prolactina llega a los alvéolos y estimula las células secretoras responsables de producir leche. La oxitocina, al contraer las células musculares de los alvéolos, secreta la leche la que viaja a través de los conductos hasta los senos galactóforos, que almacenan la leche, los cuales se vacían gracias a la succión.

Por lo tanto, la producción láctea está determinada por la frecuencia de succión y vaciamiento de la mama.

ANTICONCEPCIÓN DE MUJERES EN PERIODO DE LACTANCIA

Los proveedores de servicio de planificación familiar deben promover y apoyar la lactancia y esta no debe interrumpirse para iniciar la anticoncepción. El método elegido no debe interferir con la lactancia ni con el crecimiento o salud del recién nacido.

OPORTUNIDAD: CONSEJERÍA EN ANTICONCEPCIÓN POSPARTO

Tradicionalmente la consejería en anticoncepción se brinda en un control diferido, una vez finalizado los 42 días posparto, sin considerar que muchas parejas inician la actividad sexual antes, especialmente las adolescentes.

El puerperio es un periodo emocionalmente intenso, de importantes decisiones y cambios en la dinámica de vida, numerosos controles médicos para el recién nacido y la madre, siendo priorizado siempre los del niño, por lo anterior, no es infrecuente que las madres no asistan al control de anticoncepción (1,7).

Por lo tanto, lo ideal es que la consejería para anticoncepción posparto se inicie en la consulta prenatal, con tiempo suficiente para entregar información objetiva, derribando mitos y tabús relacionados con los diferentes métodos anticonceptivos, así la paciente podrá decidir de forma informada y sin presiones ni apuro.

Si no se ha realizado la consejería en los controles prenatales, puede ser hecha previo al parto o en el puerperio inmediato, para aprovechar de la ventana de oportunidad en el inicio de la anticoncepción.

Lo anterior es especialmente importante en púerperas de riesgo como son adolescentes, mujeres con riesgo psicosocial (consumo problemáticos de sustancias, dificultad en el acceso a servicios de salud, etc.) y aquellas con alto riesgo de un embarazo no planificado (8,9).

En esta población de riesgo, se deben considerar anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC, por sus siglas en inglés) lo cuales son altamente eficaces e idealmente debiesen iniciarse inmediatamente después del parto, previa al alta hospitalaria (DIU, Implantes y píldora de progestina sola).

En agosto de 2016 (y reafirmado el 2020) el Comité de Práctica Obstétrica de la ACOG recomendó el uso de LARC en el posparto inmediato, pues demostró ser eficaz en prevenir el embarazo no planificado y aumentar el periodo intergénésico.

También sugiere que médicos ginecólogos, proveedores de atención obstétrica e instituciones, deberían tener los recursos, procesos, infraestructura (incluido los dispositivos LARC en la unidad de trabajo de parto), codificación y reembolso, para respaldar la colocación inmediata de LARC después de los partos vaginales y por cesárea (10).

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN EL POSTPARTO Y LACTANCIA

1. Método de Amenorrea de la lactancia (MELA)

La tasa de embarazo con este método, durante los primeros 6 meses post parto es alrededor de 1,7% (7% hasta los 12 meses) (11). Para lograr el mayor porcentaje de eficacia se debe cumplir los tres principios del Consenso de Bellagio: amenorrea, lactancia materna exclusiva (sin suplementos alimenticios al RN y con tomas nocturnas) y menos de 6 meses post parto. Este método proporciona además tiempo para realizar educación, orientación y de postergar el uso de anticoncepción hormonal. Debido a la alta efectividad se puede considerar la posibilidad de insertar un DIU u otros métodos anticonceptivos sin esperar el primer sangrado ni inducir regla si cumple con los criterios de MELA y con los criterios de elegibilidad de la OMS.

2. Métodos no hormonales

Seguido de MELA, es considerado dentro de la primera línea en mujeres amamantando. Los Métodos de barrera, no tienen ningún efecto sobre la lactancia. El DIU liberador de cobre no parece tener un efecto adverso sobre la cantidad, calidad o duración de la lactancia materna(12). Los métodos naturales de planificación familiar o métodos sintotérmicos son seguros durante la lactancia, sin embargo se ha observado una tasa de embarazo más alta (13).

3. Método de Barrera

Incluye condones masculinos, femeninos, diafragma y capuchón cervical. Estos métodos están en la categoría 1 de la OMS y no hay restricciones para su uso, excepto para el diafragma y el capuchón los cuales pueden usarse después de las 6 semanas, una vez que ha terminado la involución uterina para determinar en ese momento la medida adecuada. Los preservativos dependen del usuario, por lo que la tasa de efectividad en uso típico disminuye, por lo cual siempre se recomienda doble protección, combinado con un método de anticoncepción hormonal, idealmente LARC.

4. Anticonceptivos Hormonales de Progestágenos

Son considerados seguros durante el periodo de lactancia, sin causar disminución de la producción de leche materna. En mujeres que están amamantando se puede iniciar antes de las 6 semanas post parto tanto en forma de píldoras, dispositivos intrauterinos e implantes con progesterona y posterior a 6 semanas en el caso de DMPA y anillo vaginal.

4.1. Implantes subdérmicos.

La inserción de implantes anticonceptivos post parto se ha convertido en una alternativa ampliamente aceptada en el mundo, dada la facilidad de inserción y efecto a largo plazo. Varios estudios muestran que la inserción postparto o antes del alta hospitalaria tiene una mayor adherencia a largo plazo, rentabilidad y disminuye en forma importante el riesgo de embarazo no planificado (7,8,14).

4.2. Anillo liberador de progesterona.

Es adecuado para mujeres que amamantan al menos 4 veces al día y puede ser indicado desde la 4ª semana post parto. Cada anillo tiene una duración de 90 días y puede ser cambiado hasta en 4 ocasiones sin interrupción. Este método se considera categoría 1 en este periodo y puede prolongar la amenorrea del postparto.

5. Anticonceptivos Hormonales Combinados

Existen restricciones al uso de ACO en el periodo postparto. Uno de los motivos es el aumento del riesgo fisiológico del tromboembolismo venoso (TEV) en las primeras 6 semanas post parto, por lo cual la OMS recomienda esperar al menos 21 días postparto en mujeres sin lactancia materna y 6 meses para aquellas que amamantan.

Una revisión de Cochrane indicó que la evidencia de los ensayos controlados y aleatorizados sobre el efecto de los anticonceptivos orales combinados durante la lactancia es limitada y de mala calidad: “La evidencia no es adecuada para hacer recomendaciones basadas en ella respecto al uso de anticoncepción hormonal por parte de las mujeres que amamantan (15).

No hay estudios adecuadamente diseñados para determinar el efecto de los estrógenos sobre la producción de leche o sobre la exposición del RN a estrógenos exógenos. Existen estudios donde se compara la producción de leche frente al uso de anticonceptivos sólo de progesterona y otros combinados con estrógenos a partir de los 42 días post parto, donde no hubo diferencia en la ingesta de leche de los lactantes del grupo estudiado (16).

Al elegir un anticonceptivo combinado es prudente indicar la menor dosis de estrógeno posible e iniciarlos luego de que se haya establecido correctamente la lactancia (17).

6. Dispositivos Intrauterinos

Son ampliamente utilizados en el mundo y son un método seguro durante el puerperio. Durante el periodo de lactancia no tienen efecto sobre la producción láctea, niveles de cobre en suero, ni sobre el desarrollo del recién nacido (18).

Personal capacitado puede insertar el dispositivo posterior a la expulsión de la placenta y hasta 48 horas después con solo un 2 a 3,6% de riesgo de expulsión (19); en el seguimiento, cerca del 29% no tienen las guías visibles. No se recomienda insertar el dispositivo entre las 48 horas y las 4 semanas posparto (categoría 3) ni en caso de sepsis puerperal (categoría 4).

Los riesgos adversos como expulsión, dolor y extracción son iguales o menores en mujeres que amamantan. Sin embargo, el riesgo de perforación uterina, evento muy poco frecuente, es levemente mayor en mujeres en lactancia (18).

En el caso de aborto, la inserción del DIU en un control diferido puede convertirse en una importante barrera para el inicio de un método anticonceptivo (20). Las guías de la OMS y de NICE recomiendan la inserción del DIU posterior al legrado o tan pronto sea posible en el caso de un aborto completo o con medicamentos (21).

7. Métodos Irreversibles

La anticoncepción quirúrgica es considerada segura, eficaz e irreversible. Sin embargo, para ello es necesario realizar una consejería completa durante el embarazo, idealmente en más de una ocasión, con la consiguiente firma de un consentimiento informado, donde se toma conocimiento sobre posibles escenarios de parto y resultados obstétricos (circular N° 2326 del 2000 del MINSAL).

Puede ser realizada durante la cesárea o por mini-laparatomía antes del 7º día del posparto. Más allá del 7º día se recomienda esperar hasta después del día 42 por el riesgo tromboembólico aumentado en este periodo. Las mujeres que no se someten al procedimiento durante la estadía hospitalaria corren el riesgo de no realizarse el procedimiento y mayor probabilidad de un embarazo no planificado en el primer año (22).

8. Anticoncepción de emergencia (AE)

Está indicada para mujeres que tienen relaciones sexuales sin protección desde 5 días después de un aborto espontáneo, embarazo ectópico o tratamiento para GTD. Ambos métodos orales de AE (levonorgestrel y acetato de ulipristal) son seguros de usar. La anticoncepción de emergencia no tiene ninguna contraindicación en mujeres en periodo de lactancia.

ANTICONCEPCIÓN POS ABORTO

El inicio de una anticoncepción eficaz en el período inmediatamente posterior al aborto es importante, ya que la ovulación y la actividad sexual se reanudan rápidamente. Las guías recomiendan que la necesidad de anticoncepción debe discutirse con las mujeres que experimentan una pérdida temprana del embarazo (17). La evidencia sugiere que más del 50% de las mujeres reanudan las relaciones sexuales dos semanas después del aborto y que el 15% en una semana (23).

Cada centro debería tener opciones anticonceptivas para las mujeres que enfrentan un aborto, tener la posibilidad de discutir alternativas y proporcionarles el método elegido antes del alta.

Se ha demostrado que las mujeres valoran la oportunidad de conversar sobre la anticoncepción previo o posterior al aborto (24). Muchas mujeres que enfrentan un aborto han experimentado la falla de algún método anticonceptivo, por lo cual se sugiere recomendar LARC pues al ser más efectivos previenen más embarazos no deseados. Aquellas mujeres que inician un método LARC post aborto tienen un menor riesgo de enfrentar otro aborto en los dos años siguientes que las que eligen métodos menos efectivos (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. Makins A, Cameron S. Post pregnancy contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 66:41-54.
2. World Health Organisation. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. Rep a WHO Tech Consult Birth Spacing. 2005;13(6):1-44.
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/birth_spacing.pdf.
3. Kennedy KI, Rivera R, McNeilly AS. Consensus statement on the use of breastfeeding as a family planning method. *Contraception*. 1989;39(5):477-496.
4. Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;89: S7-S24.
5. Arulkumaran S, Hediger V, Manzoor A, May J. Saving Mothers' Lives: transforming strategy into action Report of the Maternal Health Working Group 2012. 2012.
6. Woo I, Seifert S, Hendricks D, Jamshidi RM, Burke AE, Fox MC. Six-month and 1-year continuation rates following postpartum insertion of implants and intrauterine devices. *Contraception*. 2015;92(6):532-535.
7. Bryant AG, Bauer AE, Stuart GS, et al. Etonogestrel-Releasing Contraceptive Implant for Postpartum Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(3):389-394.
8. Averbach S, Kakaire O, Kayiga H, et al. Immediate versus delayed postpartum use of levonorgestrel contraceptive implants: a randomized controlled trial in Uganda. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5): 568.e1-568.e7.

9. Figueroa C, González M. Norma general técnica para la atención integral en el puerperio. 2015. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/NORMA-TECNICA-PARA-LA-ATENCION-INTEGRAL-EN-EL-PUERPERIO_web-08.10.2015-R.pdf.
10. Hill A V., Nehme E, Elerian N, et al. Immediate Postpartum Long-Acting Reversible Contraception Programs in Texas Hospitals Following Changes to Medicaid Reimbursement Policy. *Matern Child Health J.* 2019;23(12):1595-1603.
11. Short R., Renfree M., Shaw G, Lewis P. Contraceptive effects of extended lactational amenorrhoea: beyond the Bellagio Consensus. *Lancet.* 1991;337(8743):715-717.
12. Goldstuck N, Steyn P. Intrauterine contraception after cesarean section and during lactation: a systematic review. *Int J Womens Health.* December 2013:811.
13. Zinaman M, Stevenson W. Efficacy of the symptothermal method of natural family planning in lactating women after the return of menses. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6):2037-2039.
14. Sothornwit J, Werawatakul Y, Kaewrudee S, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Immediate versus delayed postpartum insertion of contraceptive implant for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* April 2017.
15. Truitt ST, Fraser AB, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. In: Lopez LM, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
16. Bahamondes L, Bahamondes MV, Modesto W, et al. Effect of hormonal contraceptives during breastfeeding on infant's milk ingestion and growth. *Fertil Steril.* 2013;100(2):445-450.
17. Reece-stremtan S, Marinelli KA. Protocolo clínico de la ABM n.o 13: Anticoncepción durante la lactancia. 2015:135-141.
18. Berry-Bibee EN, Tepper NK, Jatlaoui TC, Whiteman MK, et al.. The safety of intrauterine devices in breastfeeding women: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):725-738.
19. Makins A, Taghinejadi N, Sethi M, et al. FIGO postpartum intrauterine device initiative: Complication rates across six countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Sep;143 Suppl 1:20-27.
20. Cameron ST, Berugoda N, Johnstone A, Glasier A. Assessment of a 'fast-track' referral service for intrauterine contraception following early medical abortion: Table 1. *J Fam Plan Reprod Heal Care.* 2012;38(3):175-178.
21. Mansour D. Abortion Care. *J Fam Plan Reprod Heal Care.* 2014;40(4):296-296.
22. Thurman AR, Janecek T. One-Year Follow-up of Women With Unfulfilled Postpartum Sterilization Requests. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1071-1077.
23. Sääv I, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Early versus Delayed Insertion of Intrauterine Contraception after Medical Abortion — A Randomized Controlled Trial. Myer L, ed. *PLoS One.* 2012;7(11): e48948.
24. Purcell C, Cameron S, Lawton J, Glasier A, Harden J. Contraceptive care at the time of medical abortion: experiences of women and health professionals in a hospital or community sexual and reproductive health context. *Contraception.* 2016;93(2):170-177.
25. Wall KM, Ingabire R, Allen S, Karita E. Cost per insertion and couple year of protection for post-partum intrauterine devices and implants provided during service scale-up in Kigali, Rwanda. *Gates Open Res.* 2018; 2:39.

CAPÍTULO 27

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON OBESIDAD Y POST CIRUGÍA BARIÁTRICA

Dra. María Jesús Cancelo Hidalgo, Dra. Esther de la Viuda García

DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La forma más común de valorar clínicamente la obesidad es mediante el índice de masa corporal (IMC) (Tabla 1) que se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros cuadrados. Se ha confirmado una buena relación entre este índice y el grado de adiposidad y, aunque puede variar en función de la edad, el sexo, la raza o el grupo étnico, la especificidad es alta y el punto de corte superior a 30 kg/m² para considerar a una persona obesa indica que tiene más del 35% de grasa corporal y con frecuencia comorbilidad, que pueden afectar a su salud (1,2).

Tabla 1. DEFINICIÓN DE CATEGORÍAS DE PESO E IMC

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Peso inferior al normal	≤ 18
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad grado I o moderada	30- 34.9
Obesidad grado II o severa	35-39.9
Obesidad III o mórbida	≥ 40

Modificada de Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Overweight, Obesity & Contraception. 2019.

SITUACIÓN ACTUAL

El sobrepeso y la obesidad se pueden considerar como una epidemia en este momento y así según la Organización Mundial de la Salud (OMS), globalmente, se producen más muertes por las consecuencias derivadas del aumento de peso que por malnutrición. Debido a los malos hábitos alimentarios con exceso de consumo de alimentos grasos y al incremento del sedentarismo, se estima que desde 1975 prácticamente se ha triplicado la obesidad en el mundo y, según datos de 2016, más de 1.900 millones de mayores de 18 años (el 36%) tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos (13%) y, evidentemente, están incluidas las mujeres en edad reproductiva que son las que nos interesan en este capítulo (1,3).

Estos porcentajes son diferentes de unas regiones a otras, siendo superiores en América e inferiores en Asia (Gráfico 1). En el documento de la OECD reflejado en el Gráfico 1 no se encuentran datos de España, pero podemos afirmar que la tasa de obesidad en mujeres en el año 2014 era de 16.7% según datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (4).

JUSTIFICACIÓN

El porcentaje de mujeres en edad fértil con sobrepeso y obesas es importante y, además hay que considerar el hecho de que, aunque la obesidad se asocia con una disminución de la fertilidad (5,6,7), debemos tener en cuenta que la mayoría van a ser fértiles (1,2).

Por otro lado, su actividad sexual es, al menos similar a la de las mujeres de peso normal (8), aunque, en algunos trabajos, encuentran que, en las adolescentes, la obesidad es un factor de riesgo de inicio más precoz de las relaciones sexuales y mayor número de parejas (1,2,9).

Por tanto, nos encontramos con mujeres sexualmente activas que tienen un riesgo de embarazo no deseado similar, si no mayor, al de las que tienen peso normal y, sin embargo, el uso de métodos anticonceptivos eficaces es menor, posiblemente debido, por un lado, al rechazo por parte de ellas a los métodos anticonceptivos hormonales por el miedo infundado a tener un aumento de peso y, por otra parte, al estar a obesidad asociada a patologías, hay una mayor reticencia por parte de los profesionales sanitarios a prescribir métodos anticonceptivos eficaces (1,2).

Por tanto, hay que insistir en la importancia del asesoramiento anticonceptivo en este grupo de población (10,11) para disminuir el riesgo de embarazos no deseados, considerando también que los embarazos de estas mujeres tienen una mayor probabilidad de complicaciones (12,13,14,15).

CARACTERÍSTICAS A CONSIDERAR PARA EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES EN MUJERES CON SOBREPESO Y OBESAS:

1. Mitos: ¿La píldora/los anticonceptivos hormonales engordan?

Existe la idea errónea de que las hormonas que se utilizan en anticoncepción producen un incremento de peso, cuando, en realidad, es frecuente que este aumento se produzca durante la adolescencia y con el paso de los años, con independencia del uso de métodos anticonceptivos hormonales.

Por tanto, esta ganancia está más ligada a la edad que a las hormonas, pero, desgraciadamente, esta percepción es causa frecuente de que no se inicie o se abandone el uso de estos métodos para evitar el embarazo de forma eficaz.

De los estudios realizados, en los que se comparan mujeres que utilizan diferentes anticonceptivos combinados o de solo gestágeno con las que no utilizan ninguno o los que usan no tienen hormonas, se ha concluido que ni los anticonceptivos hormonales combinados en ninguna de sus vías, ni la píldora de solo gestágeno, el implante o la anticoncepción intrauterina de cobre o de levonorgestrel van a dar lugar a que se produzca una ganancia ponderal (16).

Únicamente se ha observado esta situación con el uso del acetato de medroxiprogesterona inyectable, especialmente en mujeres menores de 18 años y que presentan un IMC >30.

También se ha visto que las mujeres que, con esta inyección trimestral tiene un incremento de peso superior al 5% en los primeros 6 meses de uso, son más susceptibles de que esta situación se acreciente (16, 17).

2. Requisitos previos a la prescripción: ¿Tiene importancia el IMC previamente a la prescripción de un método anticonceptivo?

Dentro de las exploraciones necesarias solo hay que considerar el cálculo del índice de masa corporal cuando la recomendación va a ser la de un anticonceptivo hormonal combinado (18).

3. Eficacia/Efectividad ¿Los anticonceptivos tienen la misma eficacia en las mujeres obesas?

Con los anticonceptivos hormonales orales se aprecian cambios en la farmacocinética, así como un mayor reclutamiento folicular en mujeres con mayor IMC, sin que esto repercuta en una disminución de eficacia (1,19).

En el caso del anillo vaginal no se han encontrado diferencias en los niveles hormonales en sangre ni en el reclutamiento folicular entre las mujeres de peso normal y las de sobrepeso u obesas, pero, sin embargo, con pruebas limitadas parece que el incremento de peso puede disminuir la eficacia del parche anticonceptivo, no recomendándose su utilización en mujeres con peso $\geq$ a 90 Kg (20).

Los estudios de farmacocinética del implante subcutáneo reflejan una disminución de los niveles séricos de etonorgestrel con mayor IMC, sin que se produzca un mayor riesgo de embarazo (1,21).

Tampoco se ha encontrado una disminución de eficacia en las mujeres obesas o con sobrepeso con el uso del acetato de medroxiprogesterona, ni con la píldora de solo gestágenos, ni con la anticoncepción intrauterina.

En resumen, con la excepción del parche, no se ha encontrado disminución de la efectividad con los anticonceptivos hormonales combinados por vía oral y vaginal, los métodos de solo gestágeno (oral, intramuscular y subcutáneo) o la anticoncepción intrauterina (1,2, 22).

En general, la obesidad no modifica la forma de utilizar los anticonceptivos, pero puede haber algunas consideraciones prácticas, como en el caso del DIU que se recomienda tener una camilla sólida o disponer de espéculos de diferentes tallas y, en el caso del inyectable de AMPD, puede suceder que, en mujeres muy obesas, no se pueda realizar la inyección intramuscular en la región glútea, quedando esta subcutánea, siendo el músculo deltoides una alternativa en estos casos, o bien recurrir al mismo producto por vía subcutánea en los países en los que está comercializado.

4. Seguridad ¿Los anticonceptivos son seguros para las mujeres obesas?

Para realizar una prescripción con seguridad es imprescindible que el método elegido cumpla con los Criterios Médicos de Elegibilidad (CME) para el uso de anticonceptivos de la OMS (23), Reino Unido (24) o EEUU (25), teniendo que estar incluidos dentro de las categorías uno o dos (Tabla 2).

La obesidad por sí misma es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) por múltiples motivos: aumento de factores de coagulación (VIII, XII, FNG, PAI-1), aumento de triglicéridos y LDL de posible efecto aterogénico, resistencia a los niveles de insulina que influyen negativamente en la producción de globulina transportadora de esteroides (SHBG) y una estasis venosa causada por la compresión vascular (22). Por tanto, el riesgo de TEV se incrementa con el IMC y se duplica cuando está por encima de 30 Kg/m² (1,2,22).

Por otro lado, los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos también producen un aumento de estos eventos que se estima que suceden en un 2 por 10.000 mujeres no usuarias de anticonceptivos y no embarazadas por año, elevándose a unas cifras de entre 5 y

12 por 10.000 mujeres al año en las que utilizan anticonceptivos hormonales combinados (fundamentalmente la diferencia está en relación al gestágeno que se utilice), pero hay que tener en cuenta dos aspectos muy importantes: la cifra absoluta de TEV que se produce en las mujeres en edad fértil es muy baja y el hecho de que la gestación y el puerperio incrementan de forma muy notable estas cifras (1,18).

La obesidad supondría un aumento del riesgo de TEV, pero en el momento actual, no se puede determinar con exactitud el riesgo absoluto de las mujeres que tienen ambas condiciones médicas, obesidad y uso de métodos combinados, debido a la limitación de los estudios existentes, aunque sí parece probable que sea menor que el riesgo atribuible al embarazo (1).

Tabla 2. CATEGORÍAS PARA EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN DIFERENTES CONDICIONES MÉDICAS

CATEGORÍA	CON CRITERIO CLÍNICO	CON CRITERIO CLÍNICO LIMITADO
1	Use el método en cualquier circunstancia	Si, use el método
2	En general use el método	
3	El uso del método generalmente no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados	No, no use el método
4	No se debe usar el método	

CME WHO (2015), UK (2016) y US (2016)

Las mujeres con sobrepeso y obesas pueden utilizar con seguridad las píldoras de solo gestágenos, el implante subcutáneo y la anticoncepción intrauterina, incluso cuando se asocia a otros factores de riesgo.

En relación con el inyectable de gestágeno, la obesidad por si sola no limita su uso, pero se considera que, cuando se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, los riesgos superan a los beneficios, considerándose como categoría tres (Tabla 3).

Tabla 3. CATEGORÍAS PARA EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES OBESAS CON/SIN OTROS FACTORES DE RIESGO (FR) CARDIOVASCULAR (TABACO, DIABETES E HIPERTENSIÓN)

Métodos anticonceptivos	Categorías	
	Obesidad	Obesidad + otros FR cardiovascular
DIU (cobre y hormonal)	1	2
Implante	1	2
PSG	1	2
AMPD	2	3

Fuente: UKMEC 2016

Por tanto, son los anticonceptivos hormonales combinados los que podrían tener una limitación para su uso en mujeres obesas, pero, sin embargo, no todas las guías están de acuerdo en este aspecto (22).

En la introducción del documento de la OMS (23) se indica que la idea es la de que este documento constituya una referencia y considera necesario que distintos países lo adapten a sus circunstancias, en función del nivel de conocimiento clínico, la experiencia y los recursos disponibles y así, en las revisiones realizadas por Reino Unido (24), EEUU (25) y en España, la Sociedad Española de Contracepción, hay muy pocos cambios en las categorías señaladas, pero la obesidad es una de las condiciones médicas en las que hay diferencias (Tabla 4).

En relación con el riesgo arterial, se considera que el uso actual de método combinados se asocia a un pequeño incremento de riesgo de infarto de miocardio e ictus, aunque hay que insistir en la baja frecuencia de estas patologías en este grupo de edad.

Tabla 4. CATEGORÍAS PARA EL USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS
DISTINTAS GUÍAS

GUÍAS	CATEGORÍAS	
CME OMS 2015	Mayor o igual a 30 Kg/m ²	2
CME CDC 2016	Mayor o igual a 30 Kg/m ²	2
UKMEC 2016	30-34 Kg/m ²	2
	Mayor de 35	3
SEC 2011	No se recomienda el uso de AHC en mujeres con un IMC de 35 Kg/m ² o superior	

Adaptado de CME de OMS, CDC, UKMEC y SEC

5. Efectos beneficiosos no contraceptivos ¿Las mujeres obesas pueden obtener algún beneficio con el uso de métodos anticonceptivos hormonales?

El principal efecto beneficioso del uso de métodos anticonceptivos es la prevención del embarazo no deseado y, en este sentido, ya hemos visto como la efectividad se mantiene en este grupo de mujeres.

También, dentro de los otros beneficios conocidos de los que se puedan beneficiar especialmente, se encuentra la disminución de riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer, que se obtiene con la utilización de anticoncepción intrauterina y los métodos hormonales combinados y que está aumentado en esta población (1).

Con los anticonceptivos que contienen estrógenos hay que considerar que, incluso en los documentos que limitan su utilización en esta condición médica (24,26), lo permiten en aquellos casos de obesidad tipo 1 (IMC 30- 34.9 Kg/m²).

6. Usos terapéuticos de la anticoncepción hormonal ¿Se puede modificar la relación/beneficio en las mujeres obesas?

Debido a los efectos beneficiosos no contraceptivos conocidos, estos productos se pueden utilizar como tratamiento de condiciones médicas y, en estos casos, las categorías podrían

ser diferentes a cuando el objetivo es exclusivamente anticonceptivo (25). Como ejemplo podríamos poner el caso de una insuficiencia ovárica primaria en una mujer obesa.

En estas situaciones se podría considerar utilizar AHC en casos con IMC entre 34 y 40 Kg/m² si no existen otros factores de riesgo (22).

Los métodos de barrera son igualmente efectivos y seguros en mujeres de todos los pesos (1). El único problema con la esterilización femenina sería la mayor posibilidad de complicaciones quirúrgicas, ya que, en el momento actual la vía histeroscópica está abandonada (1).

En relación con la anticoncepción de urgencia, la efectividad de las píldoras disminuye, con un IMC >26 Kg/m² o un peso > 70 kg, siendo esta disminución mayor con la de levonorgestrel que con la de acetato de ulipristal (1,27, 28).

ANTICONCEPCIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

El objetivo de esta cirugía es la reducción de peso con el fin de disminuir la comorbilidad asociada a la obesidad. Esto se logra a través de técnicas restrictivas, malabsortivas o una combinación de ambas (Tabla 5).

La mayor parte de las cirugías bariátricas se realizan en mujeres en edad reproductiva. La pérdida de peso tras la cirugía disminuye la resistencia a la insulina, mejora la disfunción ovulatoria y por tanto mejora la fertilidad (29), pero se ha identificado un aumento potencial de riesgos maternos y perinatales debido a los efectos nutricionales y las complicaciones postoperatorias de la cirugía (30). Es por lo que se recomienda evitar el embarazo entre 12-16 meses tras la cirugía (31). Sin embargo, el 4% de las mujeres intenta embarazarse y el 42% de ellas tiene actividad sexual sin protección (32).

Por ello es fundamental realizar un adecuado consejo anticonceptivo previo a la cirugía y en este sentido hay estudios que analizan si entre los cirujanos bariátricos se lleva a cabo esta recomendación, concluyendo que en general si informan de la necesidad de retrasar el embarazo tras la cirugía, pero rara vez proporcionan indicaciones precisas de métodos o su seguimiento (33).

Tabla 5. TÉCNICAS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.

Técnica	Cirugía
Restrictivas (las más utilizadas en la actualidad)	Balón gástrico
	Manga gástrica ajustable
	Gastrectomía vertical
Malabsortivas	Derivación biliopancreática
	Bypass yeyunoileal
Mixtas	Bypass gástrico en Y de Roux
	Manga gástrica y bypass yeyunoileal

La evidencia anticonceptiva en mujeres tras cirugía bariátrica es limitada e inconsistente. Revisiones bibliográficas sobre esta cuestión indican que los métodos más utilizados tras la cirugía bariátrica son los métodos de barrera y el dispositivo intrauterino (DIU). Los anticonceptivos hormonales tienen muy poco uso en esta población.

El tipo de anticoncepción a recomendar dependerá de los factores de riesgo personales asociados, así como del procedimiento que se realice, pues algunas cirugías pueden provocar malabsorción de los anticonceptivos hormonales orales; no obstante, en quienes no se demuestre este efecto, no hay razón para restringir la prescripción de anticonceptivos orales (34). Debido a estas circunstancias, la anticoncepción de larga duración (LARC), como el implante y dispositivo intrauterino, representa una alternativa eficaz (35).

Respecto a los anticonceptivos hormonales, uno de los grandes mitos que existe a su alrededor es la posibilidad de ganancia ponderal en las usuarias, lo que afecta negativamente el cumplimiento del tratamiento.

Las mujeres jóvenes se encuentran preocupadas por su imagen corporal y la posible ganancia ponderal puede limitar el apego a los anticonceptivos orales combinados, señalándose en una encuesta británica, 73% de las mujeres de cualquier grupo de edad percibió que la ganancia ponderal es una desventaja de los anticonceptivos orales y de acuerdo con otra encuesta, más de 50% de las mujeres Estadounidenses señaló que los anticonceptivos orales provocan aumento de peso y 20% lo consideró razón suficiente para discontinuar su consumo (36). Los anticonceptivos orales combinados no han demostrado ser un factor predictivo de incremento ponderal, ni existen diferencias significativas en relación con el aumento de peso entre usuarias y no usuarias de anticonceptivos, así como tampoco se ha reportado una correlación con la ganancia y el tiempo de prescripción.

En relación con las mujeres intervenidas, son muy escasos los datos de farmacocinética y farmacodinamia y se debe tener en cuenta la malabsorción producida por la cirugía como un factor de riesgo de fallo anticonceptivo (37). Esta es la razón de que exista controversia sobre su uso, aunque que no se identifica una disminución sustancial en la efectividad con los anticonceptivos orales en los estudios disponibles (38).

No obstante, se contraindica el uso de anticonceptivos con estrógenos (Ethinilestradiol o Estradiol) en el postoperatorio de la cirugía bariátrica durante mínimo 6 semanas por el riesgo aditivo de tromboembolismo venoso con la cirugía.

Debido a la limitada información disponible, después de la cirugía bariátrica, los anticonceptivos hormonales orales, combinados o de gestágenos solos pueden ser empleados, teniendo en cuenta las restricciones relacionadas con los factores de riesgo asociados y el tipo de cirugía. Se debe tener en cuenta el hecho de un mayor riesgo vascular arterial y venoso en esta población.

Una alternativa es la anticoncepción con el implante subdérmico como solución en esta población ya que no se afecta la hemostasia ni existen problemas de malabsorción. Se demostró que seis meses después de la cirugía, los niveles circulantes de etonogestrel eran adecuados para un buen efecto anticonceptivo (39).

Además, el dispositivo intrauterino, de cobre o liberador de levonorgestrel es una alternativa eficaz para esta población, con independencia del tipo de cirugía realizada.

Si la concepción ya se ha completado y la paciente lo desea, se puede discutir un método de anticoncepción permanente (oclusión tubárica bilateral) en el momento de la cirugía bariátrica.

En la Tabla 6, se muestra los Criterios médicos de elegibilidad de los diferentes métodos anticonceptivos de la OMS en caso de cirugía bariátrica.

Tabla 6. CRITERIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDAD DE LA OMS SOBRE EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES CON CIRUGÍA BARIÁTRICA.

	AHC	Píldoras gestágenos solos	Injectable	Implante	Diu-LNG	Diu- Cu
Cirugía bariátrica malabsortiva	Oral: 3	3	1	1	1	1
	Parche: 1					
	Anillo: 1					
Cirugía bariátrica restrictiva	1	1	1	1	1	1

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad afectan a un número importante de mujeres en edad reproductiva que pueden precisar anticoncepción. Es preciso realizar un adecuado consejo anticonceptivo por las especiales características y riesgos asociados en esta población. Por otra parte, las mujeres con cirugía bariátrica deben evitar el embarazo tras la misma.

Hay que considerar que la obesidad y el uso de anticonceptivos que contienen estrógeno se asocian a un pequeño incremento de riesgo de TEV, que estos eventos son muy poco frecuentes en las mujeres en la época fértil y que el riesgo es muy inferior al que se produce durante el embarazo y el puerperio, lo que es importante a considerar si se trata de una gestación no deseada.

Las mujeres obesas pueden utilizar con seguridad la anticoncepción intrauterina, el implante y las píldoras de solo gestágeno.

Se recomienda no utilizar el injectable de gestágeno si existen otros factores de riesgo y, en nuestro entorno, parece razonable no recomendar los anticonceptivos hormonales combinados cuando el IMC es ≥ 35 .

La cirugía bariátrica es un método eficaz de pérdida de peso cuando han fracasado otras alternativas terapéuticas.

Puede suponer el retorno de la fertilidad en algunas pacientes sabiendo que en los dos primeros años tras la cirugía debe evitarse el embarazo por los peores resultados maternos y perinatales.

El consejo anticonceptivo en esta población resulta especialmente importante, habiéndose demostrado la eficacia y seguridad especialmente de los LARC.

Respecto a la anticoncepción hormonal, debe considerarse los problemas de malabsorción cuando se utiliza por vía oral y se han realizado técnicas quirúrgicas malabsortivas o mixtas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Overweight, Obesity & Contraception. 2019.
- 2.- Shaw K. A, Edelman A. B. Obesity and oral contraceptives: A clinician's Guide. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 27: 55–65.
- 3.- OMS: Organización Mundial de la Salud (Internet). Obesidad y sobrepeso; 03 de abril de 2020 (citado el 03/01/2021), aproximadamente cuatro pantallas. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- 4.- Bernal-Delgado E, García-Armesto S, Oliva J, Sánchez Martínez FI, Repullo JR, Peña- Longobardo LM, Ridao-López M, Hernández-Quevedo C. España: Informe del sistema sanitario. Sistemas sanitarios en transición, 2018;20(2):1–179.
- 5.- Van der Steeg J W, Steures P, Eijkemans M J C, Habbema J D F, Hompes P G A, Burggraaff J M et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Human Reproduction. 2008; (23): 324–328.
- 6.- Polotsky A J, Hailpern SM, Skurnick J H, Lo J C, Sternfeld B and Santor N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Fertility and Sterility Vol. 2010; 93 (6): :2004–11
- 7.- Provost M P, Acharya K S, Acharya Ch R, Yeh J S, Steward R G, Eaton J L et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. Fertility and Sterility. 2016;105(2).
- 8.- Souza Lima A, Rodarti Pitangui A C, de Alencar Gomes M R, Mola R, Cappato de Araújo R. Risky sexual behaviors and their association with overweight and obesity among adolescent students: a cross-sectional study. Einstein (São Paulo). 2019;17(3):1-7.
- 9.- Gordon L P , Diaz A, Soghomonian C, Nucci-Sack A T, Weiss J M, Strickler H D A et al. . Increased Body Mass Index Associated with Increased Risky Sexual Behaviors. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 February; 29(1): 42–47.
- 10.- Callegari LS, Nelson K M, Arterburn D E, Prager S W, et al. Factors associated with lack of effective contraception among obese women in the United States. Contraception 90 (2014) 265–271.
- 11.- Jatlaoui T C, Zapata L B, Curtis K M, Folger S G, Marchbanks P A, Mandel M G et al. Healthcare Provider Attitudes Regarding Contraception for Women with Obesity. Womens Health (Larchmt). 2017 August ; 26(8): 870–877.
- 12.- Catalano P M, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ 2017;360: j1.
- 13.- Mariona FG et al. Perspectives in obesity and pregnancy. Women's Health 2016;12(6) 523–532.
- 14.- Mission JF, Catov J, Deihl TE, Feghali M, Scifres C. Early Pregnancy Diabetes Screening and Diagnosis: Prevalence, Rates of Abnormal Test Results and Associated Factors. Obstet Gynecol.2017;130(5):1136-1142
- 15.- Riley L, Wertz M. Obesity in Pregnancy: Risks and Management. American Family Physician. 2018; 97 (9): 559-561.
- 16.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception and Weight Gain. 2019.
- 17.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Progestogen-only Injectable Contraception. December 2014 (Amended June 2020).
- 18.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Combined Hormonal Contraception. 2019.

- 19.- Ramanadhan S, William J, Edelman A. Pharmacokinetics of Hormonal Contraception in Individuals with Obesity: a Review. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2020; 9(2): 72–78.
- 20.- Dragomana M V, Simmons K B, Paulend M E, K M Curtis. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception* 95 (2017) 117–129.
- 21.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Progestogen-only Implants.
- 22.- De la Viuda E, Cancelo MJ, Pérez Campos E. et al. Grupo ACOTA (Anticoncepción COmo TrAtamiento). Usos terapéuticos de la anticoncepción hormonal: Revisión de sus condiciones de utilización. Madrid: YOU&US SA. 2017.p 65-74. <https://www.actasanitaria.com/uploads/s1/13/06/11/4/usos-terapeuticos-de-la-anticoncepcion-hormonal-revision-de-sus-condiciones-de-utilizacion.pdf>
- 23.- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Pag 5.
- 24.- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare UK. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2016. Pag 2.
- 25.- Cutis KM et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. . *MMWR Recomm Rep* 2016;65 (nº3). Pag 3.
- 26.- Conferencia de Consenso de la SEC 2011. Actualización en el manejo clínico de la anticoncepción hormonal, intrauterina y de urgencia. Editorial Entheos. Madrid 2012.
- 27.- Edelman A B , Cherala G, Blue S W, Erikson DW, Jensen J T. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*. 2016; 94(1): 52–57.
- 28.- Jatlaoui T C and and Curtis K M. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception*. 2016 December; 94(6): 605–611.
- 29.- Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg* 2006;16:1457–63
- 30.- Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286–96.
- 31.- Shawe I, Ceulemans D, Akhter Z, et al.: Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev* 2019; 20: 1507–22.
- 32.- Menke MN, et al. Contraception and Conception After Bariatric Surgery. *Obstet Gynecol* 2017;130(5):979-987.
- 33.- Riedinger CJ, Zite NB, Overby DW, Robinson EF, Moulder JK. Optimizing contraceptive access for women undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(12):2082-2087.
- 34.- Merki-Feld GS, et al. European society of contraception statement on contraception in obese women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20(1):19-28. <https://doi.org/10.3109/13625187.2014.960561>.
- 35.- Rosas Balan *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(Supl 1):S131-S139.
- 36.- Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1917-24.
- 37.- Schlatter J. Oral Contraceptives after Bariatric Surgery. *Obes Facts*. 2017;10(2):118-126.
- 38.- Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):86-94.
- 39.- Ciangura C, Corigliano N, Basdevant A, Mouly S, Decleves X, Touraine P, et al. Etonorgestrel concentrations in morbidly obese women following Roux-en-Y gastric bypass surgery: three case reports. *Contraception*. 2011;84(6):649-51.

CAPÍTULO 28

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Dr. Mauricio Fernández Romagnoli, Dra. Francisca Araya Donoso

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en población general en países desarrollados, tanto en hombres como mujeres, seguido en segundo lugar por la patología oncológica (1). En general cuando nos referimos a enfermedad cardiovascular (ECV), estamos englobando la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad aterosclerótica vascular periférica.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), principalmente consideran 2 grupos: los no modificables como el sexo, la edad y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (en la mujer previo a los 60 años), y los modificables como la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo y el sobrepeso/obesidad. Estos últimos estrechamente ligados a estilos de vida no saludables.

Además, hay otros factores de FRCV que podríamos llamar emergentes, que son el nivel socioeconómico, las enfermedades autoinmunes, los estados inflamatorios crónicos incluido es stress crónico, en mujeres la enfermedad hipertensiva asociada a embarazo y la diabetes gestacional.

La aparición de eventos asociados a FRCV, ocurre en general con 10 años de desfase en relación con la población masculina, siendo entonces desde la 5ta década de vida en adelante, la mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en población femenina.

La anticoncepción por definición es una estrategia enfocada en población en edad fértil que, en el caso de la mujer, se asocia frecuentemente a un riesgo cardiovascular (RCV) bajo. Sin embargo, esta población no está exenta de riesgos, siendo el RCV moderado o alto, en la población general en Chile entre los 25 y 44 años, de 36.9% (2).

El uso de hormonas en mujeres en período de climaterio y posterior a él, ha tenido una historia ciertamente interesante, con un camino recorrido junto a la medicina basada en la evidencia. Este nos ha dejado lecciones que han contribuido al entendimiento y conocimiento del efecto de los estrógenos sobre las distintas posibles condiciones de salud del endotelio. Hoy se reconoce la teoría de la temporalidad, que señala que, dependiendo del nivel de salud del endotelio vascular, es el efecto benéfico o deletéreo de los estrógenos exógenos tendrían sobre éste.

Durante la etapa fértil de la mujer, podía haber también un efecto dual de los estrógenos exógenos sobre el endotelio vascular, sin embargo, dado que el RCV en general es muy bajo, es que no se considera mayormente riesgoso el uso de anticoncepción hormonal en esta población respecto a ECV.

Es este capítulo evaluaremos el RCV asociado a la anticoncepción hormonal en mujeres en edad fértil sanas, con factores de riesgo cardiovascular y finalmente en mujeres en edad fértil que ya han presentado un evento cardiovascular.

SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Dentro la medicina actual y en términos de salud poblacional, los modelos predictivos o calculadoras de riesgo tienen un importante rol en cuanto a otorgar información al personal de salud para la toma de decisiones en el uso de distintas estrategias de prevención.

Las calculadoras de riesgo usadas principalmente en personas sin enfermedad cardiovascular estiman la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular a un número de años (frecuentemente a 10 años) y como se señaló anteriormente indican quienes se benefician de medidas preventivas (fármacos).

Estas calculadoras usan factores de riesgo para hacer estimaciones, los más usados son: edad, sexo, presión arterial, dislipidemias, diabetes, indicadores de inflamación y tabaquismo.

Algunos ejemplos son:

- Score Framingham y el ACC/AHA risk calculator 2013 (Estados Unidos)
- SCORE (Europeo)
- Calculadora de riesgo del MINSAL (Chile)
- Score Raynolds, específicamente diseñado para mujeres.

El uso de estas calculadoras de riesgo deja de lado un rango etario de población femenina en edad fértil, ya que la mayoría de ellas considera una edad mínima de 30 a 35 años. Sin embargo, son una herramienta útil en la toma de decisiones.

ANTICONCEPCIÓN Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La prevalencia de FRCV en la población femenina en edad fértil está en aumento. En Chile la Encuesta Nacional de Salud entre los años 2003 y 2017 refleja este fenómeno, con un incremento en obesidad, HTA y diabetes, entre otros.

Dada estas cifras, los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico pueden ser considerados ciertamente una de las epidemias del siglo XXI.

La adición de hormonas exógenas como método anticonceptivo se asocia a un aumento del riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial.

Las mujeres en edad fértil tienen generalmente muy bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que al asociar anticonceptivos hormonales este riesgo sigue siendo bajo, sin embargo, potencialmente podría llevar a mortalidad e invalidez.

Por esto los profesionales dedicados al tema deben estar entrenados para aconsejar a sus pacientes sobre el método anticonceptivo acorde a sus características y “comodidades”.

A continuación, trataremos en detalle el uso de anticoncepción hormonal y su interacción con los principales FRCV.

Hay múltiples tipos de métodos anticonceptivos, que incluyen píldoras anticonceptivas mixtas (o combinadas) con distintas formulaciones de estrógenos (con 30, 20 o 15 mcg de Etinilestradiol o Estradiol) complementadas con progestágenos de distintas generaciones, los métodos de larga duración con uso exclusivo de progestágenos y el dispositivo intrauterino “T de cobre”, entre otros.

Todos estos métodos han mostrado gran efectividad como anticonceptivos, con un perfil de seguridad distinto, que debe ser considerado al momento de indicar el fármaco según las características y antecedentes de la paciente.

En general, todas las modificaciones que generan los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) en el perfil de riesgo cardiovascular de una mujer en edad fértil son leves, lo que además se produce en un contexto de mujer basalmente de bajo riesgo.

Sin embargo, cuando esta mujer va sumando factores de riesgo cardiovascular el riesgo protrombótico va aumentando progresivamente, así como el cálculo de estimación de riesgo cardiovascular en las diferentes calculadoras de riesgo.

El agregarle un factor de riesgo extra, aunque sea mínimo, debe ser evitado. Por esto las recomendaciones de no uso de AHC están más fuertemente asociadas a pacientes con una sumatoria de FRCV que a un factor de riesgo por sí solo.

La evidencia en esta materia de prácticamente todos estos estudios a la fecha está calificada como baja, pobre o débil, con bajo número de pacientes, sesgos y mayoritariamente estudios observacionales que no permiten establecer causalidad.

1. Diabetes

La diabetes constituye un factor de riesgo cardiovascular que presenta peores resultados en el sexo femenino que en el masculino.

El riesgo de cardiopatía isquémica es 3.5 veces mayor en mujeres diabéticas que hombres diabéticos. A su vez la insuficiencia cardíaca también es más frecuente, con una mortalidad que llega a ser hasta 2 veces mayor a la de los hombres (3).

El embarazo en la mujer diabética con mal control de los niveles de HbA1c previo a embarazarse, se asocia a peor pronóstico tanto para la madre como para el feto. Por esto, evitar el embarazo no deseado, es una de las medidas fundamentales en el manejo de mujeres diabéticas en edad fértil.

En cuanto al método de elección, estudios con formulaciones iniciales sugerían mayores niveles de glicemia con uso de estrógenos.

Pero estudios observacionales no han mostrado que los AHC con formulaciones más modernas afecten el metabolismo de los carbohidratos de manera clínicamente relevante. Tampoco han demostrado presentar mayor riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis arterial, ya sean pacientes con diabetes tipo 1 ni 2 al comparar con mujeres diabéticas que no usen AHC (4).

Por lo tanto, las guías actuales de la asociación de diabetes americana recomiendan elegir el método anticonceptivo de la misma manera que se elegiría en una mujer no diabética (5).

Sin embargo, en mujeres con historia de diabetes por más de 20 años, otros factores de riesgo cardiovascular o con evidencia de daño microvascular, como retinopatía diabética, nefropatía

con proteinuria persistente y/o neuropatía, no se recomienda el uso de AHC y se les debe recomendar otros métodos, como los de larga duración con progestina sola o los métodos no hormonales (6).

Recomendación:

En mujeres diabéticas con más de 20 años o evidencia de daño microvascular se debe desaconsejar el uso de AHC, favoreciendo el uso de anticonceptivos de progestina sola de mayor duración (6).

2. Hipertensión arterial crónica

Los AHC de por sí se han asociado a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, que se ha reportado de hasta 8mmHg y 6mmHg respectivamente en estudios con formulaciones iniciales.

Esta alza es principalmente secundaria al uso de estrógenos y es dosis dependiente (7), por lo que el efecto hipertensivo no se ha reproducido en estudios con las formulaciones actuales en pacientes previamente sanas (8).

Por otro lado, múltiples estudios han mostrado una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensas usuarias de AHC versus las no usuarias (9). Sin embargo, este riesgo se mantiene bajo y, por lo tanto, mujeres hipertensas bien controladas menores de 35 años, sin comorbilidad, pueden ser candidatas a AHC por recomendación de expertos (7).

Se recomienda tomar la presión arterial en todos los controles de salud para indicar anticonceptivos.

Recomendación:

Pacientes con hipertensión mal controlada con PAS > o igual 160 mmHg y/o PAD > 100 mmHg o con enfermedad vascular ya demostrada no deben usar anticonceptivos orales combinados, favoreciendo el uso de anticonceptivos de progestina sola de mayor duración (10).

3. Dislipidemia

La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular clásico, siendo el comportamiento de la dislipidemia similar entre ambos sexos.

Sin embargo, la mujer tiene menor probabilidad de iniciar tratamiento farmacológico con estatinas y menor probabilidad de continuar con éste en caso de ser iniciado, lo que confiere un riesgo cardiovascular agregado en el sexo femenino (3).

Los anticonceptivos orales han sido conocidos por afectar el perfil lipídico de manera significativa. Los estrógenos tienen un perfil metabólico favorable aumentando el HDL-colesterol y los triglicéridos y disminuyendo el LDL-colesterol (11).

Este efecto se ha visto independiente de la dosis de estrógenos usados y es reversible al momento de la suspensión del AHC (7). Por otro lado, los progestágenos androgénicos tienen un perfil más aterogénico, con tendencia al alza del LDL-colesterol y disminución del HDL-colesterol.

Este efecto se ha visto atenuado con presentaciones más modernas de progestinas (Ej. Acetato de nomegestrol y Dienogest) (13), sin cambios relevantes en perfil lipídico en métodos hormonales con el uso único de progestina (11).

Un estudio con formulaciones actuales que evaluó modificaciones en el perfil lipídico en mujeres sanas demostró un alza significativa en niveles de colesterol total y de triglicéridos, sin cambios significativos en colesterol HDL ni LDL.

Todas las variaciones se mantuvieron dentro de rangos normales (8).

No se ha encontrado una relación causal entre estas modificaciones leves en el perfil metabólico y el riesgo cardiovascular, por lo tanto, mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo pueden usar AHC.

Control a los 3 meses de inicio, uso de estatinas y cambio a métodos anticonceptivos no hormonales son opciones para considerar en mujeres de alto riesgo con trastornos de los lípidos más severos (7, 8).

Recomendación:

Mujeres con dislipidemia conocida sin otros factores de riesgo cardiovascular, generalmente pueden usar AHC combinados.

Considerar terapia hipolipemiente (7).

4. Tabaquismo

El tabaquismo es un problema de salud pública relevante en la población femenina en Chile. Encuestas recientes muestran tasas de tabaquismo en mujeres adolescentes de 16% y en población femenina general del 29% (14, 2). La combinación de consumo de tabaco y anticonceptivos combinados, en general evidencia que a menor dosis de etinilestradiol el RCV es menor.

Sin embargo, estudios como el de Lidegaard et al (9) muestran que el uso de anticonceptivos combinados asociados al consumo de tabaco presenta un riesgo relativo de accidente cerebrovascular e infarto al miocardio de 1.57 (IC del 95%, 1.31 a 1.87) y 3.62 (IC del 95%, 2.69 a 4,87), respectivamente.

Las recomendaciones en relación con el tema se basan finalmente en recomendación de expertos, tomando en cuenta que, al aumentar la edad de las usuarias de AHC, aumenta el RCV y la asociación con tabaquismo hace que el riesgo se constituya como relevante.

Recomendación:

No se recomienda el uso de AHC combinados en mujeres fumadoras sobre la edad de 35 años (6).

5. Antecedentes de enfermedad cardiovascular

Pacientes con antecedente de cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular deben evitar los métodos anticonceptivos que aumentan su riesgo de trombosis arterial.

Escasos estudios han sido publicados sobre uso de AHC en mujeres con ECV establecida.

El registro DANISH siguió 1.626.158 mujeres entre 15 y 49 años por 15 años, mostrando que el uso de estrógenos como método anticonceptivo se asoció a un aumento en el riesgo relativo de accidente cerebrovascular (ACV) e infarto agudo al miocardio (IAM) de 0.9 a 1.7 con etinilestradiol de 20 mcg y de 1.3 a 2.3 en dosis de 30 a 40 mcg.

Este riesgo aumentaba progresivamente con la edad, aumentando 20 veces en el caso de ACV y 100 veces en el caso de IAM, al comparar el grupo de 15-19 años vs 45-49 años (9).

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión fueron los con mayor riesgo relativo de presentar un infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular (9).

Por otro lado, ninguno de los productos con uso único de progestágenos se asoció a un aumento de riesgo.

Resultados similares se describen en una revisión/metaanálisis de la Cochrane publicada años después (15).

A pesar de que el riesgo en población general sigue siendo bajo y que por lo tanto este aumento de riesgo no es relevante en una mujer sana, las mujeres con antecedentes representan un grupo “especial” de alto riesgo, con escasos estudios realizados específicamente en esta población.

Recomendación:

los anticonceptivos con uso de estrógenos deben evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa.

Los métodos con progestinas como única hormona, deben ser el método anticonceptivo de preferencia en estas pacientes.

Por mejor efectividad como anticonceptivo, se deben preferir los métodos de larga duración por sobre la minipildora (16).

Finalmente, si los esfuerzos para lograr obtener AHC combinados con estradiol y progestágenos antiandrogénicos, representan un verdadero aporte en cuanto a un teórico y potencial menor riesgo cardiovascular respecto a fórmulas iniciales, estos deben ser avalados por estudios clínicos de calidad a largo plazo.

RECOMENDACIONES DE USO DE ANTICONCEPTIVO SEGÚN PATOLOGÍAS DE BASE. ADAPTACIÓN DE RECOMENDACIONES BASADAS EN RECOMENDACIONES WHO-MEC(10)

Patología/MAC	AHCo	AHCv	AHCi	DMPA	LARC hormonal	PSP	DIU T-Cu
DM no complicada	2	2	2	2	2	2	1
DM > 20 años de evolución y/o con DOB*	¾	¾	¾	3	2	2	1
HTA bien controlada	3	3	3	2	1	1	1
HTA PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mmHg	3	3	3	2	1	1	1
HTA PAS ≥ 160 y/o PAD ≥ a 100 mm Hg, enfermedad vascular	4	4	4	3	2	2	1
Tabaquismo < 35 años	2	2	2	1	1	1	1
≥ a 35 años < 15 cig/día	3	3	2	1	1	1	1
≥ a 35 años ≥ 15 cig/día	4	4	3	1	1	1	1
Dislipidemia sin otros FR conocidos	2	2	2	2	2	2	1
>1 Factor de riesgo cardiovascular**	¾	¾	¾	3	2	2	1
Antecedente enfermedad cardiovascular (ACV, IAM, Enf Vasc Periférica)	4	4	4	3	2	2	1

MAC: método anticonceptivo; AHC anticonceptivo hormonal combinado “o” oral, “v” vaginal, “i” inyectable; DMPA medroxiprogesterona de depósito; LARC: métodos reversibles de larga duración; PSP píldora solo progestina; DIU T Cu: dispositivo intrauterino con cobre
 DOB - daño órgano blanco: retinopatía diabética, nefropatía diabética y/o neuropatía
 HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus
 ** Mayor edad Tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Anuario de estadísticas vitales 2018. Instituto Nacional de Estadística, Chile
https://www.inec.cl/docs/default-source/nacimientos-matrimonios-y-defunciones/publicaciones-y-anuarios/anuarios-de-estad%C3%ADsticas-vitales/anuario-de-estad%C3%ADsticas-vitales-2018.pdf?sfvrsn=10e4ed27_5
- 2.- Encuesta Nacional de Salud (2016-2017) Ministerio de Salud (MINSAL) Gobierno de Chile.
- 3.- Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 75 (20): 2602-2618.
- 4.- O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, Schwarz EB. Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(2):233-238.
- 5.- Serfati D. Update on the contraceptive contraindications. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019; 48(5):297-307.
- 6.- Allen RH, Kaunitz A, Bartz D. Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. ACOG PRACTICE BULLETIN. Obstet Gynecol 2019;133(2): e128-e150.

- 7.- Feinberg T, Rougerie M, Dahan YS, Dahan MS. A review of the use of hormonal contraception in women with cardiovascular disease complications and risk factors. a systematic review. *Minerva Ginecologica* 2020; 72(2):90-5.
- 8.- Cassiana RG, Colombo F, Nisenbaum MG, Moraes TL, Giribela AH, Baracat EC, Melo NR. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(11):912-5.
- 9.- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257– 2266.
- 10.- Medical eligibility criteria for contraceptive use. A WHO family planning cornerstone. World Health Organization. Fifth edition, 2015.
- 11.- Berenson AB, Rahman M, Wilkinson G. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol* 2009; 114(4):786.
- 12.- Ulla MA, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala M, Rautiainen H, Werner Sommer WF, Et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011 Dec; 16(6): 444–457.
- 13.- Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Bauer HH, von Hayn C, Moore C, et al. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception* 2002; 65(3):223-9.
- 14.- Encuesta mundial del tabaquismo en jóvenes (EMTJ) 2016.
- 15.- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No: CD011054.
- 16.- Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2013. 36: 358-363.

CAPÍTULO 29

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON PATOLOGÍA AUTOINMUNE

Dra. Margot Acuña San Martín

La patología autoinmune es más prevalente en mujeres que en hombres, a razón de 2:1, y más prevalente en mujeres en edad fértil. Se han descrito más de 81 enfermedades autoinmunes en los últimos años, con una prevalencia de 6.4% en mujeres (1). Las más frecuentes son lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad tiroidea autoinmune (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y enfermedades autoinmunes de la piel.

Las patologías autoinmunes generalmente responden al estímulo de los esteroides sexuales, y su curso puede ser modificado por los métodos anticonceptivos hormonales en sus distintas presentaciones y también por el embarazo.

Por otro lado, los anticonceptivos hormonales poseen efectos sobre el sistema inmunológico y se ha analizado la asociación entre uso de anticonceptivos hormonales y mayor riesgo de desarrollo de algunas patologías autoinmunes, como lupus eritematosos sistémico y enfermedad de Crohn (2).

Las usuarias con patología autoinmune requieren un control ginecológico regular, consejería en salud sexual y reproductiva, programación de los embarazos y un control estricto durante la gestación, ya que presentan mayor riesgo de complicaciones obstétricas, tales como aborto, preeclampsia, parto prematuro, muerte materna y fetal. La elección del método anticonceptivo en estas usuarias debe valorar los riesgos y beneficios, considerando métodos hormonales y no hormonales, el mecanismo de acción, la duración del efecto anticonceptivo y la reversibilidad del método.

Con respecto a la epidemiología del uso de los Métodos de Planificación Familiar comparado con mujeres sanas, las usuarias con patología autoinmune registran menor uso de métodos anticonceptivos. Los métodos más utilizados son los métodos de barrera por sí solos (53%) y los métodos no hormonales (3).

El método más apropiado para este grupo de usuarias es el dispositivo intrauterino, usado solo por un 13% (4). Más alarmante aún es el hecho que las usuarias con patología autoinmune en tratamiento con fármacos teratogénicos raramente reciben consejo sobre anticoncepción (3).

EFFECTOS DE LAS HORMONAS (ESTRÓGENOS / PROGESTÁGENOS) SOBRE EL CURSO DE LA PATOLOGÍA AUTOINMUNE

Los anticonceptivos hormonales son capaces de modular el sistema inmunológico y pueden influir en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, así como también desencadenar exacerbaciones y complicaciones como tromboembolismo o injuria renal sobre patología autoinmune establecida. Los esteroides sexuales están implicados en el desarrollo y modulación del sistema inmunológico. Existen receptores de esteroides sexuales en todos los sistemas y en casi todas las células del organismo, incluyendo células de la inmunidad innata

y adaptativa (2). Además, los anticonceptivos hormonales inhiben las gonadotropinas hipofisarias, las cuales además poseen efectos inmunomoduladores adicionales (2).

Los estrógenos han sido asociados a un aumento de la proliferación celular y la secreción de anticuerpos, mientras que las progestinas tienen efectos inmunomoduladores, especialmente sobre la actividad de células T. Estas mejoran la actividad Th2 y T reguladora y disminuyen la actividad Th1 y Th17, lo que puede explicar la remisión de autoinmunidad de tipo Th1 observada en algunas patologías. (10).

PATOLOGÍAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS MÁS FRECUENTES

1. Lupus eritematoso sistémico

Desde la década de 1980 se comenzó a estudiar el impacto de los anticonceptivos hormonales sobre el curso del lupus eritematoso sistémico. Desde las primeras investigaciones se sugirió que el uso de anticonceptivos orales combinados puede exacerbar la enfermedad hasta en un 44% de las usuarias y además se describió mayor progresión de la nefropatía lúpica a nivel histológico (5, 6). Estudios multicéntricos posteriores demostraron que no existía diferencia estadísticamente significativa respecto a exacerbaciones entre las usuarias de anticoncepción hormonal y los grupos control (7, 8).

En caso de lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípidos presentes, los anticonceptivos hormonales con estrógenos están absolutamente contraindicados (categoría 4), mientras que los anticonceptivos de progestinas solas podrían administrarse bajo vigilancia médica estrecha solamente cuando no haya otra alternativa (categoría 3).

El DIU tipo T de cobre puede utilizarse en las usuarias con anticuerpos antifosfolípidos positivos (categoría 1), pero en presencia de trombocitopenia severa se considera categoría 3 y categoría 2 para su continuidad (9). En caso de trombocitopenia severa el DIU de cobre puede estar contraindicado ya que aumenta el sangrado menstrual, y en caso de sangrado menstrual excesivo se recomienda el DIU de levonorgestrel (10).

2. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por trombosis venosa o arterial y/o complicaciones del embarazo, junto con títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas IgG/IgM y anti-B2-GPI). En población general, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia a complicaciones tromboembólicas, con una incidencia de hasta 30%.

Se han reportado casos de trombosis venosa profunda en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, por lo que su uso está contraindicado. En caso de requerir anticoncepción hormonal, se recomienda el uso de anticonceptivos de progestinas solas, sin embargo, el método anticonceptivo ideal para las usuarias portadoras de síndrome antifosfolípidos es el dispositivo intrauterino tipo T de cobre y/o los métodos de barrera (10).

3. Artritis reumatoide

En 1978 The Lancet publicó una investigación que concluyó que dosis altas de anticonceptivos orales combinados reducían la incidencia de artritis reumatoide (11), lo cual fue confirmado a inicios de la década siguiente. Además, se observó una relación inversa entre uso de anticonceptivos orales combinados y riesgo de artritis reumatoide, asociado a dosis mayores de estrógenos (usadas en décadas pasadas). Por otro lado, estudios posteriores mostraron aumento del riesgo de artritis reumatoide en usuarias de

anticonceptivos orales combinados que tenían anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) (12). Los distintos metaanálisis han mostrado resultados heterogéneos, siendo los más antiguos favorables al efecto positivo de los anticonceptivos orales combinados sobre el riesgo de artritis reumatoide, y los más recientes no han mostrado importancia estadística. Por lo tanto, aún la evidencia es controversial y la decisión sobre el uso de estrógenos debe ser tomada caso a caso.

4. Patologías autoinmunes órgano específico

4.1. Patología tiroidea autoinmune

Las usuarias de anticonceptivos considerados más trombogénicos como desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona, tenían niveles más altos de globulina fijadora de tiroxina (TBG) que las usuarias de anticonceptivos menos trombogénicos como levonorgestrel. Los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) no estaban modificados por los niveles de hormona tiroidea libre, concluyéndose que los anticonceptivos modernos no influyen en la función ni el tamaño de la tiroides en mujeres sanas (13).

Las primeras investigaciones mostraron que tanto el embarazo como el uso de anticonceptivos hormonales orales condujo a una inmunosupresión mediada por células, con una remisión temporal de la enfermedad y una reducción de los títulos de anticuerpos anti-tiroideos (10). En 2003, se demostró que el uso de estrógenos estaba asociado con menor tasa de hipertiroidismo [RR 0,169; (IC del 95%) 0,06-0,52] y, además, el uso de estrógenos fue correlacionado negativamente con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

Respecto a hipotiroidismo, no hay evidencia de ningún efecto significativo de los anticonceptivos orales combinados en el desarrollo de la patología en el futuro (10).

4.2. Esclerosis múltiple

Los primeros estudios sobre el efecto de los anticonceptivos orales combinados arrojaron resultados contradictorios sobre el efecto de estos en la esclerosis múltiple. En 2016 se describió un riesgo ligeramente mayor de esclerosis múltiple entre las usuarias de anticoncepción hormonal, el cual varió con el tipo de progestina usada, con un OR de 1,75 para el levonorgestrel (IC del 95%: 1,29-2,37; $p < 0,001$) y de 1,57 [IC del 95%: 1,16-2,12; $p = 0,003$] para enantato de noretisterona. Cuando contenía progestinas de cuarta generación, no se encontró aumento del riesgo (14).

Respecto al método de elección, se concluye que la mayoría de los anticonceptivos parecen ser seguros para las mujeres con esclerosis múltiple, exceptuando pacientes que se encuentren largos periodos inmovilizadas, por el riesgo de tromboembolismo (10, 15).

4.3. Enfermedades inflamatorias intestinales

Múltiples estudios han mostrado una posible relación entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal (10).

Respecto a colitis ulcerosa, hasta 2017 se publicaron 14 estudios primarios que evaluaron el efecto de los anticonceptivos orales combinados en el desarrollo de colitis ulcerosa. Un estudio inicial (18), evaluó los efectos de los anticonceptivos orales combinados en pacientes con colitis ulcerosa frente a controles, encontrándose que el uso dentro de los

6 meses antes de la aparición de la enfermedad aumentó el riesgo de colitis ulcerosa y el riesgo fue mayor en usuarias de altas dosis de estrógenos. Posteriormente, un estudio multicéntrico informó que usuarias de anticonceptivos orales combinados tenían un riesgo 3,11 veces mayor de contraer colitis ulcerosa que las no usuarias (19).

Respecto al riesgo de brotes de enfermedad inflamatoria intestinal, una revisión sistemática examinó la seguridad y eficacia del uso de anticonceptivos en mujeres con EII que usan anticonceptivos hormonales combinados y no encontró un mayor riesgo de recaída (20).

En cuanto a la absorción de las píldoras anticonceptivas, no se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas en pacientes con colitis ulcerosa respecto a los controles. Los datos sugieren que, entre las mujeres con resecciones de íleo limitadas, la absorción de las píldoras no es diferente. Es posible que, en caso de enfermedad extensa del intestino delgado o resección, exista malabsorción, sin embargo, los datos aún son limitados (21).

4.4. Enfermedades autoinmunes de la piel

Se ha descrito sensibilización a hormonas endógenas o exógenas. Esta se reportó por primera vez en 1921 como urticaria cíclica asociada a la menstruación. Los síntomas aparecen de 3 a 10 días antes de la menstruación, coincidiendo con la fase lútea del ciclo menstrual, y remiten al terminar la menstruación (22).

Se ha reportado manifestaciones cutáneas con enantato de noretisterona, acetato de medroxiprogesterona, norgestrel, acetato de medroxiprogesterona de depósito, etonogestrel (anillo vaginal 120 mg diarios) y progesterona en gel intravaginal.

La hipersensibilidad a la progesterona resulta paradójica, ya que se sabe la progesterona y las progestinas sintéticas suprimen el sistema inmunológico (10, 23). También se ha descrito la sensibilización a estrógenos endógenos, con manifestaciones cutáneas cíclicas previo a la menstruación. En ambos casos están contraindicados los anticonceptivos hormonales con progestinas o estrógenos, recomendándose el DIU o un método de barrera (10).

ELEGIBILIDAD DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO

Existen varias directrices para elegir el mejor método anticonceptivo en mujeres con condiciones de salud específicas.

El objetivo es proporcionar información sobre si el anticonceptivo administrado no tiene ningún efecto, empeora la condición médica o induce riesgos adicionales para la salud, así como también evalúan si la patología o su tratamiento disminuyen la efectividad del método.

Los "Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos" de la OMS de 2015 (9), proporcionan limitadas recomendaciones respecto a patología autoinmune, mencionándolas en "enfermedades reumáticas" y especificando solo lupus eritematoso sistémico.

También se han redactado recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC) y de la Facultad de Salud Sexual y Reproductiva del Reino Unido (UKMEC) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), las Normas Nacionales sobre regulación de la fertilidad del MINSAL en Chile no hacen referencia a las enfermedades autoinmunes.

1. Anticonceptivos orales combinados

La composición de los anticonceptivos orales combinados se ha modificado de manera cuantitativa y cualitativa desde sus inicios hasta la actualidad, lo cual se condice con que los resultados de las investigaciones han sido contradictorios en distintos puntos de la historia. Por un lado, existe evidencia sustancial que vincula el uso de anticonceptivos orales combinados con mayor incidencia de algunas de las patologías autoinmunes más frecuentes como lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias intestinales.

Además, se han asociado a una disminución en la incidencia de tiroiditis autoinmune. Lo que está claro es que si existen anticuerpos antifosfolípidos positivos están absolutamente contraindicados por el alto riesgo de trombosis.

2. Progestinas solas

Los anticonceptivos de progestina sola tienen múltiples vías de administración. Cabe mencionar que el acetato de medroxiprogesterona de depósito tiene una afinidad más alta por el receptor de glucocorticoides y una potencia de glucocorticoides mucho mayor que la noretisterona o la progesterona y que se ha asociado a riesgo de osteoporosis a largo plazo.

Desde los primeros trabajos no se observaron consecuencias negativas del uso de progestinas solas en mujeres con lupus eritematoso sistémico (10).

Aún no se han realizado ensayos controlados de los efectos de las progestinas solas en pacientes con artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

Por otro lado, se han descrito asociadas a su uso dermatitis, eccema, prurito, urticaria y acné, además de artropatías (2). y una posible asociación entre el uso de progestinas solas y el desarrollo de liquen escleroso vulvar (24).

3. Dispositivos intrauterinos

Presentan probablemente la mejor opción para usuarias con patología autoinmune, ya sea DIU T de cobre o DIU de levonorgestrel. El DIU T de cobre no posee efecto hormonal, y la progestina del DIU de levonorgestrel actúa principalmente a nivel local (7).

Respecto al uso de DIU de levonorgestrel en usuarias con patología autoinmune, se ha reportado Síndrome de Evans, que corresponde a anemia hemolítica y trombocitopenia o neutropenia y se asocia frecuentemente a otras patologías autoinmunes, inmunodeficiencias o linfoma no Hodgkin, sin embargo, se asoció al marco de polietileno del DIU (25).

También se ha reportado hipersensibilidad a progestágeno que se manifiesta dentro de las 24 horas siguientes a la inserción del DIU de levonorgestrel (10).

En usuarias en tratamiento inmunosupresor, se han reportado casos de falla del DIU tipo T de cobre, atribuido a que los agentes inmunosupresores alteran la respuesta generada por el DIU, reduciendo su eficacia.

Una de las complicaciones más temidas de los DIU tipo T de cobre son las complicaciones infecciosas, sin embargo, estas se presentarían principalmente en mujeres inmunodeprimidas (10).

Tabla 1. RESUMEN DE LA EVIDENCIA: MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Método Anticonceptivo	Ventajas	Desventajas
Combinado (E+P)	Recomendado	Contraindicados pacientes con aPL + u otros factores de riesgo trombóticos
Vía oral	No aumenta riesgo exacerbación LES estable	
Transdérmico		No estudiado en LES
Anillo vaginal		No estudiado en LES
Sólo Progestina	Recomendado	
Vía oral	No aumenta riesgo trombosis en LES con aPL + Puede disminuir flujo sanguíneo en pacientes anticoaguladas	
Medroxiprogesterona Acetato	Puede disminuir flujo sanguíneo en pacientes anticoaguladas	Puede reducir la DMO
LARC	Muy Recomendado	
DIU LNG	Puede disminuir flujo sanguíneo en pacientes anticoaguladas. No aumenta riesgo trombosis en LES con aPL +.	
DIU de Cobre	No aumenta riesgo trombosis en LES con aPL +.	Puede aumentar flujo sanguíneo en pacientes anticoaguladas
Método de Barrera Condón Masculino	Protección contra ITS	Poco recomendado por menor efectividad

LES: Lupus Eritematoso Sistémico; aPL+: Anticuerpos Antifosfolípidos positivo; DMO: Densidad Mineral ósea; ITS: Infecciones Transmisión sexual

CONCLUSIONES

La anticoncepción adecuada y el asesoramiento previo a la concepción son fundamentales para las mujeres en edad reproductiva con enfermedades autoinmunes sistémicas, ya que el diagnóstico clínico, los medicamentos reumatológicos y la actividad de la enfermedad pueden afectar la seguridad o eficacia de ciertos anticonceptivos, así como el riesgo de resultados adversos del embarazo.

Los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC), incluidos los DIU (levonorgestrel y cobre) y el implante de etonogestrel, son muy eficaces y se recomiendan para estas pacientes.

Los anticonceptivos de estrógeno y progestina se pueden usar en la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes, pero no deben usarse en aquellos con LES activo o aquellos

con mayor riesgo de trombosis, como aquellos con aPL positivo, antecedentes de trombosis, síndrome nefrótico o vasculitis activa.

Los métodos con progestina sola son buenas alternativas para las pacientes que no pueden tomar estrógenos y pueden disminuir la pérdida de sangre menstrual en pacientes con anticoagulación, pero no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de Medroxiprogesterona acetato.

No olvidar que los métodos de barrera (preservativo) siempre deben acompañar a los anteriores, no siendo recomendados como único método dado su baja eficacia.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de la evidencia de los Métodos Anticonceptivos de acuerdo con la revisión realizada y las enfermedades Autoinmunes

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hayter S, Cook M. Update assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 754-65.
- 2.- Williams W. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q*. 2017 Aug;84(3):275-295.
- 3.- Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011; 63: 358-65
- 4.- Bastos M, Socorro J, Sampaio F, Braga J, Monteiro R, Mittermayer S. Low prevalence of contraceptive use among Brazilian women of reproductive age with systemic lupus erythematosus. *J Obstet Gynaecol* 2018.Epub ahead of print Mar 19:1-4.
- 5.- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttann F, Tron F, Pertuiset N, et al. Effet de la contraception hormonale sur la néphropathie associée au lupus [Effect of hormonal contraception on the course of lupus nephropathy]. *Nouv Presse Med* 1982;18(11):3765e8.
- 6.- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttann F, Tron F, Lesavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618e23.
- 7.- Sanchez-Guerrero J, Uribe A, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc A, et al. A Trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539e49.
- 8.- Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hahn B, Sammaritano L, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550e8.
- 9.- World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use: a family-planning cornerstone. Fifth ed. Geneva: WHO; 2015.
- 10.- Benagiano G, Benagiano M, Bianchi P, Milco M, Brosens I. Contraception in autoimmune diseases, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; 2019.
- 11.- Wingrave S, Kay C. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *Lancet* 1978;1:569-71.
- 12.- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R133.
- 13.- Raps M, Curvers J, Helmerhorst F, Ballieux B, Rosing J, Thomassen S, et al. Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thromb Res* 2014;133:640e4.

- 14.- Hellwig K, Chen L, Stanczyk F, Langer-Gould A. Oral contraceptives and multiple sclerosis/clinically isolated syndrome susceptibility. *PLoS One* 2016;11:e0149094
- 15.- Houtchens M, Zapata L, Curtis K, Whiteman M. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler* 2017;23:757-64.
- 16.- Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:1596e600.
- 17.- Khalili H, Higuchi L, Ananthakrishnan A, Richter J, Feskanich D, Fuchs C, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1153e9.
- 18.- Boyko E, Theis M, Vaughan T, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140:268e78.
- 19.- Parrello T, Pavia M, Angelillo I, Monteleone G, Riegler G, Papi G, et al. Appendectomy is an independent protective factor for ulcerative colitis: results of a multicentre case control study. The Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:208e11.
- 20.- Zapata L, Paulen M, Cansino C. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Contraception*. 2010;82:72-85.
- 21.- Limdi J, Farraye J, Cannon R, Woodhams E, Farraye F. Contraception, Venous Thromboembolism, and Inflammatory Bowel Disease: What Clinicians (and Patients) Should Know. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Sep 18;25(10):1603-1612.
- 22.- Nguyen T, Razzaque Ahmed A, Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights, *Autoimmun Rev*; 2015.
- 23.- Itsekson A, Seidman D, Zolti M, Alesker M, Howard J, Carp H. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management. *Fertil Steril* 2011;95:2571-3.
- 24.- Higgins C, Cruickshank M. A population-based case-control. study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:271-5.
- 25.- Khawandanah M, Weiss S, Cherry M, Maymani H, Selby G, Aster R, et al. Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia attributed to an intrauterine contraceptive device. *Transfusion* 2015;55:657-60.

CAPÍTULO 30

ANTICONCEPCION EN MUJERES CON TRASTORNOS DE ALIMENTACIÓN

Dra. Pamela B. Oyarzún Gomberoff

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un grupo de desordenes del campo de la salud mental que se presenta con una alta prevalencia, alcanzando hasta un 3,5-7,8% (1), cada uno con sus propios criterios diagnósticos. La anorexia nerviosa AN, probablemente el más alarmante de los TCA, suele debutar y ser más frecuente en la población adolescente con una prevalencia de 0,2-4%. Debido a lo anterior el capítulo pondrá énfasis fundamentalmente en esta población. La AN se caracteriza por restricción alimentaria e intenso temor a aumentar de peso, asociado a baja excesiva del peso, lo que determina una alteración metabólica y endocrina que afecta a múltiples sistemas del organismo (2). Es más frecuente en mujeres y tiene un curso de enfermedad crónica con reagudizaciones.

La consulta ginecológica en una paciente TCA puede ser motivada en forma explícita por necesidad de prevenir embarazo o por otra causa, frecuentemente derivada de una alteración de los ciclos menstruales. Las mujeres con TCA muestran tener más embarazos no planificados, hecho que probablemente responde a una menor percepción de riesgo. Se sienten más seguras por su amenorrea, presentan más conductas impulsivas, e incluso, en algunos casos, sienten la necesidad de probar fertilidad (3).

Es importante tener presente que en el caso de tratarse de una adolescente que cursa con un TCA, ella mantiene las características y vulnerabilidad propia de esta etapa del desarrollo. En esta población, aun cuando el motivo de consulta sea un trastorno menstrual, se debe respetar el mismo protocolo recomendado para la consulta ginecológica de toda adolescente, considerando espacio privado y confidencial, explorando riesgo de embarazo y deseo o necesidad de anticoncepción. No hay que olvidar que estas pacientes, más frágiles, son las que no consultan por temor a la falta de confidencialidad (4,5).

REPERCUSIONES REPRODUCTIVAS DE LOS TCA

Desde el punto de vista reproductivo, la AN se manifiesta con alteración en los pulsos de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRh) a nivel hipotalámico, condición que desencadena un hipogonadismo hipogonadotrófico, y que se expresa con irregularidades menstruales principalmente amenorrea (6,7). Este desorden fue considerado uno de los criterios diagnósticos de la AN hasta las modificaciones que se realizaron en el DSM4 el año 2013 (8,9). Las anomalías del ciclo menstrual, particularmente la oligomenorrea y amenorrea, también están presentes en un porcentaje importante de pacientes que cursan con otros TCA (10,11).

El hipogonadismo hipogonadotrófico conduce a anovulación, como consecuencia se produce un estado de hipoestrogenismo que se traduce en amenorrea. La irregularidad menstrual puede ser fluctuante, entendiendo que el curso de los TCA es el de una patología crónica,

compleja, que presenta periodos de recuperación parcial o total, con consiguiente retorno temporal o definitivo a ciclos ovulatorios. Entre un 10% y- 30% de las pacientes puede continuar en amenorrea a pesar de recuperar peso, probablemente por estrés, ejercicio excesivo o persistencia de algún trastorno alimentario (10).

La repercusión más estudiada del hipoestrogenismo en estas pacientes es el deterioro de la masa ósea. En las adolescentes con AN, además de la pérdida de masa ósea, se produce un déficit en la ganancia de tejido óseo característica de esta etapa del desarrollo (12). A la larga, esta población presenta menor densidad mineral ósea (DMO), con alteración de la estructura de éste, resultando en huesos más débiles, con mayor incidencia de fracturas durante el curso de la enfermedad y a futuro (2,13). Sin embargo, es importante tener presente que el hipoestrogenismo es sólo uno de los factores que afectan el metabolismo óseo, la etiología de la osteopenia en los TCA es multifactorial, entre los cuales destacan, además del hipogonadismo, la baja ingesta calórica y malnutrición con descenso de IGF1, baja del tejido adiposo con disminución de la leptina y aumento del péptido YY (PYY), alteración de la función tiroidea y el hipercortisolismo (14,15,16).

La deficiencia de estrógenos también interfiere con algunos aspectos del campo de la salud mental y se describe mayor ansiedad, alteración del ánimo y de la percepción de la imagen corporal, deterioro del rendimiento cognitivo e incluso disfunción sexual.

Hay evidencia que muestra que el suplemento con estrógenos podría mejorar el desempeño psicológico (17,18) y la salud ósea (19,20). Se han obtenido mejores resultados con la administración de estrógenos en dosis fisiológica y por vía transdérmica.

En relación a la sexualidad, el grupo de adolescentes con TCA presenta más conductas de riesgo: se ha reportado inicio mas precoz de la actividad sexual, menor uso de condón, mayores tasas de discontinuidad de anticonceptivos (21), y tasas mas altas de embarazos no planificados y abortos inducidos (3,22).

La fertilidad, el embarazo y los resultados reproductivos también de ven afectados. Si bien las tasas de embarazo en esta población son bastante similares a la población general, hay aparentemente menor paridad y mas abortos, situación que difiere según el tipo de TCA (23). El curso de la gestación en pacientes con TCA detenta mayor riesgo de hiperémesis gravídica, bajo peso, deterioro de la masa ósea, junto con aumento de las recaídas y de la depresión postparto (24). Se recomienda consejería pre concepcional e indicación de anticoncepción eficaz (25).

MASA ÓSEA Y ANTICONCEPCIÓN

Como se mencionó anteriormente, si bien la alteración del metabolismo óseo en las pacientes con TCA es multifactorial, el hipoestrogenismo contribuye induciendo mayor pérdida de hueso en general y menor ganancia de masa ósea en la población adolescente. Una de las aprehensiones al indicar un método anticonceptivo en pacientes con TCA es su potencial efecto sobre el hueso, inquietud que frecuentemente está presente en el momento de la elección. Sin embargo, esta incertidumbre no debiera ser el elemento que incline la balanza hacia un método u otro, el método debe ser el más eficaz. La consecuencia de un embarazo no deseado, sin duda, reviste mayor gravedad.

Existe controversia respecto del efecto de los anticonceptivos hormonales combinados sobre el hueso. Aparentemente en el periodo adulto no tendrían mayor impacto, sin embargo,

durante la adolescencia pareciera ser que pueden interferir con el proceso de ganancia de masa ósea fisiológica.

Esta consecuencia negativa es mayor con anticonceptivos que contienen dosis de Etinilestradiol (EE) inferiores a 30 mcg, motivo por el cual, si se opta por píldoras anticonceptivas en adolescentes, se recomienda uso de anticonceptivos hormonales combinados con dosis mayores o iguales a 30 mcg de EE (26,27). Las píldoras anticonceptivas no solo suprimen la producción endógena de estradiol, sino que además, en su primer paso hepático inhiben la síntesis de IGF1, el que es considerado un potente anabólico (1,28).

1. El uso de ACO, como suplemento ante la hipoestrogenemia y con el objetivo de la prevenir pérdida de masa ósea en pacientes con AN, es un tema estudiado y que ha generado controversia. Sin embargo, la evidencia no ha logrado demostrar en forma categórica que el uso de anticonceptivos hormonales combinados prevenga o mejore la pérdida de masa ósea en pacientes con este tipo de patología (29,30,31). La aparente resistencia del hueso a las píldoras anticonceptivas puede atribuirse a la multicausalidad de la pérdida de masa ósea en la AN y a la inhibición de la producción hepática de IGF1 por los anticonceptivos orales, situación que podría no estar presente con el uso de parches o anillo, sin embargo, no hay evidencia suficiente hasta el momento (32,33).
2. El uso de Acetato de Medroxiprogesterona de depósito (DMPA) en adolescentes ha mostrado asociarse a pérdida de masa ósea (34), razón por la cual no es el método de primera elección a esta edad, menos aún en adolescentes con TCA. No obstante, el DMPA no está contraindicado en adolescentes con TCA. Su utilización depende de las necesidades y las preferencias de la paciente (28). El suplemento con estradiol en usuarias de DMPA mostró efectividad para prevenir pérdida de masa ósea (35) y podría ser una opción en estas pacientes.
3. Con respecto al uso de implantes con etonogestrel, los seguimientos de masa ósea no han logrado demostrar deterioro de la DMO. Existe cierta evidencia que la ganancia ósea podría ser similar a la de la población general (36,37,38), hecho que se explicaría porque los implantes no inducen supresión completa de la producción endógena de estradiol. No obstante, el efecto de los implantes sobre el hueso y especialmente sobre la ganancia fisiológica de masa ósea en adolescentes es un tema que sigue siendo objeto de investigación.
4. En relación a los dispositivos intrauterinos (DIU) con levonorgestrel, está demostrado que no afectan los niveles de estradiol, por lo que no tendrían ningún efecto sobre masa ósea en adultas ni en adolescentes (39).

ANTICONCEPCIÓN Y TCA

La indicación de anticoncepción en una paciente con TCA debe ser, al igual que en una mujer sana, producto de una consejería en que la consultante tome la decisión, guiada y aconsejada por un profesional que tenga conocimientos sobre el tema. La satisfacción con el método, que en definitiva se asocia a la adherencia, está directamente relacionada con el grado de involucramiento que ha tenido la usuaria en la elección del método. Durante la consulta, el rol del consejero es conducir a la paciente a que reflexione y manifieste sus propias necesidades y prioridades, en este contexto, aclarar dudas, explicar por qué un método parece más recomendable que otro. La decisión debe ser de la paciente, más aún si se la

consultante es una adolescente, que por características propias de esta edad tienen mayores tasas de discontinuidad (40).

Según lo expuesto en este texto **no existe contraindicación de uso de ningún método anticonceptivo por la sola condición de TCA.**

1. Las píldoras anticonceptivas combinadas, que son el método anticonceptivo más usado, no tienen una indicación especial en las pacientes con TCA, menos aún en adolescentes. Su efecto beneficioso sobre el hueso es controversial (41). Las píldoras anticonceptivas tienen mayor probabilidad de falla: menor adherencia, olvidos, discontinuidad por sensación de aumento de peso, por dismorfias (21), por falsa sensación de seguridad asociada a los periodos de amenorrea, además del riesgo de escape ovulatorio producto de vómitos inducidos y eventual uso de laxantes. De elegir píldoras anticonceptivas es recomendable aquellos compuestos que contienen 30 mcg de EE por sobre los con menores dosis.
2. Los parches y anillo pudieran comportarse mejor en relación a la masa ósea, no presentan el inconveniente de los vómitos y aceleración del tránsito intestinal pero mantienen las altas tasas de abandono (42).
3. El DMPA, dado su efecto deletéreo sobre el hueso, sería una opción viable pero no recomendable.
4. LARC

En adolescentes portadoras de TCA la recomendación, al igual que en adolescentes sanas es utilizar, en primer lugar, un método reversible de larga duración (LARC). Su aceptabilidad es dependiente de la consejería que se realice al momento de la indicación y del costo que pueda tener, por lo que nuevamente aparece la importancia de tomarse el tiempo necesario para brindar una adecuada consejería.

- 4.1. Dentro de los LARC consideramos que lo ideal es el DIU con levonorgestrel, que es seguro, eficaz y no interfiere con la producción endógena de estradiol. Es necesario tomar en cuenta que Mirena, al inducir amenorrea, puede privar de un elemento de seguimiento de la patología, sin embargo, esta no debería ser una barrera para su indicación, solo es importante plantearlo. Otro inconveniente de los DIU es la aceptabilidad, que es menor en adolescentes más jóvenes (43) Al escoger un DIU, si se prefiere mantener menstruaciones como elemento de seguimiento, es mas recomendable recetar DIU con 19,5 mg de levonorgestrel (Kyleena) o T de Cobre.
- 4.2. Las adolescentes más jóvenes tienden a inclinarse por los implantes subdérmicos. Si bien puede haber aprehensión respecto a su repercusión sobre la masa ósea, no hay publicaciones sobre este punto en adolescentes con TCA usuarias de implantes. Se ha planteado el suplemento con estradiol transdérmico en estas pacientes como prevención del eventual déficit de ganancia de masa ósea, extrapolando los resultados publicados sobre el efecto de este tipo de preparados en pacientes con TCA. Se piensa que el uso de estradiol transdérmico podría ser de utilidad en toda usuaria de anticoncepción con progestágenos solos, portadora de TCA, aún cuando no se dispone de evidencia por el momento (41).

Independiente de cual sea el método anticonceptivo elegido, el rol del profesional que realiza la indicación es mostrar las alternativas, exponer la efectividad real, efectos adversos, riesgos

de falla y beneficios no anticonceptivos. La elección final debe ser de la usuaria, para que se acomode a su escala de valores, a sus apprehensions y a su cultura.

Una vez iniciado el método es necesario mantener a las pacientes en un seguimiento estrecho, acompañarlas, aclarar dudas, detectar falla en el uso y evaluar eventual necesidad de cambio de método. El objetivo es evitar el abandono. Es importante escuchar las quejas, acogerlas y buscar las alternativas que para la paciente sean las correctas, respetando sus preferencias. Esto es lo que ha mostrado mayor adherencia y satisfacción.

CONCLUSIÓN

Los TCA son una patología frecuente que debuta generalmente durante la adolescencia. Muchas veces se sospecha y diagnostica a raíz de una consulta ginecológica, que suele ser motivada por algún trastorno del ciclo menstrual, en su mayoría amenorrea.

Es muy importante respetar el espacio de privacidad y confidencialidad en todas las pacientes, especialmente en las adolescentes. Es necesario explorar hábitos alimenticios y percepción de imagen corporal, para alcanzar el diagnóstico que frecuentemente es oculto (11). En el grupo de adolescentes es relevante preguntar por actividad sexual, evaluar intención o riesgo de inicio de tal. No olvidar que las adolescentes con TCA presentan más embarazos no planificados, a pesar de presentarse con amenorrea, razón por la cual se hace perentorio aclarar que la amenorrea no es sinónimo de infertilidad.

Si bien el deterioro de la masa ósea es una consecuencia adversa que compromete la salud presente y futura, este factor no puede ser lo que incline la balanza hacia un tipo determinado de anticonceptivo. No se puede perder de vista que el objetivo de la anticoncepción es prevenir embarazo y no tratamiento de la pérdida de masa ósea. No hay evidencia categórica que demuestre que algún anticonceptivo hormonal combinado mejore la salud ósea en TCA (31).

La anticoncepción en pacientes con TCA requiere de una consejería extensa, explicando las distintas alternativas, escuchando y ayudando a la usuaria a que elija el mejor método para ella. Lo ideal es uso de LARC, pero si la paciente se decide por otro método es necesario respetar su elección y realizar acompañamiento estrecho para detectar oportunamente intención de abandono, ofreciendo las alternativas disponibles. Cualquier método puede ser utilizado, lo importante es tener claro que el objetivo principal es prevenir el embarazo no planificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lantzouni E, Grady R. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Practical Review and Update for Pediatric Gynecologists. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2021;24: 281–7.
2. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr* 2016 ;85:147–157.
3. Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, Torgersen L, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T. Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1136–40.
4. Lehrer JA, Sc D, Pantell R, D M, Tebb K, Ph D, et al. Forgone Health Care among U . S . Adolescents : Associations between Risk Characteristics and Confidentiality Concern. 2007;40:218–26.
5. Hicks CW, Demarsh S, Singh H, Gillespie LA, Worley S, Rome ES. Knowledge about various contraceptive methods in young women with and without eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2013;46(2):171–6.

6. Katz MG, Vollenhoven B. The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. *BJOG*. 2000 Jun;107(6):707–13.
7. Vyver E, Steinegger C KD. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 ;1135:253–64.
8. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: classification and criteria changes. 2013;12(2): 92-98
9. Arancibia M, Behar RA, Arancibia MM. DSM-5 y los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Chil Neuropsiquiatr* . 2014;52(1):22–33.
10. Pinheiro AP, Thornton LM, Plotnicov KH, Tozzi F, Klump KL, Berrettini WH, et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2007 Jul;40(5):424–34.
11. Boisseau CL. Identification and management of eating disorders in gynecology: menstrual health as an underutilized screening tool. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):572–8.
12. Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Latzer Y. Bone health in eating disorders. *Obes Rev*. 2014;15(3):215–23.
13. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating Disorders and Bone Metabolism in Women HHS Public Access. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):488–96.
14. DiVasta A, Feldman H, Giancaterino C, Rosen C, LeBoff M, Gordon C. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism*. 2012;67(7):1010–20.
15. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. A systematic review and meta-analysis of the association between eating disorders and bone density HHS Public Access. *Osteoporos Int*. 2016;27(6):1953–66.
16. Madhusmita Misra, MD, MPH^{1,2} and Anne Klibanski M. Anorexia Nervosa and Bone. *J Endocrinol* [Internet]. 2014;221(3):163–76. Available from:
17. Plessow F, Singhal V, Toth AT, Micali N, Eddy KT, Misra M. Estrogen administration improves the trajectory of eating disorder pathology in oligo-amenorrheic athletes: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* . 2019;102(November 2018):273–80.
18. Misra M, Katzman DK, Estella NM, Eddy KT, Weigel T, Goldstein MA, et al. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: Data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8).
19. Ackerman KE, Singhal V, Slattery M, Eddy KT, Boussein ML, Lee H, et al. Effects of Estrogen Replacement on Bone Geometry and Microarchitecture in Adolescent and Young Adult Oligoamenorrheic Athletes: A Randomized Trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):248–60.
20. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2430–8.
21. Hall KS, White KOC, Rickert VI, Reame NK, Westhoff CL. An exploratory analysis of associations between eating disordered symptoms, perceived weight changes, and oral contraceptive discontinuation among young minority women. *J Adolesc Heal* . 2013 Jan [cited 2021 Jun 19];52(1):58–63.
22. Easter A, Treasure J, Micali N. Fertility and prenatal attitudes towards pregnancy in women with eating disorders: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(12):1491–8.
23. Tabler J, Utz RL, Smith KR, Hanson HA, Geist C. Variation in reproductive outcomes of women with histories of bulimia nervosa, anorexia nervosa, or eating disorder not otherwise specified relative to the general population and closest-aged sisters. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2018 Feb 1;51(2):102–11.
24. Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM. Reproductive issues in anorexia nervosa. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011;6(4):403–14.
25. Harrison ME, Balasubramaniam B, Robinson A, Norris ML. Adolescent pregnancy and eating disorders: a minireview and case report. Vol. 23, *Eating and Weight Disorders*. 2018. p. 389–93.

26. Jackowski SA, Baxter-jones ADG, Mclardy AJ, Pierson RA, Rodgers CD. Bone Reports The associations of exposure to combined hormonal contraceptive use on bone mineral content and areal bone mineral density accrual from adolescence to young adulthood : A longitudinal study. *BONR* 2016;5:e333–41.
27. Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D, Beres Lederer Goldberg T, Berenson A, Prior JC. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):517–24.
28. Golden NH. Bones and Birth Control in Adolescent Girls. Vol. 33, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. Elsevier USA; 2020. p. 249–54.
29. Divasta AD, Feldman HA, Beck TJ, Leboff MS, Gordon CM. Does Hormone Replacement Normalize Bone Geometry in Adolescents With Anorexia Nervosa? 2014;
30. Bergström I, Crisby M, Engström AM, Hölcke M, Fored M, Jakobsson Kruse P, et al. Women with anorexia nervosa should not be treated with estrogen or birth control pills in a bone-sparing effect. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(8):877–80.
31. Maïmoun L, Ph D, Renard E, Ph D, Lefebvre P, Ph D, et al. Oral contraceptives partially protect from bone loss in young women with anorexia nervosa. 2019;111(5).
32. Massaro M, Carlo C Di, Gargano V, Formisano C, Bifulco G, Nappi C. Effects of the contraceptive patch and the vaginal ring on bone metabolism and bone mineral density : a prospective , controlled , randomized study. *Contraception* 2010;81(3):209–14.
33. Allaway HCM, Misra M, Southmayd EA, Stone MS, Weaver CM, Petkus DL, et al. Are the Effects of Oral and Vaginal Contraceptives on Bone Formation in Young Women Mediated via the Growth Hormone-IGF-I Axis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
34. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Feb;159(2):139–44.
35. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* . 2005 Jan;192(1):42–7.
36. Golden NH, Lankowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;15(3):135–43.
37. Cromer BA, Blair JM, John DM, Zibners L. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Norplant), or oral contraceptives. 1996;3–8.
38. Beerthuizen R, Beek A Van, Massai R, Ma L. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon ® compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000;15:118–22.
39. Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, Espejo-arce X, Bahamondes L. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. 2010;25(5):1158–64.
40. Chen M, Lindley A, Kimport K, Dehlendorf C. An in-depth analysis of the use of shared decision making in contraceptive counseling. *Contraception* . 2019 Mar 1;99(3):187–91.
41. Berga SL. In pursuit of middle ground: understanding the bone benefits of hormonal contraception in women with anorexia nervosa. *Fertil Steril [Internet]*. 2019;111(5):892–3.
42. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Vol. 83, *Contraception*. NIH Public Access; 2011. p. 397–404.
43. Mestad R, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Zhao Q, Peipert JF. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. 2011;84:493–8.

CAPÍTULO 31

ANTICONCEPCION EN MUJERES CON PATOLOGÍA NEURO - PSIQUIÁTRICA

**Dra. Sandra Cecilia Demayo, Dra. Yanina Laura Alicia Azas, Dra.
Belén Pérez Lana**

El incremento continuo en la prevalencia de los trastornos Neuro-Psiquiátricos representa una realidad mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que una de cada cuatro personas, sufre a la largo de su vida, un trastorno mental o del comportamiento. Siendo la mitad de ellos diagnosticados en la pubertad.

Existe una gran variedad de trastornos mentales y alteraciones neurológicas con sus respectivas manifestaciones clínicas. El desafío del sistema de salud consiste en la detección temprana y el adecuado tratamiento a través de nuevos psicofármacos, promoviendo la calidad de vida de los individuos afectados, dejando atrás la subestimación arcaica y tradicional que sólo se ocupaba de la mortalidad.

Los trastornos de salud mental en la adolescencia son un problema importante y susceptibles de requerir tratamiento. Las adolescentes con trastornos psiquiátricos a menudo presentan conductas de riesgo, lo que aumenta la posibilidad de tener un comportamiento sexual inseguro que pueda resultar en embarazo o infecciones de transmisión sexual (1).

Las adolescentes embarazadas que toman psicofármacos representan un desafío especial para equilibrar los riesgos potenciales de daño fetal con los riesgos de tratamiento insuficiente (1).

Las decisiones sobre anticoncepción para mujeres con condiciones médicas coexistentes son críticas.

Distintas entidades patológicas están asociadas a mayor riesgo de resultados adversos en el contexto de un embarazo no planificado y los agentes terapéuticos utilizados para ciertas patologías crónicas pueden ser teratogénicos o alterar la eficacia de la anticoncepción hormonal (2).

Por lo tanto, la planificación del embarazo es vital para la salud de estas pacientes en pos de optimizar sus condiciones médicas antes del embarazo y para mejorar los resultados maternos y neonatales.

Se recomienda la evaluación inicial de la naturaleza y gravedad de la condición médica preexistente de la paciente, sus preferencias, las metas reproductivas, la efectividad, aceptabilidad y disponibilidad de los diferentes métodos (2,3).

El asesoramiento es esencial ante al objetivo de equilibrar los riesgos de utilizar un método anticonceptivo contra los potenciales perjuicios de un embarazo no planificado (4).

1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres (5,6).

Tanto las convulsiones como su farmacoterapia pueden afectar negativamente a la reproducción esto sumado a la cronicidad en cuanto a la duración del tratamiento genera condiciones adversas en la salud reproductiva (7).

Uno de los efectos secundarios más importantes de la farmacoterapia es el potencial teratogénico. Las mujeres que reciben drogas antiepilépticas durante el embarazo presentan un riesgo del 4,9% de malformaciones congénitas importantes en la descendencia (8).

Otro punto importante por considerar son las interacciones farmacocinéticas entre los anticonceptivos orales (AO) y las drogas antiepilépticas, con la consecuente reducción en la eficacia de la anticoncepción y/o de los fármacos. Los anticonceptivos orales combinados y los fármacos antiepilépticos pueden interactuar bidireccionalmente, posibilitando el fracaso terapéutico de cualquiera de los tratamientos, y conducir a un embarazo no intencional y / o al aumento de la actividad convulsiva (9).

La interacción del EE con las drogas antiepilépticas es bien conocida, sin embargo, las posibles interacciones de los progestágenos con dichos fármacos han sido menos estudiados. El metabolismo del etinilestradiol (EE) puede acelerarse por la carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital y altas dosis de topiramato (> 200 mg/dL) y el metabolismo de los progestágenos por carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína y fenobarbital (8).

Se ha demostrado que las drogas antiepilépticas actúan como inductoras enzimáticas a nivel hepático, interactuando con el levonorgestrel oral, la noretisterona oral y con el etonogestrel presente en el implante subdérmico (10).

Desafortunadamente, la falla anticonceptiva en mujeres que usan fármacos antiepilépticos es común. Cuando se usan correctamente, la tasa de fracaso de los anticonceptivos orales (AO) es del 1% en mujeres sanas, pero 3-6% en pacientes con epilepsia. Un estudio demostró que menos del 55% de las pacientes había planeado su embarazo y el fracaso de los anticonceptivos orales fue la causa de uno de cada cuatro embarazos (10).

Las consideraciones anteriores sumadas al hecho de que los fármacos antiepilépticos no sólo se utilizan para el tratamiento de la epilepsia sino también para otras indicaciones, aún más frecuentes como el dolor neuropático, los trastornos de ansiedad generalizada, la migraña y el trastorno bipolar, resulta imprescindible el conocimiento de las posibles interacciones entre la anticoncepción hormonal y las drogas antiepilépticas.

Métodos no hormonales como el dispositivo intrauterino (DIU), puede ser ideal para mujeres con epilepsia ya que su mecanismo anticonceptivo no se ve afectado por los cambios en la actividad de las enzimas hepáticas y además el DIU, posee un riesgo significativamente menor de aumento de las convulsiones que la anticoncepción hormonal. Con respecto al DIU hormonal, no se observó alteración de los niveles de levonorgestrel por el uso concomitante con fármacos antiepilépticos.

2. Cefaleas y Migrañas

Las cefaleas constituyen uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso. Son alteraciones primarias dolorosas e incapacitantes como la jaqueca o migraña, la cefalea tensional y la cefalea en brotes. También pueden ser causadas por un número considerable de distintas entidades patológicas (5,6).

La migraña es notablemente más común en mujeres que en hombres (18% vs 6%) siendo su rango de severidad muy amplio. Toda paciente con cefalea crónica requiere de la clasificación precisa del trastorno que padece. En la clasificación adecuada del trastorno, reside la recomendación anticonceptiva.

Si la paciente sufre de dolores de cabeza que están sincronizados con el ciclo menstrual, no son de calidad migrañosa y no están precedidos por un aura, un anticonceptivo oral combinado puede mejorar la sintomatología (11,12). En esta circunstancia, aporta mayores beneficios la toma de anticonceptivos orales combinados en un rango extendido o durante un período prolongado. La monoterapia con gestágenos también mejora las cefaleas de este tipo (13).

Las mujeres menores de 35 años con migrañas sin aura pueden recibir anticonceptivos orales combinados. Por el contrario, en las pacientes que tienen migraña con aura, todos los anticonceptivos hormonales combinados están absolutamente contraindicados (grupo 4 de la OMS) pues conducen a una elevación de seis veces en el riesgo de accidente cerebrovascular (14). En estos casos, la monoterapia con gestágenos también está relativamente contraindicada (grupo 3 de la OMS), y esto también se aplica a los sistemas intrauterinos que contienen levonorgestrel.

Sumado a lo mencionado y en el caso de existir otros factores de riesgo, se deben evitar los anticonceptivos hormonales combinados debido a su elevado riesgo de tromboembolismo en estos casos.

3. Depresión mayor y trastorno bipolar

La depresión y el trastorno bipolar (TB) son algunos de los trastornos de la salud mental, más frecuentes. La prevalencia de la depresión en mujeres en edad reproductiva es de aproximadamente el 14% y prácticamente duplica su frecuencia en comparación con los hombres. El trastorno bipolar se caracteriza por episodios depresivos y maníacos o hipomaníacos, donde las pacientes pueden experimentar patrones inusuales y anormales en el estado de ánimo, la energía, los niveles de actividad y el sueño. Presenta una prevalencia de 3.9% (15). Su aparición es temprana, con mayor frecuencia entre los 18 y 29 años.

Los trastornos depresivos y bipolares se han asociado con embarazos no intencionales, comportamientos sexuales de riesgo y falta de uso de anticoncepción continua y eficaz, sumado al potencial efecto teratógico de los medicamentos utilizados o al empeoramiento de los síntomas de la patología de base. Además, el embarazo no intencional per se puede empeorar los síntomas depresivos.

La depresión puede ser precursora de una serie de resultados perinatales y posparto negativos, incluyendo la morbilidad materna e infantil, complicaciones obstétricas, trabajo de parto prematuro, muerte fetal, bajo peso al nacer y depresión preparto y posparto, especialmente cuando los embarazos no son planificados (16).

Los síntomas premenstruales y la dismenorrea se observan con mayor frecuencia entre las mujeres con TB (TB: 78,8%; grupo de control: 21,2%) (17). En una revisión sistemática que evaluó los efectos del TB en el ciclo menstrual, informó que se desarrollan ataques de hipomanía o manía en mujeres en el período premenstrual junto a cambios del humor. El trastorno disfórico premenstrual se informó entre el 15 y el 27% de los casos (18,19).

En el episodio maníaco se observaron más parejas y relaciones sexuales con extraños sin el uso de preservativo, como resultado del aumento de la libido, deterioro cognitivo y consumo de alcohol o sustancias mientras que la vida sexual puede volverse pasiva en los episodios depresivos del trastorno (18).

Dada la alta prevalencia de depresión y trastorno bipolar entre las mujeres en edad reproductiva y la importancia para la salud pública de prevenir embarazos no intencionales resulta de vital importancia que las pacientes que padecen estos desórdenes reciban anticoncepción segura y eficaz (15).

4. Trastornos del ánimo: Ansiedad y Depresión

Los trastornos de ansiedad comparten características de miedo y ansiedad excesivos, así como alteraciones conductuales asociadas. El miedo es una respuesta emocional a una amenaza inminente, real o imaginaria, mientras que la ansiedad es una respuesta anticipatoria a una amenaza futura. Es evidente que ambas respuestas se solapan, aunque también se pueden diferenciar, estando el miedo frecuentemente asociado a accesos de activación autonómica necesarios para la defensa o la fuga, pensamientos de peligro inminente y conductas de huida, y la ansiedad está más a menudo asociada con tensión muscular, vigilancia en relación con un peligro futuro y comportamientos cautelosos o evasivo.

Las crisis de pánico se presentan principalmente con los trastornos de ansiedad como un tipo particular de respuesta al miedo, pero no se limitan a los trastornos de ansiedad, sino que también pueden ser observadas en otros trastornos mentales.

Los trastornos de ansiedad se diferencian entre sí según el tipo de objetos o situaciones que inducen el miedo, la ansiedad o las conductas evasivas, y según la cognición asociada. Muchos de los trastornos de ansiedad se desarrollan en la infancia y tienden a persistir si no se tratan. La mayoría aparece más frecuentemente en mujeres que en varones (2:1).

Cada trastorno de ansiedad se diagnostica sólo cuando los síntomas no son atribuidos a los efectos fisiológicos de una sustancia/medicamento u otra afección médica, o no se explican mejor por otro trastorno mental (2,5).

5. Depresión, ansiedad y anticoncepción

En su mayor parte, las mujeres con trastornos de depresión y ansiedad son elegibles para la gama completa de métodos anticonceptivos y la selección del método debe ocurrir mediante la toma de decisiones compartida entre la paciente y el médico, teniendo en cuenta las circunstancias de salud individuales, las preferencias anticonceptivas y los objetivos de fertilidad, como así también la adherencia a los mismos (16,20).

En los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos del CDC, la depresión es Categoría 1, lo que indica que no hay restricciones para el uso de cualquier forma de anticoncepción hormonal (21,22).

Los agentes antidepresivos farmacológicos modernos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como fluoxetina, citalopram, escitalopram y sertralina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN, como venlafaxina y duloxetina), no parecen interactuar con el metabolismo hepático de los anticonceptivos hormonales.

Por el contrario, los antidepresivos tricíclicos (ATC, como amitriptilina o nortriptilina) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO, como fenelzina y tranilcipromina), que son agentes antidepresivos de generación anterior utilizados en el tratamiento de la depresión crónica, pueden interactuar con el metabolismo de los esteroides anticonceptivos en el hígado, lo que conduciría a una disminución de la eficacia anticonceptiva o a efectos secundarios con los antidepresivos.

La Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una terapia antidepresiva de venta libre también puede inducir el sistema del citocromo P450 y posteriormente, reducir el efecto anticonceptivo, aunque la evidencia existente es inconsistente.

Los síntomas cíclicos del estado de ánimo que ocurren durante la ovulación o la menstruación pueden responder bien a las formulaciones monofásicas de dosis constante. Los síntomas del estado de ánimo de privación de estrógenos durante las semanas de placebo de los AOC pueden responder a regímenes de ciclo extendido.

Para las mujeres que requieren un tratamiento psiquiátrico con ATC, IMAO o aquellas que usan la hierba de San Juan, los métodos de acción local como el DIU liberador de levonorgestrel o el DIU de cobre son alternativas seguras (16).

Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) generan poca carga para la usuaria, son costo efectivo y ofrecen eficacia anticonceptiva, convirtiéndolos en una opción ideal para mujeres con problemas de salud mental.

Para las mujeres que no prefieren los métodos de acción prolongada, los anticonceptivos inyectables trimestrales con acetato de medroxiprogesterona (DMPA), el anillo vaginal o el parche transdérmico son alternativas (16).

6. Trastorno límite de la personalidad

Son un grupo de patologías que tienen en común la construcción de patrones que se desvían marcadamente de lo aceptado culturalmente, afectando distintas áreas de la persona, como ser el pensamiento, control de los impulsos y las emociones, generando de esta manera dificultades en la adaptación y el normal desarrollo personal y social. Tienen su comienzo durante la adolescencia o inicio de la vida adulta. Los patrones no adaptativos son estables y permanentes en el tiempo generando gran variedad de situaciones personales y sociales.

Los resultados de los estudios existentes sobre las pacientes con estos trastornos indican un fuerte impacto negativo en los vínculos de pareja y en lo concerniente a la sexualidad. La adherencia a los métodos anticonceptivos es baja y por lo tanto experimentan una alta tasa de embarazos intencionales y de aborto junto a la mala atención prenatal y la presencia de complicaciones.

Los LARC pueden ser una herramienta útil y beneficiosa frente a estas patologías, mejorando la adherencia y maximizando los cuidados.

CONCLUSIÓN

Los trastornos neuro-psiquiátricos son comunes entre las mujeres en edad fértil y tienen implicancias para la salud reproductiva, incluido el riesgo de embarazo no deseado.

Es deber de los médicos prestar atención a la salud mental de las mujeres en contextos de planificación familiar. De esta manera se logrará el tratamiento adecuado y la adherencia efectiva necesaria en el uso de medidas anticonceptivas que estas mujeres requieran.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 705 (Reaffirmed 2020): Mental Health Disorders in Adolescents. *Obstet Gynecol.* 2017 Jul;130(1):e32-e41.
- 2.- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):e128-e150.
- 3.- Toffol E, But A, Heikinheimo O, Latvala A, Partonen T, Haukka J. Associations between hormonal contraception use, sociodemographic factors and mental health: a nationwide, register-based, matched case-control study. *BMJ Open.* 2020;10(10):e040072.
- 4.- Özcan, Neslihan & Boyacıoğlu, Nur & Enginkaya, Semra & Dinç, Hüsnüye & Bilgin, Hülya. (2014). Reproductive health in women with serious mental illnesses. *Journal of clinical nursing.* 23. 1283-91. 10.1111/jocn.12332.
- 5.- Davis AR, Pack AM, Dennis A. Contraception for women with epilepsy. In: Allen RH, Cwiak CA, editors. *Contraception for the medically challenging patient.* New York (NY): Springer; 2014:135–6. (Level III)
- 6.- Lazorwitz A, Davis A, Swartz M, Guiahi M. The effect of carbamazepine on etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception.* 2017 Jun;95(6):571-577.
- 7.- Davis AR, Pack AM, Dennis A. Contraception for women with epilepsy. In: Allen RH, Cwiak CA, editors. *Contraception for the medically challenging patient.* New York (NY): Springer; 2014. p. 135–6
- 8.- Bosak M, Cyranka K, Slowik A. Hormonal contraception in patients with epilepsy. *Ginekol Pol.* 2019;90(2):61-65.
- 9.- Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure.* 2015; 28: 66–70.
- 10.- Wang H, Bos JHJ, de Jong-van den Berg LTW: Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* 2012; 85:28–31.
- 11.- Römer T. Medical Eligibility for Contraception in Women at Increased Risk. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Nov 8;116(45):764-774.
- 12.- The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *Cephalalgia*; 2018;38:1–211. Retrieved August 27, 2018. (Level III)
- 13.- Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review. *Contraception* 2016;94:630–40. (Systematic Review)
- 14.- Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:489.e1–7. (Level II-3)
- 15.- Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, Nanda K, Curtis KM. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception.* 2016 Dec;94(6):641-649.
- 16.- Hall KS, Steinberg JR, Cwiak CA, Allen RH, Marcus SM. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):740-746.

- 17.- Dinc H, Boyacioglu NE, Keser Ozcan N, Enginkaya S. Reproductive and Sexual Health in Women with Bipolar Disorder: A Comparative Study. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2019;32:23-32.
- 18.- Zengin Eroglu M, Lus MG. Impulsivity, Unplanned Pregnancies, and Contraception Among Women with Bipolar Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020 Feb 7;16:407-414.
- 19.- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97-170.
- 20.- Downey J, Friedman RC, Haase E, Goldenberg D, Bell R, Edsall S. Comparison of sexual experience and behavior between bipolar outpatients and outpatients without mood disorders. Psychiatry J 2016; 5839181:1-10.
- 21.- D. Serfaty. Update on the contraceptive contraindications.,Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, Volume 48, Issue 5,2019,Pages 297-307,ISSN 2468-7847,
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.02.006>.
- 22.- Cheslack-Postava K, Keyes KM, Lowe SR, Koenen KC. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. Arch Womens Ment Health. 2015;18(1):103-111.

CAPÍTULO 32

ANTICONCEPCION EN MUJERES CON RIESGO ONCOLÓGICO O ANTECEDENTE DE CÁNCER.

Dr. Badir Chahuán Manzur, Dra. Verónica Toledo Martínez

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población de nuestro país. Sin embargo, cada día aumentan los pacientes sobrevivientes de cáncer debido a una mejora en la oportunidad de diagnóstico y a los avances en los tratamientos para esta enfermedad. Si bien esta enfermedad está asociada a determinantes sociales como el nivel socioeconómico, la calidad de servicios básicos como el agua, la malnutrición y los estilos de vida poco saludables, existen factores de riesgo genético o hereditario que aumentan de forma exponencial la probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de la vida (1).

FACTORES DE RIESGO.

Los principales factores de riesgo de cáncer se asocian al desarrollo de conductas o a la exposición a determinados agentes. Estos son la alimentación poco saludable, la inactividad física, la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol, factores ocupacionales y factores medioambientales (2). En este sentido, se ha demostrado que entre un 30 y 40% de los cánceres son prevenibles, constituyendo el tabaco, la dieta y la composición corporal los mayores factores de riesgo no hereditarios de esta enfermedad (3).

En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial, independiente del nivel de desarrollo de las regiones y países (4). Se estima un incremento de un 106% en la mortalidad por cáncer en América Latina en los próximos años (5). Este incremento se produce en todos los niveles etarios, incluyendo las pacientes premenopáusicas, muchas de ellas expuestas a algún método de anticoncepción.

Respecto a herencia en cáncer, la gran mayoría de los cánceres se consideran de tipo esporádico, es decir, aquellos que ocurren en pacientes que no tienen antecedentes familiares de ese tipo de cáncer o de cánceres relacionados a un síndrome hereditario específico. Sólo el 5 a 10% de los casos se consideran cánceres hereditarios. En estos casos, suelen verse afectados varios familiares con el mismo tipo de cáncer y afecta a múltiples generaciones siguiendo la línea del mismo linaje (madre o padre). En este grupo de pacientes tenemos la oportunidad de prevenir.

Existe un sinnúmero de mutaciones patogénicas identificadas en varios genes que aumentan el riesgo de padecer un cáncer hereditario. Un mismo gen puede estar relacionado con varios tipos de cáncer, así como un tipo de cáncer puede estar producido por mutaciones en genes diferentes. Esto se denomina Heterogeneidad Genética y es importante tenerlo en cuenta cuando sospechamos que existe el riesgo de mutación en una familia determinada. Debemos sospechar que un cáncer puede ser de origen hereditario cuando:

- observamos múltiples tipos de cáncer en un mismo individuo, en especial si estos cánceres están ligados a un síndrome específico como Mama-Ovario o Colon-Endometrio (Síndrome de Lynch);
- se diagnostica cáncer en pacientes jóvenes (en especial menores de 40 años);
- se diagnostican cánceres de ocurrencia rara o poco frecuente, como cáncer de ovario, cáncer de mama triple negativo o en el sexo menos común, como cáncer de mama en varones, entre otras señales de alerta.

Entonces, las pacientes que están en riesgo genético de un cáncer ginecológico son básicamente las portadoras de una mutación deletérea en los genes BRCA1, BRCA2 o en el grupo de genes asociados al Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). También están en riesgo aquellas pacientes portadoras de variantes de significado incierto (VUS) en estos genes, en cuya familia existen antecedentes de cánceres relacionados al síndrome en estudio. Y por último, debemos considerar a aquellos pacientes con un alto riesgo por historia familiar, en que encontremos familiares de primer grado afectados por cánceres asociados a edades tempranas, aunque no hayamos identificado una mutación deletérea en ellos.

El Síndrome Mama-Ovario (SMO), es producido principalmente por mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2. Estos genes son supresores de tumores que cumplen su función en la reparación de la doble hebra de DNA. Se heredan de manera autosómica dominante, es decir, con una probabilidad de herencia de un 50%. Hoy en día existen más de 1300 mutaciones reportadas en estos genes, que son responsables de la mayoría de los cánceres de mama y ovario hereditarios. El resto es producido por otros genes menos comunes.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CÁNCER.

Existe escasa evidencia científica disponible que asocie el uso de anticonceptivos y el riesgo de padecer cáncer en pacientes de alto riesgo.

La mayoría de los estudios disponibles carecen de seguimiento a largo plazo y en muchos de ellos la evidencia es contradictoria.

Además, la mayor parte de la evidencia disponible trata el uso de anticonceptivos orales y no otros métodos de anticoncepción hormonal. De todas formas, la anticoncepción oral es el tipo de anticoncepción reversible más utilizada en el mundo.

Se estima que un 82% de las mujeres sexualmente activas de entre 15 y 44 años han usado anticonceptivos orales (ACO). El uso de ACO se asocia con otros beneficios no anticonceptivos como son: regulación del ciclo menstrual, mejoría de la dismenorrea, estabilidad y mejoría de la sintomatología en cuadros de endometriosis, acné, etc. También, el uso de ACO se ha asociado a reducción de riesgo de varios tipos de cáncer como son ovario, endometrio y colorrectal (6).

Algunos de los riesgos asociados al uso de anticonceptivos orales son el incremento de eventos tromboembólicos e isquémicos, así como el incremento en el desarrollo de neoplasias malignas como el cáncer de mama, cervicouterino e hígado, aunque la evidencia es poco consistente. Estos efectos son dependientes de los patrones de uso, de la formulación y del tiempo de uso de los mismos (7).

Respecto a los anticonceptivos orales (ACO) y su asociación con cáncer de mama en SMO existe poca evidencia certera. Kotsopoulos (8), el año 2014 publica un extenso estudio de casos y controles realizado en 72 centros de 13 países. Selecciona 2492 mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y compara la incidencia de cáncer de mama entre usuarias de ACO y no usuarias, según edad del primer uso de ACO y edad al diagnóstico de cáncer. Las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 que usaron ACO antes de los 20 años de edad presentaron un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama (OR 1.45). El uso de ACO entre los 20 y 25 años pudiera aumentar levemente el riesgo (OR 1.19).

Este efecto deletéreo es limitado a cánceres de mama diagnosticados antes de los 40 años de edad (OR 1.40). Por lo tanto, este estudio concluye que el riesgo de diagnóstico temprano de cáncer de mama aumenta un 11% con cada año adicional de uso de ACO cuando se ha iniciado la píldora antes de los 20 años (OR 1.11).

Por otro lado, Iodice (9) y su grupo del Instituto Europeo de Oncología de Milán publican los resultados de su estudio que incluyó 6000 pacientes mutadas en BRCA1 o en BRCA2, no encontrando diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO. Sin embargo, reportan un factor protector del uso de ACO para el cáncer de ovario en pacientes mutadas, con una reducción significativa del riesgo de 36% por cada 10 años adicionales del uso de anticonceptivos orales.

Un estudio más reciente, publicado por Schrijver en 2018 (10), incluye un análisis prospectivo y uno retrospectivo de cerca de 6000 pacientes mutadas BRCA1 y 4000 pacientes mutadas BRCA2. Reportan que en el grupo BRCA1 prospectivo no existen diferencias significativas en el desarrollo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO versus no usuarias, mientras que en el estudio retrospectivo se encontró la significancia estadística con un HR de 1.39 en el total de la cohorte.

También se observa que el riesgo es mayor en pacientes que inician el ACO a más temprana edad y se incrementa con los años de uso en la cohorte retrospectiva, no así en la prospectiva. Este mismo estudio reporta diferencias significativas en pacientes mutadas BRCA2 en ambos grupos (prospectivo HR 1.75 y retrospectivo HR 1.52), en contra del uso de ACO en pacientes con mutaciones en este gen.

Si bien los análisis prospectivos son más fidedignos por el mejor control de ciegos, en este trabajo están poco representadas las mujeres menores de 40 años. Concluye un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de ACO con mutaciones en BRCA2 que en BRCA1, aunque destaca una incongruencia de los resultados en ambas ramas del estudio (prospectivo y retrospectivo).

Respecto al cáncer de ovario en pacientes mutadas, Gadducci (11) de la Universidad de Pisa reporta en el 2010 una disminución del riesgo cercana al 50% en usuarias de ACO por más de 10 años versus no usuarias. Esta reducción de riesgo es mayor para mutadas en BRCA1 que en BRCA2 y se incrementa con más tiempo de uso. Esta evidencia es bastante más clara y certera que lo ocurre con el cáncer de mama.

Otro síndrome genético de gran importancia asociado a cánceres hereditarios es el Síndrome de Lynch. Este síndrome se produce por mutaciones en los genes reparadores MLH1, MSH2/6, EPCAM y PMS2. Se asocia a un incremento de un 80% de riesgo de cáncer colorrectal no polipósico, un 40% de cáncer de endometrio y es responsable de entre el 2 y el 8% de los cánceres de ovario hereditarios.

Respecto al cáncer de endometrio y su asociación con anticoncepción existe escasa evidencia disponible. La revisión sistemática publicada en 2013 por Gierisch (6) evalúa la asociación entre anticonceptivos orales y diferentes tipos de cáncer. Concluye una reducción del riesgo de cáncer de endometrio similar a lo que ocurre en cáncer de ovario con la utilización de anticonceptivos orales con un OR de 0.57. Existe mayor reducción de riesgo mientras más tiempo se usen los ACO y el efecto protector podría persistir por más de 20 años después de la discontinuación de su uso.

Si bien la evidencia del uso de ACO en pacientes con Síndrome de Lynch es escasa, estos se han asociado a una disminución del riesgo de cáncer de colon, endometrio y ovario asociados a este síndrome. Tanto los ACO como el acetato de depomedroxiprogesterona se han asociado con una disminución aproximada del 50% del riesgo de cáncer de endometrio en pacientes mutadas en genes asociados al Síndrome de Lynch (16).

Otro estudio publicado en JAMA en 2015 (17) de carácter multicéntrico en que participaron 1128 mujeres mutadas en los genes del Síndrome de Lynch también reporta una disminución de riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de ACO.

DISPOSITIVOS LIBERADORES DE PROGESTINA Y RIESGO DE CÁNCER.

Otro método de anticoncepción hormonal frecuentemente utilizado es el dispositivo liberador de progestinas. Existe escasa evidencia respecto al uso de estos dispositivos y el riesgo de cáncer en pacientes de alto riesgo. Uno de los más estudiados es Mirena, dispositivo intrauterino que libera diariamente 20 microgramos de la progestina levonorgestrel, alcanzando niveles plasmáticos de 150 a 200 picogramos, diseñado para 5 años de efecto anticonceptivo. Un estudio de cohorte en Bélgica (12) señala que mujeres sobrevivientes de cáncer de mama usuarias de Mirena tienen un mayor riesgo de recurrencia (OR 3.39, 95% IC 1.01-11.35). Señala también que la mayoría de las recurrencias fueron sistémicas.

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Finlandia (13), analiza mujeres de 30 a 39 años usuarias de Mirena como tratamiento de menorragias durante los años 1994 a 2007 y estudia su relación con el desarrollo de cáncer. Se reclutaron 93843 mujeres y se compara con la incidencia de cáncer en la población general. En usuarias de Mirena se observa menor incidencia de cáncer de endometrio, ovario, pulmón y páncreas. Sin embargo, se observa mayor incidencia de cáncer de mama que la esperada. En el grupo de Mirena se observaron 1542 casos de cáncer de mama en comparación con 1292 casos esperados (OR 1.19, 95% IC 1.13-1.25). A mayor edad de la mujer y a mayor tiempo de uso del dispositivo, mayor es el riesgo de cáncer de mama.

Dinger (14) publica un estudio de casos y controles retrospectivo en que compara 5113 mujeres con cáncer de mama menores de 50 años usuarias de Mirena versus 20452 controles usuarias de dispositivos intrauterinos no hormonales (T Cu) no encontrando asociación entre Mirena y cáncer de mama.

Existe controversia en relación a Mirena y riesgo de cáncer de mama. Mirena pareciera aumentar levemente su riesgo en especial en mujeres mayores de 40 años y con el uso prolongado mayor a 5 años. Parece recomendable retirar el dispositivo a mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por el eventual mayor riesgo de recurrencias (15).

CONCLUSIONES

La evidencia es escasa respecto al uso de anticonceptivos en pacientes con alto riesgo oncológico. Respecto al cáncer de ovario y endometrio, la evidencia es más robusta y otorga un rol protector al uso de ACO en pacientes mutadas. La decisión a tomar respecto a la indicación de uso de anticonceptivos en pacientes con alto riesgo oncológico debe ser una decisión individualizada, tomando en cuenta la edad, la mutación que porta, la paridad, la familiaridad y la posibilidad de alternativas quirúrgicas de reducción de riesgo.

Las pacientes que tienen o han tenido un cáncer de mama necesitan orientación especial para elegir un método anticonceptivo. La fertilidad de la mujer puede verse afectada por los tratamientos adyuvantes como quimioterapia y terapia endocrina. Además, estas pacientes deben evitar embarazarse durante su tratamiento, por lo que la anticoncepción es un aspecto crucial durante y después del cáncer de mama.

Las necesidades anticonceptivas de las mujeres con cáncer de mama que no han completado su maternidad dependen de su estado hormonal, aspiraciones y capacidad de cumplirlas, pero su elección debe limitarse a métodos no hormonales reversibles.

La evidencia actual respecto a asociación entre anticoncepción hormonal y sobrevida en pacientes con antecedentes de cáncer de mama no es concluyente. Un estudio observacional argumenta a favor de su contraindicación en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama por el mayor riesgo relativo de cáncer de mama entre las mujeres que usan anticonceptivos hormonales en la actualidad o recientemente versus las no usuarias (18).

La anticoncepción recomendada en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama debe prescindir de los métodos hormonales. Tanto los métodos de barrera como los dispositivos no hormonales (T Cu) son los métodos anticonceptivos de elección en estas pacientes. Estos métodos tienen buena eficacia y tolerabilidad y no interfieren con ningún medicamento adyuvante, con un riesgo de infección durante la quimioterapia para el cáncer de mama relativamente bajo (19).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Organización Mundial de la Salud, «Comisión Sobre Determinantes Sociales en Salud. Subsanan las desigualdades en una generación. Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre las determinantes sociales de la salud.» 2009.
- 2.- National Cancer Institute, «Risk Factors for Cancer».
- 3.- Ministerio de Salud de Chile, «Estudio de propuesta de política nacional para el control de factores ambientales y alimentarios asociados al cáncer humano. Santiago, Chile.» 2011.
- 4.- Ferlay et al, «Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012». 2015.
- 5.- The Economist, «Control del cáncer, acceso y desigualdad en América Latina. Una historia de luces y sombras». 2017.
- 6.- Gierisch JM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22:1931-43.
- 7.- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347: 1713-27.
- 8.- Kotsopoulos J; Lubinski J; Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2014; 143:579-586

- 9.- Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2010; 46(12): 2275-2284.
- 10.- Lieske H Schrijver,¹ Håkan Olsson,² Kelly-Anne Phillips,^{4,7,9} Mary Beth Terry,¹⁰ David E Goldgar et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses from a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study.
- 11.-Angiolo Gadducci, Nicoletta Biglia, Stefania Cosio, Piero Sismondi, Andrea Riccardo Genazzani. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecological Endocrinology*, August 2010; 26(8): 568-577
- 12.-Xuan Bich Trinh M.D, Wiebren A.A Tialma M.D, Ph. D, Amin P Makar M.D, Ph. D, Guy Buytaert M.D, Joost Weyler M.D PhD, Peter A, van dam M.D PhD. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Contraception* volume 90, issue 1, p17-22. July 01.2008
- 13.-Tuuli Soini, Ritva Hurskainen, Seija Grénman, Johanna Mäenpää, Jorma Paavonen, Eero Pukkala. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014 Aug; 124(2 Pt 1):292-299.
- 14.-Jürgen Dinger, Kristina Bardenheuer, Thai Do Minh. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011 Mar; 83(3):211-7
- 15.-Octavio Peralta, Tulio Rodríguez, Adela Camus. Aspectos reproductivos en mujeres portadoras de mutaciones genéticas BRCA. *med. clin. condes* - 2017; 28(4) 632-643
- 16.-Lu K L-mC et al. A prospective, multi-center randomized study of oral contraceptive vs. Depo-Provera for the prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res*.
- 17.-Dashti et al. *JAMA*. 2015 Jul 7; 314(1):61-71. doi: 10.1001/jama.2015.6789.
- 18.-Review Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 48 (2019)297-307.
- 19.-Gompel A., Ramírez I. et al. Contraception in cancer survivors: an expert review. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2019, vol 14, no 3. 167-174.

CAPÍTULO 32

USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, RIESGOS Y BENEFICIOS

**Dr. Jose Maria Soares Junior, Dr. Fernando Silva Rivas, Dr. Sebastião Freitas de
Medeiros, Dr. Edmund Chada Baracat**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) está caracterizado por signos clínicos, como hiperandrogenismo cutáneo (acné, hirsutismo y alopecia), anovulación crónica (ciclos mayores de 35 días y hasta amenorrea) y aspecto ultrasonográfico micropoliquístico de los ovarios (1-4). El SOP acompaña a la mujer en toda su vida reproductiva, manifestándose desde la adolescencia con disturbio menstrual e hiperandrogenismo cutáneo, pasando por infertilidad en la vida adulta y aumentando el riesgo de enfermedades cardiometabólicas antes y después de la menopausia (1-4). De acuerdo con el criterio utilizado en el diagnóstico, la incidencia de SOP puede variar entre 4% y 15% durante el periodo reproductivo (2-6).

Las alteraciones gonadotrópicas causan la interrupción del crecimiento folicular y la aparición de alteraciones histomorfológicas como micro poliquistosis e hipertrofia del estroma ovárico, que constituye fuente de andrógenos (microambiente). Estas modificaciones tienen un gran impacto en el eje hipotalámico-hipofisiario en las mujeres con SOP (7).

La insulina también participa en la fisiopatología del SOP. El mecanismo de resistencia a la insulina en el síndrome parece estar relacionado con el defecto post-receptor de insulina, que involucra la deficiencia del sustrato 1 de la tirosina. De forma concomitante, hay un mayor hiperinsulinismo compensatorio, como respuesta del páncreas a esta situación, que puede predisponer a la intolerancia a la glucosa e incluso a la diabetes mellitus, como también a alteraciones hepáticas y ováricas (8-11).

El nivel elevado de insulina tiene una acción sinérgica a la LH en las células de la teca interna y del estroma ovárico y también determina el aumento de la producción de andrógenos (9). A nivel hepático, causa una reducción de los niveles de la globulina portadora de esteroides sexuales (SHBG), permitiendo que una mayor fracción de andrógenos circule en forma activa, produciendo los efectos androgénicos (9,12-17). Hay también una baja en la síntesis de otras proteínas portadoras de factores de crecimiento, favoreciendo una mayor acción en los tejidos periféricos, como las lesiones proliferativas endometriales (9,19-21). Además, este estado favorece la disfunción endotelial y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad, apnea del sueño y enfermedad no-alcohólica del hígado graso.

DIAGNÓSTICO

La hiperandrogenemia y o el hiperandrogenismo cutáneo pueden ser vistos, frecuentemente, en mujeres con SOP, pero hay otras entidades que también pueden tener un cuadro clínico semejante (9,14,22). Por lo tanto, el diagnóstico solo será confirmado después de descartar estas afecciones; disfunción de la tiroides, hiperprolactinemia, tumor ovárico o tumor suprarrenal, defectos en la síntesis de la suprarrenal, síndrome de Cushing y uso de

sustancias androgénicas (anabólicos). El examen físico puede auxiliar en el diagnóstico, por lo tanto, debemos buscar signos clínicos de hiperandrogenismo, como acné, hirsutismo y alopecia. En general, el acné no tiene un patrón característico, pero el hirsutismo puede ser medido por el índice de Ferriman-Gallwey-Lorenzo (>6) y la alopecia es definida como frontal y central (17-23). En relación con la resistencia a la insulina, el signo clínico más importante a ser evaluado es la presencia de acantosis nigricans, que es un engrosamiento con oscurecimiento de la piel en la región de los pliegues. Es determinada por la acción de la insulina en el tejido cutáneo (24).

Durante la investigación de la pelvis femenina, podemos evidenciar ovarios de tamaños aumentados. En casos raros, se puede encontrar un aumento del clítoris que es más frecuente en casos de neoplasias productoras de andrógenos. En general, la historia clínica del SOP es más extensa, surgiendo en la adolescencia y, en muchos casos, empeorando gradualmente con la obesidad y resistencia insulínica (9,10-11, 19-21, 24-26). El ultrasonido pélvico de las mujeres con SOP puede mostrar imágenes de ovarios con volumen aumentado, en general por sobre 10 mL con más de 20 micro quistes en la periferia del ovario (transductor de 8mHz). A pesar de que la característica más importante es la hiperecogenicidad central que refleja la hiperplasia estromal, esta característica no es vista en adolescentes con inmadurez del eje17. Aun así, el ultrasonido aislado no basta para el diagnóstico de SOP.

Tabla 1. FENOTIPOS POTENCIALES EN PACIENTES CON SOP, DE ACUERDO A LOS DIFERENTES CONSENSOS DIAGNÓSTICOS.

Características	Fenotipos			
	A	B	C	D
Hiperandrogenismo/ hirsutismo	+	+	+	
Disfunción ovulatoria	+	+		+
Ovarios poliquísticos	+		+	+
Criterios NIH (1990)	✓	✓		
Criterios Rotterdam (2003)	✓	✓	✓	✓
Criterios AES (2006)	✓	✓	✓	

Fuente: modificado de AZZIZ et al (12).; + Presente; - Ausente

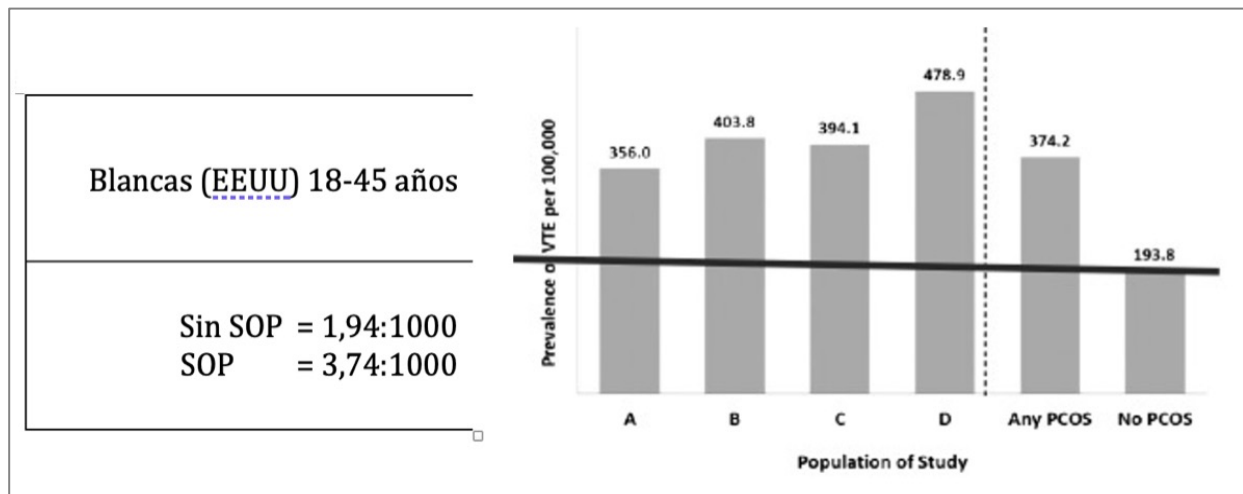
NIH: National health institute; AES: Androgen Excess Society

Existen varios consensos para establecer criterios diagnósticos del SOP, entre ellos, enfatizamos el de NIH, el de Rotterdam y el de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de los Ovario Poliquístico (AES-PCOS) (12,17,27-29) (Tabla 1). El más utilizado es el consenso de Rotterdam (2003)42.

Para el diagnóstico de SOP en la adolescencia se deben presentar tres criterios: hiperandrogenismo clínico o de laboratorio, disfunción ovulatoria e imagen de ovario poliquístico en el ultrasonido pélvico12,17,28-29. Además, este criterio crea cuatro fenotipos de mujeres con SOP: A- clásico o completo que es muy semejante al cuadro clínico descrito por Stein y Leventhal con las tres características: B- anovulación con hiperandrogenismo sin imagen de ovario poliquístico; C- hiperandrogenismo con imagen de ovario poliquístico, en el cual la paciente presenta ciclos ovulatorios regulares; D- La paciente no tiene

hiperandrogenismo (Tabla 1). Los fenotipos más comunes son el A y el B, correspondiendo a casi 80% de las mujeres con SOP. Así, el diagnóstico final está basado en los criterios de Rotterdam, descartando afecciones con cuadros clínicos semejantes. (Figura1)

Figura 1. PREVALENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN MUJERES AMERICANAS CONFORME AL FENOTIPO DE SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS



Modificado de: E M Okoroh et al

TRATAMIENTO

1. Medidas generales

La primera línea en el tratamiento del SOP es el cambio de estilo de vida, es decir, disminuir el sedentarismo realizando actividad física y ajustar la dieta, además de la eliminación del tabaquismo y alcoholismo. Se sugiere realizar actividad física, diariamente o por lo menos tres veces por semana, con actividades aeróbicas y anaeróbicas de por lo menos 40 minutos. De forma paralela, el acompañamiento de un nutricionista para evaluar la ingesta calórica y adecuar la dieta, así como acompañamiento psicológico para la reducción del estrés y la ansiedad/depresión en mujeres con baja autoestima y autocontrol (30-34). En general una baja de 5 a 10% del peso corporal puede mejorar el patrón menstrual (17).

2. Medidas específicas

En los casos que persistan los síntomas como anovulación crónica, están indicados los anticonceptivos hormonales. Antes de la prescripción, es necesario conocer los riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes con SOP y ajustar la formulación según el fenotipo.

2.1. Riesgos de enfermedad cardiovascular en el SOP

Los principales riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes con SOP son: infarto al miocardio, accidente cerebro vascular y tromboembolismo venoso. En general, el riesgo de estos eventos en la población con SOP en relación con el resto de la población es 2 a 4 veces mayor (35). Por lo tanto, la paciente deberá ser bien evaluada antes de iniciar el uso de anticonceptivos hormonales. En relación con el tromboembolismo, el riesgo es 2,17 veces mayor en comparación a la población general (36). En un estudio poblacional en Estados Unidos entre 2003 y 2008, el tromboembolismo, independientemente del fenotipo, es mayor

en pacientes con SOP que en mujeres sin SOP, y el fenotipo D es el de mayor riesgo (Figura 1). Además del fenotipo, la edad es otro factor asociado al riesgo de tromboembolismo, siendo mayor después de los 35 años (37). En relación con enfermedades cardiovasculares, el SOP es considerado de alto riesgo, las mujeres con SOP, debido a desórdenes de carbohidratos, pueden desarrollar diabetes mellitus tipo 2, que también es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (5-6).

2.2. ¿Los anticonceptivos orales combinados presentan riesgos adicionales para enfermedad cardiovascular en mujeres con SOP?

Los ACHO determinan el aumento de fibrinógeno, de los factores VII, VIII, IX, X, XII, XIII y del angiotensinógeno. Por otro lado, disminuyen la proteína S y la antitrombina. Por lo tanto, puede llevar a un estado pre-trombótico, lo que puede aumentar el riesgo de trombosis, principalmente la paciente con aumento de PAI-1 y hipofibrinólisis. Se recomienda evaluar bien los riesgos antes de introducir los anticonceptivos (38).

En relación con el perfil lipídico, en general, las mujeres con SOP presentan fracciones mayores de triglicéridos en el torrente sanguíneo y pueden empeorar con el uso de ACHO. A pesar de que estos últimos pueden aumentar los niveles de colesterol HDL y disminuir los niveles de colesterol LDL que son desórdenes comunes en mujeres con SOP (39).

Considerando que, en relación con el tromboembolismo, las mujeres con SOP tienen 1,5 veces más riesgo de trombosis que la población general (10.9 casos por cada 10.000 mujeres). El anticonceptivo hormonal combinado oral aumenta este riesgo en hasta 23.7 por cada 10.000 mujeres, un RR de 2,12 (IC 95% 1.4 – 2.21), lo que es un riesgo moderado de tromboembolismo. Por lo tanto, se recomienda evaluar bien a la paciente antes de la prescripción y evaluar el riesgo individual (obesidad, diabetes mellitus y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular) (36). Por lo tanto, la elección de progestágeno, aislado o combinado, dependerá del fenotipo de cada paciente con SOP.

ELECCIÓN DE LA FORMULACIÓN

1. Progestágenos: fenotipos sin hiperandrogenismo (fenotipo D) o alto riesgo de tromboembolismo.

La primera opción de las adolescentes que tengan disfunción menstrual sin hiperandrogenismo cutáneo es el uso de progestágenos. También, estos fármacos pueden ser usados en pacientes hipertensas.

La administración de progestágenos puede ser:

1.1. intermitente, por 10 días (del 15º al 24º día del ciclo) hasta 14 días (del 15º al 28º día del ciclo), apuntando a la normalización del patrón menstrual

1.2. Continuo. En ambos casos, mejora la protección endometrial contra lesiones proliferativas (9,40-41).

Se busca prescribir progestinas con baja acción androgénica o antiandrogénica, como el desogestrel (75µg al día) que puede ayudar en el combate del hiperandrogenismo leve. Para regularizar el ciclo, se puede también usar el acetato de dihidrogesterona (10mg/día), el acetato de medroxiprogesterona (2,5-10 mg/día) y la progesterona micronizada (100 a 200 mg/día).

Otra forma de proteger el endometrio sería el uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Este dispositivo puede ser alternativa para mujeres sexualmente activas que son hipertensas, diabéticas y/o con riesgo aumentado de tromboembolismo. A pesar de que el costo es mayor.

En la adolescencia puede ser una alternativa interesante (42). En adolescentes en que el patrón menstrual no se regularice con la conducta medicamentosa o el uso de progestágenos, se puede usar ACHO (43).

2. Anticonceptivos hormonales combinados: fenotipos con hiperandrogenismo (fenotipos A, B, y C)

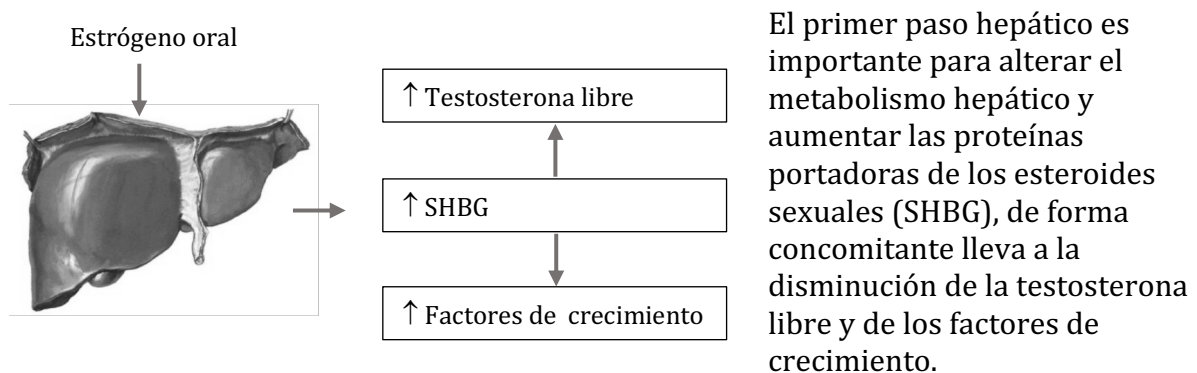
Estos fármacos mejoran la irregularidad menstrual, atenúan el hiperandrogenismo cutáneo moderado y pueden evitar un embarazo no planeado en adolescentes sexualmente activas (43).

Sin embargo, la terapia estroprogestativa, no promueve la mejora de la resistencia a la insulina, normalmente asociada al síndrome, y puede, eventualmente, hasta empeorarla dependiendo del tipo de progestágeno utilizado (44).

En general, los ACHO disminuyen los niveles androgénicos circulantes por medio de la inhibición de la secreción de gonadotropinas.

El efecto antiandrogénico es dosis dependiente del componente estrogénico de la fórmula y su mecanismo principal es el aumento de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) hepática. (Figura 2). El esquema terapéutico es el mismo utilizado en la anticoncepción (43).

FIGURA 2. MECANISMO DEL ANTICONCEPTIVO HORMONAL ORAL COMBINADO QUE ALIVIA EL HIRSUTISMO.



Impacto de los ACHO sobre la proteína portadora de los esteroides sexuales (SHBG).

Los anticonceptivos combinados pueden elevar la SHBG independiente del tipo de progestágeno, aunque este efecto es más intenso con los progestágenos norderivados de tercera generación, tales como la drospirenona, clormadinona y ciproterona.

Composiciones con estos últimos presentan la mayor elevación del SHBG (Tabla 3)(45).

Tabla 3 – IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES SOBRE LA SHBG EN PACIENTES CON SOP

SHBG (nmol/l)					
Formulación	N estudios	Antes Promedio Q1- Q3)	Después Promedio (Q1- Q3)	Δ	p**
EE 35 µg /CPA 2 mg	12	37.3 (32.7–52.9)	179.0 (122.1-235.7)	+141.7	0.002
EE 30 µg /DRSP 3 mg	15	35.8 (29.9– 45.3)	140.8 (62.8–180.0)	+105.0	<0.001
EE 30 µg /CMA 2 mg	06	38.8 (27.0–42.9)	181.9 (140.0–217.9)	+143.1	0.027
EE 30 µg /DSG 75-150 µg	05	30.0 (22.5–30.0)	76.0 (60–129)	+46.0	0.043
EE 30 µg /GSD 75 µg	02	21.7 (17.5–26.0)	109.2 (87–131.0)	+65.4	0.049

Modificado de: de Medeiros (46); * Refleja el balance entre la actividad estrogénica y la actividad androgénica;** prueba de medianas de Wilcoxon (*paired*); Δ= Delta antes- después; Q1-Q3: rango intercuartílico; SHBG: globulina portadora de esteroides sexuales; EE: Etinilestradiol; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GST: Gestodeno; NGM: Norgestimato; DRSP: Drospirenona

Además de la acción hepática, los anticonceptivos hormonales combinados llevan al reposo gonadal debido a su acción sobre las gonadotrofinas. Por lo tanto, hay una reducción en la producción de testosterona, lo que también se refleja en la fracción libre de esta hormona (Tabla 4). El resultado final mejora el hirsutismo.

Tabla 4. ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES SOBRE PRODUCCIÓN DE TESTOSTERONA TOTAL (A) Y LA FRACCIÓN DE TESTOSTERONA LIBRE (B)

A Total, T (ng/dl)					
Formulación	N estudios	Antes Promedio (Q1- Q3)	Después Promedio (Q1- Q3)	Δ	p**
EE 35 µg /CPA 2 mg	11	79.5 (31.2 – 100)	46.9 (30.0–66.1)	-32.5	0.003
EE 30 µg/DRSP 3 mg	15	66.5(60.0 – 86.4)	48.9 (39.0–55.0)	-17.6	<0.001
EE 30 µg/CMA 2 mg	05	78.0 (73.4 – 84.1)	41.9 (45.8–60.3)	-36.1	0.043
EE 30 µg/DSG 75-150µg	07	52.3 (44.0 – 67.4)	36.1 (31.0–42.0)	-16.2	0.027
EE 30 µg/GSD 75 µg	02	72.7 (64.4 – 81.0)	51.8 (47.5–56.0)	-19.9	0.179

B FAI (%)					
Formulación	N estudios	Antes Promedio (Q1- Q3)	Después Promedio (Q1- Q3)	Δ	p**
EE 35 µg /CPA 2 mg	07	10.2 (5.4–11.5)	2.1 (0.8–2.8)	-8.0	0.042
EE 30 µg /DRSP 3 mg	14	6.8 (5.1–9.3)	1.2 (0.9–4.2)	-5.6	0.001
EE 30 µg /CMA 2 mg	05	9.4 (7.9–9.7)	0.9 (0.9–0.94)	-8.5	0.043
EE 30 µg /DSG 75-150 µg	05	4.8 (3.0–6.4)	0.7 (0.6–0.74)	-4.1	0.043

Modificado de: de Medeiros (46). Q1-Q3: rango intercuartílico; TG: triglicéridos; HDL-C: Nivel de colesterol (lipoproteínas de alta densidad); T: testosterona total; FAI: índice de andrógenos libres; SHBG: globulina portadora de esteroides sexuales; EE: Etinilestradiol; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GST: Gestodeno; NGM: Norgestimato; DRSP: Drospirenona

3. Los impactos metabólicos y antropométricos de los ACHO en el SOP.

En una revisión de literatura, de Medeiros et al (46), mostraron que los ACHO tienen impacto nulo o hasta positivo, discretamente, sobre el metabolismo de los carbohidratos, principalmente sobre la glucosa en el torrente sanguíneo en ayuno (Tabla 5). En general, los anticonceptivos tienen una acción nula sobre la glucemia, insulina y hemoglobina glicosilada.

Tabla 5. IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS HORMONALES ORALES SOBRE EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.

Formulación	N estudios	Antes Md (Q ₁ – Q ₃)	Después Md (Q ₁ – Q ₃)	Δ	P*
Glucosa (mg/dl) *					
EE 35μg/CPA 2mg	12	86.6 (81.0 – 92.0)	85.6 (84.3 – 91.9)	-1.0	0.514
EE 30μg/DRSP 3mg	10	84.4 (78.7 – 91.2)	85.7 (80.6 – 90.6)	+1.3	0.998
EE 30μg /CMA 2μg	2	86.0 (84.5 – 87.5)	81.8 (80.5 – 83.1)	-4.2	0.010
EE 30μg/DSG 75-150μg	5	84.5 (81.3) – 88.9)	85.2 (81.9 – 88.0)	+0.7	0.892
Insulina μUI/ml) *					
EE 35μg /CPA 2 mg	11	17.9 (10.8 – 22.8)	17.1 (10.0 – 18.6)	-0.8	0.213
EE 30 μg/DRSP 3mg	08	13.9 (11.3 – 18.1)	12.1 (10.1 – 18.5)	-1.8	0.865
EE 30 μg / CMA 2 mg	03	7.3 (5.2 – 9.4)	7.8 (6.1 – 9.5)	+0.5	0.285
EE 30 μg / DSG 75-150 μg	04	15.7 (13.0 – 19.0)	17.1(13.1 – 22.1)	+1.4	0.144
EE 30 μg / 180-250 μg NGM	02	8.9 (7.6 – 10.2)	9.1 (7.2 – 11.0)	+0.2	0.788
HOMA-IR*					
EE 35 μg / CPA 2 mg	09	3.6 (2.0 – 4.4)	2.2 (1.8 – 3.9)	-1.4	0.213
EE 30 μg / DRSP 3 mg	10	3.1(2.2 – 3.7)	2.8 (2.5 – 3.8)	-0.3	0.593
EE 30 μg / CMA 2 mg	03	1.6 (1.2 – 2.0)	1.6 (1.3 – 2.0)	0	0.592
EE 30 μg / DSG 75-150 μg	03	3.0 (2.3 – 3.7)	2.6 (2.2 – 3.0)	-0.4	0.285
HbA1C (%) *					
EE 35 μg / CPA 2 mg	04	5.0 (4.6 – 5.4)	5.1 (4.7 – 5.6)	+0.1	0.422
EE 30 μg / DRSP 3 mg	02	3.5 (2.7 – 4.3)	3.5 (1.7 – 7.3)	0	0.653

4. Efectos de los ACHO sobre el metabolismo de los lípidos en el SOP

Los anticonceptivos hormonales orales combinados tienen un impacto positivo en el perfil lipídico, aumentando la fracción de colesterol HDL. Sin embargo, hay un impacto negativo al aumentar los triglicéridos (Tabla 6). En relación con el resto del perfil lipídico el impacto es nulo.

6. Beneficios de los anticonceptivos hormonales combinados

En general, los anticonceptivos hormonales alivian los efectos hiperandrogénicos y también reducen el riesgo de sangrado uterino anormal, disminuyen en 50% el riesgo de cáncer de endometrio, en 27% el riesgo de cáncer de ovario y en 18% en el riesgo de cáncer de colon (49).

Tabla 6. IMPACTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS HORMONALES ORALES SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO.

Formulación	N estudios	Antes Md (Q ₁ – Q ₃)	Después Md (Q ₁ – Q ₃)	Δ	P*
TG (mg/dl)					
EE 35 µg / CPA 2 mg	11	81.4 (69.0 – 99.1)	104.0 (85.8 – 123.4)	+22.6	0.021
EE 30 µg / DRSP 3 mg	07	95.0 (72.8 – 105.6)	116.8 (115.0 – 138.9)	+21.8	0.017
EE 30 µg / CMA 2 mg	03	83.9 (83.6 – 84.2)	125.5 (116.1 – 134.9)	+41.6	0.108
EE 30 µg / DSG 75-150 µg	03	87.7 (83.7 – 91.7)	108.3 (102.4 – 114.2)	+20.6	0.137
EE 30 µg / NGM 180-250 µg	03	104.7 (86.1 – 123.3)	134.3 (117.4 – 151.3)	+29.6	0.025
HDL-C (mg/dl)					
EE 35 µg / CPA 2 mg	10	54.3 (50.2 – 59.5)	61.5 (60.7 – 67.2)	+7.3	0.020
EE 30 µg / DRSP 3 mg	08	59.5 (50.0 – 62.5)	73.3 (64.5 – 79.7)	+13.8	0.017
EE 30 µg / CMA 2 mg	03	51.1 (49.9 – 52.3)	61.4 (61.1 – 61.7)	+10.3	0.108
EE 30 µg / DSG 75/150 µg	03	49.6 (34.7 – 59.7)	45.3 (26.0 – 75.0)	-3.3	0.592
Colesterol total (mg/dl)					
EE 35 µg / CPA 2 mg	12	173.7 (162.1 – 184.1)	189.0 (185.3 – 200.9)	+15.3	0.012
EE 30 µg / DRSP 3 mg	09	171.5 (166.8 – 185.9)	185.2 (167.3 – 203.1)	13.7	0.085
EE 30 µg / DSG 75-150 µg	03	158.9 (154.9 – 162.9)	178.8 (169.0 – 188.4)	+19.5	0.108
EE 30 µg / 180-250 µg NGM	02	168.9 (167.6 – 170.2)	181.7 (181.3 – 182.1)	+12.8	0.060
EE 30 µg / 150 µg LNG	02	161.8 (158.4 – 165.2)	170.4 (169.1 – 173.8)	+8.6	0.265

* Prueba de medianas de Wilcoxon. Md: Mediana, Q1-Q3: rango intercuartílico. TG: triglicéridos; HDL-C: Nivel de colesterol (lipoproteínas de alta densidad); SHBG: globulina portadora de esteroides sexuales; EE: Etinilestradiol; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GST: Gestodeno; NGM: Norgestimato; DRSP: Drospirenona

RECOMENDACIONES EN USO DE ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS HORMONALES ORALES.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) recomienda, para minimizar los riesgos de enfermedad cardiovascular, en relación con los ACHO:

- Uso de 20 a 30 µg de etinilestradiol o equivalente de estrógenos naturales: anovulación y/o hirsutismo.
- 35 µg de etinilestradiol con 2 mg de ciproterona no deberían ser la primera línea de elección debido al riesgo de trombosis.
- Atención especial con índice de masa corporal, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica, es decir, ver los criterios de elegibilidad y en la imposibilidad de su uso, usar los progestágenos.
- Primera línea en el tratamiento del hirsutismo.

La pérdida de peso, el aumento de la actividad física y una dieta nutricional adecuada son fundamentales para disminuir los impactos de los anticonceptivos sobre el riesgo cardiovascular. Se recomienda el uso de los criterios de elegibilidad de los anticonceptivos (47-48) y tratar la comorbilidad antes de la prescripción de anticonceptivos hormonales combinados.

CONCLUSIONES

Los estudios prospectivos aleatorizados controlados u observacionales actuales sugieren que los anticonceptivos orales combinados no empeoran ni agregan riesgos adicionales a las mujeres con SOP, al menos cuando se usan hasta por 6 meses.

Teniendo en cuenta el aumento de SHBG y la disminución de los andrógenos (Tt y Tl), las pacientes con SOP e hiperandrogenismo bioquímico parecen tener mayores beneficios. Los progestágenos antiandrogénicos se prefieren en mujeres con SOP y fenotipo hiperandrogénico.

Se carece de evidencia sobre la seguridad del uso de ACHO en pacientes con SOP e hipertensión u obesidad central. Los escasos datos sugieren el uso de preparaciones que contienen progestágenos anti androgénicos y antimineralocorticoides.

Los anticonceptivos orales combinados no empeoran significativamente los marcadores del metabolismo de los carbohidratos y los que contienen drospirenona pueden mejorar la sensibilidad a la insulina (HOMA-IR).

Las diversas combinaciones de ACHO tienden elevar el colesterol total, TG y el HDL-C, sin beneficio claro de una combinación sobre otras, se recomienda monitorizar los lípidos.

En caso de requerir anticoncepción, la mujer con SOP que tenga contraindicación o efecto no deseado por anticonceptivo hormonal combinado puede usar anticonceptivos de progestina solas orales o en implantes, pero la producción de andrógenos ováricos es variable debido a su diferente efecto antigonadotrópico.

Desde el punto de vista metabólico, no existe contraindicación para el uso de progestinas puras, sin embargo, podría haber ganancia de peso con medroxiprogesterona, desogestrel o con el implante subdérmico con etonogestrel.

Levonorgestrel y desogestrel tienen un efecto androgénico intrínseco, que podrá expresarse o no, al balancearse su propio efecto con la disminución de los andrógenos de origen ovárico, así, mujeres con hiperandrogenismo severo son susceptibles parcial por anticonceptivos con suficiente acción antigonadotropa, podrían tener un efecto antiandrogénico aún con progestinas androgénicas.

Por otra parte, se ha agregado al arsenal terapéutico la drospirenona, progestina antiandrogénica y antimineralocorticoide, útil en mujeres con SOP que presenten algún grado de hipertensión.

En caso de elegir anticonceptivos no hormonales (condón, DIU con cobre, esterilización femenina o masculina, etc), las mujeres con SOP anovulatorio deben estar informadas que necesitarán tratamiento adicional para la protección endometrial, debido a la alta frecuencia de ciclos monofásicos o anovulantes, y aquellas mujeres que requieren reducir los efectos del hiperandrogenismo, pueden responder a antiandrógenos complementarios, como espironolactona, finasterida o dutasterida.

No se debe usar antagonistas de receptores de testosterona (flutamida) sin anticonceptivos hormonales simultáneos porque requieren más dosis y puede resultar teratogénico, sin embargo, son muy eficaces cuando se usan en conjunto con AHC, con las precauciones de seguridad conocidas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1935; 29:181-91.
- 2.- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1223-36.
- 3.- Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;11:137-49.
- 4.- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219-31.
- 5.- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E 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 (AE-PCOS) society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010; 95: 2038–2049.
- 6.- Legro RS, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(1):165-9.
- 7.- Sathyapalan T, Al-Qaissi A, Kilpatrick ES, Dargham SR, Atkin SL. Anti-Müllerian hormone measurement for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Feb;88(2):258-262
- 8.- Hashimoto DM, Schmid J, Martins FM, Fonseca AM, Andrade LH, Kirchengast S, Eggers S. The impact of the weight status on subjective symptomatology of the Polycystic Ovary Syndrome: a cross-cultural comparison between Brazilian and Austrian women. *Anthropol Anz*. 2003;61(3):297-310.
- 9.- Rodrigues de Lima, G. Maturação sexual. Puberdade Precoce e Retardada. In: *Ginecologia Clínica*. Rodrigues de Lima, G (Ed). São Paulo: Editora Atheneu, 2015, pag 25-33.
- 10.- Legro RS. Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2006; 86(Suppl 1):S16-7.
- 11.- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24(3):302-12.
- 12.- Azziz R, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-45.
- 13.- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61.
- 14.- ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004; 19(1):41-7.
- 15.- Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-65.
- 16.- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):201.e1-5.
- 17.- Fruszzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril*. 2015 Jul;104(1):196-9.
- 18.- Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011;95(5):1544-8.
- 19.- Lopes IM, Maganhin CC, Oliveira-Filho RM, Simões RS, et al. Histomorphometric Analysis and Markers of Endometrial Receptivity Embryonic Implantation in Women With Polycystic Ovary Syndrome During the Treatment With Progesterone. *Reprod Sci*. 2014;21(7):930-938.
- 20.- Lopes IM, Baracat MC, Simões Mde J, Simões RS, Baracat EC, Soares Jr JM. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(6):702-9.
- 21.- Giordano MV, Giordano LA, Gomes RC, Simões RS, Nader HB, Giordano MG, Baracat EC, Soares Júnior JM. The evaluation of endometrial sulfate glycosaminoglycans in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):278-81.
- 22.- Rehme MF, Pontes AG, Goldberg TB, et al. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(6):249-54.

- 23.- Mumm H, Kamper-Jørgensen M, Nybo Andersen AM, Glintborg D, Andersen M. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973-1991. *Fertil Steril*. 2013;99(3):777-82.
- 24.- Soares Junior JM, Sa MF, Baracat EC. Should insulin resistance be always treated in Polycystic Ovary Syndrome? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):47-9.
- 25.- Giudice LC. Elucidating endometrial function in the post-genomic era. *Human Reproduction Update*. 2003;9: 223-35.
- 26.- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):235-44.
- 27.- Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR, Meczekalski B. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(2):87-91.
- 28.- Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012;27(1):14-24.
- 29.- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
- 30.- Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):182-5.
- 31.- Conte F, Banting L, Teede HJ, Stepto NK. Mental health and physical activity in women with polycystic ovary syndrome: a brief review. *Sports Med*. 2015;45(4):497-504.
- 32.- Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):624-36.
- 33.- Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundares V, Elamin MB, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4655-63.
- 34.- Geier LM, Bekx MT, Connor EL. Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(6):367-70.
- 35.- Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Oct;35(7):613-20.
- 36.- Bird, S. T., Hartzema, A. G., Brophy, J. M., Etminan, M., & Delaney, J. A. (2013). Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ*, 185(2), E115-E120.
- 37.- Okoroh, E. M., Hooper, W. C., Atrash, H. K., Yusuf, H. R., & Boulet, S. L. (2012). Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(5), 377-e1.
- 38.- Soares, G. M., Vieira, C. S., de Paula Martins, W., Dos Reis, R. M., De Sá, M. F. S., & Ferriani, R. A. (2009). Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *International journal of clinical practice*, 63(1), 160-169.
- 39.- Vrbikova, J., & Cibula, D. (2005). Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 11(3), 277-291.
- 40.- Pillay OC, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006; 21(4):924-9.
- 41.- Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM. Et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):182-5.
- 42.- Sorpreso IC, Soares Júnior JM, Baracat EC. Sexually vulnerable women: could reversible long-lasting contraception be the solution? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(9):395-6.
- 43.- Soares Júnior JM, Baracat EC. The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(11):523-4.

- 44.- Iwata MC, Porquere L, Sorpreso IC, Baracat EC, Soares Júnior JM. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(3):215-9.
- 45.- Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, Blankenstein MA, et al. (2014). The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 20(1), 76-105.
- 46.- de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Rep. Biology and Endocrinology* (2017). 15(1), 93.
- 47.- Soares Júnior JM., Baracat MCP, Maciel GAR, et al.. (2015). Polycystic ovary syndrome: controversies and challenges. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 61(6), 485-487.
- 48.- Teede HJ, Misso M, Costello MF, Dokras A, Laven J, et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618.

CAPÍTULO 34

ANTICONCEPCION EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE INFERTILIDAD TRATADA

Dra. Sonia Villa Vega

En el mundo, la infertilidad afecta a un 10-15% de las parejas en edad reproductiva. Se define como la incapacidad de concebir tras un año de exposición a relaciones sexuales sin protección. Existen múltiples causas de infertilidad que afectan al hombre, a la mujer o a ambos. Hoy en día, ha aumentado como causa de infertilidad, la edad avanzada de la mujer al momento de buscar embarazo y, probablemente, es un factor que será persistente en el tiempo.

Dentro de los tratamientos ofrecidos para la infertilidad, se encuentran los de baja complejidad (estimulación de la ovulación e inseminaciones intrauterinas) y los de alta complejidad, fertilización in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermios (ICSI) principalmente.

En el mundo, hasta un 2-9% de los niños que nacen cada año, son resultado de un tratamiento de infertilidad (1,2). En Chile, los nacimientos producto de técnicas de alta complejidad fueron alrededor de un 0,6% el año 2018 (3,4). No todos los tratamientos son exitosos en concebir embarazos, la probabilidad de éxito dependerá de varios factores, siendo los más importantes la edad de la mujer (o de los ovocitos usados en el tratamiento), la causa de la infertilidad y de la duración de esta, entre otros.

La infertilidad puede causar un estrés severo en la pareja y aparece un círculo vicioso que resulta en una disminución de la probabilidad de concebir.

Los tratamientos de infertilidad pueden ser responsables de dificultades importantes en la vida sexual de las parejas afectadas, por lo que la intimidad sexual, frecuentemente pierde espontaneidad y pasa a tener un rol casi netamente reproductivo, de hecho, muchas veces, las relaciones sexuales, en estos casos, se asocian a una sensación de fracaso (8)

Existe poca información disponible sobre la probabilidad de embarazo tras los tratamientos de infertilidad, sean exitosos o fallidos, de hecho, existe muy poca información sobre cómo asesorar a una mujer tras un tratamiento de infertilidad para anticoncepción.

Algunos estudios, más bien pequeños y locales, han mostrado tasas de embarazo espontáneo entre un 5% y un 30%, dependiendo de la población estudiada y el tiempo de seguimiento (5, 6, 7).

La mayoría de los estudios publicados a este respecto, son estudios de cohortes con seguimiento de duración variable a parejas que se sometieron a tratamientos de IVF/ICSI.

Un estudio publicado el año 2016, realizado con encuestas a pacientes sometidas previamente a tratamientos de infertilidad, muestra una tasa de embarazo espontáneo de hasta un 29% en el seguimiento realizado a 6 años post tratamiento (7).

Describe como factores pronósticos asociados a embarazos espontáneos:

1. La causa de infertilidad, siendo la infertilidad sin causa aparente la causa más frecuente (40%), interesante es destacar que un 13% tenían como diagnóstico un factor tubario. 20% tenía como diagnóstico un factor masculino.
2. El tiempo de duración de la infertilidad previo al tratamiento de FIV / ICSI, siendo más improbable el embarazo espontáneo cuando este tiempo era superior a los 4 años.
3. Número de ciclos de tratamiento FIV / ICSI, casi un 40% tenía sólo un ciclo y el resto se distribuían de manera decreciente hasta 4 ciclos.

En este estudio, no se obtuvo diferencias significativas con respecto a embarazo espontáneo y la edad materna, el índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico ni la paridad previa al tratamiento de FIV / ICSI.

En un estudio alemán que siguió a 1614 parejas que se hicieron tratamientos exitosos de FIV/ICSI hasta por 6 años, se observó que el 20% de las parejas que intentaron embarazarse posteriormente, lograron embarazos espontáneos, la edad materna fue uno de los principales factores pronósticos (5). El número de ciclos de tratamiento IVF/ICSI, la edad de la mujer y la infertilidad de causa desconocida, también fueron los factores pronósticos más importantes para un estudio que evaluó más de 2100 parejas que fueron seguidas hasta 9 años tras sus tratamientos de FIV/ICSI, con una tasa de embarazo de 17% en parejas que habían tenido un tratamiento exitoso previamente y un 24% en aquellas que no habían tenido tratamientos fallidos (6).

Los embarazos espontáneos en parejas con antecedente de infertilidad sin causa aparente tratada podrían estar relacionados tanto con el alivio del estrés tras la decisión de abandonar los tratamientos como por el descanso tras un tratamiento exitoso o la decisión de adoptar entre otras causas (8). Los embarazos espontáneos que ocurren en estos casos, pueden ser una muestra del impacto del factor psicológico en la fertilidad.

Por lo tanto, es muy importante realizar asesoría concepcional a las mujeres que fueron tratadas por infertilidad, conocer su deseo de un embarazo en las condiciones actuales y de no desasearlo, se les debe ofrecer anticoncepción, privilegiando las preferencias de la usuaria y los criterios de elegibilidad de los diferentes métodos anticonceptivos, conocidos ampliamente.

La endometriosis es causa de 20-25 % de los casos de infertilidad femenina; puede afectar de diversas maneras la fertilidad, pudiendo alterar la anatomía pelviana, con adherencias, alterando la relación tubo-ovárica y de manera más severa, obstruyendo las trompas de Falopio; se ha descrito mayor cantidad de folículo luteinizado no roto, alteraciones ováricas debido a la presencia de quistes endometriósicos que podrían alterar la reserva ovárica y la calidad ovocitaria y a nivel endometrial, también se ha descrito alteraciones en la implantación dentro de otros varios factores. En los casos, en los cuales, la anatomía pelviana no se encuentra muy alterada y existe permeabilidad tubaria, la concepción espontánea es posible, de hecho, muchas mujeres con endometriosis son fértiles y los síntomas y signos de la enfermedad afectan a otras esferas. Cuando estas pacientes consultan por anticoncepción, debemos considerar la necesidad de entregar una anticoncepción efectiva, el control de síntomas endometriósicos (algia pélvica, dismenorrea), el deseo de embarazo futuro y las preferencias personales de la usuaria.

Mujeres que no poseen síntomas asociados y que sólo requieren anticoncepción, pueden optar a cualquier método anticonceptivo siguiendo los criterios de elegibilidad de

anticoncepción, deseo de reversibilidad del método, duración, etc. En mujeres que requieren control de síntomas asociados, es probable que los métodos que causen una importante atrofia endometrial sean más eficientes en el control del dolor asociado a la endometriosis (9).

En las mujeres con diagnóstico de endometriosis que no han sido sometidas a cirugía para el manejo de dolor y anticoncepción, podemos evaluar varias opciones anticonceptivas. De entre los métodos de largo tiempo de uso, reversibles (LARC), se encuentra el dispositivo medicado (LNG DIU) que, pese a no interferir con los niveles de estrógeno circulantes, debido a la importante atrofia endometrial que causan y, a que, probablemente, este efecto se extienda a algunos focos endometriósicos ectópicos, han mostrado tener una buena respuesta en manejo del dolor pélvico y dismenorrea (10), además de entregar una muy eficiente anticoncepción a largo plazo reversible con una muy buena tolerancia por las usuarias y efectos secundarios hormonales infrecuentes como acné, seborrea y cambios de humor observados entre un 3% y 5% (11).

Otros LARC son los implantes subcutáneos de progestágenos que debido a la importante atrofia endometrial, han mostrado ser eficientes en control de dolor, reportándose un disminución de hasta un 68% del dolor (12), sin embargo, un 3% -5% de las usuarias experimenta efectos secundarios no deseados como mal control de sangrado, aumento de peso, aumento del acné y seborrea (13). Dentro de los progestágenos de depósito, se encuentra la medroxiprogesterona (DMPA), cuyo uso a largo plazo ha sido cuestionado por su potencial impacto en la densidad ósea que se vería afectada en los primeros 1-2 años de uso, aunque varios estudios han mostrado que este efecto sería reversible prontamente tras la suspensión del método (14). Al igual que el implante subdérmico, la DMPA se ha asociado a efectos secundarios no deseados como acné, seborrea, aumento de peso (hasta 2 kg los primeros 12 meses de uso (13) y mal control de sangrado.

Con respecto al uso de píldoras anticonceptivas de progestinas solas (POP), si bien es cierto, no hay datos específicos con respecto al control de síntomas en endometriosis en mujeres que no han sido operadas por esta causa; estudios muestran que tras 3-4 meses de uso, la dismenorrea ha disminuido hasta en un 90% y la necesidad de uso de analgesia durante la menstruación, se reduce de un 70% a un 10% (15).

Las píldoras anticonceptivas combinadas, por su parte, siempre y cuando cumplan con los criterios de elegibilidad, también han mostrado ser eficientes en el control de la dismenorrea, de hecho, algunos estudios han mostrado una reducción en el tamaño de quistes endometriósicos. No hay estudios suficientes que comparen adecuadamente, las diferentes combinaciones entre sí, ni las vías de administración. El control del dolor es mejor con el uso continuo, sin embargo, muchas veces, este debe suspenderse debido al mal control de sangrado (16).

En mujeres que han sido sometidas a cirugía y que requieren anticoncepción, el método elegido debiera ser eficiente no sólo como anticonceptivo y control del dolor asociado a endometriosis, sino también, en evitar la aparición de nuevos endometriomas.

El uso de píldoras combinadas de manera continua ha mostrado ser eficiente en control del dolor y recurrencia de endometriomas versus su uso cíclico (16), sin embargo, son tratamientos a largo plazo, al menos hasta que la mujer desee un embarazo.

Tanto los LNG DIU como DMPA han sido evaluados en control de dolor en mujeres con endometriosis que han sido operadas, ambos con buenos resultados en control de dolor (10,11).

Un pequeño estudio comparó el uso del LNG DIU con un anticonceptivo oral con estradiol valerato/dienogest, mostrando ambos un buen control de dolor, pero siendo el LNG DIU mejor tolerado por las usuarias a largo plazo (17).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority). (2012). Latest UK fertility treatment data and figures: 2011-2012.
- 2.- Schmidt, L., Sobotka, T., Bentzen, J.G., & Nyboe Andersen, A. (2012). Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human reproduction update*, 18 1, 29-43.
- 3.- Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, año 2018
- 4.- INE, Reporte de nacimientos año 2018
- 5.- Ludwig AK, Katalinic A, Jendrysek J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):403-9.
- 6.- Troude P, Bailly E, Guibert J, Bouyer J, de la Rochebrochard E; DAIFI Group. Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98(1):63-8.
- 7.- Marcus AP, Marcus DM, Ayis S, Johnson A, Marcus SF. Spontaneous pregnancies following discontinuation of IVF/ICSI treatment: an internet-based survey. *Hum Fertil (Camb)*. 2016 Jun;19(2):134-41.
- 8.- Luk BH, Loke AY. The Impact of Infertility on the Psychological Well-Being, Marital Relationships, Sexual Relationships, and Quality of Life of Couples: A Systematic Review. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(6):610-25.
- 9.- Weisberg E, Fraser IS. Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access J Contracept*. 2015 Jul 27;6:105-115.
- 10.- Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod*. 2001 Oct;16(10):2103-8.
- 11.- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):789-93..
- 12.- Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):29-34.
- 13.- Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 28;2016(8):CD008815.
- 14.- Renner RM, Edelman AB, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections and skeletal health. *Womens Health (Lond)*. 2010 May;6(3):339-42.
- 15.- Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Dec;12(4):354-61.
- 16.- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5):1583-8.
- 17.- Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD005072.

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON CAPACIDADES DIFERENTES

Dra. Carolina Pastene Saldías

A los proveedores de salud sexual y reproductiva nos toca enfrentar hoy en día, una población diversa, en edad, género y capacidades, motivo por el que debemos estar familiarizados con el tipo de población a la que atenderemos, cuáles son sus necesidades y así lograr un vínculo respetuoso, empático, que permita lograr los objetivos de salud con la comprensión y adherencia del paciente. En este capítulo nos referiremos a las usuarias con discapacidad intelectual y del desarrollo.

La discapacidad es un término genérico que incluye deficiencias de las funciones y/o estructuras corporales, limitaciones en la capacidad y desempeño para realizar actividades y restricciones en la participación vida cotidiana; indicando los aspectos negativos de la interacción entre un individuo (con una “condición de salud”) y sus factores contextuales (factores ambientales y personales) (1). Son pacientes que presentan problemas de aprendizaje, de autocuidado, trastornos del lenguaje y con dificultad para lograr una vida independiente.

Según el último estudio nacional de la discapacidad del año 2015 (2), alrededor de 229.904 personas menores de 18 años presentaban alguna discapacidad; 21,5% corresponde a discapacidad mental o intelectual, y en la población mayor de 18 años la dificultad física y/o de movilidad alcanza una prevalencia del 36,9%. En Chile 1 de cada 3 hogares vive con una persona con discapacidad (PcD).

El acceso a la salud sexual y reproductiva de las PcD se enfrenta con una serie de dificultades desde la falta de educación sexual formal, la escasa información sobre anticoncepción y menor prevención de infecciones de transmisión sexual (ITS) así como del acceso a evaluaciones no solo ginecológicas. En el aspecto social tienen menos espacios para aprender de la interacción con otros, lo que es necesario para lograr relaciones de amistad y de pareja en un contexto de afectividad y respeto; ya que en general cuando se dan estas experiencias, resultan desproporcionadamente negativas para las PcD comparado con la población general.

Existe una escasa oferta de consultas médicas físicamente amigables, así como falta de formación en pregrado, lo que perpetúa creencias y mitos desde el personal asistencial hacia estas pacientes (3,4). Además, por muchos años, la única respuesta en materia de salud reproductiva fue ofrecer métodos quirúrgicos de esterilización.

Chile ratificó la convención de la ONU sobre los derechos de las PcD el año 2007, este instrumento jurídico protege los derechos humanos y libertades fundamentales de las personas, cualquiera sea su discapacidad. Señala al menos dos puntos que nos atañen: 1) el derecho a tener acceso a la información y educación sobre reproducción y planificación familiar y 2) el derecho a mantener su fertilidad en igualdad de condiciones con los demás (5).

Por lo tanto, el control ginecológico de adolescentes y mujeres jóvenes con capacidades diferentes es una ventana de oportunidad para garantizar estos derechos. Se sugiere un

primer encuentro al inicio de la pubertad, para entregar guías anticipatorias a los padres/tutores sobre sexualidad, desarrollo puberal, la menstruación y resolver dudas sobre la inmunización contra el virus papiloma y otras ITS. Esto permitirá construir una relación médico paciente que permita responder las interrogantes sobre orientación sexual, conducta sexual, actividad sexual, fertilidad futura de las pacientes, realizar una consejería en anticoncepción oportuna y apropiada, así como también orientar sobre el cuidado preconcepcional.

Durante el curso de la vida de la paciente podemos clasificar los motivos de consultas en 4 grupos: 1) relacionados con educación en sexualidad y afectividad; 2) la manipulación de la menstruación; 3) consultas de morbilidad ginecológica; y 4) anticoncepción y consentimiento.

Como prestadores de servicio, en esta área, debemos empatizar con los temores y la incomodidad física que puede generar la misma evaluación ginecológica, y entender que la paciente es el centro de nuestra atención y que su discapacidad, no es una enfermedad, sino una condición que coexiste en ella (6).

En este capítulo abordaremos el uso de anticonceptivos hormonales en PcD, entendiendo que cada paciente requiere una consejería individual; encontrará recomendaciones sobre algunos aspectos particulares para estas usuarias. La solicitud por parte de la usuaria y su familia, como la recomendación del uso de hormonas anticonceptivas (HA), estará orientada a la manipulación del ciclo menstrual o a la anticoncepción propiamente tal.

MANIPULACIÓN DEL CICLO MENSTRUAL

La menstruación es un desafío para las PcD y sus familias, presenta exigencias a nivel sensorial y motor relacionados con la higiene, así como intelectual para comprender que los sangrados serán cíclicos por muchos años.

Al igual que en la población general, la menstruación puede manifestarse asociada a cambios de humor, que en este grupo de paciente se puede manifestar con autoagresiones, trastornos de la regulación emocionales y de la conducta, lo que limita su participación en actividades académicas o sociales, que les reportan grandes beneficios.

Para muchos padres/apoderados menstruación es un sinónimo de otro problema más y consultan por tratamientos para suprimir la menarquia (4, 11). Esta práctica hoy no está recomendada y se sugiere permitir que la menstruación ocurra espontáneamente con una preparación de las adolescentes respecto al origen esperado del sangrado, manipulación de productos higiénicos, y luego de evaluar como lo sobrelleva la PcD, manipular los ciclos de ser necesario (12,13).

El objetivo de la manipulación menstrual es lograr reducir el volumen del sangrado como la duración de éste, y aumentar la longitud de los ciclos para que estos se produzcan en un contexto programado, anticipar el manejo de los síntomas asociados y no interrumpa las actividades de la usuaria.

Se debe realizar una anamnesis detallada, para obtener el motivo de consulta y estar al tanto de la comorbilidad, uso de fármacos y terapias. Esta entrevista permitirá orientarse en cuanto a la capacidad cognitiva y autonomía de la PcD, así como conocer cuál es la red de apoyo con la que cuenta, factor que influye en la adherencia de la prescripción que elijamos (4,7).

Al igual que en la población general, no es necesario realizar un examen pelviano para indicar un método anticonceptivo (8,9). Debemos considerar en las pacientes con daño espinal sobre T6, que un tacto vaginal puede desencadenar un episodio de disreflexia autonómica secundaria, lo que se caracteriza por una elevación de la presión arterial potencialmente letal (10).

Antes de iniciar un tratamiento hormonal hay que descartar el antecedente de un sangrado uterino anormal, que pudiera ser secundario a hipotiroidismo, especialmente en pacientes con Trisomía 21, o galactorrea en usuarias de estabilizadores del ánimo y una vez descartadas las causas más frecuentes de sangrado uterino anormal, se sugiere seleccionar la alternativa más segura, sin crear falsas expectativas de una amenorrea permanente (12).

El uso de anticonceptivos hormonales debe indicarse considerando los criterios de elegibilidad de la OMS, según la comorbilidad de las pacientes, así como el uso de otros fármacos (ver capítulo 11. Interacciones farmacológicas y anticoncepción hormonal); los fármacos más comúnmente utilizados en esta población son los anticonvulsivantes, que pueden inducir el citocromo P450 disminuyendo la eficacia anticonceptiva, generando sangrado intermenstrual.

1. Anticonceptivos hormonales orales combinados (ACO):

Se recomienda utilizar aquellos que contengan 30ug de etinilestradiol (EE), en combinación con levonorgestrel, progestágeno que permite un buen control del ciclo, con el menor riesgo de trombosis. Pueden ser utilizados de forma cíclica, 21 tabletas activas y 7 placebos o 7 días de descanso o en ciclos extendidos de 84 pastillas activas seguido por 7 días de placebo/descanso, lo que generalmente resulta en menstruaciones escasas, menos dolorosas y sin síntomas premenstruales, permite programar los sangrados, para períodos de vacaciones o lo más conveniente para la paciente y su familia. También se pueden utilizar de forma continua, es decir, la usuaria solo toma pastillas activas hasta que se produce un spotting momento en el que hace el descanso de 5-7 días para luego reanuda las pastillas activas.

2. Parche anticonceptivo, (Evra®)

Contiene EE de 600 mcg y norelgestromin 6 mg, cada parche libera 20 mcg de EE y 150 mcg/d del progestágeno. Cada parche dura una semana, se sugiere aplicar en cualquier parte del cuerpo, menos en las mamas. Está recomendado para mujeres con peso inferior a 90 kilos. Dependiendo de las características de la usuaria habrá que evaluar si tolera tener un parche en su piel y el riesgo de que se lo retire.

3. Píldoras de progestágenos solos o minipíldora, (Desogestrel 75 mcg)

Logra un 40% de ciclos anovulatorios, en esta misma proporción presenta ciclos ovulatorios y un 20% de las usuarias evolucionará con amenorrea. Estos tratamientos deben tomarse en el mismo horario en forma rigurosa, no contienen placebos. Una alternativa nueva en el mercado es Drospirenona 4 mg, análogo de espironolactona, en formato de ciclos de 24 activas y 4 placebos, aún no hay estudio en población con discapacidad, pero es una alternativa interesante pensando en los beneficios sobre el vello corporal y el acné. Así mismo, Dienogest 2 mg, tratamiento para la endometriosis ha demostrado un buen control de ciclo logrando amenorrea en un 58,3% durante las primeras 12 semanas y de un 86,4% a las 72 semanas.

4. Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPd)

Se puede administrar vía subcutánea cada 3 meses. Existe una presentación de 104 mg en jeringa prellenada Sayana Press ®. Los principales inconvenientes en las usuarias adolescentes son similares a los de la antigua presentación Depoprodasone ®, que ya no se comercializa, y consiste en pérdida de densidad mineral ósea (DMO). Puede haber aumento de peso, sobre todo en usuarias con sobrepeso. En caso de ser la única alternativa, se sugiere realizar ejercicio, dieta balanceada y suplementar con calcio y vitamina D. Se sugiere limitar su uso a un período máximo de 2 años.

5. Implante subcutáneo de etonogestrel

Este implante radiopaco de 4 cm por 2 mm que contiene 68 mg de etonogestrel, metabolito activo del desogestrel; con una tasa de liberación aproximada de 60-70 µg/día en la semana 5-6, y disminuye a 35-45 µg/día al final del primer año, hasta 30-40 µg/día al final del segundo año, y a aproximadamente 25-30 µg/día al final del tercer año. Requiere cooperación de la paciente para su inserción y extracción, se instala en el brazo, con buen control de la dismenorrea y disminución del volumen del sangrado, un 40% de las usuarias puede presentar sangrado menstrual impredecible.

6. Dispositivo intrauterino medicado (DIU) (Mirena®)

Dispositivo de silastic de 32 mm de longitud y ancho, no hay contraindicaciones para su uso en adolescentes. Libera levonorgestrel durante 5 años, disminuye el flujo menstrual en un 90%. El sangrado es irregular en un principio, hasta alcanzar la amenorrea. La tasa de expulsión es similar a la de la población general. Y una desventaja es que puede requerir inserción bajo sedación en las pacientes con discapacidad intelectual o motora con espasticidad, lo que aumenta los costos del método.

ANTICONCEPCIÓN

Una consejería en salud sexual y reproductiva centrada en el paciente ayudará a las usuarias y familias a tomar la mejor decisión según sus valores y necesidades para el momento actual, como de los objetivos respecto a su fertilidad futura. Se recomienda evaluar la seguridad de la paciente, si su pareja también presenta una condición similar, la capacidad de consentir un acto sexual y si su red de apoyo puede proporcionar los espacios para que puedan tener actividad sexual, sin riesgos.

En cuanto a la prescripción de métodos anticonceptivos, la literatura demuestra una tendencia a ofrecer métodos menos eficaces que a la población general; se prescriben más anticonceptivos orales y dMPA que sus pares sin discapacidad y se hace una oferta menor de métodos de larga duración (4).

En esta elección se debe considerar dentro de los métodos que la paciente pueda adherir y que cumpla con los criterios de elegibilidad de la OMS; el uso de silla de ruedas no es una contraindicación para el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

1. Los métodos de barrera: se deben recomendar siempre para la prevención de ITS. Presentan el inconveniente del acceso y del desarrollo de habilidades manuales para el uso correcto, entrenar la capacidad de negociación para su utilización. Idealmente se debe descartar alergias al látex. Tienen una eficacia del 82%.

2. Los métodos hormonales: son los mismos descritos anteriormente para la manipulación del ciclo menstrual, con eficacia sobre el 90% con un uso correcto.
 - 2.1. Anticonceptivos inyectables combinados (ACI), que se administran de forma mensual. En Chile contamos con Mesigyna® que contiene valerato de Estradiol 5 mg y enantato de Noretisterona 50 mg, la otra es Novafem® contiene Cipionato de Estradiol de 5 mg y acetato de medroxiprogesterona 25 mg. Ambas logran un patrón menstrual cíclico de menor volumen y dolor similar al obtenido con los ACO.
 - 2.2. El Implante anticonceptivo como los DIU medicado tiene una eficacia anticonceptiva de un 99,8%.
3. Esterilización quirúrgica: es mucho más común en PcD que en la población general y a edades más tempranas, esto influido por los movimientos eugenésicos de principios del siglo pasado, lo que hoy se considera una práctica discriminatoria y poco ética (4,13). En Chile, la resolución 2326 que fija las directrices para los servicios de salud sobre la esterilización femenina y masculina (inició vigencia: 20-02-2000) indica que, cualquier persona mayor de 18 años en posesión de sus facultades mentales puede acceder a esta prestación y en el caso de una enfermedad incapacitante, que produzca carencia de discernimiento, se efectuará según lo recomendado en el decreto N° 570 del año 2000, usando primero las alternativas terapéuticas reversibles antes de un procedimiento irreversible. De ser necesaria la aplicación de alguna técnica irreversible (esterilización), serán resueltas por la Comisión Nacional de Protección de las Personas Afectadas de Enfermedades Mentales, en el Ministerio de Salud.

ALGUNAS CONCLUSIONES

La sexualidad es una parte de la vida de todas las personas incluso aquellas con capacidades diferentes, como profesionales del área de la salud debemos estar preparados, ya sea nosotros o tener redes dentro del equipo de salud a quien derivar estas pacientes, para acompañarlas, orientarlas y lograr una educación sexual formal y práctica que les permita tomar decisiones saludables y disminuir los riesgos de ser víctimas de violencia sexual.

Debemos fomentar y formar a las futuras generaciones del área de la salud, en las necesidades educativas, de prevención y control ginecológico, como las formas de aproximarse a las familias y PcD para lograr una salud sexual y reproductiva de calidad, sin discriminación.

Los métodos anticonceptivos hormonales son una alternativa práctica y segura, que en muchos casos mejora la calidad de vida de las PcD y sus familiares/cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Discapacidad en Chile pasos hacia un modelo integral del funcionamiento humano. Fondo nacional de la discapacidad ministerio de planificación. Zondek A., Zepeda, M., González, F., Recabarren, E. Santiago Chile, 2006
- 2.- Estudio Nacional de la Discapacidad 2015, Resultados Generales para Niños, Niñas y Adolescentes (2 a 17 años). Ministerio de Desarrollo Social, Chile.

- 3.- Kaplan C. Special Issues in Contraception: Caring for Women with Disabilities. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51(6):450-6.
- 4.- Verlenden JV, Bertolli J, Warner L. Contraceptive Practices and Reproductive Health Considerations for Adolescent and Adult Women with Intellectual and Developmental Disabilities: A Review of the Literature. *Sex Disabil.* 2019 Oct;37(4):541-557.
- 5.- Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad. 13 de diciembre de 2006, por la asamblea general de las naciones Unidas en su 61º Período Ordinario de Sesiones, en Nueva York.
- 6.- Quint EH, O'Brien RF. Committee Adolescence; North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Menstrual Management for Adolescents with Disabilities. *Pediatrics.* 2016 Jul;138(1)
- 7.- Pastene C. Cuidados ginecológicos y sexualidad de niñas y adolescentes con discapacidad intelectual. En: Cuello MF, Miranda VH, Ralph CT, Editores, *Ginecología general y salud de la mujer.* Santiago, Chile: Ediciones UC.; 2017pp.725-36.
- 8.- Committee Opinion No 544: Over-the-counter access to oral contraceptives. *Obstet. Gynecol* 2012; 120(6): 1527-31.
- 9.- Bates CK, Carroll N, Potter J. The challenging pelvic examination. *J Gen Intern Med.* 2011;26(6):651-7.
- 10.- Bycroft J, Shergill IS, Choong EAL, Arya N, Shah PJR. Autonomic dysreflexia: a medical emergency. *Postgrad Med J.* 2005; 81:232-5.
- 11.- Holland-Hall C, Quint EH. Sexuality and Disability in Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(2):435-49
- 12.- Quint EH. Adolescents with Special Needs: Clinical Challenges in Reproductive Health Care. 2016 Feb; 29(1):2-6.
- 13.- Committee on Adolescent Health Care. Menstrual Manipulation for Adolescents with Physical and Developmental Disabilities. ACOG Committee Opinion No. 668. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):e20-5.
- 14.- Committee on Ethics. Sterilization of women, including those with mental disabilities. *Obstet Gynecol.* ACOG Committee Opinion. No371. 2007;110(1):217-20.

CAPÍTULO 36

ANTICONCEPCIÓN Y DIVERSIDAD SEXUAL

Dra. Andrea Von Hoveling Schindler

La atención de personas en general y la atención médica en particular deben basarse siempre en el respeto a la dignidad de la persona, incluyendo la consideración hacia su identidad, autonomía y privacidad. En salud sexual y reproductiva esta premisa adquiere especial relevancia dada la naturaleza íntima de los temas que se tratan.

Si bien la atención en anticoncepción de personas pertenecientes a la diversidad sexual y de género, espectro dentro del cual encontramos a personas que no son cisgéneros ni heterosexuales (términos a definir más adelante), debe cumplir los mismos estándares que la atención al resto de las personas, es necesario tener algunas consideraciones y necesidades específicas de esta población, para evitar caer (con o sin intención) en prácticas discriminatorias que puedan llevar al cese de los controles ginecológicos debido a malas experiencias o a la falsa percepción de no requerir estas atenciones en salud.

La diversidad sexual y de género ha estado siempre presente. Normalizada y ensalzada a veces, como en la Grecia antigua, condenada y castigada, incluso con la muerte, en ciertos regímenes totalitarios.

La historia da cuenta de esta presencia de personas con identidad de género distinta al sexo asignado al momento de nacimiento, y sujetos con atracción erótica y afectiva hacia el mismo género.

Enfrentarse a la diversidad sexual y de género no debiera ser, por tanto, una novedad. Sin embargo, la medicina suele tener una visión binaria, biomédica y habitualmente basada en la presunción de la heterosexualidad e identidad cisgénero.

Además, la ginecología y obstetricia se desarrollaron inicialmente como ramas científicas cuya aproximación a la salud de la mujer parte desde la fertilidad. Todo lo anterior hace que la mayoría de los ginecólogos, ginecólogas, matrones y matronas, no desarrollemos herramientas para atender las necesidades en salud de personas que no cumplan con el paradigma tradicional.

Existen múltiples experiencias que revelan reticencia por parte de los profesionales a preguntar la orientación y prácticas sexuales de la población consultante, en gran parte por considerar que no se cuenta con las herramientas para asesorar de forma adecuada (1-3).

La máxima expresión de la barrera que se genera se refleja en que, personas que se identifican como parte de la diversidad sexual y de género, utilizan menos los sistemas de salud, muchos de ellos con el argumento de la inutilidad de la consulta y la discriminación, lo que es particularmente frecuente en personas trans (a definir más adelante). Esto los expone a mayor riesgo de patologías en general y de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual, si consideramos la falta de controles ginecológicos (3).

ALGUNAS DEFINICIONES

El sexo asignado al momento de nacimiento, frecuentemente llamado sexo biológico, corresponde a la expresión fenotípica, habitualmente binaria femenina/masculina, en que hay concordancia de cromosomas, gónadas, hormonas sexuales y genitales internos y externos.

Una variación en su desarrollo suele denominarse trastorno de la diferenciación sexual o intersex, palabra en desuso en medicina, pero reivindicada desde hace algunos años por sociedades civiles y de diversidad sexual y de género.

La identidad de género es el concepto internalizado de cada uno/a de nosotros/as de nuestra percepción y vivencia del género, que puede estar dentro o fuera del binario masculino/femenino. Se reconoce y expresa habitualmente en la infancia temprana.

Si la persona no se identifica con el sexo asignado al nacer, principalmente determinado por los genitales externos, se habla de persona **transgénero**.

Otros conceptos actualmente utilizados son: género no conforme o incongruencia de género. Si la persona, por el contrario, sí se identifica con el género asignado, se ha acuñado el término **cisgénero**.

El término transexual está en desuso porque este término se considera patologizante o estigmatizante; previamente se utilizaba como sinónimo de transgénero o también para referirse a personas que habían recibido terapias de reasignación corporal.

En cuanto a la denominación, se llama mujer transgénero a una persona asignada como hombre al nacer, pero cuya identidad es femenina. Por el contrario, un hombre transgénero es una persona designada mujer al nacer, pero con identidad de género masculina.

También hay quienes se definen como géneros fluidos, personas trans no binarias, agénero (sin género) y una amplia gama de identificaciones.

Hoy, el concepto trans es utilizado para englobar todas aquellas identidades

La “expresión de género” se refiere al comportamiento externo de una persona en base a los roles, conductas, formas de hablar, modales y otros elementos culturalmente reconocidos como “femeninos” y “masculinos”.

Es muy variable según cultura y temporalidad. No se relaciona necesariamente a la identidad de género ni la orientación sexual, y puede ser variable durante la vida de cada persona.

La “orientación sexual” se refiere a la atracción erótico-romántica. Se habla de heterosexualidad cuando la atracción se siente hacia el sexo opuesto y de homosexualidad cuando es hacia el mismo sexo.

En caso de atracción hacia ambos géneros u otros se habla de bisexualidad, y también se ha acuñado el concepto de pansexualidad, referido a la atracción hacia una persona independiente de su identidad de género, sexo biológico u orientación sexual.

LAS SIGLAS LGTBIQ+

Más importante que cualquier definición es la acogida correcta y manejar las herramientas necesarias para la prevención y la promoción en salud, es útil manejar los términos utilizados para evitar confusiones.

- L Lesbianas, es decir, mujeres con atracción erótico-romántica hacia mujeres
- G Gay, es decir, hombres con atracción erótico - romántica hacia hombres.
- T Trans. Aunque previamente se usaba para describir personas transgénero y transexuales, ya definidos, actualmente se utiliza el concepto más amplio de “trans” que incluye a personas género fluido y agénero.
- B Bisexuales
- I Intersex, personas nacidas con características sexuales y hormonales que se diferencia del binario biológico habitual de hombre y mujer.
- Q “Queer”, término en inglés referido a personas cuya identidad de género trasciende el binario de género.
- + El símbolo se incorpora como un esfuerzo de incluir personas cuyas orientaciones sexuales e identidades de género no se encuentran representadas en las siglas anteriormente, como las personas asexuales, arrománticas, no binarias, de género fluido, etc.

Como se mencionó anteriormente, más importante que cualquier definición es lograr una acogida adecuada y una asesoría en salud que permita el autocuidado. Es fundamental adquirir herramientas para realizar una anamnesis amplia y desprejuiciada (anexo 1).

Al respecto es importante recalcar que las esferas de la sexualidad son independientes la una de la otra. Por lo anterior, no es correcto deducir, por ejemplo, la orientación sexual según la identidad y expresión de género de una persona.

Sólo el lograr una conversación acertada permite al tratante obtener la información necesaria para realizar la exploración física adecuada, solicitar los exámenes pertinentes, dar la asesoría correcta para prevención de embarazo no deseado e infecciones de transmisión sexual (ITS), y para la promoción de la salud en general.

CONCEPTOS BIOLÓGICOS FUNDAMENTALES E INDICACIONES ANTICONCEPTIVAS ESPECÍFICAS

El riesgo de embarazo existe en caso de contacto de genitales masculinos con genitales femeninos. Si bien el mayor riesgo es en caso de penetración vaginal con eyaculación, se consideran de riesgo el contacto genital directo o coito vulvar (contacto de pene con vulva sin penetración), el coito interrumpido (penetración seguida de eyaculación fuera de la vagina), el contacto entre fluidos y el sexo anal, este último por eventual escurrimiento de líquido pre-seminal y seminal.

Por este motivo, debe instruirse la necesidad de que en todas las prácticas mencionadas se utilice un preservativo, ya sea peneano (externo o masculino) o vaginal (interno o femenino). Los contactos de riesgo y cuidados para infecciones de transmisión sexual (ITS) exceden los descritos, para el detalle consultar el capítulo 6.

Toda persona con pene y testículos debe saber que los únicos anticonceptivos individuales útiles en caso de contacto con genitales femeninos son el preservativo y la vasectomía, el primero además coincide con una de las principales estrategias de prevención de ITS.

Por otra parte, toda persona con útero y ovarios, en edad reproductiva, es potencialmente fértil si no está esterilizada. Incluso en personas que no refieren tener contacto con genitales masculinos, es fundamental abordar este punto y ofrecer anticoncepción. Si no desea usarla, recomendar siempre el uso de condón (como prevención de embarazo y de ITS) (4) y mencionar la existencia de anticoncepción de emergencia en caso de coito desprotegido.

En el caso particular de los hombres transgénero que mantienen el útero, se sabe que durante la terapia de reemplazo hormonal virilizante se logra la anovulación.

El problema es que no existe claridad del momento en que se pierde la capacidad de embarazo espontáneo y, además, los medicamentos androgénicos son teratogénicos.

Todo lo anterior hace especialmente deseable que el tema de fertilidad se aborde durante los controles de salud, tanto para planificar una gestación deseada, como para evitar una no deseada.

Para elegir el método se deben utilizar los criterios de elegibilidad vigentes de la OMS o la CDC (todos de libre acceso), que se basan en la condición de salud y medicamentos que usa la persona (5, 6, 7).

CONDUCTA FRENTE A VIOLACIÓN

Lamentablemente las personas LGTBIQ+ están en mayor riesgo de sufrir agresiones sexuales, entre otros tipos de violencia.

Si se trata de una violación anal o vaginal de una persona con útero y ésta no se encuentra utilizando un anticonceptivo altamente efectivo en forma consistente, la indicación es administrar anticoncepción de emergencia lo antes posible, independiente del fenotipo, del día del ciclo y de la ocurrencia o no de eyaculación. La profilaxis de ITS puede consultarse en el capítulo respectivo.

INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO

Si bien la interrupción del embarazo no corresponde a anticoncepción, se hace necesario mencionar que la ley 21.030 sobre la de interrupción voluntaria del embarazo fue modificada en 2021 para incluir a cualquier persona con capacidad de gestar, independiente de su sexo registral, y que durante un embarazo cumpla con alguna de las tres causales contempladas en la ley.

PALABRAS FINALES

La atención para la anticoncepción de personas pertenecientes a la diversidad sexual no se diferencia de la atención de cualquier otra persona, pero es especialmente importante considerar aspectos de derechos humanos y de no discriminación. Dada la realidad actual, parece necesario hacer esfuerzos dirigidos para que la población LGTBIQ+ confíe en el cuerpo médico y retome sus controles de salud y tenga acceso a la misma información y herramientas de protección que cualquier otra persona.

Se adjunta un informativo (Imagen 1), desarrollado por las entidades ahí señaladas, con sugerencias prácticas en cuanto a cómo enfrentar la atención en salud sexual y reproductiva considerando la diversidad sexual.

IMAGEN 1. RECOMENDACIONES PARA ATENCIÓN CLÍNICA DE PERSONAS LGTBIQ+



HERRAMIENTAS ESPECÍFICAS PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA

- 1 No asumas la orientación sexual heterosexual en tus pacientes.
- 2 Las preguntas estrechas y dirigidas tales como: *¿Iniciaste relaciones sexuales con tu pololo/novio/marido?* y *¿Con qué método anticonceptivo te cuidas?*, predisponen a que lesbianas, bisexuales y MSM oculten su identidad sexual, por temor o vergüenza. Te sugerimos cambiar el enfoque a preguntas que den a tu paciente la oportunidad de contestar con mayor veracidad. Te damos ejemplos: *¿Iniciaste relaciones sexuales?, ¿Tienes múltiples parejas o una? ¿Cuál es el género de tu pareja sexual?, ¿Tienes algún método de barrera de ITS?*.
- 3 Evita gesticulaciones o expresiones de desaprobo si tu paciente responde *"No me cuido con método anticonceptivo"*, es una oportunidad para preguntar con respeto por las razones y orientación sexual, si es necesario para la historia clínica.
- 4 No asumas las prácticas sexuales si quienes consultan son lesbianas y/o mujeres que pueden tener una expresión de género masculina.
- 5 Evita subestimar los cuidados pertinentes al mantenimiento de sexo seguro.
- 6 Te sugerimos contar con alguna distinción LGBT+ amigable que sea visible en tu consulta para que las pacientes de la comunidad sepan que es un espacio seguro.
- 7 Recuerda que en la evaluación ginecológica se evalúa la real necesidad de especuloscopia en mujeres que no reportan penetración vaginal. Si es estrictamente necesario como por ejemplo para toma de PAP, procura utilizar espéculos virginales o talla S.
- 8 No olvides solicitar exámenes de ITS de acuerdo a disponibilidad existente y Papanicolaou.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mravcak S. Primary Care for Lesbians and Bisexual Women. Am Fam Physician 2006; 74:279.
- 2.- Knight D, Jarrett D. Preventive Health Care for Women Who Have Sex with Women. Am Fam Physician. 2017;95(5):314-321.
- 3.- McNamara MC, Ng H. Best practices in LGBT care: A guide for primary care physicians. Cleve Clin J Med. 2016 Jul;83(7):531-41.
- 4.- Stuart R Chipkin, Fred Kim. Ten Most Important Things to Know About Caring for Transgender Patients
- 5.- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR 2015; 64(3):1-138.
- 6.- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44710/9789243563886_spa.pdf;jsessionid=156CB58C554A91E4B74CC06249E8D38A?sequence=1
- 7.- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205016/WHO_RHR_15.07_spa.pdf?sequence=1
- 8.- <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/spanish-usmec-color.pdf>
- 9.- Matthews A, Brandenburg D, Johnson T, Hughes T. Correlates of underutilization of gynecological cancer screening among lesbian and heterosexual women. Preventive Medicine 38 (2004) 105 – 113.

CAPÍTULO 37

ANTICONCEPCIÓN Y TROMBOEMBOLISMO

Dra. Marta Camacho Sánchez, Dr. Camil Castelo-Branco

El riesgo cardiovascular asociado a la anticoncepción hormonal sigue siendo hoy día una de las causas de rechazo de su uso por parte de la población. La preocupación por el incremento de riesgo de trombosis ha estado presente desde 1960, año en que la FDA aprobó la primera píldora anticonceptiva. Meses más tarde se publicó el primer caso de tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado a su empleo (1).

El tromboembolismo venoso (TEV) es una entidad rara en mujeres sanas en edad reproductiva, se estima que presenta una incidencia en torno a 1,8-2 por cada 10.000 mujeres-año (2,3). Aunque se ha demostrado que el uso de los anticonceptivos combinados actuales aumenta ligeramente el riesgo relativo de trombosis (5-12 de cada 10.000 mujeres – año), se debe tener en cuenta que el riesgo absoluto sigue siendo bajo, y que los beneficios, en la mayoría de las ocasiones, superan notablemente los riesgos. Más aún cuando se trata de evitar una gestación, pues el riesgo relativo de desarrollar un evento de TEV durante el embarazo es de hasta 20 por cada 10.000 mujeres-año y del doble o triple durante el puerperio.

El riesgo de trombosis ha estado tradicionalmente asociado únicamente a la dosis de estrógenos empleada en los anticonceptivos combinados, motivo por el cual su dosis ha disminuido desde los 150 mcg presentes en los primeros que se comercializaron, hasta los 20-30 mcg que se suelen utilizar en los preparados actuales. Esta reducción en la dosis de etinilestradiol ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular (3).

No obstante, no es el único aspecto que influye, pues estudios posteriores han demostrado que el riesgo de trombosis varía también en base al tipo de gestágeno empleado, y que no solo depende de la dosis de estrógenos (4).

En relación a la fisiopatología de los eventos trombóticos, se piensa que los estrógenos producen un aumento de factores procoagulantes (Factor II, VII, VIII, X y fibrinógeno) y un descenso en la actividad de la antitrombina y factor tisular (5). Por otro lado, el efecto exacto de los gestágenos en la cascada de coagulación permanece incierto: parece que algunos tipos aumentan la resistencia a la actividad de la proteína C (6) y otros factores de la coagulación, mientras que otros autores sostienen que cuando se emplean de forma combinada con estrógenos en realidad atenúan en diferente grado el efecto procoagulante del mismo, de forma que algunos disminuyen el riesgo más que otros (3). Así mismo, parece que su acción protrombótica podría ser dosis-dependiente. Para poder afirmar con certeza su función se necesitan más estudios que evalúen de forma correcta los cambios hemostáticos.

El uso de anticonceptivos combinados parece que multiplicaría el riesgo de trombosis arterial (infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) por 1.7 aproximadamente (7). Se trata de una entidad menos prevalente en mujeres en edad fértil y existen menos estudios que evalúen su incidencia y relación con anticonceptivos. Existe una gran variedad

de anticonceptivos hormonales, con diferentes dosis de estrógenos y tipos de gestágenos, así como diferentes vías de administración.

A continuación, se describirán factores de riesgo asociados que se deben tener en cuenta previa a la prescripción médica, así como aspectos relevantes del riesgo de trombosis venosa asociado a anticonceptivos combinados y al uso de progestágeno de forma aislada.

FACTORES DE RIESGO

Aunque el riesgo global de desarrollar un evento trombotico es bajo, es importante considerar la existencia de factores concomitantes que pueden actuar de forma sinérgica, para poder realizar un buen consejo contraceptivo a la paciente y valorar cada caso de forma individualizada (2). Para prestar una guía de atención, la OMS publica y actualiza de forma periódica los “criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos” (8). Se trata de un conjunto de recomendaciones médicas basadas en la evidencia disponible, mediante las cuales se establecen una serie de categorías en base a la idoneidad del uso de cada una de las opciones anticonceptivas en función de los riesgos individuales de la paciente.

Las cuatro categorías que se definen son (8):

- Categoría 1: condición en la que no existe restricción para indicar dicho método anticonceptivo
- Categoría 2: condición en la que los beneficios superan los riesgos teóricos
- Categoría 3: condición en la que los riesgos teóricos generalmente superan los beneficios
- Categoría 4: condición que representa un riesgo inaceptable para el uso de dicho anticonceptivo

Las categorías 1 y 2 nos permiten aconsejar de forma segura el método anticonceptivo en cuestión. Se debería buscar una alternativa en la categoría 3, y la categoría 4 supone una contraindicación absoluta (9). En la Tabla 1 se resumen algunas de las recomendaciones más relevantes relacionadas con el riesgo de tromboembolismo.

Algunas de las condiciones médicas que suponen un riesgo inaceptable para el uso de anticonceptivos combinados son: historia de trombosis venosa profunda (TVP), TEP, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico, el periodo posparto si se asocia además a otros factores de riesgo cardiovasculares, mujer >35 años y fumadora >15 cigarrillos al día, pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y anticuerpos antifosfolípidos positivos, aquellas mujeres con mutaciones protrombóticas conocidas (Factor V de Leiden, mutación de la protrombina, de la proteína C y la proteína S o Deficiencia de antitrombina) y pacientes que padecen migraña con aura. En estos casos la anticoncepción combinada estaría contraindicada, pero se podría valorar la anticoncepción con algún método que incluya solo gestágenos. Cabe hacer una especial mención a las pacientes con antecedente de evento tromboembólico que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante, pues son pacientes que pueden presentar sangrados uterinos anómalos y que a veces es primordial evitar la gestación por el efecto teratogénico de la terapia anticoagulante; se benefician especialmente de anticonceptivos de gestágenos solos (5).

Con el fin de minimizar el riesgo de TEV, previa a la prescripción de un método anticonceptivo se aconseja realizar una historia personal y familiar dirigida a identificar posibles factores de riesgo, informar a la paciente de estos, así como de posibles signos/síntomas asociados a TEV o TEP. Por otro lado, a menos que exista historia de trombosis familiar conocida, la evaluación

y búsqueda de trombofilias no se recomienda (10). El asesoramiento se debe realizar transmitiendo que el riesgo es bajo y siempre inferior al que tendría durante un posible embarazo (2).

Tabla 1. CRITERIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDAD PARA EL USO DE ANTICONCEPTIVOS (8)

	Anticonceptivos combinados			Progestágenos		
	Oral	Anillo	Parches	Orales	DIU-LNG	Implantes
Trombosis venosa superficial	2	2	2	1	1	1
Varices venosas	1	1	1	1	1	1
Historia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar	4	4	4	2	2	2
Postparto + coexistencia de otros riesgos de TV						
<21 días posparto	3	3	3	1	1	1
21-42 días posparto	4	4	4			
Postparto + ausencia de otros riesgos de TV						
*<21 días posparto	3	3	3	1	1	1
**21-42 días posparto	2	2	2			
Postparto >42 días	1	1	1	1	1	1
Dislipidemia	2	2	2	2	2	2
Fumadora <35 años	2	2	2	1	1	1
Fumadora >35 años						
*<15 cig	3	3	3	1	1	1
*>15 cig	4	4	4			
Obesidad	2	2	2	1	1	1
Múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad, fumadora, diabetes, hipertensión...)	3/4	3/4	3/4	2	2	2
Hipertensión	3/4	3/4	3/4	1/2	1/2	1/2
LES con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos	4	4	4	3	3	3
Migrañas con aura	4	4	4	2	2	2
Mutación protrombótica conocida (Factor V de Leiden, mutación de la protrombina, proteína C o S...)	4	4	4	2	2	2
Antecedente de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular	4	4	4	3	3	3

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS

Existe evidencia suficiente sobre el uso de los anticonceptivos combinados y el aumento de riesgo de trombosis venosa (3-15 por cada 10.000 mujeres-año). Este riesgo parece mayor durante el primer año de uso (11). Algunos estudios sugieren que el máximo riesgo aparece en los primeros 4 meses tras su comienzo o al reiniciar el tratamiento tras una parada de al menos 1 mes (5).

Aparte de las diferentes dosis de estrógenos y los diferentes tipos de gestágenos empleados, los anticonceptivos combinados también podrían dividirse según su vía de administración en anticonceptivos orales combinados (ACOs), parches transdérmicos y anillo vaginal.

1. ¿Afecta la dosis de estrógenos al riesgo de trombosis?

Pese a que no existen estudios aleatorizados, la evidencia disponible en la actualidad de estudios bien diseñados de casos y controles, así como de cohortes, sugiere que los anticonceptivos combinados con dosis de estrógenos superiores a 50 mcg de etinilestradiol (EE) estarían asociados a mayor riesgo de trombosis venosa, mientras que no habría diferencias estadísticamente significativas entre anticonceptivos con dosis iguales o inferiores a 35 mcg de EE (4). En la actualidad apenas se comercializan en escasos países dosis mayores o igual a 50 mcg (2).

2. ¿El tipo de gestágeno influye en el riesgo de trombosis venosa?

Según la evidencia disponible hoy en día parece que sí, si bien, tampoco existen estudios aleatorizados con la suficiente población que evalúen dicha afirmación.

Cuando se comenzaron a comercializar, se planteó cambiar el tipo de gestágeno con el fin de modular los efectos secundarios de los mismos (dolor de cabeza, efecto androgénico...). No obstante, estudios posteriores demostraron que el riesgo cardiovascular también se veía modificado según la generación del gestágenos empleada.

Parece que los preparados con levonorgestrel (gestágenos de segunda generación), serían los que tendrían menor riesgo, mientras que los preparados con drospirenona (12,13) y con gestodeno y desogestrel (tercera generación), serían los que más (2,4).

El riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos combinados con etinilestradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona se estima similar y un 50-80% mayor que en aquellos preparados con levonorgestrel (4).

Un estudio multicéntrico posterior parece reforzar la hipótesis de sesgos de selección, al incluir iniciadoras recientes y las mujeres que cambian de fórmula hormonal (*switchers*) que incrementan el riesgo por un tiempo en comparación con continuadoras de una determinada fórmula; en un diseño prospectivo en doble ciego, no aparecen diferencias en riesgo de VTE para drospirenona en fórmulas combinadas con etinil estradiol (18) en comparación con las demás fórmulas combinadas.

El riesgo de desarrollar trombosis venosa en un año en mujeres que emplean anticonceptivos combinados en función del gestágeno empleado se estima que sería el siguiente (11):

- Levonorgestrel, noretisterona o norgestimato: 5-7 cada 10.000 mujeres-año
- Etonogestrel o norelgestromina: 6-12 cada 10.000 mujeres-año
- Drospirenona, gestodeno, desogestrel: 9-12 cada 10.000 mujeres-año

Estos resultados deben ser interpretados con cautela pues en parte podrían justificarse por un sesgo de selección y por las características de las poblaciones estudiadas.

En relación con el riesgo de desarrollar un episodio de tromboembolismo arterial, se considera muy bajo y no existe evidencia suficiente que sugiera diferente riesgo en base al tipo de progestágeno usado (11).

3. ¿La vía de administración influye?

El riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos combinados que se administran por vías diferentes a la oral está menos estudiado y existe cierta controversia pues tampoco existen estudios aleatorizados con suficiente muestra (2,14). No obstante, la mayoría de los estudios sugieren que el riesgo de TEV en usuarias de anillo vaginal y parches transdérmicos sería similar al de usuarias de anticonceptivos orales combinados, en concreto, similar a los anticonceptivos con gestágenos de tercera generación (15).

Parece que las concentraciones de estrógenos permanecen más estables en el tiempo en usuarias de parches transdérmicos o anillo vaginal que en usuarias de anticonceptivos vía oral.

El primer parche transdérmico comercializado, Evra®, fue aprobado por la FDA en 2001, y libera 203 mcg de norelgestromina y 33,9 mcg de etinilestradiol. Aunque en un inicio se postuló que la administración transdérmica de estrógenos, dado que evita el primer paso hepático, podría conferir un riesgo menor de TEV, estudios posteriores sugieren que por el contrario esta vía de administración podría aumentar el riesgo de TEV (2).

Por otro lado, el primer anillo vaginal que salió al mercado, Nuvaring®, libera 120 mcg de etonogestrel y 15 mcg de etinilestradiol de forma diaria (15).

Pese a que en ambos preparados la concentración de estrógeno permanece más estable en el tiempo que con la vía oral, la exposición global medida con el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC), parece que es mayor en las usuarias de parches transdérmicos y menor en usuarias de anillo vaginal al compararlas con la vía oral (15,16).

La vía vaginal permite emplear dosis menores de estrógenos sin alterar el control del ciclo menstrual (15 mcg frente a 20-30 mcg que suelen tener los ACOs), lo que permite que la exposición global a estrógenos sea hasta 3 veces menor que en la vía transdérmica (15).

ANTICONCEPCIÓN CON SOLO GESTÁGENOS

La mayoría de los estudios sostienen que el uso de anticonceptivos orales con sólo gestágenos que se administran vía oral, en implantes o dispositivos intrauterinos, no aumenta el riesgo de trombosis venosa ni arterial (10,17). Como excepción, el uso de inyectables como el acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), sí ha demostrado que eleva el riesgo de trombosis venosa (10,17).

Con relación al uso de gestágenos vía oral, algunos estudios han relacionado su uso con aumento del riesgo trombótico, pero son estudios en los que la finalidad del uso del gestágeno era terapéutica (por ejemplo, tratamiento de sangrado uterino disfuncional), y no anticonceptiva, por lo que las dosis suelen ser mayores (17). Estos resultados sugieren una relación dosis-dependiente entre los gestágenos y su posible acción protrombótica. El tipo de gestágeno que se emplea de forma anticonceptiva también puede variar. Aunque no existen estudios suficientes, algunos sugieren que el levonorgestrel estaría asociado a menos eventos trombóticos que otros gestágenos como es la drospirenona, tal y como ocurre en los anticonceptivos combinados (12).

Los dispositivos intrauterinos disponibles hoy en día contienen dosis variables de levonorgestrel que se libera localmente en la cavidad intrauterina (la mayoría varían de 6-20 mcg).

La curva de liberación se caracteriza por una disminución inicial brusca que se ralentiza progresivamente, estabilizándose a lo largo de los años de vida del dispositivo (10). Más del 90% del levonorgestrel liberado localmente se encuentra disponible a nivel sistémico.

Los potenciales efectos trombóticos de los gestágenos no se conocen con exactitud, y aunque en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares asociados no parece que aumente el riesgo de padecer un evento trombótico, se debe valorar riesgo-beneficio en algunas situaciones.

Por ejemplo, en pacientes con enfermedades autoinmunes tales como el Lupus eritematoso sistémico y que además presenten anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos o pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular (8).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jordan W. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961;278:1146-7.
- 2.- Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51.
- 3.- Dragoman M V., Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;141(3):287-94.
- 4.- Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(7925):1-12.
- 5.- Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;181(December 2018):S1-5.
- 6.- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(7872):1-10.
- 7.- Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48:297-307.
- 8.- Barrier C, Fertility I, Female P, Coitus C, Iud C, Male PP, et al. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.
- 9.- González Navarro JV. Protocolos sego/sec. Anticoncepción hormonal y riesgo cardiovascular. 2013;1-9.
- 10.- Authority F, Sas EM, French I, Society F, Authority FN. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). 2020;48(2019):441-54.
- 11.- European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 2014;44(November):14-7.
- 12.- Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(7):801-11.
- 13.- Bird ST, Delaney JAC, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: Is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol?. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1059-68.
- 14.- Johnson J V., Lowell J, Badger GJ, Rosing J, Tchaikovski S, Cushman M. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2):278-84.

- 15.-Van Den Heuvel MW, Van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: The vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168–74.
- 16.-Galzote RM, Rafie S, Teal R, Mody SK. Transdermal delivery of combined hormonal contraception: A review of the current literature. *Int J Womens Health*. 2017;9:315–21.
- 17.-Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678–70
- 18.-Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 May;93(5):378-85.

CAPÍTULO 38

ANTICONCEPCIÓN MASCULINA O MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PARA HOMBRES

MSc. Gabriela Noé

La intención del hombre de evitar la concepción aparece en textos tan remotos como el Antiguo Testamento donde se menciona que Onán, para no dar descendencia a su hermano difunto, dejaba caer por tierra el semen (1). Esta práctica, conocido como coito interrumpido, es quizás el primer método usado por el hombre para prevenir el embarazo.

Hasta la década de 1960 la regulación de la fertilidad era compartida por la pareja usando métodos masculinos y femeninos en proporción equitativa (2). En esa década se aprobaron e introdujeron al mercado los métodos hormonales y los dispositivos intrauterinos de segunda generación para el control de la fertilidad de las mujeres.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la investigación médica y la industria farmacéutica dirigieron sus esfuerzos al desarrollo de métodos anticonceptivos para mujeres. Ellas se beneficiaron de los anticonceptivos modernos y aceptaron con gusto la responsabilidad de la planificación familiar. Actualmente las mujeres disponen de decenas de anticonceptivos altamente eficaces y confiables para controlar su fertilidad en forma reversible.

En los últimos 30 años ha habido una demanda creciente de los hombres por disponer de anticonceptivos eficaces, confiables y reversibles que les permita controlar su fertilidad. Asimismo, cada vez más mujeres quisieran compartir con sus parejas la responsabilidad y los riesgos de la regulación de la fertilidad en la pareja. Una encuesta realizada en 9 países, de 4 continentes, que incluyó más de 9.000 hombres mostró que un 55% de los participantes estaban dispuestos o muy interesados en probar un nuevo método de control de la fertilidad masculina, siendo el porcentaje mayor en España, 71.4% y menor en Indonesia, 28.5% (3). Similares resultados han arrojado diferentes encuestas que evalúan el interés de hombres y mujeres por la introducción de métodos modernos para anticoncepción masculina.

En 1973, la OMS formó el "Grupo de trabajo sobre métodos para la regulación de la fertilidad masculina" que aborda diversos mecanismos: vasectomía, hormonales y pos-testiculares. Sin embargo, el único método introducido en el siglo XX es la vasectomía, que siendo muy eficaz tiene la restricción de la reversibilidad. Otras agencias que se han sumado al desarrollo de anticonceptivos para hombres son Population Council, National Institute of Health NIH, Contraceptive Research and Development Program (CONRAD), y Male Contraceptive Initiative (MCI). La participación de la industria farmacéutica ha sido escasa y actualmente inexistente.

A pesar de la limitada oferta de métodos para hombres, el uso de ellos ha aumentado en los países desarrollados. Un estudio publicado en 2017 muestra la prevalencia de uso de anticonceptivos en diferentes regiones del mundo. La contribución de los métodos masculinos, incluyendo tanto aquellos que dependen exclusivamente del hombre, condón y vasectomía, como los que son compartidos con la pareja, coito interrumpido y abstinencia periódica, es de un 25%, siendo mayor en Europa 44% y América del Norte 39% y muy baja

en países pobres y en África 17%. La contribución de cada método es: condón 12%; coito interrumpido 5%; abstinencia periódica 4% y esterilización 4% (4).

LOS CRITERIOS QUE PROPORCIONAN LAS PAUTAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS PARA HOMBRES SON:

- Alta eficacia; comparable a los métodos modernos para las mujeres
- Reversible; recuperación de la fertilidad una vez terminado el tratamiento o cuando se desea recuperar la fertilidad
- Seguro; mínimos efectos colaterales a corto plazo y sin riesgos para la salud a largo plazo
- De acción rápida; tanto para producir la infertilidad como para recuperar la fertilidad
- Aceptable para los hombres y sus parejas; en cuanto a los efectos colaterales, a la disponibilidad y al precio.

SEGÚN EL MECANISMO DE CONTROL DE LA FERTILIDAD, LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS ACTUALES Y EN ESTUDIO SE PUEDEN CLASIFICAR EN TRES CATEGORÍAS:

- Interrupción de la migración de los espermatozoides; el principio es impedir que los espermatozoides lleguen al tracto genital femenino.
- Supresión de la espermatogénesis; métodos experimentales que buscan interferir con la producción de espermatozoides provocando azoospermia u oligozoospermia severa.
- Inhibición de la maduración de los espermatozoides; se explora compuestos que impidan la funcionalidad de los espermatozoides para migrar, penetrar y/o fecundar al óvulo.

INTERRUPCIÓN DE LA MIGRACIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES.

Todos los métodos actualmente disponibles corresponden a este grupo; abstinencia periódica, coito interrumpido, condón y vasectomía. En estudio está la oclusión de los conductos deferentes.

Los tres primeros tienen baja eficacia anticonceptiva, tabla 1 (5).

Estos métodos los pueden usar todos los hombres y excepto el condón, no requieren de elementos externos. Actúan en forma inmediata durante el acto sexual que se quiere interferir y solo por ese acto.

Los efectos secundarios son las limitaciones y molestias que causa al intervenir la relación sexual en forma directa.

1. El condón

Es el único método reversible cuyo uso se ha incrementado en los últimos años, especialmente en Europa donde los métodos más usados son las píldoras y los condones en proporciones similares.

En Latinoamérica también aumentó el uso del condón en los últimos años, lo que muestra que los hombres quieren controlar su sexualidad.

Además, el condón tiene la ventaja de la doble acción; puede prevenir embarazos e infecciones de transmisión sexual (ITS), incluido el VIH lo que contribuye a su mayor uso. De hecho, el condón se origina como método para evitar las ITS.

Tabla 1. EFICACIA DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS. TASA DE EMBARAZOS POR 100 MUJERES EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE USO.

Método anticonceptivo		Uso correcto y consistente	Uso típico
Sin método		85	85
Vasectomía		0.1	0.1
Condón masculino		2	15
Coito interrumpido		4	19
Abstinencia periódica		1-9	25
Hormonales mujer	Injectable combinado	0.1	3
	Oral combinado	0.1	6-8

Adaptado de Normas Nacionales de Regulación de la Fertilidad (6)

2. La vasectomía o esterilización masculina

Se usa desde la década de 1960. Consiste en la sección de los conductos deferentes, impidiendo que los espermatozoides lleguen a formar parte del semen. Actualmente el procedimiento más usado es la “vasectomía sin bisturí”, introducida en China por el Dr. Li Shunqiang en 1991 (6). Es una intervención simple, realizada en forma ambulatoria, con anestesia local por personal médico entrenado. Es segura, menos dolorosa y con menos molestias pos-intervención que la vasectomía tradicional y tiene alta tasa de satisfacción de los usuarios. Es el único método disponible con alta eficacia anticonceptiva, 0.1% de falla (5). Aun así, sólo hay nueve países en los que la vasectomía se usa con igual o mayor frecuencia que la ligadura de trompas: Australia, Bhután, Corea, Canadá, Dinamarca, España, Holanda, Nueva Zelanda, Reino Unido (7).

La vasectomía requiere aproximadamente tres meses para ser efectiva. Durante esos meses la pareja debe usar otro método anticonceptivo efectivo. Se recomienda realizar un espermograma de control a los tres meses. La ausencia de espermatozoides o un recuento ≤ 100.000 con el 100% de espermatozoides inmóviles indica infertilidad. Si a los 6 meses de seguimiento se encuentran espermatozoides móviles se aconseja rehacer la vasectomía.

La vasectomía es un método permanente porque su reversión puede no tener éxito en la restauración de la fertilidad. Por ello es recomendable para hombres que no quieren tener más hijos. Los principales inconvenientes de la vasectomía son el riesgo de dolor testicular crónico (menos del 1‰), la incertidumbre respecto de recuperar la fertilidad cuando se desea y las limitaciones económicas en los países en desarrollo.

Se estima que un 6% de los hombres que se han sometido a una vasectomía desean recuperar su fertilidad. Una alternativa es la microcirugía para recanalizar los segmentos cortados del conducto deferente o la anastomosis del conducto deferente al epidídimo, vasovasostomía o vasoepididimostomía. Si bien la recuperación de espermatozoides tiene muy buen pronóstico, la recuperación de la fertilidad es aproximadamente 50% dependiendo de varios

factores; entre ellos el tiempo transcurrido entre vasectomía y la reversión, la presencia de espermatozoides o restos de ellos en el líquido intra-vasal en el momento de la reversión, la calidad de los espermatozoides post intervención y el tipo de procedimiento quirúrgico usado para la vasectomía y para la re-anastomosis (8,9,10). Otra alternativa es la recuperación quirúrgica de espermatozoides combinada con fertilidad in vitro ICSI/ FIV. Esta alternativa tiene mejor pronóstico que la microcirugía para parejas en que la mujer tiene sobre 35 años y que requieren un embarazo más rápido (11).

3. Métodos alternativos a la vasectomía

Hay dos productos que se están investigando como alternativas a la vasectomía. El propósito es acortar el tiempo de supresión de los espermatozoides y eventualmente facilitar la restauración de la fertilidad. En los años 80 Guha desarrolla en India un polímero sintético en forma de gel, que luego de inyectado en el conducto deferente se solidifica ocluyendo parcialmente el lumen.

Además, produce un efecto tóxico que impide la sobrevivencia de los espermatozoides que están en contacto con el gel. Por su acción, este método se denomina RISUG® (acrónimo de Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance). En 1990 se iniciaron los estudios clínicos en India, los autores destacan una rápida y eficaz supresión de espermatozoides (12, 13). Sin embargo, falta confirmar los resultados en poblaciones fuera de India, obtener datos estadísticos de eficacia anticonceptiva y realizar los ensayos de reversibilidad en hombres.

Incentivados por el potencial uso anticonceptivo de RISUG, a principios de 2010 la fundación Parsemus Foundation, a solicitud de MCI compró los derechos de propiedad intelectual de RISUG y formularon Vasalgel™ (14). La idea es modificar la composición del polímero para producir una oclusión total del conducto deferente sin afectar los espermatozoides. Actualmente solo han realizado estudios preclínicos en animales menores y monos (15).

SUPRESIÓN DE LA ESPERMATOGÉNESIS.

Los compuestos que se investigan para suprimir la producción de espermatozoides se clasifican en hormonales y no hormonales.

1. Hormonales.

De todos los métodos actuales y experimentales ensayados hasta el momento, los métodos hormonales son los que más se acercan al cumplimiento de los criterios establecidos para la anticoncepción masculina. El uso de hormonas ha mostrado ser efectivo, reversible, aceptable y seguro a corto plazo. Quizás el mayor inconveniente es que las hormonas actúan en procesos que ocurren temprano en el ciclo espermatogénico, que en el hombre dura aproximadamente 70 días, por tanto, la efectividad se alcanza luego de 2 a 4 meses de tratamiento.

El mecanismo de la anticoncepción hormonal se basa en intervenir el sistema fisiológico de retroalimentación que regula la espermatogénesis (Figura 1). La administración sostenida de hormonas a una concentración capaz de asegurar la retroalimentación negativa del eje testículos-hipotálamo-hipófisis determina la supresión de LH y FSH. Como consecuencia, cesa la producción de testosterona (T) en las células de Leydig y se detiene la espermatogénesis en células de Sertoli.

La concentración de T intra-testicular es 50 a 100 veces mayor que la concentración de T circulante, siendo esta última suficiente para sustentar las acciones androgénicas extra

testicular. Por lo tanto, la concentración de andrógenos usados como anticonceptivos debe mantener la retroalimentación negativa y las acciones periféricas deseadas, sin producir hiperandrogenismo ni estimular la espermatogénesis. La supresión de espermatogénesis debe lograr azoospermia u oligozoospermia severa, esta es una concentración de espermatozoides ≤ 1 millón/mL de semen, que se considera infértil de acuerdo a los estándares de la OMS 2010 (16).

Figura 1. MECANISMO DE ACCIÓN DE HORMONAS EN LA REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES

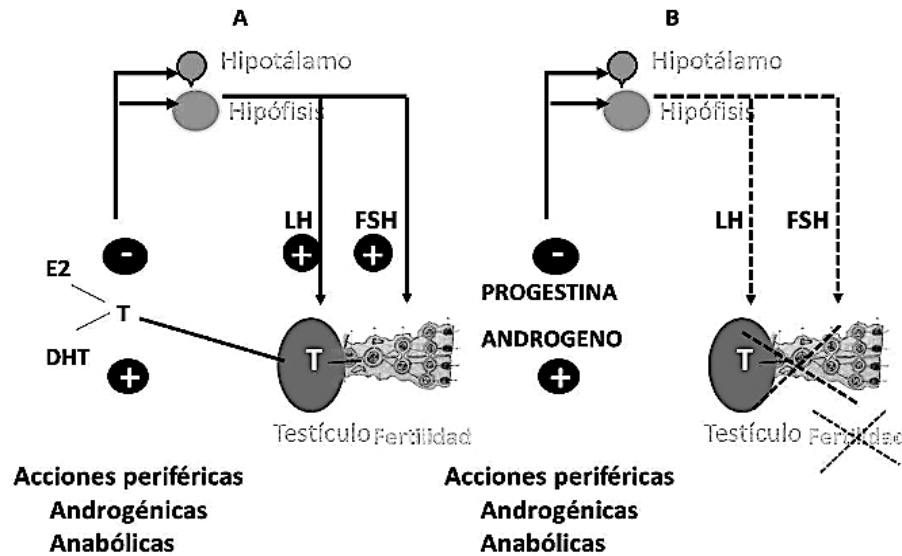


Figura 1. Inducción fisiológica de espermatogénesis A, y supresión por anticonceptivos hormonales B, las líneas cortadas indican las hormonas inhibidas.

Los primeros estudios fueron patrocinados por la OMS y se publicaron en la década del 1990. Fueron estudios multicéntricos realizados en Asia, Europa, USA y Australia. Se usaron inyecciones intramusculares de enantato de T 200mg/semana. El primer ensayo sólo evaluó la fertilidad de los hombres que alcanzaron azoospermia y por tanto la eficacia anticonceptiva fue casi perfecta. El segundo estudio evaluó la eficacia anticonceptiva en todos los hombres que alcanzaron oligozoospermia ≤ 5 millones de espermatozoides/mL de semen (17, 18).

Los resultados de estos estudios entregaron datos relevantes para la formulación de los anticonceptivos hormonales, esto es:

1. La mayoría de los participantes respondieron en forma efectiva a las inyecciones.
2. Se detectó diferencia étnica en la sensibilidad al tratamiento; el 95% de los participantes asiáticos tuvieron azoospermia consistente y todos respondieron con supresión bajo ≤ 5 millones de espermatozoides/mL de semen; en cambio entre los no asiáticos, un 68% presentaron azoospermia y un 2% no suprimió al umbral establecido en el estudio.
3. La eficacia anticonceptiva fue comparable a los métodos modernos para las mujeres; con una tasa de embarazo de 1,4 por 100 parejas/año (18).

Los principales inconvenientes del tratamiento fueron: El intervalo de 2 a 3 meses para alcanzar el efecto anticonceptivo; la frecuencia de las inyecciones que resultó poco aceptable y los efectos secundarios, derivados de las constantes oscilaciones en los niveles de T, que fueron poco tolerables para los participantes.

Con el fin de aumentar el número de sujetos que responden al tratamiento y eventualmente disminuir el período de latencia del efecto, se combinó el uso de andrógenos con progestinas o antagonistas de GnRH. Ambos compuestos son potentes supresores de gonadotropinas, lo que permite disminuir las dosis de T, cuyo fin en los regímenes combinados es mantener los efectos androgénicos deseados.

Se han examinado muchos regímenes de anticonceptivos hormonales basados en la combinación de inyecciones, parches, pellet o geles de T con formulaciones de progestágenos inyectables, orales, implantes y geles (19-24).

En la década de 1990 el Population Council patrocina los estudios de 7 α -metil 19 Nortestosterona (MENT). Es un compuesto que reúne acciones de andrógeno y progestina, siendo mayor su actividad androgénica y es aromatizado a un estrógeno biológicamente activo (25). Debido a su alta potencia para suprimir gonadotropinas es efectivo a dosis bajas, lo que permitió desarrollar implantes subdérmicos de MENT con alta eficacia para suprimir la producción de espermatozoides (26, 27). Además, tiene la ventaja que no es sustrato de la 5 α reductasa, por tanto, su acción androgénica no es potenciada en la próstata (28).

Dos compuestos similares 7 α ,11 β -dimethyl-17 β -hydroxy-estra-4-en-3-one-17-undecanoate (DMAU) y 11 β -Methyl-19-Nortestosterone 17 β -Dodecylcarbonate, ambos con patente propiedad del NIH, están iniciando los ensayos farmacodinámicos para uso oral e inyectable (29,30). Debido a la baja biodisponibilidad oral de los andrógenos, hasta ahora no se ha desarrollado una dosis diaria que pueda suprimir la espermatogénesis evitando los efectos colaterales. Los compuestos patrocinados por el NIH podrían ser los primeros.

Los estudios mencionados han evaluado la eficacia de los diversos regímenes hormonales para suprimir, mantener la supresión y recuperar la espermatogénesis de los participantes durante y después del tratamiento. La combinación de undecanoato de testosterona (TU) más noretisterona enantato (NetEn) ha mostrado muy buena efectividad (22).

Unos pocos estudios han determinado la eficacia anticonceptiva evaluando la prevención de embarazo en las parejas de los participantes, cuando sólo el hombre usa el anticonceptivo experimental.

Además de los estudios iniciales ya mencionados, la OMS patrocinó 2 investigaciones en China que usaron TU (31,32), en Australia se hizo un ensayo acotado a 50 parejas que probaron pellets de T más medroxiprogesterona de depósito (33). Otro estudio patrocinado por la OMS, en que participaron centros de Europa, Australia, Asia y uno en Chile, evaluó la efectividad anticonceptiva de la combinación inyectable de TU más NetEn (34). Los resultados muestran que la eficacia anticonceptiva es comparable a las píldoras anticonceptivas para mujeres (Tabla 2). Actualmente hay un estudio en curso que evalúa la combinación T más Nestorona, progestina muy potente y selectiva, en una formulación en gel que permite la autoadministración diaria.

Los efectos secundarios más frecuentes son: acné, cambios de ánimo, cambios de libido, aumento de peso y reducción del tamaño de los testículos, esperable por la inhibición de la actividad testicular. La mayoría son clasificados como leve por los investigadores.

El último estudio multicéntrico diseñado para determinar la eficacia anticonceptiva de un régimen inyectable fue interrumpido debido a la alta frecuencia de eventos adversos (EA) (34). Investigadores independientes del patrocinador y de los centros participantes en el estudio, compararon los efectos adversos (EA) reportados en el estudio con los EA publicados en los ensayos de los cinco anticonceptivos hormonales más usados por las mujeres. Determinaron que la frecuencia de reportes de EA en el estudio de hombres y en los estudios de mujeres era similar. Además comprobaron que los hombres tienen menos EA serios y menos discontinuación del estudio por EA relacionados con el tratamiento. Los autores sugieren que habría un sesgo en la comunidad científica con respecto al nivel de riesgo aceptable para los métodos anticonceptivos para hombres (35).

Los parámetros sanguíneos medidos durante el tratamiento muestran que la mayoría de los regímenes hormonales son seguros. Ocasionalmente se observa leve aumento de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina dentro de los rangos normales. Algunos sujetos pueden presentar leve disminución de HDL siendo más frecuente en regímenes combinados con progestinas (23,24). Los potenciales riesgos y beneficios a largo plazo de la administración de esteroides a hombres sanos se desconocen, igual ocurrió cuando las mujeres iniciaron el uso de anticonceptivos hormonales.

La mayoría de los regímenes hormonales son bien tolerados por los participantes. Estudios con tratamiento de al menos un año muestran pocas discontinuaciones por EA atribuibles al tratamiento (22,34). El estudio interrumpido por frecuencia de EA, evaluó la satisfacción y aceptabilidad del tratamiento usado mediante encuestas dirigidas a los participantes. El resultado de las encuestas realizadas al final del estudio mostró que el 80% de hombres y 79% de mujeres respondieron estar muy satisfechos o satisfechos con el método usado y en porcentajes similares dijeron que usarían el método si estuviese disponible (34).

Tabla 2. EFICACIA ANTICONCEPTIVA DE DIFERENTES REGÍMENES HORMONALES PARA HOMBRES

Régimen	N total / No-responden	Exposición pareja/año	Embarazos N	Tasa de embarazo (95% IC)
TE i.m. 200mg /semanal (13)	357 / 8	280	4	1.4 (0.4 - 3.7)
TU i.m. 1g inicial 0.5g /mensual (26)	305/9	143	1	2.3 (0.5 - 4.2)
T pellet 800mg s.c DMPA /4meses (28)	53/2	35	0	0 (0 - 8)
TU i.m. 1g inicial 0.5g /mensual (27)	1045/43	1554	9	1.1 (0.4 -1.8)
TU 1g + Net En 200mg i.m./ 8 semanas (29)	320/9	182	4	1.6 (0.6 - 4.2)

TE, testosterona enantato; TU, testosterona undecanoato, DMPA, medroxiprogesterona acetato de depósito; Net En, noretisterona enantato.

2. No hormonales.

Los objetivos de la anticoncepción masculina no hormonal se relacionan tanto con la producción de espermatozoides como con las funciones de los espermatozoides, siguiente punto. Las potenciales ventajas de los métodos no hormonales serían; usar administración por vía oral, disminuir el tiempo para lograr una acción efectiva y evitar los efectos secundarios de los cambios hormonales.

A pesar del gran esfuerzo dedicado a desarrollar anticonceptivos no hormonales, la mayoría de las investigaciones están en la fase preclínica.

Entre las dificultades, destaca el que muchos procesos que se busca interferir son compartidos por diferentes células del organismo, por otra parte, la barrera hemato-testicular dificulta el ingreso de fármacos al testículo.

Ejemplos de compuestos en investigación que suprimen la espermatogénesis son:

El ácido retinoico, metabolito de la Vitamina A, es esencial para iniciar y mantener el ciclo espermático. Se busca un antagonista del ácido retinoico que interfieran con la unión a su receptor nuclear (36); la adjudina es un análogo de la lonidamina, un agente quimioterapéutico que causa infertilidad reversible. Su acción es interrumpir las uniones de Sertoli-células germinales, causando la pérdida de las espermatídes (37); una proteína específica del testículo que contiene un Bromodominio (BDPT), es producida por las células germinales, se localiza en el núcleo y es necesaria para la remodelación de la cromatina durante la espermatogénesis; se investiga un inhibidor de BDPT, JQ1 es una molécula pequeña que se une a BDPT en células germinales meióticas y posmeióticas alterando la espermatogénesis. JQ1 atraviesa la barrera hematotesticular y su acción es reversible (38).

INHIBICIÓN DE LA MADURACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE

Actualmente hay varias investigaciones cuyo objetivo es identificar proteínas que son indispensables para la maduración y la función de los espermatozoides. Se busca anular estas proteínas funcionales mediante inhibidores o anticuerpos. Ejemplos de ellas son:

CatSper, es un canal catiónico específico del espermatozoide. Esta proteína está concentrada en la cola del espermatozoide, donde permite el ingreso de iones de calcio que activan la motilidad. Es indispensable para mantener la motilidad progresiva e inducir la hiperactivación. Mutaciones en gen de CatSper son causa de infertilidad en hombres (39).

EPPIN, es una proteína inhibidora de proteasas que se localiza en la superficie de los espermatozoides y los protege en el testículo y el epidídimo. Durante la eyaculación EPPIN se une a proteína seminal, semenogelin; el complejo semenogelin-EPPIN bloquea la motilidad del espermatozoide.

Una vez eyaculado, EPPIN modula la acción proteolítica de PSA sobre semenogelin, liberando la motilidad progresiva de los espermatozoides. La inmuno-neutralización de EPPIN produce infertilidad en monos (40).

CRISP-1, es una glicoproteína secretada al lumen del epidídimo, donde se une a la superficie de los espermatozoides. Estudios in vitro han mostrado que CRISP1 tiene una doble función; facilita la unión del espermatozoide a la zona pellúcida mediante la interacción con una proteína de la zona pellúcida ZP3 (41), además tiene un sitio de unión al óvulo permitiendo la fusión de los gametos (42). Se investiga suprimir la acción de CRISP1 mediante inmunosupresión o antagonistas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Génesis, 38:8-9, Antiguo Testamento.
- 2.- Darroch J.E. Male fertility control-where are the men? *Contraception* 2008;78 (4),S7:S17.
- 3.- Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005, 20:549-56
- 4.- Ross J, Hardee K. Use of male methods of contraception worldwide. *J. Biosoc. Sci.*, 2017 49, 648-663
- 5.- Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad 2016. En Díaz S, Galán G, Troncoso P, Soto E, González M, Editores. Publicación Ministerio de Salud de Chile
- 6.- World Contraceptive Use 2020 <https://www.un.org/development/desa/pd/data/world-contraceptive-use>
- 7.- Guha SK, Anand S, Ansari S, Farooq A, Sharma DN. Time-controlled injectable occlusion of the vas deferens. *Contraception*, 1990, 41: 323-31.
- 8.- Sharma RS, Mathur AK, Singh R, Das HC4, Singh GJ, Toor DP, Guha SK. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. *Indian J Med Res* 150, July 2019, pp 81-86.
- 9.- <https://www.parsemusfoundation.org>; <http://www.newmalecontraception.org/vasalgel/>
- 10.- Colagross-Schouten A, Lemoy MJ, Keesler RI, Lissner E, VandeVoort CA. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalgel for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl* 2017;27:4.
- 11.- World Health Organization (WHO) 2010. Laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed., WHO Press.
- 12.- WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet*, 1990; 336: 955.
- 13.- WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*, 1996; 65: 821.
- 14.- Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, et al. Comparison of a gonadotropin releasing hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(2):427-32.
- 15.- Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4113-21.
- 16.- Anderson RA, Van Der Spuy ZM, Dada OA, et al. Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. *Hum Reprod* 2002;17:2869-77.
- 17.- Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2005-14
- 18.- Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, et al. Male Hormonal Contraception: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2572-2580, 2008
- 19.- Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST, et al. A New Combination of Testosterone and Nestorone Transdermal Gels for Male Hormonal Contraception. *Clin Endocrinol Metab* 97: 3476-3486, 2012
- 20.- García-Becerra R, Ordaz-Rosado D, Noe G, Chavez B, Cooney AJ, Larrea F. Comparison of 7a-methyl-19-nortestosterone effectiveness alone or combined with progestins on androgen receptor mediated-transactivation. *Reproduction*, 2012, 143 :211-19

- 21.- Noe G, Suvisaari J, Martin C, Moo-Young AJ, Sundaram K, Saleh SI, et al. Gonadotrophin and testosterone suppression by 7 α -methyl-19-nortestosterone acetate administered by subdermal implant to healthy men. *Hum Reprod* 1999, 14:2200–06
- 22.- Von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Eberhard Nieschlag E, Croxatto H, Alvarez F, et al. A Clinical Trial of 7-Methyl-19-Nortestosterone Implants for Possible Use as a Long-Acting Contraceptive for Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88:5232
- 23.- Mendoza P, Sanchez C, Contreras HR, Vergara J, Acevedo C, Cabezas J, et al. Evaluation of MENT on primary cell cultures from benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Internat J Andrology*, 2009; 32: 607–615.
- 24.- Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, et al. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2019, 104(2):423–432
- 25.- Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, Pak Y, Thirumalai A, Liu PY, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 β -Methyl-19-Nortestosterone 17 β -Dodecylcarbonate in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar; 104(3): 629–638.
- 26.- Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:562-8
- 27.- Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94:1910-15
- 28.- Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4659-67
- 29.- Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari S, Robert I. McLachlan RI, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101(12):4779–4788
- 30.- Abbe C, Roxby AC. Assessing safety in hormonal male contraception: a critical appraisal of adverse events reported in a male contraceptive trial. *BMJ Sex Reprod Health*. 2020 Apr;46 (2):139-146.
- 31.- Noman MA, Kyzer JL, Chung SS, Wolgemuth DJ, Georg GI,* Retinoic acid receptor antagonists for male contraception: current status. *Biology of Reproduction*, 2020, 103(2), 390–399
- 32.- Chen H, Mruk DD, Xia W, Bonanomi M, Silvestrini B, Cheng CY. Effective Delivery of Male Contraceptives Behind the Blood-Testis Barrier (BTB) - Lesson from Adjudin. *Curr Med Chem*. 2016;23:701-13.
- 33.- Matzuk MM, McKeown MR, Filippakopoulos P: Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. *Cell* 2012,150, August 17, 673–684,.
- 34.- Avenarius MR, Hildebrand MS, Zhang Y, Meyer NC, Smith LH, Kahrizi K, et al. Human Male Infertility Caused by Mutations in the CATSPER1 Channel Protein. *The American Journal of Human Genetics*. 2009, 84, 505–10.
- 35.- O'rand MG, Widgren EE, Hamil KG, Silva EJ, Richardson RT. Epididymal Protein Targets: A Review Brief History of the Development of Epididymal Protease Inhibitor as a Contraceptive. *J Androl* 2011;32:698–704
- 36.- J.A. Maldera^{1,4,†}, M.Weigel Mun˜oz^{1,†}, M. Chirinos², D. Busso^{1,5}, F. GE Raffo³, M.A. Battistone¹, J.A. Blaquier³, F. Larrea², and P.S. Cuasnicu Human fertilization: epididymal hCRISP1 mediates sperm–zona pellucida binding through its interaction with ZP3. *Molecular Human Reproduction*. 2014,20, (4), 341–349
- 37.- Cohen DJ, Ellerman DA, Busso D, Morgenfeld M, Piazza A, Hayashi M, et al. Evidence that human epididymal protein ARP plays a role in gamete fusion through complementary sites on the surface of the human egg. *Biol Reprod* 2001;65:1000–1005

CAPÍTULO 39

ANTICONCEPCIÓN COMO TERAPIA DE COMORBILIDAD MÉDICA

Dr. Rafael Ríos Salazar, Dra. Paula Vanhauwaert Sudy

Desde que los anticonceptivos orales combinados (ACO) se empezaron a utilizar en los años sesenta, además de su impacto en la autodeterminación del manejo de la fertilidad femenina y la planificación familiar, se ha evidenciado una serie de efectos beneficiosos adicionales los que reciben el nombre de “Efectos no anticonceptivos de los anticonceptivos” y se abordan con mayor profundidad en el capítulo 9.

Los anticonceptivos hormonales (AH) han demostrado ser muy efectivos para el control de síntomas o enfermedades causadas o dependientes de esteroides sexuales u otras hormonas esteroidales y que van más allá del mero ámbito ginecológico, por ejemplo, en el caso de la hiperprolactinemia o la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSRCNC). En este capítulo revisaremos algunos de los aspectos del impacto de los AH en diferentes estados de comorbilidad, su uso establecido más común, y posibles usos en otras situaciones clínicas.

HIPERANDROGENISMO

El hirsutismo y acné, manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, pueden ser tratados con anticonceptivos hormonales combinados (AHC), siempre considerando la etiología de base y su tratamiento concomitante. Se debe evaluar si el hiperandrogenismo es periférico, de origen ovárico o suprarrenales, por lo que nunca debe olvidarse el estudio y tratamiento etiológico, ya que clínicamente son indistinguibles los unos de los otros (1).

El efecto contra el acné y el hirsutismo de los AHC se debe a que disminuyen la producción de andrógenos por varios mecanismos: los progestágenos suprimen la secreción de LH bloqueando la producción ovárica y, además, algunos inhiben la acción de la 5 α -reductasa o tienen un efecto competitivo con el receptor de andrógenos. Por otra parte, los estrógenos incrementan la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (2).

El acné es una patología multifactorial, influenciado por la dieta, estrés, ingesta de vitamina B12, uso de corticoides, proliferación bacteriana de la piel y factores genéticos que regulan y aumentan la producción de sebo. En mujeres con acné en las que se trataron otros factores, con medidas tópicos y generales, y no se aprecia mejoría tras meses de tratamiento, los AHC son el tratamiento de elección, incluso en aquellas que no presenten alteraciones hormonales detectables (3). Muchas guías clínicas apoyan el uso de los ACO como tratamiento de las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo (4).

El hirsutismo casi siempre va de la mano con el acné como manifestación de hiperandrogenismo, pero puede presentarse en forma aislada, o asociada a otras manifestaciones como Alopecia Androgénica (3,4). Al igual que el enfoque del acné hay que considerar la etiología posible (ovárica funcional, suprarrenal, tumores, causas periféricas o exógenas) siempre debe realizarse un estudio básico del perfil de andrógenos y una

evaluación aplicando la escala de Ferriman-Gallwey, para definir el estado basal de la paciente antes de iniciar el tratamiento (5, 6).

Los AHC que más sirven para el manejo del acné/hirsutismo son aquellos con progestinas anti androgénicas como dienogest, drospirenona, clormadinona, acetato de ciproterona (esta última aprobada como antiandrogénico, no como anticonceptivo), ya que, además de los efectos comunes a todos los AHC, antagonizan directamente el receptor de andrógenos o inhiben la actividad de la enzima 5 α -reductasa (7).

Las guías clínicas recomiendan AHC combinados, pero la dosis y tipo de estrógeno debe evaluarse caso a caso, teniendo siempre en cuenta los criterios de elegibilidad de la OMS. (8). En mujeres en que el hiperandrogenismo de origen ovárico es muy severo, el uso de una progestina también puede producir una disminución del hiperandrogenismo clínico al frenar la producción ovárica de andrógenos, aún cuando la progestina utilizada no tenga efectos antiandrogénicos inherentes.

SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

Los anticonceptivos hormonales (AH) se han usado hace mucho tiempo en el manejo del SOP. Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), dependiendo de la formulación escogida sirven para el control del hiperandrogenismo y las alteraciones del ciclo, los que se discuten en profundidad en el capítulo 33. El uso progestinas puras (PP) también tiene efectos positivos sobre los sangrados y disminución del riesgo de patologías proliferativas del endometrio (9).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA

Las mujeres con HSR CNC a menudo debutan en la adolescencia con cuadros de hiperandrogenismo y alteraciones menstruales que pueden ser indistinguibles del SOP (1). El estudio hormonal de estas pacientes es clave para el diagnóstico y no debe omitirse, ya que es importante para el pronóstico y consejería correspondiente. Los AHC son el tratamiento de elección para los síntomas la HSR CNC en aquellas mujeres que no desean embarazo, mejorando tanto el hiperandrogenismo como los trastornos del ciclo menstrual y sin los efectos adversos de la terapia con corticoides (10,11).

ENDOMETRIOSIS

Múltiples factores influyen en la génesis y mantención de la endometriosis entre los cuales el factor hormonal es muy relevante. Entre los factores hormonales se cuentan una estrógenos circulantes, producción de estrógenos en el implante y, además, resistencia a la progesterona con una alteración en la expresión de receptores de progesterona “b”. Dependiendo de la presentación y los deseos de la paciente, existen tratamientos médicos y quirúrgicos. El tratamiento médico está indicado para tratar estadios precoces de la enfermedad, evitar cirugía o cuando la cirugía está contraindicada, prevenir recaídas y como tratamiento de las mismas. Los objetivos son controlar el dolor, suprimir el tejido hormonalmente activo y reducir el riesgo de recurrencia. Los análogos de la GnRH son considerados el gold estándar, sin embargo, los efectos secundarios del hipoestrogenismo hacen que las guías internacionales recomienden como primera línea el uso de AH (12). Existen estudios que sostienen que con niveles bajos de estradiol no existiría estímulo a la proliferación del tejido endometriósico y se prevendría el desarrollo de síntomas y enfermedades relacionadas al hipoestrogenismo (13), lo que ha sido el fundamento del uso de GnRH análogos con terapia

suplementación de estradiol y que también soportan el tratamiento de la endometriosis con AH, ya sea combinados (AHC) o de progestina pura (PP). Los AH al suprimir la ovulación disminuyen los niveles circulantes de estrógeno y además proveen un estímulo constante progestogénico.

Los estudios muestran resultados similares y menos efectos adversos que con análogos de GnRH (14, 15). Las progestinas que han demostrado reducir el dolor y la recurrencia de implantes son NETA, DNG (como PP no está aprobada como anticonceptivo) y el DIU-LNG (16). Respecto del estrógeno no hay consenso.

Si bien podría usarse cualquier formulación para disminuir los síntomas, analizando la fisiopatología de la endometriosis uno debiese usar progestinas con una fuerte acción progestogénica, bajos niveles de etinil estradiol o estradiol y en esquemas que causen la menor cantidad de sangrado posible, es decir, con periodos libres de hormonas cortos o esquemas continuos (17).

SINDROME PREMENSTRUAL

Los síntomas premenstruales afectan al 95% de las mujeres en edad fértil, y consiste en una amplia gama de síntomas que van desde malestares físicos como la distensión abdominal a alteraciones del ánimo como la ansiedad e irritabilidad y que se presentan durante la fase lútea del ciclo menstrual y desaparecen al llegar la menstruación (18).

El síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual corresponden a las presentaciones más severas de esta enfermedad afectan a un 3-5% de esta población y en ellas el problema es tal encontrando mujeres en las que incluso existen conductas suicidas (19). En aquellas mujeres en que se han descartado otras patologías y se ha confirmado el diagnóstico, las molestias leves pueden abordarse con cambios en estilo de vida, sin embargo, en presencia de síntomas moderados o severos requieren terapia farmacológica.

Dado que los esteroides sexuales juegan un rol importante en la fisiopatología de esta enfermedad, su supresión con GnRH análogos y en especial con AHC son las terapias de primera línea (18). Otra alternativa es la administración de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. En el caso de utilizar AHC deben preferirse los esquemas monofásicos o continuos. La formulación de Etinil estradiol 20ug con Drospirenona en esquema 24/4 ha demostrado ser eficiente y tiene aprobación de la FDA para este fin (20).

DIÁTESIS HEMORRÁGICAS Y ANEMIA

Las diátesis hemorrágicas son patologías que pueden ser primarias como, por ejemplo: enfermedad de Von Willebrand, disfunciones plaquetarias, portadoras de Hemofilia, deficiencias aisladas de factores de coagulación, o más frecuentemente, causas secundarias como anticuerpos plaquetarios, trombocitopenia, uremia etc. El 84% de las mujeres con trastornos hemorrágicos por diátesis hemorrágicas refieren el sangrado uterino anormal (SUA) abundante como síntoma principal (21).

En estas condiciones crónicas, que llevan a la anemia y en situaciones de SUA agudo, los AH se utilizan para reducir el SUA. Los AH disminuyen el sangrado menstrual en todas las mujeres al disminuir la proliferación endometrial, pero además, los AHC producen cambios en los factores de coagulación (II, VII, VIII, X, VI, VII, VIII, X, vW), elevación del fibrinógeno,

aumento de la generación de trombina, descenso de anticoagulantes naturales (PS-libre, AT, TFPI libre), inducción de RPCa adquirida y alteraciones de la fibrinólisis (22).

El EE tiene un efecto procoagulante que supera el efecto pro fibrinolítico de las diferentes progestinas. En la enfermedad de Von Willebrand los AHC se han utilizado en conjunto con Medroxiprogesterona por 21 días, pero en aquellas mujeres con sangrados menos severos, los AHC pueden ser suficientes (23). La respuesta clínica a los dispositivos intrauterinos con Levonorgestrel también se describe como efectiva, pero la mayoría de los estudios son pequeños. La recomendación general es que usar AHC en mujeres con diátesis Hemorrágica es útil pues reducen el SUA y la anemia severa asociada (24).

En mujeres con anemia por otras causas ginecológicas o no ginecológicas, o en pacientes en que se quiere prevenir la anemia (malabsorción, cirugía bariátrica, dieta vegetariana, etc). Con la disminución de la natalidad, el número de menstruaciones ha aumentado en el tiempo (de 40 a 400 a lo largo de la vida), de manera que, cada año una mujer con sangrados menstruales normales pierde aproximadamente 1 litro de sangre, lo que contribuye al desarrollo de anemia por deficiencia de hierro (25).

El uso de AH es una herramienta útil reducción del sangrado menstrual (26). El mecanismo principal de los AH sería la disminución de la proliferación endometrial y su decidualización (27).

En términos generales, se pueden usar PP en que aproximadamente el 50% de las mujeres desarrollan amenorrea y las demás presentan sangrados irregulares, pero en menos cantidad que un sangrado menstrual normal. La aparición de los métodos reversibles de larga duración (LARC), como el DIU-LNG y las píldoras de PP con mayores dosis de progestina mejoran estos resultados (27). Los AHC tienen la ventaja de una menor incidencia de sangrados irregulares, se sugiere elegir preparados con progestinas con una fuerte acción progestogénica, y en esquemas que causen la menor cantidad de sangrado posible, es decir, con periodos libres de hormonas cortos o esquemas continuos (27, 28).

PATOLOGÍA BENIGNA DEL ÚTERO

Si bien, el tratamiento definitivo de los miomas uterinos, pólipos o adenomiosis es la cirugía, los AH también pueden ser utilizados como una estrategia para disminuir el sangrado, ya sea en pacientes que no desean o no pueden optar a una cirugía o en el período previo a la cirugía, aplicando las mismas recomendaciones ya descritas. En mujeres en que no se ha identificado patología estructural, con miomas pequeños que no distorsionan la cavidad o que tienen o se sospecha adenomiosis el DIU-LNG es tratamiento de primera línea (29).

HIPERPROLACTINEMIA - GALACTORREA

Galactorrea es la salida de leche por el pezón ya sea por un incremento en prolactina o por una mayor sensibilidad del tejido. Las causas son diversas, entre ellas las causas patológicas más frecuentes son el uso de drogas, la presencia de prolactinomas, el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia esencial (30).

La hiperprolactinemia altera la secreción de gonadotropinas y por ende, alteración de la fertilidad, de los sangrados menstruales y predispone al desarrollo de enfermedades por hipoestrogenismo (31).

Los agonistas dopaminérgicos son primera línea en el tratamiento de la hiperprolactinemia, sin embargo, mujeres pre menopáusicas con hipogonadismo que no desean embarazo

inmediato pueden optar por el tratamiento con AHC para el control de los sangrados y el hipoestrogenismo, siendo más costo-efectivos y con menos efectos adversos que los agonistas de dopamina, sin haberse demostrado efectos negativos sobre el tamaño tumoral (31, 32). En cuanto la galactorrea, si bien los estrógenos la estimulan la secreción de prolactina, también inhibe su efecto en el tejido mamario (33).

RIESGO DE CÁNCER

Un reciente metaanálisis que evaluó el riesgo de cáncer y uso de AH, con un total de 884,895 años-mujer de observación, demostró una reducción del cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, linfático y hematopoyético (34,35). Los beneficios sobre el cáncer de endometrio, ovario y colorrectal persistieron al menos 30 años posterior al uso del AH.

Los efectos sobre el cáncer de colon se explican por la acción antiproliferativa de los receptores estrogénicos (betha) en las células epiteliales del colon. Los AH disminuyen la incidencia de poliposis adenomatosa del colon, una enfermedad premaligna, además de disminuir la concentración de ácidos biliares en el colon. Así, parece razonable dado sus efectos protectores, el uso de AH, en mujeres con alto riesgo de cáncer de colon, sobre todo con poliposis colónica y antecedentes familiares de cáncer de colon, sin embargo, aún no es una recomendación establecida (36).

La reducción del riesgo de desarrollar cáncer endometrial se debe, principalmente a su efecto inhibidor en la proliferación endometrial (37). Pacientes con factores como la obesidad, SOP, diabetes, antecedentes familiares o personales de cáncer de mama u ovario, entre otros podrían considerar su uso en forma preventiva, pero aún no es una práctica estandarizada.

En pacientes con hiperplasia endometrial sin atipias, las PP y el DIU-LNG están recomendadas como tratamiento de primera línea, además, se recomienda la mantención del DIU-LNG ya que también reduce las recurrencias (38). Por último, se ha planteado el uso del DIU-LNG como tratamiento conservador de pacientes con cáncer de endometrio en etapas iniciales que tienen deseo futuro de embarazo o que tienen un alto riesgo quirúrgico, sin embargo, aún falta evidencia al respecto (39).

El cáncer de ovario es un cáncer poco frecuente, pero es el más letal de los cánceres ginecológicos. Diversos estudios en usuarias de AH han demostrado un menor riesgo de cáncer de ovario que puede llegar al 50% y aumenta con el tiempo de uso (40). En pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario, como portadoras del gen BRCA1/2 varias guías recomiendan el uso de AOC para su prevención (41, 42).

MASA ÓSEA

Los estrógenos tienen efectos positivos demostrados en la salud ósea (aumento de la absorción de calcio y reducción de la pérdida, inhibición de los osteoclastos) pero los efectos menos establecidos de las progestinas (disminución de la excreción urinaria de calcio, aumento de la masa ósea), plantean un efecto variable de los AHC en la masa ósea y la osteoporosis (43). Si bien, en mujeres jóvenes el uso de AHC para prevención de osteoporosis es controversial (44), en mujeres peri menopáusicas la mayoría de los estudios han demostrado un efecto positivo sobre la masa ósea en densitometría (45) e incluso se ha observado una reducción de las fracturas osteoporóticas en la post menopausia (46, 47). El factor tiempo parece ser clave, sobre todo después de los 40 años y durante al menos 5 años.

PACIENTES TRANSEXUALES

La anticoncepción en personas transexuales se abordará in extenso en otro capítulo. Respecto del uso terapéutico tienen indicaciones limitadas. Las mujeres transexuales utilizan estrógenos para feminizarse y mantener el eje hipotálamo hipófisis gonadal suprimido y con supresión de testosterona, pero el etinilestradiol no se recomienda por el efecto en el riesgo de tromboembolismo, por ello la mayoría de los ACO combinados no son recomendables, salvo aquellas presentaciones con beta estradiol combinadas con progestágenos anti androgénicos, en mujeres trans con alto riesgo de trombosis (48).

Sin embargo en Hombres transexuales el uso de ACO con progestágenos solos como el Desogestrel 75mgr continuo. tiene un rol en la supresión de la regla, en aquellos hombres transexuales que persisten con reglas a pesar del uso de Testosterona en altas dosis o en situaciones que se requiere anticoncepción por persistir con actividad sexual dado que a veces dosis altas de testosterona no suprime totalmente la ovulación (49). La utilización de Medroxiprogesterona inyectable, también tiene un rol en estas situaciones, pero sus efectos son menos reproducibles y estables.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En general los estrógenos tienen un efecto inmunomodulador positivo, esto es una de las explicaciones de que la mujer tenga mayor predisposición a presentar enfermedades autoinmunes como Lupus, Artritis Reumatoides y otras (50). Hay datos recientes que plantean que el uso de ACO podría reducir el riesgo de presentar crisis o agravamiento de Artritis Reumatoide. En mujeres que usaron ACO durante más de cinco años, el riesgo relativo de desarrollar una enfermedad leve fue de RR 0,10; IC del 95%, pero hay datos contradictorios y faltan estudios que avalen su recomendación (51). Sin embargo, parece que los anticonceptivos hormonales no influyen significativamente en el resultado a largo plazo de la enfermedad. Existen datos que plantean que los ACO modularían en forma positiva el curso de la Esclerosis Múltiple (EM), la edad de inicio de la EM fue mayor entre las mujeres con ACO y mientras más tiempo usaron más demoró la EM, pero aún no hay datos completamente reproducibles (52).

ASMA

En algunas mujeres asmáticas existe un agravamiento de la hiperreactividad bronquial en el período perimenstrual, en estos casos el uso de ACO tendría un efecto protector al evitar estos agravamientos, un estudio que siguió por 17 años a 8320 mujeres asmáticas mostro una reducción de las crisis y mejor manejo de la enfermedad, sobretudo en mujeres con obesidad, sin embargo no hay estudios prospectivos al respecto (53).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shreeya Tewary, Rhianna Davies, Alka Prakash [Review Hirsutism] Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine Volume 31, Issue 4, April 2021, Pages 103-108
- 2.- Zimmerman, Y., Eijkemans, M. J. C., Coelingh Bennink, H. J. T., Blankenstein, M. A., & Fauser, B. C. J. M. (2014). The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update, 20(1), 76-105.

- 3.- M.K.Trivedi BS, B AabK. Shinkai MD, PhDaJ.E. MuraseMDac [A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women] *International Journal of Women's Dermatology* Volume 3, Issue 1, March 2017, 44-52
- 4.- Lindsey Ann Brodell, Mary Gail Mercurio [Hirsutism: Diagnosis and management] *Gend Med* 2010 Apr;7(2):79-87.
- 5.- Ezeh U, Huang A, Landay M, Azziz R. [Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome.] *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27:892.
- 6.- J Mihailidis· Racha Dermesropian· Pamela Taxel· PoojaLuthra, [Endocrine evaluation of hirsutism] *International Journal of Women's Dermatology* Volume 1, Issue 2, June 2015, Pages 90-94
- 7.- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):169-78. doi: 10.1093/humupd/dmi046. Epub 2005 Nov 16. PMID: 16291771.
- 8.- Kathryn A Martin, R Rox Anderson, R Jeffrey Chang, David A Ehrmann, Rogerio A Lobo, M Hassan Murad et al [Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline] *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 4, April 2018,1233-1257
- 9.- Soares Júnior JM, Baracat EC. The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(11):523-4.
- 10.- de Vries L, Baum M, Horovitz M, Phillip M, Barash G, Pinhas-Hamiel O, Lazar L. Management of Fully Pubertal Girls With Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia: Glucocorticoids Versus Oral Contraceptives. *Endocr Pract*. 2022 Jan;28(1):44-51. doi: 10.1016/j.eprac.2021.08.005. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34438053.
- 11.- Nordenström A, Falhammar H. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2019 Mar;180(3):R127-R145. doi: 10.1530/EJE-18-0712. PMID: 30566904
- 12.- Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, Dinas K, Daniilidis A. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*. 2021 Nov 29;21(1):397. doi: 10.1186/s12905-021-01545-5. PMID: 34844587
- 13.- Robert L. Barbieri. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166 (2) 740-745
- 14.- Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep;290(3):513-23. doi: 10.1007/s00404-014-3230-8. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24728145.
- 15.- Bitzer J, Parke S, Roemer T, Serrani M. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health*. 2011;3:127-132. Published 2011 Apr 18. doi:10.2147/IJWH.S18735
- 16.- Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, Omar MH, Abdul Ghani NA, Lim PS, Md Zin RR, Mokhtar N. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jan;35(1):10-16. doi: 10.1080/09513590.2018.1490404. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30044157.
- 17.- Zorbas, K.A., Economopoulos, K.P. & Vlahos, N.F. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 292, 37–43 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>
- 18.- Dilbaz B, Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021 May 28;22(2):139-148. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33663193; PMCID: PMC8187976.
- 19.- Yan H, Ding Y, Guo W. Suicidality in patients with premenstrual dysphoric disorder-A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1; 295:339-346. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.082. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34488087

- 20.- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414-21
- 21.- Lloyd T, Petit MA, Lin H-M, Beck TJ. [Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women.] *J Pediatr.* 2004; 144:776-82.
- 22.- James AH [Review Von Willebrand disease.].*Obstet Gynecol Surv.* 2006 Feb;61(2):136
- 23.- Elmaogullari S, Aycan Z [Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents.].*Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Jul 31;10(3):191-197.
- 24.- Deligeoroglou E, Karountzos V [Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders.].*Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr; 48:51-61
- 25.- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1832-43.
- 26.- Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 11;2(2):CD000154.
- 27.- Shoupe D. The Progestin Revolution: progestins are arising as the dominant players in the tight interlink between contraceptives and bleeding control. *Contracept Reprod Med.* 2021 Jan 7;6(1):3.
- 28.- Jacobson JC, Likis FE, Murphy PA. Extended and continuous combined contraceptive regimens for menstrual suppression. *J Midwifery Womens Health.* 2012 Nov-Dec;57(6):585-592. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00250.x. PMID: 23217068.
- 29.- Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24. PMID: 29634173.
- 30.- Atluri, S., Sarathi, V., Goel, A., Boppana, R., & Shivaprasad, C. (2018). Etiological Profile of Galactorrhea. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(4), 489-493.
- 31.- Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary.* 2020 Jun;23(3):307-313.
- 32.- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D; Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinol Nutr.* 2013 Jun-Jul;60(6):308-19.
- 33.- Speroff L. Managing galactorrhea in pill patients. *Contracept Technol Update.* 1981 Jun;2(5):80-1. PMID: 12336956.
- 34.- Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001;84:722-7
- 35.- Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. [Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study.] *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216:580.e1-9.
- 36.- Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. [Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods.] *Hum Reprod Update.* 2015; 21:640-51.
- 37.- Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer.] *Hum Reprod Update.* 2010; 16:631-50
- 38.- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):16-41. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26634381.
- 39.- Chen X. (2019). The current situation of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in conservative treatment for patients with early-stage endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Journal of gynecologic oncology*, 30(4), e79. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e79>
- 40.- Havrilesky, Laura J. et al. Oral Contraceptive Pills as Primary Prevention for Ovarian Cancer, *Obstetrics & Gynecology*: July 2013 - Volume 122 - Issue 1 - p 139-147 doi: 10.1097/AOG.0b013e318291c235

- 41.- Walker, J.L., Powell, C.B., Chen, L.-m., Carter, J., Bae Jump, V.L., Parker, L.P., Borowsky, M.E. and Gibb, R.K. (2015), Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*, 121: 2108-2120. <https://doi.org/10.1002/cncr.29321>
- 42.- Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:2275-2284.
- 43.- Livia B Carvalho Gazarra 1, Camila L Bonacordi, Daniela A Yela, Cristina Laguna Benetti-Pinto [Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives] *Menopause* 2020 Oct;27(10):1110-1116
- 44.- Liu SL, Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2006 Jan;40(1):11-24. doi: 10.1136/bjsm.2005.020065. PMID: 16371485; PMCID: PMC2491937
- 45.- Lloyd T, Petit MA, Lin H-M, Beck TJ. [Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women. .] *J Pediatr*. 2004; 144:776-82.
- 46.- Michäelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1481-4
- 47.- Corson SL. Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1993 Dec;38(12 Suppl):1015-1020. PMID: 8120858.
- 48.- T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V [Endocrinology of Transgender Medicine.]. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):97-117
- 49.- Shim JY, Laufer MR, Grimstad FW [Dysmenorrhea and Endometriosis in Transgender Adolescents.]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Oct;33(5):524-528
- 50.- Cecilia Orellana Saedis Saevarsdottir, Lars Klareskog, Elizabeth W Karlson, Lars Alfredsson, Camilla Bengtsson [Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study]. *Ann Rheum Dis* 2017 Nov;76(11):1845-1852.

CAPÍTULO 40

ANTICONCEPCIÓN: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Dr. Johannes Bitzer

La palabra anticoncepción describe una actividad específica que tiene como objetivo evitar una gravidez (contra la concepción). En la práctica médica y en las definiciones de la OMS este objetivo se puede definir así:

La persona puede tomar una decisión autónoma si quiere o no embarazarse, tiene los conocimientos y medidas para realizar esta decisión sin riesgos para su salud (1,2). En el presente hay millones de mujeres y parejas que no pueden lograr este objetivo y que sufren de embarazos no deseados acompañados de muchos riesgos para su salud, una morbilidad y mortalidad alta (3,4). Si analizamos las razones encontramos que hay diferentes factores que determinan las dificultades y los límites de este proyecto (5):

Factores individuales

- Ambivalencia y problemas de comportamiento (adherencia)
- Salud física y mental

Factores socioculturales, socioeconómicos y políticos

- Leyes que regulan el uso
- Estado socioeconómico
- Educación
- Factores culturales y religiosas

Sistema de Prestación de Salud

- Accesibilidad a servicios de información, consejo y cuidado
- Accesibilidad a métodos anticonceptivos

La tecnología contraceptiva (Contraceptive Technology) y Métodos contraceptivos registrados

- Eficacia
- Problemas de Seguridad
- Tolerabilidad (Efectos secundarios negativos y positivos)

El futuro de la anticoncepción se determinará así en relación con el progreso en todas estas variables, considerando que hay interacciones importantes entre estos factores. El foco de este capítulo está enfocado con la técnica o los métodos contraceptivos (6).

TECNOLOGÍA CONTRACEPTIVA (MÉTODOS CONTRACEPTIVOS)

Para ver en el futuro hay que comprender las diferentes estrategias que se desarrollaron en el contexto de la anticoncepción. Las estrategias principales son:

Estrategias basadas en el uso de hormonas

1. Hormonas combinadas
2. Progestágeno solo

3. Anti progestágenos y Progestágeno Receptor Modificadores

Estrategias basadas en intervenciones médicas no hormonales

4. Medicamentos

5. Genómica

6. Proteómica

Estrategias basadas en responder a necesidades específicas

7. Anticoncepción a la demanda

8. Anticoncepción multipropósito

9. Control de fertilidad sin intervención

Estas estrategias fueron desarrolladas sobre todo para proteger la mujer. Los mismos principios pueden también ser aplicados para el hombre.

ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE HORMONAS

1. HORMONAS COMBINADAS.

La combinación estrógeno-progestágeno estaba al inicio de la anticoncepción moderna. Tres elementos constituyen esta táctica:

- Los estrógenos: Contribuyen sobre todo con su actividad a nivel del endometrio, pero también tienen una acción anti-gonadotrópico.
- Los progestágenos: Contribuyen como agente principal a la inhibición de la ovulación.
- El modo de la aplicación: Contribuye a la absorción, la farmacocinética y indirectamente a la duración de la acción. Tiene un impacto sobre el comportamiento de la usuaria.

1.1. LOS ESTRÓGENOS EN LOS ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS

Por mucho tiempo el Etinil Estradiol (EE) era la única molécula con actividad estrogénica presente en los anticonceptivos hormonales. Recientemente se realizó el desarrollo de nuevos anticonceptivos con estrógenos diferentes al EE. Estos son:

1.1.1. Estradiol natural en dos formas: estradiol y estradiol valerato (7,8,9).

1.1.2. Estetrol, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERMS por sus siglas in inglés) producido en el hígado fetal con un perfil favorable cardiovascular y un potencial para proteger el pecho y sin estimulación de la producción SHBG (10,11,12).

¿A dónde vamos?:

El uso del estriol como estrógeno leve en combinación con un progestágeno en forma de un anillo fue considerado, pero no existen ensayos clínicos hasta ahora.

1.2. PROGESTÁGENOS EN LA ANTICONCEPCIÓN COMBINADA

Durante muchos años se produjeron una multitud de progestágenos para ser utilizados en anticoncepción hormonal combinada. El desarrollo fue inspirado del deseo de mejorar la tolerabilidad y crear efectos beneficios al lado de la anticoncepción.

Progestágenos “clásicos” con activación de receptores centrales y periféricos de progesterona:

- Progestágenos derivados de la Testosterona
- Progestágenos derivados de Progesterona
- Progestágeno derivado de Espironolactona

La diferencia consiste en las variadas interacciones con los diferentes receptores de progesterona, estrógeno, andrógenos, mineralocorticoide, corticoides ya sea como activador o inhibidor (13).

1.2.1. El nomegestrol acetato (NOMAC) es un progestágeno que fue integrado en la estrategia combinada. (14,15,16) NOMAC es un derivado de la 19-norprogesterona con una actividad alta al receptor progesterona, actividad anti androgénica baja y ninguna acción con los receptores estrogénicos, glucocorticoide o mineralocorticoide.

1.2.2. La Trimegestona (TMG) es un 19-norpregnano con una selectividad alta sobre el endometrio y una acción que se limita al receptor de la progesterona sin interacción con otros receptores esteroidales y sobre todo sin efecto anti estrogénico.

1.2.3. Nestorona es un derivado potente de la 19 norprogesterona, sin acción androgénica ni estrogénica. NES es inactiva par vía oral (13,17) (ver más abajo).

¿A dónde vamos?:

En el futuro próximo parece que no habrá otros progestágenos para el uso en preparados combinados.

1.3. DIFERENTES MANERAS DE APLICACIÓN:

1.3.1. La vía oral.

Para aumentar la eficacia y disminuir la tasa de fallas se introdujeron regímenes diferentes del 21/7 como régimen de uso continuo, 24/4 o 26/2. Estas maneras de tomar las píldoras serán probablemente las dominantes en el futuro.

1.3.2. La vía transdérmica:

Parche:

Diferentes combinaciones existen o están en fase clínica. El EE fue combinado con norelgestromin y mostraba una eficacia superior al uso oral sobre todo en los adolescentes (18). Otras combinaciones accesibles en diferentes países son las combinaciones del EE con gestodeno y levonorgestrel (19).

¿A dónde vamos?

Otro sistema transdérmico en desarrollo se llama Metered Dose Transdermal System (MDTS) que entrega la Nestostoston con EE o E2 en forma de un aerosol cutáneo. Se puede mostrar que con este sistema se producen concentraciones del NES suficiente para bloquear la ovulación (20,21).

1.3.3. Inyección:

La vía combinada fue realizada en forma de 5 mg estradiol cypionate y 25mg MPA. Se utiliza en América Latina exclusivamente. Parece que no hay estudios con otras combinaciones.

1.3.4. El camino vaginal:

La primera realización de este camino fue el anillo con EE y etonogestrel.

¿A dónde vamos?

Se desarrollo el anillo NES/EE para uso durante un año, el que se usa durante 3 semanas seguidas y una semana sin anillo. El mismo anillo puede ser utilizado durante un año. Las dosis son NES 150 mcg/d y EE 15 mcg/d (21). Se está investigando la combinación NES con estradiol en un anillo activo durante 3 semanas, actualmente en estudio Fase II [Population Council and NICHD collaborative study, (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01586000)].

En el futuro próximo el uso de la nestorona como un progestágeno en las combinaciones ofrece una alternativa interesante.

1.4. ESTRATEGIA DE ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS EN EL FUTURO

En el futuro la estrategia combinada estará muy probablemente basada en diferentes combinaciones de los tres elementos ya existentes en lugar de una búsqueda de nuevas moléculas. En lo que se refiere a la investigación clínica, el foco se pondrá en encontrar los beneficios adicionales al nivel de prevención y/o la terapia de síntomas ginecológicos y enfermedades (miomas, endometriosis, SOP, prevención de ITS).

2. PROGESTÁGENOS SOLOS

Esta estrategia se constituye en dos elementos básicos:

2.1. EL TIPO DEL PROGESTÁGENO

Progestágenos usados son LNG, Lynestrenol, Norethisterona, Desogestrel, Drospirenona (22).

¿A dónde vamos?

En el futuro, otros progestágenos podrían aumentar el abanico donde poder elegir como el Nomegestrol acetato (NOMAC) o la Trimegestona (ver arriba). Un progestágeno interesante y importante es el Nestoron un derivado del 19-norprogesterona, con larga duración que no es activa per sé y es destruido rápidamente después la ingestión. (ver arriba)

2.2. LAS MANERAS DE APLICACIÓN

2.2.1. El camino oral: Ahora tenemos píldoras con desogestrel y drospirenona (22).

¿A dónde vamos?

Nomac y trimegestona podrían ser candidatos para la estrategia a base del progestágeno solo.

El objetivo para el futuro será crear píldoras de progestágenas solos con alta eficacia, patrón de sangrado estable, previsible y perfil de tolerabilidad positiva sobre todo al nivel del humor y de la sexualidad.

2.2.2. La vía transdérmica:

En algunos países ya se introdujo el parche sólo con LNG. Se debe cambiar cada siete días sin descanso.

2.2.3. La vía vaginal:

En algunos países el anillo sólo con Progesterona esta a disposición de las mujeres. Este anillo entrega 10 mg progesterona por día y esta activa durante 3 meses.

2.2.4. La vía inyectable:

NET-EN y DMPA o Depo-Provera son métodos usados desde hace muchos años.

¿A dónde vamos?

Otros progestágenos con diferentes dosis podrían permitir un tratamiento con menos efectos secundarios en la vía de administración y de la tolerabilidad.

2.2.5. Sistemas intrauterinos:

La aplicación intrauterina necesita una intervención medica con raras complicaciones. Sistemas intrauterinos con diferentes dosis del LNG están bien establecidos y su uso aumentó en los últimos años (23,24,25). Otras progestinas como el desogestrel en diferentes dosis han sido considerados, sin embargo, su desarrollo no ha continuado por el momento (26).

2.2.6. Implantes subdérmicos

La aplicación subdérmica necesita de una intervención medica por un profesional bien entrenado. Los progestágenos usados son LNG y Desogestrel.

Nestorone (NES) puede ser utilizado en forma de un implante.

En un estudio con 100 mujeres nodrizas no hubo embarazos (27) y en un estudio comparativo con el dispositivo intrauterino T-Cu al largo plazo, NES no mostró efectos negativos sobre la lactancia ni sobre el crecimiento del bebé. Las concentraciones de NES en la leche materna oscilaron entre 54-135 pmolilitro, sin embargo, el implante de Nestorone es un anticonceptivo muy eficaz, seguro para los bebés amamantados porque el esteroide está inactivo por vía oral (28).

2.3. ESTRATEGIA DE LOS PROGESTÁGENOS SOLOS EN EL FUTURO

Se tratará de continuar esta estrategia en tres direcciones. Una será de producir progestágenos y regímenes con un padrón de sangrado estable y un perfil óptimo al nivel de la afectividad y la sexualidad (acción al nivel del endometrio y del cerebro). La segunda dirección será el desarrollo de aplicaciones de larga duración bajo el control de las usuarias sin intervención médica (parches y anillos a larga duración).

El tercer camino va hasta la creación de sistemas intrauterinos y implantes con diferentes progestágenos para obtener mejor tolerabilidad y efectos beneficios con respecto a enfermedades ginecológicas benignas como miomas y endometriosis. El uso de diferentes progestágenos solos como, NOMAC y sobre todo Nestoron, pueden ofrecer nuevas ventajas en lo que se refiere a la tolerabilidad, la duración, así como también sus efectos beneficios.

3. ESTRATEGIA BASADA EN ANTIPROGESTÁGENOS (PA) Y MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE PROGESTÁGENOS (SPRM)

3.1. TIPOS (29)

Los PA y SPRMs incluyen Mifepristona, Ulipristal, Onapriston, Asoprisnil, CDB. Los efectos clínicos de estas moléculas dependen de dos factores principales:

- Acción anti progestágena, pro-progestágeno, y acción combinada a nivel central, a nivel de los ovarios, del endometrio y posiblemente de otros órganos como la mama.
- La dosis aplicada determina las diferentes reacciones en los órganos respectivos (30)

Estas moléculas se utilizan actualmente para (29):

- Inducción del aborto (mifepristona, ulipristal)
- Anticoncepción de emergencia (mifepristona, ulipristal)
- Tratamiento de miomas uterinos

Muchos ensayos han mostrado una multitud de otras indicaciones y usos posibles dependiente de la interacción con los receptores de progesterona y de la dosis usada.

Por su efecto antigonadotrópico los PA pueden ser utilizado como:

- anticoncepción sin estrógeno con corta y larga duración
- sin y con un progestágeno para regular el sangrado

Por su efecto anti-progestágeno

- ejercen un efecto contraceptivo en la fase lútea post ovulatorio

Basado en el efecto anti proliferativo del endometrio se produce amenorrea. Un ensayo fase II mostro que CDB (VA)-2914 o Ulipristal aplicado por vía oral en dosis de 2.5mg, 5 mg, y 10 mg/día podía inhibir ovulación y producir amenorrea con los dosis más altas (31).

3.2. MANERAS DE APLICACIÓN

3.2.1. Vía oral:

Todos los tipos pueden ser usados por la vía oral.

3.2.2. Vía transdérmica e intravaginal

Fue publicado un ensayo con un SPRM en anillo vaginal sin estrógeno con resultados interesantes. Por el momento no parece que este camino será continuado (32).

3.2.3. Sistemas intrauterinos o implantes

En combinación con un DIU, los Anti progestágenos pueden producir una atrofia del endometrio y una amenorrea estable en la presencia del estrógeno (30).

3.3. Futuro de la estrategia de los PA y SPRMs:

Debido a que la reputación de estas moléculas fue asociada con el aborto, esta importante estrategia no fue continuada en los últimos años.

Los SPRMs tienen muchas propiedades interesantes y con potencial positivo para la salud de la mujer como fue mostrado con diferentes estudios sobre todo en el campo de las enfermedades benignas ginecológicas y posiblemente como protección de la mama. Los PA y los SPRMS tienen todavía un gran potencial para el futuro en diferentes formas de aplicación.

4. ESTRATEGIA CONTRACEPTIVA BASADA EN INTERVENCIONES MÉDICAS NO HORMONALES INCLUYENDO LA GENÓMICA Y PROTEONÓMICA.

Dos avances científicos están a la base del desarrollo de medicamentos o intervenciones medicales contraceptivos no hormonales (33,34)

- Los conocimientos obtenidos en el campo de la infertilidad permitan una mejor comprensión de:
 - las diferentes etapas de la maduración del óvulo dominante y de la ruptura del complejo cúmulo/ovocito, los procesos en la fase lútea y durante la implantación (importante para la anticoncepción de la mujer).
 - las diferentes etapas de la producción de los espermatozoos, la capacitación y las diferentes etapas de la fecundación (importante para la anticoncepción del hombre).
- Los avances científicos al nivel del genoma, permitiendo comprender los principios que determinan la producción de las sustancias involucradas en estos procesos (genómica) (35,36) y los conocimientos de la estructura de los productos de la transcripción que permiten sintetizar proteínas (proteonómica).

4.1. EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN CON DIFERENTES ETAPAS DEL PROCESO FÉRTIL:

Los del grupo de la Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhiben la ruptura del folículo al final de la fase folicular

- Meloxicam oral de 30 mg durante cinco días en la fase folicular tardía suprime la ruptura del folículo (37).
- Inhibidor COX-2, Rofecoxib, mostró una inhibición de la ruptura del folículo hasta 48 horas después del peak del LH (38).

Se necesita ensayos clínicos para aprobar estos efectos clínicamente.

Inhibidores PGE 3 mostraron que pueden retardar la maduración del ovulo (39). PGE 2 contribuye a la expansión del complejo cúmulo-ovocito y inhibidores PGE-2 tienen un potencial de bloquear esta expansión (40).

Metaloproteinkinasas (MMP) en un ensayo clínico mostraron una inhibición de la ruptura del folículo manteniendo el folículo-luteal y la producción de la progesterona (41).

Otros blancos son las moléculas que transforman el endometrio bajo la influencia de la progesterona como el factor inhibidor leucémico (LIF), calcitonina, vitronectina e integrinas (99). Inhibidores de este proceso podrían actuar como métodos anticonceptivos (33).

4.2. GENÓMICA

La detección de los genes que predisponen a la infertilidad permite comprender mejor los procesos moleculares que controlan la fertilidad (35).

Se puede ver que este enfoque produce resultados interesantes sobre todo en hombres y menos específicamente en mujeres.

Estas moléculas son de interés y tienen una acción más o menos específica en el sistema reproductivo sin tener mayor impacto en otras partes del cuerpo.

Se encontraron genes involucrados en la esteroidogénesis, en los receptores esteroides, la maduración del óvulo, la meiosis, la regulación osmótica, la movilidad del espermatozoide y la adhesión a la zona pelúcida. En general actúan al nivel de enzimas, canales de iones y proteínas de transporte.

4.2.1. En los hombres, inhiben las proteínas que facilitan la entrada del espermatozoide en la trompa de falopio, las enzimas que influyen la movilidad del flagelo GAP5 o las que se ligan con el receptor ZP en el acrosoma produciendo un efecto contraceptivo (42,43).

4.2.2. Otro enfoque se dirige a la disrupción de las uniones fuertes (tight junctions) entre las células de Sertoli con las análogas de Lonidamine como Adjudin [Aherens Junction Disruption] que inhiben la movilidad de las células germinales y así producir espermatozoides inmaduros (44).

4.2.3. En mujeres se ha podido mostrar que inhibidores de la enzima PDE3A bloquean la maduración del óvulo (45)

4.3. PROTEOMICA:

La información en el DNA, la que se puede analizar con PCR y secuenciación, tiene que ser transformada en las proteínas activas (Transcripción).

Intervenciones al nivel de las proteínas ofrecen un efecto más eficaz y directo.

Esta estrategia se muestra muy prometedora en la investigación de espermatozoides en la infertilidad del hombre.

Se pueden analizar proteínas involucradas en la capacitación y en la reacción del acrosoma. (46,47,48)

Esos métodos tratan de producir una infertilidad reversible sin el uso de hormonas producidas en los ovarios o los testículos.

4.4. FUTURO DE LA ESTRATEGIA CONTRACEPTIVA BASADA EN INTERVENCIONES MÉDICAS NO-HORMONALES INCLUYENDO GENÓMICA Y PROTEOMICA.

Todas las intervenciones médicas escritas están todavía en fases lejanas a los ensayos clínicos y más lejos todavía de una producción a gran escala.

Son las instituciones como el NIH y otros centros de investigación privados los que mantienen la investigación en estas alternativas terapéuticas importantes que incluyen terapias no hormonales en la tecnología contraceptiva para mujeres y hombres.

5. ESTRATEGIAS PARA RESPONDER A LAS NECESIDADES ESPECÍFICAS DE LAS USUARIAS

5.1. ANTICONCEPCIÓN POR DEMANDA Y ANTICONCEPCIÓN MULTIPROPÓSITO (49)

La anticoncepción por demanda se basa en los principios de la anticoncepción de emergencia hormonal y la efectividad de los métodos de barrera (50). La evolución de la anticoncepción de emergencia ha mostrado la eficacia del uso de ulipristal hasta el último momento del alza de la concentración de LH que finalmente provoca la ovulación (51). Los métodos de barrera, por otro lado, ofrecen un camino para combinar la anticoncepción con la protección contra las infecciones de transmisión sexual (ITS).

5.1.1. Levonorgestrel (LNG) en una dosis de 750 mcg por 4 mL (Carraguard vaginal gel) inhibe o retarda la ruptura folicular y produce una disfunción ovulatoria en el 96% de los ciclos en 5 días de aplicación (52). Sin embargo, más estudios serán necesarios con otras fórmulas para determinar el efecto a nivel del moco cervical y saber cuánto tiempo antes del coito tiene que ser aplicado para tener eficacia satisfactoria.

5.1.2. El diafragma SILCS es un dispositivo contraceptivo de silicona que podría reducir la movilidad de los espermatozoos a cero (53).

5.1.3. Un nuevo condón femenino, que se puede insertar fácilmente como un tampón, fue desarrollado por el PATH (Program for Appropriate Technology in Health - PATH) y está en fase III.

5.1.4. Un anillo vaginal con protección doble entrega LNG y un agente antiviral (ARV) incluyendo tenofir, dapivirine o MIV-150 y tiene múltiples ventajas: el método es de control de la usuaria, tiene eficacia contraceptiva y ofrece una protección contra el HIV. Así, este método ofrece una nueva perspectiva importante para el futuro (54).

6. MÉTODOS BASADOS EN EL CONOCIMIENTO DE LA FERTILIDAD.

Muchas mujeres desean controlar su fertilidad sin uso de hormonas, medicamentos o intervenciones médicas (55).

Los métodos basados en la observación del ciclo menstrual para detectar los signos naturales de la ovulación y así determinar la ventana de fertilidad, ofrecen para estas mujeres un camino de anticoncepción “natural” controlado por ellas mismas.

Los métodos clásicos (método del calendario, control de la temperatura, observación del moco cervical y nuevamente determinación del alza de LH en la orina), los cuales necesitan una educación especial, una motivación y una adherencia importante, han sido combinados con la tecnología digital y algoritmos que permite la colección de datos en forma completa y regular, todo lo cual facilita la predicción de la ventana de fertilidad (rastreador de fertilidad).

Hay ensayos que muestran que con su uso ideal la eficacia contraceptiva puede alcanzar 96%-98%. En el presente y futuro esta metodología puede servir a este grupo específico de mujeres.

CONCLUSIONES

En la tecnología contraceptiva se abren diferentes caminos basados en las investigaciones y conocimientos de diferentes disciplinas científicas.

La investigación en la bioquímica de los esteroides y sus receptores, los conocimientos que vienen de la endocrinología, fisiología y de la genética de la fertilidad y los resultados que vienen de la investigación farmacológica ofrecen nuevas posibilidades de crear productos que pueden expandir el espectro de métodos contraceptivos y así permitir a las mujeres y hombres encontrar el método que corresponde a sus necesidades y que provee la máxima eficacia, seguridad y tolerabilidad.

El abanico de posibilidades es amplio, entre ellos estrógenos naturales y nuevos tipos de estrógenos, anti progestágenos, moduladores de los receptores de progesterona, nuevos medicamentos de larga duración con diferentes maneras de aplicación, métodos de barrera que combinan la protección contra embarazos no deseados e ITS y también nuevas técnicas de anticoncepción intrauterina que utilizan diferentes medicamentos.

En el futuro obtendremos más y más informaciones biomédicas y psicosociales de las pacientes. Riesgos genéticos para enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades serán detectados con nuevos métodos de evaluación que van a cambiar la toma de decisiones y la práctica contraceptiva. Eso va a permitir ampliar y refinar los criterios de selección.

El futuro cambio del contexto de la vida se dirigirá posiblemente hacia una diversidad intra e intercultural más y más amplia, hacia una diferenciación de los papeles sociales de hombres y mujeres e informaciones para el internet. Esos cambios tendrán una influencia sobre las decisiones que tomarán las parejas para regular su fertilidad.

Todo esto va a ser un nuevo desafío para el profesional. Los profesionales activos en el campo de la planificación familiar tendrán que ser entrenados no sólo en el campo de la biomédica, la tecnología anticonceptiva, genética, medicina general y endocrinología, sino que también en psicología, epidemiología, medicina de la conducta, medicina sexual, además de aconsejar con “sensibilidad cultural”.

Al mismo tiempo es muy importante tener conciencia de que el éxito del proyecto individual de anticoncepción depende en gran parte de los factores políticos, socioculturales e individuales. Por eso el progreso técnico tiene que insertarse en un programa de salud sexual y reproductiva en todos los países y a un nivel global.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Beijing Declaration and Platform for Action United Nations 1995.pdf
- 2.- World Health Organization. Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health, 2002. WHO; 2006.
- 3.- European Society of Contraception and Reproductive Health. Position Paper on Sexual and Reproductive Health and Rights 2019 (The Madrid Declaration). www.esrh.eu
- 4.- World Health Organization (WHO). Global and Regional Estimates of the Incidence of Unsafe Abortion and Associated Mortality in 2000. Geneva: WHO; 2004. Unsafe Abortion. Available www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafeabortion_2000/

- 5.- The sexual reproductive health of women: unfinished business in the Eastern Europe and Central Asia region. Mahmood T, Bitzer J, Nizard J, Short M; EBCOG and ESC Issued to mark the 25th anniversary of the Cairo International Conference on Population and Development (ICPD) in Nairobi on 12th November 2019. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Apr;25(2):87-94
- 6.- Sitruk-Ware R. Contraception: an international perspective. *Contraception*. 2006; 73:215–222.
- 7.- Parke S, Junge W, Mellinger U, Duijkers I, Klipping C. Oral Comparative effects of a four-phasic regimen of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol /levonorgestrel on haemostatic parameters. *Hum Reprod*. 2008; 23(Suppl 1): i77–i78
- 8.- Agren UM, Anttila M et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16:444–457.
- 9.- Chabbert-Buffet, N.; Christin-Maitre, S.; Ochsenein, E.; Thomas, JL. Synergistic effect of 17- β estradiol and nomegestrol acetate used in a new monophasic oral contraceptive. Paper presented at the 8th Congress of the European Society of Gynecology; 10 to 13 September, 2009; Rome
- 10.- H J T Coelingh Bennink 1 C F Holinka, E Diczfalussy: Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Review Climacteric* 2008;11 Suppl 1:47-58
- 11.- C Gérard, S Blacher , L Communal et al : Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation *Journal Endocrinol* 2015 Jan;224(1):85-95
- 12.- Visser M, Coelingh-Bennink H. Estetrol: a new estrogen in the pill? (abstract) *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13(Suppl 2):17.
- 13.- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:169–178
- 14.- Nomegestrol Acetate
- 15.- /www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nomegestrol-acetate
- 16.- Régine Sitruk-Ware, Ronald Bossemeyer, Philippe Bouchard: Preclinical and clinical properties of trimegestone: A potent and selective progestin *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23:310-9.
- 17.- Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004; 47:277-83
- 18.- Bitzer J. The vaginal ring (NuvaRing®) for contraception in adolescent women *Gynecol Endocrinol*. 2012;28 :125-9.
- 19.- Heger-Mahn D, Warlimont C, Faustmann T, Gerlinger C, Klipping C. Combined ethinylestradiol/ gestodene contraceptive patch: two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004; 9:173–181.
- 20.- Fraser I, Weisberg E, Kumar N, et al. An initial pharmacokinetic study with Metered Dose Transdermal System for delivery of the progestogen Nestorone as a possible future contraceptive. *Contraception*. 2007; 76:432–438
- 21.- Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010 Nov;82:410-7.
- 22.- Palacios S, Regidor PA, Colli E, Skouby SO, et al: Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020; 25:221-227
- 23.- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, Phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012; 97:616–622.
- 24.- Aslam N, Blunt S, Latthe P. Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J ObstetGynaecol*. 2010; 30:489–491
- 25.- Heikinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91:3–9.

- 26.- An explorative trial to explore the safety, acceptability and vaginal bleeding pattern of three etonogestrel-releasing medicated intrauterine systems.
Available on <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967746?term=intrauterine+system&rank=9>
- 27.- Massai MR, Díaz S, Quinteros E, et al. Contraceptive efficacy and clinical performance of Nestorone implants in postpartum women. *Contraception*. 2001; 64:369–376
- 28.- Sivin I, Croxatto H, Bahamondes L, et al. Two-year performance of a Nestorone-releasing contraceptive implant: a three-center study of 300 women. *Contraception*. 2004; 69:137–144
- 29.- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2005; 11:293–307
- 30.- Brenner RM, Slayden OD. Progesterone receptor antagonists and the endometrial antiproliferative effect. *Semin Reprod Med*. 2005; 23:74–81.
- 31.- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:358–358
- 32.- Brache V, Sitruk-Ware R, Williams A, et al. Effects of a novel estrogen-free, progesterone receptor modulator contraceptive vaginal ring on inhibition of ovulation, bleeding patterns and endometrium in normal women. *Contraception*. 2012; 85:480–488
- 33.- Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell Junior DA: Contraception Technology, Past, Present and Future. *Contraception* 2013, 37(3):319-330
- 34.- Chengalvala MV, Meade EH, Cottom JE et al: Regulation of female fertility and identification of future contraceptive targets. *Current pharmaceutical design*. 2006; 12: 3915-3928
- 35.- Johnston DS; Goldberg E: Preclinical contraceptive development of men and women. *Biology of reproduction*. 2020, 103:147-156
- 36.- Hugon-Rodin J, Chabbert-Buffet N, Bouchard P. The future of women's contraception: stakes and modalities. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep.1205:230–239
- 37.- Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2010; 25:368–373
- 38.- Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod*. 2001;16:1323–1328.
- 39.- Han SJ, Vaccari S, Nedachi T, et al. Protein kinase B/Akt phosphorylation of PDE3A and its role in mammalian oocyte maturation. *EMBO J*. 2006; 25:5716–5725.
- 40.- Peluffo MC, Barrett SL, Stouffer RL, Hennebold JD, Zelinski MB. Cumulusoocyte complexes from small antral follicles during the early follicular phase of menstrual cycles in rhesus monkeys yield oocytes that reinitiate meiosis and fertilize in vitro. *Biol Reprod*. 2010; 83:525–532
- 41.- Fan HY, Liu Z, Shimada M, et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Science*. 2009; 324:938–941.
- 42.- Avella MA, Baibakov BA, Jimenez-Movilla M, Sadusky AB, Dean J. ZP2 peptide beads select human sperm in vitro, decoy mouse sperm in vivo, and provide reversible contraception. *Sci Transl Med* 2016; 8:336ra60.
- 43.- Freemerman AJ, Wright RM, Flickinger CJ, Herr JC. Cloning and sequencing of baboon and cynomolgus monkey intra-acrosomal protein SP-10: homology with human SP-10 and mouse sperm antigen (MSA-63). *Mol Reprod Dev* 1993; 34:140–148
- 44.- Cheng CY, Lie PP, Wong EW, Mruk DD, Silvestrini B. Adjudin disrupts spermatogenesis via the action of some unlikely partners: Eps8, Arp2/3 complex, drebrin E, PAR6 and 14-3-3. *Spermatogenesis*. 2011; 1:291–297
- 45.- Hanna CB, Yao S, Patta MC, Jensen JT, Wu X. WEE2 Is an Oocyte-specific meiosis inhibitor in rhesus macaque monkeys. *Biol Reprod*. 2010; 82:1190–1197

- 46.- Kovac JR, Pastuszak AW,Lamb DL. The use of genomics, proteomics and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility. *Fertil Steril* 2013; 99 (4) : 998-1007
- 47.- Lin YH, Lin YM, Teng YN, Hsieh TY, Lin YS, Kuo PL. Identification of ten novel genes involved in human spermatogenesis by microarray analysis of testicular tissue. *Fertil Steril* 2006; 86:1650–1658
- 48.- Odet F, Duan C,Willis WD, Goulding EH, Kung A, Eddy EM, Goldberg E. Expression of the gene for mouse Lactate Dehydrogenase C (Ldhc) is required for male fertility. *Biol Reprod* 2008; 79:26–34.
- 49.- Hemmerling A, Christopher E, Holt By: Towards a roadmap to advance non-hormonal contraceptive multipurpose prevention technologies: strategic insights form key stakeholders *Biology of reproduction* 2020; 103: 289- 298
- 50.- Bahamondes L. *Expert Opin Emerging Drugs*. 2011;16:373–387
- 51.- Glasier A. , Cameron ST, Fine PM et al: Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010: 375:555-62
- 52.- Brache V, Croxatto H, Sitruk-Ware R, et al. Effect of a single vaginal administration of levonorgestrel in Carraguard gel on the ovulatory process: a potential candidate for “dual protection” emergency contraception. *Contraception*. 2007; 76:11–16
- 53.- Schwartz JL, Ballagh SA, Creinin MD, et al. SILCS diaphragm: postcoital testing of a new single size contraceptive device. *Contraception*. 2008 Sep.78:237–244
- 54.- Ries Thurman A, Schwartz JL, Brache V. Clinical Trial: Randomized, placebo controlled phase I trial of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and acceptability of tenofovir and tenofovir plus levonorgestrel vaginal rings in women *PLoS One* 2018 Jun 28;13(6):e0199778
- 55.- www.plannedparenthood.org/learn/birth-control/fertility-awareness

CAPÍTULO 41

INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO

Dra. Andrea Huneeus Vergara

La interrupción voluntaria del embarazo, el aborto provocado, es una condición extrema y dolorosa a la que ninguna mujer quisiera verse expuesta y que los profesionales que trabajamos en salud sexual y reproductiva debemos hacer todo lo posible por evitar que nuestras pacientes deban vivirlo.

En este capítulo describiremos la epidemiología del aborto provocado y como ésta nos informa en las mejores estrategias de salud pública para reducir su incidencia y morbilidad.

La penalización del aborto provocado, que se practica con fines de evitar el aborto en Chile y muchos países de Latinoamérica y el Caribe, no sirve para evitar que mujeres se interrumpen voluntariamente el embarazo. ¿Por qué? Uno de cada cuatro embarazos en el mundo termina en un aborto provocado (1). Si agrupamos los países del mundo de acuerdo con si el aborto provocado está restringido o es legal, en ambos grupos se hacen la misma cantidad de abortos. En los países donde el aborto es prohibido la tasa de aborto por 1000 mujeres es 37 y en los donde el aborto es legal, la tasa de aborto es de 34 por 1000 mujeres. Incluso se puede apreciar una tendencia longitudinal a la disminución del aborto en países donde está legalizado porque en países desarrollados el aborto provocado ha caído significativamente 11 puntos desde los noventa.

En los países en desarrollo donde el aborto es penalizado, el porcentaje de embarazos que terminan en abortos se ha mantenido sin cambios significativos. En Latinoamérica, por ejemplo, el porcentaje de embarazos que terminan en aborto sigue en 31% desde hace 20 años. La epidemiología muestra que las mujeres que se ven enfrentadas a un embarazo no deseado y quieren abortar, se practican el aborto independientemente de las legislaciones que imperen en su país o región. Leyes que penalizan el aborto provocado, no cumplen su objetivo que es evitar la práctica del aborto para salvar la vida del que está por nacer.

Legislaciones restrictivas no evitan el aborto provocado, pero si hacen que los abortos que se practican en países donde el aborto es penalizado sean inseguros porque no son realizados bajo supervisión profesional.

En los países donde el aborto está prohibido aproximadamente 40% de los abortos tienen complicaciones y 13% de las muertes maternas son por aborto inseguro. Y esto es aún peor para las mujeres vulnerables, de nivel socio económico bajo y residencia rural donde el porcentaje de complicaciones es 50%. En mujeres de residencia urbana y nivel socio económico alto el porcentaje de complicaciones de un aborto provocado inseguro es 30% (2). La mortalidad por aborto inseguro es 34 veces la mortalidad de un aborto seguro.

Un aborto seguro bajo las 8 semanas prácticamente no tiene complicaciones ni mortalidad materna asociada (3). De hecho, un aborto seguro bajo las 8 semanas es siete veces menos riesgoso para una mujer que un parto al término del embarazo. Los riesgos del aborto

ocurren en los abortos inseguros ilegales como los que se practican con la legislación donde el aborto es penalizado y las complicaciones de un aborto inseguro o ilegal afectan más a las mujeres pobres.

La tasa de aborto provocado por nivel socio económico es otra forma de visibilizar la desigualdad en regiones donde el aborto es penalizado. En Chile, las mujeres jóvenes de nivel socio económico alto se practican cinco veces más abortos que las de nivel socio económico bajo (4). Esto es distinto a las regiones donde el aborto provocado es libre, ahí las mujeres de nivel socio económico bajo son las que más se hacen abortos. ¿Por qué se hacen más abortos las mujeres de nivel socio económico alto en Chile? Puede ser porque tienen mejor acceso a información de cómo obtener un aborto, mejor acceso a servicios clínicos, incluido poder viajar a obtener un aborto o porque están más empoderadas para actuar según sus preferencias en fertilidad. Ser madre en la adolescencia genera y perpetúa la desigualdad socio económica. Adolescentes de nivel socio económico bajo tienen ocho veces más partos que las de nivel socio económico alto (5). Las diferencias en las tasas de aborto por nivel socio económico en países donde el aborto es penalizado podrían influir en la desigualdad social generada por la maternidad adolescente.

Respecto a la edad gestacional para despenalizar el aborto, en el primer trimestre se producen el 94% de los abortos provocados. Las mujeres que atrasan su decisión de practicarse un aborto son las más vulnerables por múltiples factores, como poca escolaridad, negación del embarazo, barreras familiares, ser víctimas de violencia sexual o violencia en la pareja y más.

Por ejemplo, el grupo extremadamente vulnerable de las adolescentes sobrevivientes de violación embarazadas, sólo el 50% se da cuenta que está embarazada antes de las 12 semanas (6). Lamentablemente mientras más tardíos son los abortos, mayores son las complicaciones de los procedimientos acarreando más mortalidad y enfermedad grave para estas mujeres vulnerables. Un 74% de la mortalidad del aborto inseguro se concentra en el 7% de los abortos que ocurren en el segundo trimestre del embarazo (7). Para evitar estas complicaciones no deberían existir plazos de edad gestacional del aborto provocado ya que éstos afectan desproporcionadamente el riesgo por aborto de mujeres vulnerables.

La buena noticia para todos es que sí existe una intervención que disminuye eficazmente el aborto y esa intervención, a la que deberíamos dedicarnos con todas nuestras fuerzas quienes queremos evitar más abortos, se llama anticoncepción.

Aumentar el acceso a los anticonceptivos, o reducir la necesidad no cubierta de anticoncepción, baja el aborto significativamente.

Un ejemplo claro de cómo se prueba esto, es el descenso del aborto provocado en el mundo desarrollado mencionado anteriormente. Este descenso no se produce porque haya disminuido la actividad sexual en los países desarrollados ni mucho menos, se produce porque el desarrollo haya fortalecido necesariamente las políticas de salud pública que aumentan el acceso a la anticoncepción a toda la población y eso disminuye el embarazo no planificado. Otro ejemplo es lo que pasó en los países de Europa Oriental. Antes de la caída del muro de Berlín, estos países no tenían buenas políticas de anticoncepción y sí tenían aborto libre. A la caída del muro de Berlín, más de la mitad de los embarazos (54%) en Europa oriental terminaba en abortos. Ahora que se ha ido masificando la anticoncepción, sin cambiar el acceso al aborto libre, este porcentaje ha bajado 16 puntos y el 38% de los embarazos ahí termina en aborto (1).

En conclusión, la mirada desde la epidemiología del aborto provocado nos muestra que la penalización no cumple la función de disminuir los abortos provocados y la función por la que se implementó que es proteger la vida del que está por nacer.

Penalizar el aborto sólo genera el problema del aborto inseguro que pone en riesgo la salud y vida de la madre y aumenta la desigualdad social. Si queremos realmente reducir el aborto provocado, la respuesta es aumentar el acceso a anticonceptivos.

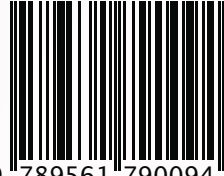
De ahí la importancia de todo el conocimiento entregado en este libro para que sepamos servir de la mejor manera posible a nuestras usuarias y logremos cerrar las brechas de necesidades no cubiertas de anticoncepción en nuestros lugares de trabajo. Y si éstos llegan a fallar, cosa que irá pasando cada vez menos, darles una atención legal, segura y oportuna a quienes deciden terminar voluntariamente su embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sedgh G, Bearak J, Singh S, Bankole A, Popinchalk A, Ganatra B, et al.
- 2.- Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *Lancet*, 2016; n 10041, Vol. 288, pp. 258-67.
- 3.- Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller A, Tunçalp O, Beavin C, et al Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990-2019. *Lancet Glob Health*, 2020. n 9 Vol. 8, pp. e1152-e1161.
- 4.- Bartlett A, Berg C, Shulman H, Zane S, Green C, Whitehead S, et al . Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004, n 4, Vol. 103, pp. 729-37.
- 5.- Huneeus A, Capella D, Cavieses B, Cavada G. Induced Abortion According to Socioeconomic Status in Chile. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, n 4, Vol. 33, pp. 415-420.
- 6.- 2015, Libro Octava Encuesta Nacional de Juventud. Disponible en: http://www.injuv.gob.cl/storage/docs/Libro_Octava_Encuesta_Nacional_de_Juventud.pdf. [Consultado el 28 de marzo de 2021]
- 7.- Holmes M, Resnick H, Kilpatrick D, Best C. Rape-related pregnancy: estimates and descriptive characteristics from a national sample of women. *Am J Obstet Gynecol* 1996, n 2 Vol. 175, pp. 320-4.
- 8.- Zhironova I, Grigorievna O, Mikhailovna T, Ketting E Abortion-related maternal mortality in the Russian Federation. *Stud Fam Plan* 2004, n 4 Vol. 35, pp. 178-88.



ISBN 978-956179009-4



9 789561 790094

socheg.org