

Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica

# Guías ALEG

# Anticoncepción 2018

---

Coordinación: Dra. Selva Lima (Uruguay)  
y Dr. Alejandro Manzur (Chile) Presidente del Comité Científico





---

# ÍNDICE

---

Prólogo .....	<b>4</b>
Anticoncepción en adolescencia .....	<b>5</b>
Anticoncepción en mujeres mayores de 40 años.....	<b>7</b>
Anticoncepción luego de un evento obstétrico .....	<b>12</b>
Anticoncepción en pacientes con SOP .....	<b>14</b>
Síndrome metabólico y anticoncepción .....	<b>17</b>
Anticoncepción y obesidad .....	<b>22</b>
Anticoncepción en pacientes con VIH .....	<b>26</b>
Anticoncepción en situaciones de riesgo: epilepsia, trombofilia y enfermedades disabsortivas .....	<b>31</b>
Diabetes Mellitus y anticoncepción .....	<b>34</b>
Información e innovación sobre nuevas líneas de investigación .....	<b>41</b>
Listado de abreviaturas .....	<b>44</b>
Bibliografía .....	<b>45</b>

---

# PRÓLOGO

---

La salud sexual y reproductiva es hoy una prioridad asistencial y el ejercicio de la sexualidad en forma responsable, placentera y segura es un derecho para todos los individuos, quienes deben sentirse libres de poder hacer uso de este derecho, así como del momento en que deseen reproducirse. Afortunadamente, hoy por hoy contamos con muchos métodos anticonceptivos que cumplen con estos requerimientos.

También importa saber que a lo largo del ciclo reproductivo existen diversas situaciones biológicas sobre las que algunos métodos contraceptivos actuarían con beneficios más allá de la anticoncepción, así como en otras circunstancias podrían favorecer la aparición de efectos no deseados. A tal fin, la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG), en su rol de sociedad científica abocada a la información, actualización, investigación y divulgación, elaboró estas guías de anticoncepción. Para su desarrollo, se contó con la opinión erudita, generosa y responsable de varios expertos latinoamericanos, integrantes de nuestra Asociación.

La finalidad de la Guía es brindar información concreta, actualizada y práctica, teniendo en cuenta la diversidad de situaciones que se nos presentan día a día. Es nuestro deseo que sea de provecho para todos los actores de la salud.

Agradecemos a la Empresa Exeltis por su apoyo a la educación médica continua.

Dra. Selva Lima

# ANTICONCEPCIÓN EN ADOLESCENCIA

**Autores:** Dra. Magdalena Antia (Uruguay), Dra. Selva Lima (Uruguay), Dr. Germán Salazar (Colombia), Dra. Milagros Sánchez (Perú), Dra. Lida Sosa (Paraguay)

Las recomendaciones de anticoncepción requieren motivación, aceptación y facilidad de uso y acceso, particularmente, en adolescentes. Estas recomendaciones están respaldadas según los criterios de elegibilidad de la OMS, admitiendo que existen diferencias de normativas en cada país.<sup>1</sup>

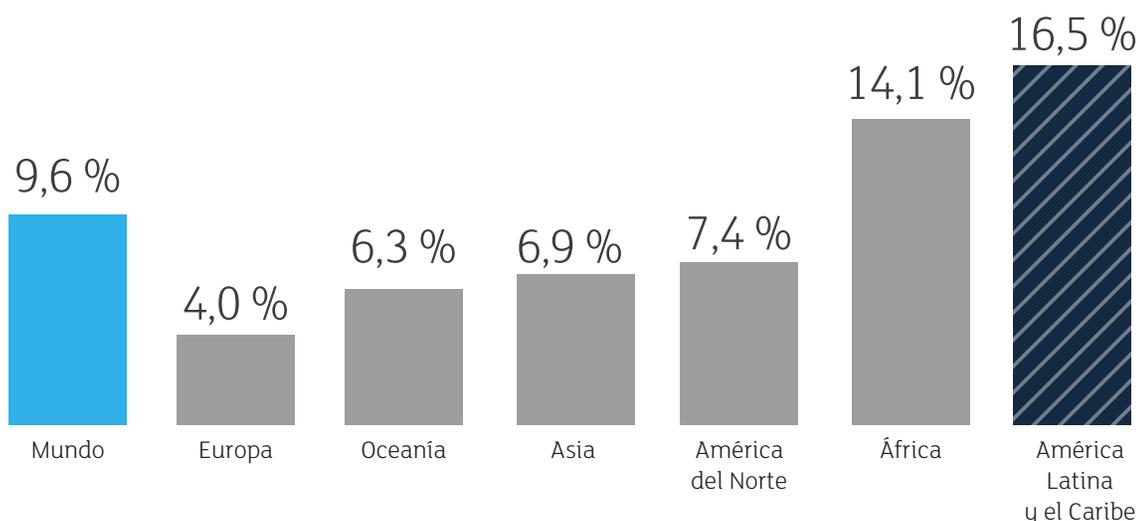
Las alarmantes cifras de embarazo adolescente en toda Latinoamérica hacen imperioso promover y educar acerca de métodos seguros de anticoncepción en este particular grupo de riesgo (**figura 1**). Aunque prácticamente todos los métodos pueden ser aplicados, comentaremos las ventajas y posibles efectos adversos de cada uno. Destacamos que el preservativo es el único que previene las ITS y que debe recomendarse de rutina como doble método.

## a. Anticoncepción hormonal

Dado que la ganancia de masa ósea se inicia en esta etapa de la vida, es fundamental considerar el impacto de los estrógenos sobre esta, especialmente, en los primeros 3 años de edad ginecológica.<sup>2</sup>

**ACO:** se prefieren compuestos que contengan al menos 30 µg de EE combinados con una progestina de segunda generación, como el levonorgestrel.<sup>3,4,5</sup> En casos seleccionados, pueden bajarse las dosis de EE a 20 µg, siempre y cuando se asegure que los hábitos y el estilo de vida de la adolescente sean compatibles con una adecuada adquisición de masa ósea (calcio dietario, exposición solar suficiente o suplementación de vitamina D, no fumar ni beber alcohol, realizar ejercicio). La indicación

**Figura 1:** Nacimientos que corresponden a adolescentes de 15 a 19 años/porcentaje del total/2010-2015



## ANTICONCEPCIÓN EN ADOLESCENCIA

de otras progestinas en casos individualizados de hiperandrogenismo u obesidad también puede ser considerada. El uso de preservativo como segundo método es altamente recomendado para evitar ITS.

**Inyectable combinado:** se caracteriza por lograr un buen control de ciclo con alta eficacia anticonceptiva cuando es utilizado correctamente; sin embargo, el efecto adverso más destacado es el alza de peso.<sup>6</sup>

**Anillo vaginal:** puede ser utilizado, con eficacia similar a los anticonceptivos orales y excelente aceptación por parte de las usuarias.<sup>7</sup>

**Anticoncepción hormonal transdérmica:** el parche anticonceptivo libera diariamente 20 µg de EE y 150 mg de norelgestromina. Pese a ser de los métodos menos utilizados y no siempre accesible en los distintos países latinoamericanos, su buen cumplimiento y aceptación por parte de las usuarias se asocia a eficacia similar a los ACO.

**POP:** la forma oral incluye el uso de desogestrel 75 mg, noretisterona 0,35 mg, levonorgestrel 0,03 mg y linestrenol 0,5 mg. Todas estas preparaciones se asocian a un mal control de ciclo, razón por la cual la tasa de abandono de método puede ser elevada, sumado a la necesidad de toma horaria rigurosa para asegurar su efectividad anovulatoria. Se consideran métodos de elección para casos en los que está contraindicado el uso de estrógenos.

**Anticoncepción de emergencia:** no tiene contraindicación alguna y está indicado como método de emergencia en cualquier rango etario.

**Inyectable de depósito:** el AMPD (150 mg cada 3 meses) se asocia a una excelente eficacia anti-

conceptiva cuando su uso es adecuado; sin embargo, disminuye la densidad mineral ósea.<sup>8,9</sup> Este efecto se recupera luego de 2 años de discontinuado el método.

**Implante:** el etonorgestrel 68 mg y levonorgestrel 75 mg presentan una elevada eficacia anticonceptiva, siendo su principal efecto secundario las alteraciones menstruales. La OMS considera que son métodos utilizables en adolescentes, sin que haya evidencia de afectación de masa ósea.<sup>10,11</sup>

**DIU con levonorgestrel:** puede ser utilizado en adolescentes teniendo en cuenta que la cavidad uterina sea entre 6,5 y 10 cm. Las asociaciones liberan 20 µg de levonorgestrel con duración de 5 años o 13,5 µg de levonorgestrel con duración de 3 años. Ambas presentan alta eficacia anticonceptiva, con menor incidencia de amenorrea y menor tamaño del dispositivo en el último. Por estas razones, el DIU de 13,5 µg está más recomendado en adolescentes.

## b. DIU no hormonal

El DIU de cobre tiene una alta eficacia anticonceptiva; sin embargo, sus mayores efectos secundarios son la dismenorrea y el mayor volumen de sangrado menstrual. Recordar que siempre debe recomendarse el uso de preservativo para prevenir ITS.<sup>12</sup>

Siendo el objetivo primordial evitar el embarazo en la adolescente, es importante tener en cuenta que la prescripción del anticonceptivo debe ser individualizada, considerando sus características personales, su núcleo sociocultural, la legislación y el acceso al método en cada país.

# ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS

**Autores:** Dr. Juan Enrique Blumel (Chile), Carlos Escalante (Costa Rica), Dr. Alejandro Parada (República Dominicana), Dr. Julio Luis Pozuelos (Guatemala), Dra. Doris Rodríguez Vidal (Argentina), Dra. Silvina Witis (Argentina).

## Introducción

Existe consenso sobre la declinación de la fertilidad femenina a partir de los 35 años, consecuencia de la baja calidad ovocitaria y la disminución del porcentaje de ciclos ovulatorios.<sup>13,14</sup> Sin embargo, esta declinación en la fertilidad acorde a la edad no autoriza a minimizar las posibilidades de embarazo después de los 40 años.<sup>15</sup> Por consiguiente, toda mujer con vida sexual activa, sin deseos de embarazo, debería utilizar un método anticonceptivo efectivo hasta su etapa menopáusica, ya que la THM no proporciona una efectiva actividad anticonceptiva.<sup>15</sup>

La mujer de 40 o más años, como cualquier mujer en edad fértil, requiere consejo sobre anticoncepción y sobre ETS, así como sobre la existencia de contracepción de emergencia.<sup>16</sup> Los riesgos médicos de un embarazo, tanto para la madre como para el feto, en mujeres mayores de 40 años son mayores que en la población joven; por lo tanto, los riesgos de un embarazo no planificado en esta etapa deben ser sopesados con los riesgos de los métodos anticonceptivos a utilizar.<sup>17</sup>

Las mujeres de más de 40 años **no tienen ningún método anticonceptivo contraindicado por el simple parámetro de su edad**, pero el proceso de envejecimiento puede estar asociado con un incremento de riesgo de ocurrencia de condiciones médicas que puede tener impacto en su elección,

como la obesidad, la diabetes, la dislipemia, la hipertensión arterial, los cánceres ginecológicos, las collagenopatías o la enfermedad hepática, así como el hábito de fumar o el sedentarismo aumentan estos riesgos.<sup>18</sup>

Por otra parte, las mujeres en la transición a la menopausia (7-10 años antes del último período menstrual) y en la perimenopausia (2-3 años antes y un año posterior al último período menstrual) pueden presentar alteraciones del ciclo menstrual, como polimenorrea u oligomenorrea, debido a las fluctuaciones en los niveles de progesterona, como también hipermenorrea, desarrollo de miomas y adenomiosis, relacionados con las fluctuaciones en los niveles de estrógenos.<sup>19</sup> En consecuencia, estas mujeres podrían obtener beneficios no contraceptivos al utilizar anticoncepción hormonal.<sup>20</sup>

Por todo lo expuesto, la elección del método anticonceptivo en mujeres de 40 años y más debería ser **individualizada**, teniendo en consideración sus **antecedentes, preferencias y estado de salud**, siguiendo los criterios de elegibilidad establecidos por la OMS.<sup>21</sup>

Desarrollaremos esta guía siguiendo los lineamientos de las recomendaciones establecidas internacionalmente, ya que no contamos con datos unificados sobre tasas de fertilidad y preferencias

anticonceptivas de mujeres latinoamericanas en este grupo etario, objetivo que ALEG se compromete a relevar.

## ¿Qué métodos anticonceptivos elegir en este grupo etario?

Según la OMS, los métodos sin estrógenos reversibles de larga duración, como el DIUc, los SIU y los IMP, como la esterilización, son preferibles en mujeres de más edad, dentro de la etapa reproductiva, debido a su mayor efectividad y a la falta de asociación con eventos cardiovasculares.<sup>21</sup> Estos métodos, por su efecto de larga duración, están asociados con una tasa de falla menor al 1 % con su uso típico en el primer año de utilización.<sup>21</sup>

El riesgo de complicaciones venosas (TEV) o arteriales (ACV, IAM) se incrementa con la edad.<sup>22</sup> Por consiguiente, algunas guías existentes consideran valorar la ecuación riesgo-beneficio para la utilización de ACO, anillos vaginales o parches combinados en mujeres mayores, ya que su uso incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales y venosos.<sup>23</sup>

Si bien en las mujeres en edad reproductiva, los eventos arteriales son menos frecuentes que los venosos, en comparación con estos últimos, las secuelas de un ACV o IAM son más devastadoras. Un gran estudio de cohorte danés<sup>24</sup> encontró que las mujeres entre los 45-49 años tenían 20 veces más riesgo de ACV y 100 veces más riesgo de IAM que las mujeres entre los 15-19 años. En esta cohorte, el uso de ACO con EE incrementó el riesgo global de ACV y de IAM más de 2 veces.<sup>24</sup> No existen datos en relación al uso de valerato de estradiol.

En consecuencia, las mujeres de 40 años o más no deberían utilizar ACO, parches o anillos vaginales combinados si presentan cualquiera de los factores de riesgo para TEV o arterial: historia de TEV, ACV o IAM en familiar de primer grado; IMC

>30 kg/m<sup>2</sup>; inmovilización prolongada; flebitis superficial; tabaquismo; diabetes; hipertensión; migraña; lupus eritematoso sistémico; colestasis; enfermedad hepática.<sup>25</sup>

Para pacientes sin factores de riesgo cardiovascular que no deseen utilizar métodos de larga duración (DIUc, SIU, IMP o esterilización) y que sean elegibles para el uso de anticoncepción hormonal combinada de corto plazo (ACO, inyectable, parches o anillos vaginales) por presentar dismenorrea o alteraciones del patrón de sangrado menstrual, o para realizar la transición a la menopausia por síntomas vasomotores, debería recomendarse, en primera línea, aquellos que contengan  $\leq 30 \mu\text{g}$  de EE o 1,5-3 mg de valerato de estradiol.<sup>26</sup> Respecto al progestágeno presente en la combinación, el levonorgestrel o la noretisterona han mostrado presentar menor riesgo de TEV que otros progestágenos.<sup>26</sup> Asimismo, debería tenerse en consideración en este grupo la presencia de algún grado de alteración de la función sexual, ya que las formulaciones orales combinadas se asocian a una disminución del *pool* de andrógenos circulantes.<sup>27</sup>

Dado que los POP, así como los IMP, no parecen estar asociados a incremento de riesgo de TEV, representan una opción segura para mujeres con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, como aquellas con obesidad, diabetes o hipertensión. Dos metaanálisis recientes no mostraron asociación entre el de métodos de solo progestágenos y eventos arteriales.<sup>28,29</sup> Asimismo, los IMP o los POP no han demostrado efecto deletéreo sobre la masa ósea, a diferencia del AMPD inyectable.<sup>30,31,32</sup>

Finalmente, respecto de los métodos coitales (preservativos femeninos o masculinos, diafragmas), dado que la tasa de fallas es baja en mujeres mayores, podrían ser métodos aceptables para este grupo etario.<sup>21</sup>

## ¿Cuáles son los beneficios no contraceptivos de los métodos anticonceptivos aplicables a este grupo etario?

Existen beneficios no contraceptivos de los diferentes métodos hormonales o no, que pueden aplicarse a pacientes mayores de 40 años. Estos se detallan en el **cuadro 1**.

### Métodos no hormonales

- **Condón:** el uso correcto y constante de los condones de látex para hombres y mujeres puede reducir (aunque no eliminar) el riesgo de transmisión de ETS. El uso de espermicidas con 9-nonoxinol podría disminuir la eficacia de los condones en esta prevención.<sup>33</sup>
- **DIUc:** aun cuando el mecanismo no se encuentre dilucidado, las pacientes usuarias de DIUc tienen menor incidencia de cáncer de endometrio.<sup>34</sup>

- **Esterilización por ligadura tubaria:** la ligadura tubaria ha mostrado asociarse a una menor incidencia de cáncer de ovario.<sup>35</sup>

### Métodos hormonales

- **SIU:** ha mostrado ser efectivo en el control de la hipermenorrea asociada o no a adenomiosis o miomas y a la dismenorrea asociada o no a endometriosis. Asimismo, es una opción eficaz para la protección endometrial en pacientes que continúan con THM posmenopáusica por períodos útiles de 5 años.<sup>36,37,38,39,40</sup>
- **POP:** reducen el sangrado menstrual y la dismenorrea, pero con eficacia inferior al SIU. Deberían

### Cuadro 1: Beneficios no contraceptivos de los métodos anticonceptivos

(adaptado de Maia H Jr *et al.* European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2008;13(1):17–24)

Desórdenes menstruales SIU-ACO	Hipermenorrea SIU-POP-ACO -IMP AMPD	Dismenorrea SIU-POP-ACO -IMP
SPM y SDPM ACO	Endometriosis adenomiosis SIU-POP-IMP	Miomas SIU-POP-IMP
Síntomas vasomotores y sudoración nocturna ACO-AMPD	Evitar pérdida de masa ósea ACO	Prevenir ETS Condón
Reducir cáncer de endometrio SIU-AMPD-ACO-DIUc	Reducir cáncer de colon ACO	Reducir cáncer de ovario Ligadura tubaria-ACO-AMPD

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; ETS: enfermedades de transmisión sexual; IMP: implantes de progestágenos; SDPM: síndrome de disforia premenstrual; SPM: síndrome premenstrual; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

## ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS

reservarse para pacientes con contraindicación al uso de ACO.<sup>16,39</sup>

- **IMP:** reducen el sangrado menstrual y la dismenorrea, pero se asocian con sangrado irregular.<sup>16,39</sup>
- **AMPD:** reduce la hipermenorrea, la dismenorrea, los sofocos y la sudoración nocturna en la perimenopausia, además de disminuir el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.<sup>16,20</sup> A partir de los 50 años, debería reemplazarse por otro método anticonceptivo por su efecto negativo sobre la masa ósea.<sup>30,31</sup>
- **ACO:** las irregularidades del ciclo, asociadas a esta etapa de la vida de la mujer, pueden ser corregidas con el uso de ACO.<sup>16,20</sup> El estrógeno y el progestágeno contenidos en los ACO pueden restaurar la regularidad menstrual, así como disminuir el sangrado, del mismo modo que disminuyen el riesgo de cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial.<sup>41,42</sup> Asimismo, proporcionan control de los síntomas vasomotores, como sofocos, sudoración nocturna e inestabilidad emocional, asociados a las fluctuaciones en los niveles de estrógeno, y contribuyen a disminuir la pérdida de masa ósea de la perimenopausia tardía, aunque no tienen impacto sobre el riesgo de fractura a largo plazo.<sup>32,38,39,40,43</sup>

Además, existen evidencias recientes sobre el efecto protector del estrógeno contra el desarrollo de cáncer de ovario, como resultado de la supresión de la ovulación.<sup>41,42,44</sup> Un importante metaanálisis comprobó una disminución de un

20 % en usuarias de por lo menos 5 años y esa protección se mantiene al cabo de 30 años.<sup>44</sup> Un extenso metaanálisis demostró una disminución de 18 % en el riesgo de cáncer de colon en usuarias de ACO, comparado con no usuarias.<sup>45</sup>

No existe suficiente evidencia para afirmar idénticas acciones con la utilización de parches o anillos vaginales combinados.<sup>18</sup>

Por todo lo expuesto, en pacientes seleccionadas y sin riesgos cardiovasculares, los beneficios de los métodos anticonceptivos hormonales combinados superarían sus riesgos en pacientes de 40 o más años.<sup>18</sup>

## ¿Cuándo debería interrumpirse la anticoncepción?

Los métodos anticonceptivos no modifican el inicio de la menopausia. Sin embargo, algunos métodos hormonales pueden enmascarar sus signos y síntomas.<sup>18,21</sup>

En general, se considera 55 años como la edad para suspender la anticoncepción en el caso de pacientes que utilizan anticoncepción hormonal. En cambio, las mujeres que utilizan métodos no hormonales podrían suspenderlos al cabo de un año desde la última menstruación si son mayores de 50 años y luego de 2 años si son menores de 50 años.<sup>18,21</sup> EN el caso del DIUc, es seguro hasta la menopausia mientras no provoque anomalías de sangrado.<sup>18</sup>

## PUNTOS CLAVES

- ▶ Considerar que las mujeres son potencialmente fértiles hasta la menopausia.
- ▶ Todos los métodos anticonceptivos disponibles pueden ser utilizados después de los 40 años por el tiempo que la mujer se sienta comfortable, acorde a sus preferencias y estado de salud.
- ▶ A partir de los 50 años, las mujeres que utilizan anticoncepción hormonal combinada o de progestágenos solos inyectables deberían cambiar a un método alternativo, dado los riesgos asociados a este tipo de fármacos. La decisión debería ser consensuada e individualizada en cada paciente en particular.
- ▶ Los criterios de elegibilidad de la OMS son útiles para balancear los riesgos y beneficios de los distintos métodos acorde a las condiciones médicas y los factores de riesgo de las mujeres en esta edad.
- ▶ Las mujeres de 40 años o más deben ser informadas de los beneficios no contraceptivos de los diferentes métodos anticonceptivos.
- ▶ La anticoncepción puede ser interrumpida cuando la mujer alcance la menopausia o a la edad de 55 años si utiliza contracepción hormonal.

---

# ANTICONCEPCIÓN LUEGO DE UN EVENTO OBSTÉTRICO

---

*Dra. Silvia Oizerovich (Argentina)*

Es el acceso de una persona al método anticonceptivo elegido (idealmente de larga duración) en el periodo posterior al evento obstétrico (parto vaginal, cesárea o aborto) y antes del alta hospitalaria.

Muchos estudios realizados en diferentes partes del mundo han demostrado que los resultados adversos de salud materna, perinatal e infantil se relacionan estrechamente con el espaciamiento muy cercano de los embarazos. Los riesgos son particularmente altos para las mujeres que se embarazan nuevamente en un muy corto plazo luego de un embarazo, aborto espontáneo o aborto inducido.<sup>46</sup>

Por lo tanto, es una estrategia clave para reducir las tasas de mortalidad y morbilidad materna, neonatal e infantil a través de la prevención de los embarazos no planificados y de los espacios intergenésicos no adecuados.

Se prioriza el uso de métodos de larga duración reversibles (DIU, IMP) o irreversibles (ligadura tubaria, vasectomía), debido a la alta efectividad y, por lo tanto, menor tasa de falla que presentan.<sup>47,48</sup>

El periodo prenatal representa una oportunidad única para que las mujeres reciban información y consejería en anticoncepción, ya que muchas de ellas tendrán acceso a servicios de salud durante el embarazo. No obstante, si esta situación no ha podido darse, el momento de la internación tam-

bién es oportuno para dar asesoramiento a través de una consejería en salud sexual y reproductiva.

Las mujeres no relacionan el riesgo del retorno a la fertilidad y embarazo en el primer año posparto. En un trabajo realizado en Uttar Pradesh (India), se observó que las mujeres vuelven a la actividad sexual en el 90 % de los casos durante el periodo de 4 a 6 meses después del parto, y la menstruación retorna el 50 % durante dicho periodo, exponiéndolas al riesgo de embarazo con baja percepción del mismo.<sup>49</sup>

Los hallazgos de la *National Family Health Survey III* ilustran que la lactancia materna exclusiva disminuye al 51 % a los 2-3 meses de edad y a 28 % a los 4-5 meses. Esto ilustra un periodo crítico, que comienza aproximadamente a los 3-6 meses.<sup>50</sup>

Se debe explicar a la mujer que la lactancia disminuye la fertilidad, pero que debe tener en cuenta que la anovulación puede esperarse siempre y cuando se sostenga la lactancia exclusiva. El riesgo de embarazo aumenta con la primera menstruación posparto o con la introducción de alimentos suplementarios en la alimentación del bebé.

## Utilización del DIUPP

Comprende los DIU colocados durante el periodo posparto inmediato o temprano (dentro de los 10

minutos o hasta 48 horas después del parto). Para algunos autores, los DIU insertados durante el periodo posparto inmediato (posplacenta o intracavárea) presentan las tasas más altas de retención; sin embargo, es posible insertar el DIU de manera segura en cualquier momento durante el periodo posparto temprano, es decir, dentro de las primeras 48 horas después del parto.

Los tres tipos de inserción del DIUPP son:

- **Posplacenta:** inmediatamente después de la expulsión de la placenta (requiere el manejo activo de la tercera etapa del parto).
- **Intracavárea:** inmediatamente después de la extracción de la placenta durante una cesárea, insertándose el DIU antes de cerrar la incisión uterina y de que la paciente abandone la sala de operaciones.
- **Posparto temprano:** no ocurre inmediatamente después de la expulsión/extracción de la placenta, sino dentro de las 48 horas del parto.<sup>46</sup>

**Inserción posparto versus inserción después de un intervalo:** el nivel de expulsión del DIUPP es más alto que el del intervalo. Podemos encontrar en la curva de aprendizaje cifras mayores al 10 % de expulsión, pero el desafío es llegar a los porcentajes presentados por Anne Pfizter y colaboradores en 5 países, que llegan al 2,5 % de expulsión.<sup>51</sup>

Mohamed y colaboradores, en Egipto (2004), realizaron un estudio con mujeres que recibieron consejería en métodos anticonceptivos con eje en DIU durante los controles prenatales: el 28,9 % eligió el DIUPP.<sup>52</sup> Se observó que cuando la inserción era temprana o inmediata (durante su permanencia en el hospital), se observaron mayores probabilidades de que la inserción realmente se realizara (71,2 %), en comparación a las mujeres que eligieron esperar hasta 6 o más semanas posparto para la inserción del DIU (7,1 %). Esta diferencia de 10 veces más en

la prestación del método cuando las mujeres eligieron la inserción posparto temprano/inmediato versus la inserción postergada (después de un intervalo) podría reflejar el nivel de compromiso de las mujeres con su elección anticonceptiva. Igualmente, podría reflejar que, al volver a sus casas con los recién nacidos, las mujeres difícilmente se ocupen de su anticoncepción en esta etapa de la vida.<sup>52</sup>

## Uso de IMP en el posparto inmediato

El uso del implante se rige por las mismas indicaciones y criterios de elegibilidad que lo tratado ya en los diferentes capítulos. La colocación del IMP en el posparto inmediato es Criterio 1 de elegibilidad de la OMS (2015).<sup>21</sup>

## Anticoncepción luego de un aborto

Este es un punto fundamental, porque las mujeres suelen solicitarlo luego de una Consejería en Salud Sexual y Reproductiva, pero son los equipos de salud quienes suelen demorar la colocación del método.

**DIU:** su colocación es Criterio 1 de elegibilidad de la OMS, siempre que no se haya producido una infección uterina o pelviana.<sup>21</sup>

**Implante subdérmico:** es Criterio 1 de elegibilidad de la OMS.<sup>21</sup>

**AMPD 150 mg:** no es considerada un método de larga duración, si bien en algunos documentos se la menciona. Para la OMS es categoría 3,<sup>21</sup> pero en las guías de anticoncepción (canadienses, inglesas y otras) se considera categoría 2.

# ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON SOP

**Autores:** Dra. Fanny Corrales (Paraguay), Dra. Inés de la Parra (Argentina), Dr. Raúl Domínguez (México), Dr. Carlos Lauro (México), Dr. Alejandro Manzur (Chile), Dr. Guillermo Rossi (Argentina), Dra. Poli Mara Spritzer (Brasil).

El SOP es una de las más frecuentes endocrinopatías en mujeres en edad reproductiva. Su prevalencia varía entre un 9 % y un 18 % de acuerdo con el criterio diagnóstico.<sup>53,54</sup> Aunque la etiopatogenia del SOP no está bien establecida, se le considera un trastorno poligénico y multifactorial, con presentación clínica heterogénea entre las pacientes y que puede cambiar en una misma mujer con los años.<sup>54,55,56</sup> Los signos y síntomas más comunes son el hirsutismo, la irregularidad menstrual y la infertilidad.

La obesidad es una característica común en el SOP, con una prevalencia de alrededor de un 50 % en diferentes poblaciones.<sup>57</sup> El SOP está también asociado a insulinoresistencia y sus comorbilidades, dislipemia, SM, prediabetes y diabetes tipo 2. Estas alteraciones pueden presentarse en obesas y no obesas, pero son más prevalentes en las primeras.<sup>58,59,60</sup>

## Diagnóstico

Por la falta de uniformidad en los hallazgos clínicos y de laboratorio, se determinó que el diagnóstico se define por consenso (**tabla 1**).

Todos los criterios requieren excluir otras patologías que cursan con hiperandrogenismo: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores ováricos o adrenales, hirsutismo idiopático, enfermedad de Cushing, tiroideopatías, hiperprolactinemia y exceso de andrógenos inducido por drogas.

En 2012, un panel de expertos reunido en el NIH recomendó utilizar los criterios diagnósticos para SOP del Consenso de Rotterdam,<sup>64</sup> y en 2013, *The Endocrine Society* publicó una guía de diagnóstico y tratamiento para el SOP donde también reco-

**Tabla 1:** Definición del SOP

DEFINICIÓN/AÑO	CRITERIO DIAGNÓSTICO
NIH, 1990 <sup>61</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico)</li> <li>• Disfunción ovulatoria</li> </ul>
Rotterdam (ESHRE/ASRM, 2003) <sup>62</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 de los criterios:</li> <li>• Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico)</li> <li>• Disfunción ovulatoria</li> <li>• Morfología de ovarios poliquísticos por ecografía</li> </ul>
Androgen Excess and PCOS Society, 2006 <sup>63</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) y por lo menos 1 de los 2 criterios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Disfunción ovulatoria</li> <li>◦ Morfología de ovarios poliquísticos por ecografía</li> </ul> </li> </ul>

ASRM: American Society for Reproductive Medicine; ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology; NIH: National Institutes of Health; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

**Tabla 2:** Fenotipos de SOP (Criterios de Rotterdam)<sup>58,64</sup>

Fenotipos SOP	Anovulación	Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	Morfología de ovarios poliquísticos
A	+	+	+
B	+	+	-
C	-	+	+
D	+	-	+

SOP: síndrome de ovario poliquístico.

mienda los criterios diagnósticos del Consenso de Rotterdam.<sup>62</sup> En consecuencia, se describen 4 fenotipos principales (**tabla 2**): el fenotipo A, con los 3 criterios: anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos; el fenotipo B, anovulación e hiperandrogenismo, pero sin la presencia de ovarios poliquísticos; el fenotipo C (ovulatorio), hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en mujeres con ciclos ovulatorios; y el fenotipo D, anovulación y ovarios poliquísticos, sin exceso de andrógenos, ya sea clínico o bioquímico.

Los fenotipos A y B son considerados más severos y más frecuentemente asociados a insulinorresistencia y alteraciones metabólicas. Los fenotipos C y D son considerados más leves.<sup>64,65,66,67</sup>

La morfología de ovarios poliquísticos fue establecida como la presencia de 12 o más folículos de 2-9 mm o más y de volumen de más de 10 ml.<sup>62</sup> Sin embargo, estos criterios y el recuento de folículos antrales en la ultrasonografía aumentaron de más de 12 a más de 25 cuando se utilizan equipos de mayor resolución. Cuando haya dificultad en el recuento preciso de folículos, se utilizará el volumen ovárico  $\geq 10$  ml en al menos 1 de los ovarios. El examen debería repetirse cuando un ovario presente un folículo dominante ( $\geq 10$  ml) o un cuerpo lúteo.<sup>68</sup>

## Tratamiento para mujeres con SOP que no desean embarazo actual

Los ACO constituyen la primera línea de tratamiento para mujeres con SOP que no desean

embarazo y que presenten irregularidades menstruales con o sin hirsutismo. Los ACO suprimen la síntesis de andrógenos ováricos a partir de su efecto antigonadotrófico. Además, el componente estrogénico de los ACO aumenta la síntesis hepática de SHBG, reduciendo las concentraciones de andrógenos libres, pudiendo ser efectivos para tratar el hirsutismo leve a moderado. Por otro lado, el componente progestacional de los ACO asociado al estrógeno garantiza la protección endometrial.<sup>58</sup>

El ACO que contiene 30 o 35  $\mu\text{g}$  de EE puede reducir el hirsutismo leve a moderado,<sup>21,58,69,70</sup> pero hay pocos estudios en los que se utilizan dosis menores de estrógenos. Un metaanálisis evidenció que los ACO que contienen 20  $\mu\text{g}$  de EE pueden ser efectivos para tratar el hirsutismo leve.<sup>71</sup> En cuanto al progestágeno, aunque el acetato de ciproterona y la drospirenona, un derivado de la espironolactona, presentan buena actividad antiandrogénica,<sup>70,72,73,74</sup> las evidencias actuales indican que cualquier ACO ofrece similar supresión androgénica, protección endometrial y regularización de los ciclos menstruales cuando se utilizan de forma cíclica.<sup>58,69,70,72</sup> Además, garantizan la anticoncepción, lo que es fundamental cuando se utilizan en combinación con antiandrógenos.

Los beneficios anticonceptivos a largo plazo de los ACO superan a los riesgos en mujeres con SOP, si los criterios de elegibilidad para su uso son considerados.<sup>21</sup> No obstante, los potenciales efectos metabólicos adversos y eventos tromboembólicos constituyen una preocupación para la prescripción.<sup>75</sup> En este

## ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON SOP

contexto, evidencias actuales indican que los ACO no promueven cambios significativos en la glucemia en ayunas o en marcadores de resistencia insulínica, en el IMC ni en la presión arterial, y solo mostraron discretas modificaciones en el perfil lipídico.<sup>76,77,78</sup>

La presencia de comorbilidades metabólicas y factores de riesgo cardiovascular contraindican en algunos casos el uso de los ACO. En mujeres con SOP y obesidad severa, SM, hipertensión, hipertrigliceridemia, prediabetes o diabetes tipo 2, el riesgo de usar ACO puede superar el beneficio o incluso hacerlo inaceptable.<sup>21,79</sup> En estos casos, se deben considerar otras opciones para la contracepción, lo que incluye POP o DIU.

En mujeres con SOP, se recomienda el cambio de estilo de vida para disminuir los riesgos metabólicos y cardiovasculares, principalmente, en aquellas con sobrepeso u obesidad.<sup>80,81,82</sup> Ya se ha demostrado que la modificación del estilo de

vida es efectiva para reducir la incidencia de diabetes en personas con alto riesgo.<sup>83</sup> Así, en mujeres con SOP que tengan resistencia a la insulina y estén haciendo dieta y actividad física regular, la metformina puede ser una opción de tratamiento, ya sea asociada con otros métodos contraceptivos o con ACO. Es importante señalar que, si bien la metformina es más efectiva que los ACO para reducir la glucemia en ayunas y no aumentar los triglicéridos, es menos efectiva para mejorar el patrón menstrual, el hirsutismo o la disminución de la testosterona.<sup>79</sup>

Los antiandrógenos se indican en casos de hirsutismo moderado o severo, asociados a los ACO o aislados si hay contraindicación para los ACO, o combinados con sensibilizadores de la acción de la insulina. La prescripción de antiandrógenos requiere el uso concomitante de un método contraceptivo eficaz en mujeres sexualmente activas, a fin de prevenir la feminización de un feto masculino.<sup>58,84</sup>

## PUNTOS CLAVES

- ▶ Los ACO constituyen la primera línea de tratamiento para mujeres con SOP que no desean embarazo y que presentan irregularidades menstruales con o sin hirsutismo.
- ▶ Las evidencias actuales indican que cualquier ACO ofrece similar supresión androgénica, protección endometrial y regularización de los ciclos menstruales cuando se utilizan de forma cíclica. Además, garantizan la anticoncepción, lo que es fundamental cuando se utilizan en combinación con antiandrógenos.
- ▶ El cambio de estilo de vida se recomienda para disminuir los riesgos metabólicos y cardiovasculares, principalmente, en mujeres con sobrepeso u obesidad.
- ▶ Si las comorbilidades cardiometabólicas no permiten el uso de ACO, se deben considerar otras opciones para la contracepción, lo que incluye POP o DIU.

# SÍNDROME METABÓLICO Y ANTICONCEPCIÓN

*Dra. Inés de la Parra (Argentina)*

El SM es un grupo de factores de riesgo relacionados con anomalías metabólicas, vasculares y de la coagulación, hipertensión, alteraciones inflamatorias, insulinoresistencia, diabetes tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular. Fue descrito por Reaven en 1988, denominándolo en ese momento “síndrome metabólico X”. En la actualidad, se lo considera una enfermedad multifactorial.

Este síndrome también se asocia a hígado graso, SOP, hipoandrogenismo masculino, litiasis vesicular, hiperuricemia y apnea del sueño.<sup>85</sup>

Distintas sociedades médicas han presentado diversos criterios de diagnóstico, asignándoles diferentes criterios de corte. De las definiciones para el diagnóstico de SM, las más utilizadas en la práctica clínica son las de la OMS, el ATP III<sup>86</sup> y la IDF (**tabla 3**). Es impor-

tante identificar SM en una población con riesgo de desarrollar este síndrome y diabetes tipo II.

Los factores patológicos principales del SM son la obesidad central y la insulinoresistencia.<sup>87</sup>

## SM en mujeres con SOP<sup>62</sup>

### Factores de riesgo

1. Obesidad abdominal (circunferencia cintura) >88 cm
2. Triglicéridos >150 mg/dl
3. HDL colesterol <50 mg/dl
4. Presión arterial >130/90 mm Hg
5. Test de tolerancia oral a la glucosa: basal 110-126 mg/dl; a las 2 horas: 140-199 mg/dl

Se evalúan los 5 ítems.<sup>87</sup>

**Tabla 3:** Criterios diagnósticos de SM

	IDF (3 criterios)	OMS (más de 2 criterios)	ATP III (3 o más criterios)
Circunferencia de cintura	Obesidad central Varón >94 cm Mujer >80 cm	IMC >30 kg/m <sup>2</sup> Varón >90 cm Mujer >85 cm	Obesidad abdominal Varón >102 cm Mujer >88 cm
HDL colesterol	Varón <40 mg/dl Mujer <50 mg/dl	Varón <39 mg/dl Mujer <35 mg/dl	Varón <40 mg/dl Mujer <50 mg/dl
Triglicéridos	>150 mg/dl	>150 mg/dl	>150 mg/dl
Presión arterial	>130/85 mm Hg	>140/90 mm Hg o historia familiar	>130/85 mm Hg
Diabetes tipo 2 o glucemia alterada en ayunas	>100 mg/dl	Resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, glucemia alterada en ayunas >100 mg/dl	Glucemia en ayunas >110 mg/dl

ATP III: *Adult Treatment Panel III*; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDF: *International Diabetes Federation*; IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; SM: síndrome metabólico.

SÍNDROME METABÓLICO Y ANTICONCEPCIÓN

## Prevalencia

Varía según la etnia y la edad de la población, como también según los factores ambientales (alimentación, sedentarismo, etc.) En Argentina, en la población presuntamente sana (donantes de sangre), la prevalencia de SM fue del 14,4 % en mujeres y de 21,7 % en varones.<sup>88</sup>

Los factores genéticos y ambientales juegan un rol fundamental en el desarrollo de este síndrome.

## Diagnóstico

- Identificación de grupos de alto riesgo familiar (1.ª y 2.ª generación)
- Anamnesis: nacimiento, infancia, pubertad precoz, adolescencia, enfermedades crónicas, uso de psicofármacos, cirugías, alimentación, alcohol, drogas, actividad física
- Examen físico general: fenotipo, IMC, hirsutismo, acné, acantosis nigricans
- Examen ginecológico y mamario

### Estudios complementarios

- Laboratorio: glucemia, HDL, LDL, triglicéridos, colesterol
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa en casos de IMC >30 kg/m<sup>2</sup> o índice HOMA >3, antecedentes familiares de diabetes o personales de diabetes gestacional

- Otros estudios: ecografía abdominal, ecografía ginecológica, fondo de ojos, campo visual

## Obesidad y anticoncepción (consultar página 22)

## Dislipemia y anticoncepción

El efecto de los ACO sobre los lípidos depende más de los estrógenos utilizados y su concentración, y de la capacidad androgénica y antiestrogénica del progestágeno. El balance estrógeno/progesterona afectaría el metabolismo lipoproteico.<sup>89</sup>

Desogestrel, norgestimato y gestodeno tienen bajo nivel de androgenización, pudiendo usarse en bajas dosis (↓HDL, ↓LDL, poco cambio del colesterol, ↑triglicéridos). La reducción gradual en las concentraciones de estrógenos y progestágenos con baja androgenización en las píldoras anticonceptivas ha logrado que estas tengan un efecto neutro o muy leve sobre el metabolismo lipídico. La hipertrigliceridemia inducida por ACO podría ser menos aterogénica que aquellas que resultan de un déficit en los mecanismos de lipólisis. Las partículas de LDL son pequeñas y densas, pero hay mayor actividad enzimática debido al hiperinsulinismo y son más oxidables, por lo tanto, más aterogénicas (tablas 4 y 5).<sup>90</sup>

**Tabla 4:** Metabolismo lipídico

EE / Dienogest	17β Estradiol / Nomegestrol	Drospirenona
↑ Triglicéridos	No se observa alteración del perfil lipídico, glucemia, insulina, hormonas tiroideas, glucocorticoides	↑ HDL
↓ HDL no significativo		↑ HDL/LDL
↑ Apolipoproteína (significativo)	Menor riesgo de tromboembolismo	
Colesterol total sin cambios	↑ acné	
↓ LDL leve	↑ peso	

EE: etinilestradiol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 5:** Anticoncepción y lipoproteínas<sup>87</sup>

Estrógenos	Progestágenos
↑ HDL (↓ densidad)	↓ HDL
↓ LDL (↓ densidad)	↓ Colesterol
↑ Colesterol	↑ LDL
↑ Triglicéridos	↓ Triglicéridos

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Levonorgestrel tiene efecto mínimo sobre los patrones lipoproteicos.

Los progestágenos de mayor acción andrógena tienen acción sobre los lípidos, aumentando el colesterol transportado por LDL.

En casos de trigliceridemia alta, no se debe indicar ACO combinado por riesgo de pancreatitis (se debe al gestágeno del ACO) (**tabla 6**).

Si hay asociado tabaquismo o enfermedad vascular, es aconsejable utilizar otro método. Las pacientes con dislipemia que usen ACO deberán controlarse el perfil lipídico periódicamente.

## Hipertensión y ACO

Los ACO causan aumentos en la presión arterial en un 4 % - 5% de las mujeres normotensas y en 9 % - 16 % en mujeres con hipertensión preexistente.

Los gestágenos de 3.<sup>a</sup> (gestodeno) y 4.<sup>a</sup> generación (drospirenona), ambos con efecto antimineralocorticoideo y con dosis menores de estrógenos en los ACO combinados, se asocian a menor riesgo hipertensivo.

Las mujeres hipertensas menores de 35 años con hipertensión controlada con medicación, no fumadoras y sin otros problemas pueden utilizar ACO con baja dosis estrogénica.

Las mujeres con hipertensión y usuarias de ACO pueden incrementar el riesgo de IAM y enfermedad periférica arterial, comparadas con no usuarias de ACO (**tablas 7 y 8**).<sup>84</sup>

**Tabla 6:** Anticoncepción y dislipemia<sup>21</sup>

ACO de baja dosis (<35 µg de EE)	Inyectables combinados	Parches / anillos	POP	AMPD/ Noretisterona	IMP	DIUc	SIU
2/3	2/3	2/3	2	2	2	1	2

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; EE: etinilestradiol; IMP: implantes de progestágenos; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

**Tabla 7:** Anticoncepción en mujeres con presión arterial normal y antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo<sup>21</sup>

ACO de baja dosis (<35 µg de EE)	Inyectables combinados	Parches / anillos	POP	AMPD/ Noretisterona	IMP	DIUc	SIU
2	2	2	1	1	1	1	1

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; EE: etinilestradiol; IMP: implantes de progestágenos; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

**Tabla 8:** Anticoncepción en mujeres con presión arterial elevada<sup>21</sup>

ACO de baja dosis (<35 µg de EE)	Inyectables combinados	Parches / anillos	POP	AMPD/ Noretisterona	IMP	DIUc	SIU
4	4	2	3	3	2	1	2

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; EE: etinilestradiol; IMP: implantes de progestágenos; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

## Alteración del metabolismo hidrocarbonado y ACO

La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono depende de:<sup>90</sup>

1. el grado de hiperandrogenismo de la paciente,
2. la predisposición genética sobre la sensibilidad a insulina,
3. la etnicidad y la antropometría,
4. el momento del desarrollo de la paciente.

La insulinoresistencia puede estar elevada por factores genéticos y ambientales. Se manifiesta a nivel endocrino como alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el metabolismo hepático. Esta disfunción podría presentar alteraciones menstruales, hiperandrogenismo, esterilidad y mayor tasa de abortos espontáneos.<sup>84</sup>

A nivel metabólico, se produciría intolerancia a la glucosa, dislipemia, aumento de triglicéridos, aumento del inhibidor del plasminógeno de tipo I, depósito de grasa central, hiperuricemia, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca y coronaria (**tabla 9**).

Los niveles de insulina retornan a la normalidad después de la suspensión de la droga.

Desogestrel y norgestimato no se asocian a alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Con AMPD se observó mayor concentración de los valores medios de glucosa e insulina a partir del tercer mes de tratamiento (**tabla 10**).

Las alteraciones por drospirenona se revertirían luego del año de interrupción. En un estudio de comparación con desogestrel, no se observó diferencia entre ambos gestágenos y se halló ligera alteración de la glucemia con leve estado de insulinoresistencia luego de 1 año de la toma.

En estas pacientes, los métodos de barrera son muy eficaces si se usan en forma correcta.

La coexistencia de diabetes y el hábito de fumar contraindicaría el uso de ACO independientemente del tipo de diabetes.<sup>21</sup>

**Tabla 9:** Efectos metabólicos de los ACO

ESTRÓGENOS	PROGESTÁGENOS
↓ Insulina en ayunas	↑ insulina en ayunas y posprandial
↓ Glucemia en ayunas y posprandial	↓ sensibilidad a la insulina
Mejora la sensibilidad a la insulina	Producen intolerancia a la glucosa (norgestrel, POP)
	↓ beneficios de los estrógenos

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno.

**Tabla 10:** Métodos anticonceptivos y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

ACO de baja dosis (<35 µg de EE)	Inyectables combinados	Parches / anillos	POP	AMPD/ Noretisterona	IMP	DIUc	SIU
<b>Diabetes gestacional</b>							
1	1	1	1	1	2	1	1
<b>Diabetes no dependiente de insulina</b>							
2	2	2	2	2	2	1	2
<b>Diabetes dependiente de insulina</b>							
2	2	2	2	2	2	1	2
<b>Nefropatía, retinopatía, neuropatía</b>							
3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2
<b>Enfermedad vascular o diabetes con más de 20 años de evolución</b>							
3/4	3/4	3/4	2	2	2	1	2

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; EE: etinilestradiol; IMP: implantes de progestágenos; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

## CONCLUSIONES

- ▶ El médico debe informar a las pacientes sobre cada método con sus riesgos y beneficios, así como sobre las ventajas y desventajas asociadas con la patología que presentan.

# ANTICONCEPCIÓN Y OBESIDAD

*Dra. Inés de la Parra (Argentina)*

La obesidad es un trastorno metabólico que se caracteriza por un aumento de la masa corporal grasa y constituye un problema de salud pública de alcance mundial.<sup>91</sup> En mayo de 2004, la 57.ª Asamblea Mundial de la Salud la declaró epidemia del siglo XXI y aprobó la creación de una estrategia sobre nutrición, actividad física, obesidad y salud.<sup>92</sup>

Estudios realizados en diferentes países demuestran que la frecuencia tiende a aumentar en países desarrollados, pero también la obesidad se asocia con la pobreza, lo que estaría dado por: 1) distribución desigual del ingreso; 2) migración de la población rural hacia periferias urbanas; 3) migración de países más pobres hacia otros con mejor situación económica; 4) desplazados y refugiados; 5) transformación socioeconómica y demográfica de los últimos decenios.<sup>93,94</sup>

La OMS y la OPS consideran a la obesidad como uno de los principales factores de riesgo para la salud, debiendo entenderse como un trastorno heterogéneo, poligénico y multifactorial, que puede estar asociado a comorbilidades como diabetes

tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, metabólica u oncológica.<sup>95</sup>

La composición corporal puede variar entre diferentes personas de la misma edad según los criterios que se evalúen o la actividad física que realice. En la actualidad, el IMC es el método más utilizado; en la infancia y la adolescencia (entre 11 y 19 años), la más utilizada es la escala de percentilos (**tabla 11**).

## Peso corporal y anticoncepción hormonal

¿La anticoncepción hormonal modifica el peso corporal? El aumento de peso es atribuido a los efectos de la combinación estrógeno/progesterona de los ACO, siendo esto considerado por mujeres y médicos y pudiendo ser una de las causas para discontinuar el tratamiento.

Las causas que podrían explicar el aumento de peso serían: 1) mayor retención de líquidos, 2) mayor masa muscular, 3) mayor depósito de grasa, 4) aumento del apetito.

**Tabla 11:** IMC, sobrepeso y obesidad

11 a 19 años	Mayores de 19 años
Sobrepeso: percentilo >85	Adelgazamiento: <18,5 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad: percentilo >95	Normal: 18,5 – 24,99 kg/m <sup>2</sup>
	Sobrepeso: 25 – 29,99 kg/m <sup>2</sup>
	Obesidad G1: 30 – 34,9 kg/m <sup>2</sup>
	Obesidad G2: 35 – 39,9 kg/m <sup>2</sup>

IMC: índice de masa corporal.

Este aumento de peso es muy controvertido, pudiendo encontrarse en pacientes usuarias de levonorgestrel AMPD (gestágenos de acción androgénica00).

## Efectividad de los anticonceptivos en la obesidad

Se sugiere que el sobrepeso puede incrementar el riesgo de embarazo con ACO a 2-4 casos/100 años, debiendo utilizar otro método alternativo (en usuarias con normopeso, el riesgo sería 0,5 embarazos/100 años). El mecanismo estaría dado por: 1) las drogas de los ACO en obesidad pueden incrementar el *clearance* del metabolismo hepático, así como provocar inducción de las enzimas hepáticas, 2) el aumento del volumen de tejido graso en mujeres con sobrepeso incrementa el secuestro de los ACO en tejido adiposo debido a su lipofilia, disminuyendo los niveles hormonales.<sup>95</sup>

Parches (EE/ norelgestromin): el peso corporal >90 kg puede aumentar el riesgo de embarazo, comparado con mujeres de peso menor.

IMP:<sup>96</sup> las mujeres con mayor peso tienen concentraciones circulantes más bajas de levonorgestrel que las mujeres delgadas. En el primer año, la liberación es de 50 µg/d y luego desciende a 30 µg/d. No se conoce en la actualidad la acción con los nuevos implantes, pero la actividad de los IMP con etonogestrel no se afectaría por el peso corporal.

La AMPD, gestágeno de depósito, aumenta el peso corporal, incrementa el depósito de grasa abdominal y reduce la tolerancia a la glucosa.

En mujeres con PCO, la asociación de estrógenos y progesterona aumenta la circunferencia de cintura y provoca alteración de la tolerancia a la glucosa y los niveles de triglicéridos, al igual que en la mujer normal.

## ACO y metabolismo de la glucosa *versus* obesidad

La mayoría de los efectos anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo de la glucosa está relacionada con la dosis, la potencia de los esteroides, la estructura química y la dosis del progestágeno en la fórmula.

Las mujeres obesas presentan deterioro de la tolerancia a la glucosa con el uso de ACO, encontrándose altos niveles de glucosa durante el test de tolerancia oral, pero no cambian la concentración de insulina. Se sugiere que el efecto metabólico puede variar con el fenotipo corporal.

La indicación de descenso de peso, actividad física y uso de sensibilizadores a la insulina (metformina) evitaría efectos adversos. El tratamiento durante 6 meses con metformina se asocia con mejoría en la función del endotelio vascular y reducción de las enzimas que provocan acumulación de grasa en el hígado, pudiendo revertir el proceso de arterioesclerosis.

Como resultado de estos estudios, se describieron 4 tipos de mujeres diferentes de acuerdo a la presencia de peso normal, sobrepeso, obesidad, insulinorresistencia e hiperandrogenismo.<sup>97</sup>

**Grupo 1:** mujeres delgadas con sensibilidad a la insulina normal, exceso de andrógenos y SOP. Se puede utilizar un anticonceptivo hormonal de baja dosis con progestágeno de efecto antiandrogénico (se reduce el nivel de andrógenos circulantes y mejora la tolerancia a la glucosa).

**Grupo 2:** mujeres con peso normal o ligero sobrepeso y sensibilidad a la insulina normal o limítrofe. Los anticonceptivos hormonales podrían no provocar cambios en el metabolismo hidrocarbonado. El posible efecto sobre la tolerancia a la glucosa se contrarresta con el efecto antiandrogénico del anticonceptivo.

**Grupo 3:** mujeres con sensibilidad a la insulina, sobrepeso e hiperandrogenismo. El uso de ACO puede deteriorar el metabolismo glucídico produciendo baja tolerancia a la glucosa, aun con el descenso de los andrógenos.

**Grupo 4:** mujeres obesas, genéticamente con mala sensibilidad a la insulina o con hiperandrogenismo. El ACO podría desarrollar un franco estado diabético; existiría un efecto aditivo entre la obesidad y los ACO, con deterioro de la acción insulínica y aumento de la insulinoresistencia.

## Obesidad y anticoncepción de emergencia

**Levonorgestrel:** categoría 1 de los criterios de elegibilidad de la OMS (pueden utilizar anticoncepción de emergencia sin riesgos). La dosis de 1,5 mg es menos efectiva en mujeres con IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$  y se recomienda usar doble dosis. Mecanismo de acción: impide la ovulación, espesa el moco cervical y modifica la motilidad tubaria; no interrumpe un embarazo preexistente.

**Ulipristal:** no es eficaz con IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ .<sup>97</sup> No está indicado en menores de 18 años, nefropatía aguda, embarazo y lactancia. **Mecanismo de acción:** inhibe o retarda la ovulación.

**Métodos de barrera:** son categoría 1 de la OMS en mujeres con IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ . En casos de obesidad grave, el diafragma puede desplazarse, existiendo también dificultades para la colocación.

**Cirugía bariátrica:** luego de la cirugía, a los pocos meses la paciente recupera la menstruación y la fertilidad. Se debe evitar el embarazo por lo

menos entre los 12-18 meses poscirugía, pues presentan mala absorción intestinal para la anticoncepción oral. Se utiliza la vía parenteral.

## Obesidad y tromboembolismo

Se señaló que los ACO aumentarían el riesgo de trombosis en las pacientes obesas de entre 15-45 años. Este incremento se observa en mujeres con IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ , debiendo ser este dato considerado en la historia clínica. El riesgo a su vez aumenta con la edad, el tabaquismo, los antecedentes familiares, las dislipoproteinemias, la inmovilización prolongada y la hipertensión. Los gestágenos de 3.ª generación se asocian con un riesgo 2-3 veces mayor que el levonorgestrel.

## Obesidad y bulimia

En los últimos años se ha presentado con mayor frecuencia la presencia de síntomas bulímicos (atracción, purga, obesidad, fluctuaciones de peso, insulinoresistencia) en pacientes obesas. Esto se presentaría como un subtipo (34 %) de las pacientes obesas, pudiendo ir acompañado de depresión, angustia, personalidad adictiva.

Ante la indicación de un anticonceptivo se debe evaluar:

- **vómitos:** utilizar otra vía que no sea oral (inyectable, parche, DIU, anillo, IMP);
- **medicación psiquiátrica:** evaluar la posibilidad de interferencia con ACO;
- **paciente irresponsable:** no controla relaciones sexuales ni anticoncepción.

**Tabla 12:** Obesidad y anticoncepción<sup>21</sup>

ACO	POP	AMPD / Noretisterona	IMP	DIUc	SIU
<b>IMC &gt;30 kg/m<sup>2</sup></b>					
2 (*)	1	1	1	1	1
<b>IMC &gt;35 kg/m<sup>2</sup></b>					
3	1	1	1	1	1

(\*) Tienen riesgo aumentado de TEV comparado con las no usuarias, aunque el riesgo absoluto es bajo.

ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; IMC: índice de masa corporal; IMP: implantes de progestágenos; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; SIU: endoceptivo con levonorgestrel.

## CONCLUSIONES

- ▶ La indicación de descenso de peso, actividad física y uso de insulinosensibilizadores (metformina) completaría el efecto beneficioso de la anticoncepción hormonal, evitando los efectos adversos. No siempre el mejor método es adecuado, dependiendo de la vida de la paciente y su fenotipo tanto metabólico como óseo (tabla 12).
- ▶ La prevención del SM es desde la infancia hasta la posmenopausia, corrigiendo los factores de riesgo familiares, personales e iatrogénicos.

# ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON VIH

**Autores:** *Dr. Gerardo Broutin G. (Costa Rica), Dr. Osmar Cantero Wolf (Paraguay), Dra. Alejandra Elizalde Cremonte (Argentina), Dr. Luis Hernández (Guatemala), Dra. Blanca Lila Fretes de Brom (Paraguay), Dra. Mabel Martino (Argentina).*

## Introducción

Las mujeres representan un poco más de la mitad de los 33,3 millones de personas en el mundo que viven con VIH/sida.<sup>98</sup> La mayoría de estas mujeres están en edad de procrear. Con las mayores expectativas en la esperanza de vida, con la terapia antirretroviral combinada, la anticoncepción y la planificación reproductiva se han convertido en una preocupación cada vez más importante. Muchos estudios informan que entre el 50 % y el 83 % de estas mujeres tienen embarazos no intencionales.<sup>99</sup> La planificación del embarazo mediante la contracepción juega un papel preponderante en la prevención de la muerte materna en la población general, especialmente, en los países de bajos ingresos, y es un medio importante para reducir la transmisión vertical del VIH. Existen numerosas modalidades anticonceptivas disponibles para las mujeres, que incluyen métodos de barrera, anticoncepción hormonal, anticoncepción reversible de acción prolongada (tales como DIU o IMP) y esterilización. Cada vez se dispone de más datos que sugieren que varios de estos métodos pueden interactuar con la infección por el VIH o el tratamiento de una forma clínicamente significativa (**tabla 13**). Hasta la fecha, no hubo una revisión exhaustiva para ayudar a guiar al médico en la toma de recomendaciones clínicas óptimas.

Hay un anillo vaginal que contiene dapivirine (antirretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa), que, en algunos estudios, se asocia con una reducción en el riesgo de infección viral del 27 %.<sup>99</sup>

El uso de condón, fundamentalmente en parejas serodiscordantes, reduce la transmisión de VIH.<sup>101</sup>

Diez estudios no encontraron riesgo aumentado de infección por VIH (HR: 1,00; IC 95 %: 0,86 - 1,16) con el uso de píldoras anticonceptivas ni con enantato de noretisterona, demostrado en 5 de esos estudios (HR: 1,10; IC 95 %: 0,88 - 1,37).<sup>102</sup>

Estudios en países africanos demostraron que el uso de AMPD aumenta 2 veces el riesgo de adquirir VIH en parejas serodiscordantes por mecanismos biológicos desconocidos.<sup>100</sup> El aumento del riesgo de infección entre las usuarias de AMPD fue del 40 % para todas las mujeres y del 31 % para aquellas con alto riesgo de infección, como las trabajadoras sexuales, las usuarias de drogas inyectables y las mujeres en relaciones con parejas VIH positivas.<sup>100</sup>

Los resultados de los estudios de investigación entre el uso de anticoncepción hormonal y diseminación viral son diversos, inconsistentes y no concluyentes sobre la contraindicación absoluta de anticonceptivos combinados con EE.

## La OMS recomienda:

- No restringir el uso de anticonceptivos hormonales por el alto riesgo en la mujer.
- Usar preferentemente progestágenos más condón u otras medidas de prevención.

**Tabla 13:** Comparación de métodos en pacientes VIH positivas<sup>99,100</sup>

MÉTODOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Condón femenino	Controla la mujer Protección contra ITS/VIH	Técnica incorrecta de uso Prevención de embarazo: 79% Disponibilidad limitada
Condón masculino	Protección VIH/ITS	Técnica incorrecta de utilización Prevención de embarazo: 85 %
Espermicidas		Producen irritación o ulceración que facilitan las ITS/VIH.
Anticoncepción hormonal oral	Efectivo Menor sangrado Controla la mujer Alta prevención de embarazo	Interacciones droga-droga Posible diseminación viral No protege contra VIH/ITS
Parches, anillo vaginal e inyectables combinados	Alta prevención de embarazo	No hay datos de interacción Aumenta la diseminación viral No protegen contra VIH/ITS
Implantes de etonogestrel y levonorgestrel	Alta prevención de embarazo	No protege contra ITS/VIH
DIU	Alta prevención de embarazo (99 %)	Mayor sangrado Falta de protección contra ITS/VIH Aumenta el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria
SIU	Alta prevención de embarazo (99 %) Escaso o nulo sangrado	No protege ITS/VIH No hay estudios con VIH+
Esterilización	Alta prevención de embarazo	Invasiva Irreversible No protege contra ITS/VIH

DIU: dispositivo intrauterino; ITS: infecciones de transmisión sexual; SIU: endoceptivo con levonorgestrel; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Interacción de drogas:** algunos tratamientos antirretrovirales no interfieren con los anticonceptivos, pero otros inhiben las proteasas hepáticas y pueden reducir la concentración de ACO, disminuyendo su eficacia. Generalmente, los anticoncep-

tivos hormonales son metabolizados en el hígado a través del sistema CYP450; muchos de los componentes de las drogas antirretrovirales pueden inducir o inhibir dicho sistema con la consecuente interacción (**tabla 14**).<sup>100</sup>

ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON VIH

**Tabla 14:** Antirretrovirales y anticoncepción

Condición	ACO/ PAC/ AVC	AIC	POP	AMPD EN-NET	Implantes de LNG/ ETG	DIUc		DIU-LNG	
						I	C	I	C
<b>ITS</b>									
a. Cervicitis purulenta o infección actual por clamidia o gonorrea	1	1	1	1	1	4	2 <sup>a</sup>	4	2 <sup>a</sup>
b. Otras ITS (menos VIH y hepatitis)	1	1	1	1	1	2	2	2	2
c. Vaginitis (incluidos <i>Trichomonas vaginalis</i> y vaginosis bacteriana)	1	1	1	1	1	2	2	2	2
d. Mayor riesgo de ITS	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2	2/3 <sup>a</sup>	2
<b>VIH/SIDA</b>									
Alto riesgo de VIH	1	1	1	1	1	2	2	2	2
Enfermedad clínica por VIH asintomática o leve (estadios 1 o 2 de la OMS)	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2	2	2	2
Enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios 3 o 4 de la OMS)	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	3	2 <sup>a</sup>	3	2 <sup>a</sup>
<b>Terapia antirretroviral</b>						I	C	I	C
a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)									
Abacavir (ABC)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Tenofovir (TDF)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Zidovudina (AZT)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Lamivudina (3TC)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Didanosina (DDI)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Emtricitabina (FTC)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Estavudina (D4T)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN)									
Efavirenz (EFV)	2 <sup>a†</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Etravirina (ETR)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Nevirapina (NVP)	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Rilpivirina (RPV)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
c. Inhibidores de la proteasa (IP)									
Atazanavir reforzado con ritonavir (ATV/r)	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Lopinavir reforzado con ritonavir (LPV/r)	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Darunavir reforzado con ritonavir (DVR/r)	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
Ritonavir (RTV)	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1=AMPD; 2=EN-NET <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>
d. Inhibidores de la integrasa									
Raltegravir (ral)	1	1	1	1	1	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2/3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Consulte la tabla correspondiente a cada método anticonceptivo en el documento completo para obtener una aclaración sobre esta clasificación. ACO: anticoncepción hormonal oral combinada; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; AVC: anillo vaginal combinado; DIU: dispositivo intrauterino; DIUc: dispositivo intrauterino de cobre; ETG: etonogestrel; ITS: infecciones de transmisión sexual; LNG: levonorgestrel; OMS: Organización Mundial de la Salud; POP: anticonceptivos orales de solo progestágeno; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

No hay suficiente información sobre interacciones farmacológicas entre muchos antirretrovirales y los ACO; como pueden alterarse la seguridad y la eficacia de ambos, se aconseja el uso de condón.

En un estudio de interacciones medicamentosas,<sup>103</sup> se concluyó que la terapia antirretroviral que incluye el uso de efavirenz como droga principal disminuye la eficacia de los anticonceptivos en mujeres que utilizan IMP o anticonceptivos orales. Este efecto negativo no tuvo lugar en pacientes tratadas con otros antirretrovirales. No se observaron diferencias de tolerabilidad de los anticonceptivos hormonales entre las mujeres infectadas o no infectadas por el VIH. Sin embargo, se recomienda evaluar a las pacientes que reciben terapia antirretroviral que puede incrementar la exposición hormonal, debido a la posibilidad de toxicidad. El uso de drogas anticonceptivas no se asoció con aumento de la progresión de la enfermedad generada por el VIH. No obstante, se sugirió que el uso de AMPD puede aumentar el riesgo de transmisión del virus en ausencia de terapia antirretroviral. Lo antedicho permite apreciar la importancia del acceso a una terapia antirretroviral eficaz.

**Toxicidad:** existe poca evidencia que sugiera un aumento de toxicidad con el uso de la mayoría de los métodos anticonceptivos en mujeres VIH positivas. Un estudio realizado en más de 4000 mujeres VIH positivas asoció mayores efectos colaterales como náuseas y mastalgia con el uso de anticonceptivos orales<sup>104</sup> y mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis con el uso de AMPD.<sup>105</sup>

Las mujeres VIH positivas tienen un riesgo mayor de enfermedad coronaria que la población general, porque suelen ser fumadoras.<sup>106</sup> Hay evidencia de que puede aumentar el riesgo de ACV e IAM en las

mujeres que usan anticonceptivos hormonales por lo tanto, las mujeres con factores de riesgo cardíacos deberían ser bien aconsejadas para el uso de los métodos anticonceptivos.<sup>24</sup>

## Recomendaciones

- Discutir el deseo de fertilidad y anticoncepción en todas las mujeres VIH positivas: consejería, evaluando ventajas y desventajas de cada método.
- El uso de condón es la prevención de la transmisión de VIH/ITS, demostrado por numerosos estudios.<sup>107,108,109</sup>
- Evaluar interacciones entre anticoncepción hormonal y drogas antirretrovirales.
- ACO e inyectables no parecen estar asociados con la progresión de la enfermedad.
- En parejas serodiscordantes con mujer negativa y varón positivo: cualquier método + el preservativo.
- En parejas serodiscordantes con mujer positiva y varón negativo: utilizar los métodos anticonceptivos aconsejados + el condón.
- En una pareja con ambos integrantes positivos: evaluar el tratamiento antirretroviral y definir si se usa anticonceptivo solo o asociado a preservativo, por las probables interacciones, si quieren prevenir un embarazo.
- La rifampicina, frecuentemente usada en mujeres VIH positivas, puede adicionar un efecto inhibitorio sobre la efectividad de los ACO, aumentando el riesgo de embarazo.

## ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON VIH

- POP y medicamentos antirretrovirales: no existen interacciones reportadas.
- Los progestágenos (vía oral, intramuscular, intrauterina, implantes, anticoncepción de emergencia) aparecen como opciones aceptables en pacientes en tratamiento antirretroviral.
- El uso de AMPD debería ser evaluado exhaustivamente por sus efectos indeseables sobre la masa ósea y el probable aumento de VIH.<sup>100</sup>
- Los factores de riesgo cardiovascular, principalmente, el tabaco, deben ser evaluados antes y durante la anticoncepción.

## CONCLUSIONES

- ▶ Una anticoncepción eficaz y confiable es una necesidad crítica para las mujeres VIH positivas en todo el mundo. Existen varios métodos disponibles, con muchos factores a considerar cuando se prescribe a mujeres VIH positivas. La eficacia, la toxicidad, las interacciones de fármacos y los efectos en la progresión, transmisión y adquisición de la enfermedad del VIH deben evaluarse para cada paciente individual al tomar decisiones clínicas.

# ANTICONCEPCIÓN EN SITUACIONES DE RIESGO: EPILEPSIA, TROMBOFILIA Y ENFERMEDADES DISABSORATIVAS

**Autores:** *Dr. Rodolfo Andrino (Guatemala), Dra. Karen Díaz (Paraguay), Dra. Teresa Espinosa (Bolivia), Dra. Mónica Linjchestein (Uruguay), Dr. Javier Saavedra (Bolivia), Dra. Soledad Vallejo (Chile)*

## Anticoncepción y TEV<sup>18,21,110,111</sup>

Es bien conocida la relación entre la exposición a los estrógenos exógenos y el incremento del riesgo de trombosis. No sucede lo mismo respecto a los estrógenos endógenos y el riesgo de trombosis, cuya relación ha sido poco estudiada.

El riesgo de TEV en mujeres en edad reproductiva es de 4-5/10 mil mujeres/año, mientras que en usuarias de ACO es de 8-9/10 mil mujeres/año y el riesgo de TEV en el embarazo alcanza 29/10 mil mujeres/año.

Se deben considerar los antecedentes personales de la paciente, como tromboembolismo, IAM, ACV y factores hereditarios como la deficiencia de antitrombina III, entre otros. El EE induce cambios en el sistema de coagulación, provoca incremento de la liberación de trombina, potencia los factores de coagulación como el fibrinógeno y factores procoagulantes (VI, VIII, IX, X, XII y XIII), así como la reducción de los inhibidores naturales de la coagulación, proteína S y antitrombina, produciendo un efecto procoagulante.

Las progestinas tienen la propiedad de unirse a otros receptores esteroideos, así como su perfil de afinidad por cada uno de estos puede resultar en diferentes riesgos de trombosis, dependiendo de cuál progesterona se combine con el EE.

En conclusión, parece existir una relación entre una exposición larga y alta a los estrógenos endógenos y el incremento del riesgo de tromboembolismo, debido a una serie de cambios que se producen en los procesos hemostáticos fisiológicos según el tipo de hormona sexual circulante.

## Recomendaciones

El riesgo de tromboembolismo depende de la dosis de estrógeno y del tipo de progestina.

Los anticonceptivos orales de 2.<sup>a</sup> generación se asocian con menor riesgo de TEV que los de 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> generación.

El riesgo de TEV con parche o anillo vaginal es el mismo al de ACO de 3.<sup>a</sup> o 4.<sup>a</sup> generación.

El uso de POP no se asocia con mayor riesgo de TEV.

Los nuevos anticonceptivos orales con estrógenos naturales podrían tener menor riesgo de tromboembolismo que los ACO de 2.<sup>a</sup> generación.

El riesgo absoluto de TEV con el uso de ACO en pacientes sanas es pequeño. La obesidad es un factor de riesgo independiente que se tendrá en cuenta antes de prescribir un anticonceptivo.

## ANTICONCEPCIÓN EN SITUACIONES DE RIESGO

La tasa de TEV aumenta con la edad y el incremento presenta una clara inflexión a partir de los 35 años.

Las mujeres con venas varicosas pueden utilizar ACO, parche con anticonceptivos combinados, anillo vaginal anticonceptivo combinado, anticonceptivos inyectables combinados sin restricción: **Categoría 1.**

Las mujeres con trombosis venosa superficial pueden utilizar anticonceptivos hormonales combinados: ACO, parche anticonceptivo combinado, anillo vaginal anticonceptivo combinado, anticonceptivos inyectables combinados: **Categoría 2.**

**El tabaquismo, la obesidad y un estado basal de trombofilia aumentan el riesgo de TEV y estos factores deben tenerse en cuenta al realizar la elección del método anticonceptivo.**

No se recomienda la realización de cribado de trombofilia de rutina a la población general antes de iniciar el uso de anticonceptivos hormonales combinados, reservándose para las mujeres que presenten antecedentes trombóticos personales o familiares (TEV en familiares de primer grado y menores de 45 años). De cualquier forma, hay que ser conscientes de que un estudio de trombofilia normal no descarta el riesgo de TEV, ni que en caso de positividad predice necesariamente eventos trombóticos (nivel de evidencia 1b).

## Alternativas anticonceptivas para mujeres de riesgo tromboembólico

En aquellas mujeres que presenten un mayor riesgo de tromboembolismo, no existe ningún tipo

de restricción al uso de métodos anticonceptivos de barrera, DIU o anticoncepción quirúrgica, pero si rechazan estas opciones, puede ofrecerse anticoncepción hormonal, teniendo en cuenta los siguientes posibles escenarios:

- a. Mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de TEV: POP, AMPD, IMP o SIU (nivel de evidencia: 2a).
- b. Mujeres con trombofilia y TEV/embolia pulmonar actual: cualquier método con solo gestágenos si están anticoaguladas (nivel de evidencia: 2a).
- c. Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos: cualquier método con solo gestágenos, en caso de bajo riesgo y sin TEV previo. Los métodos con solo gestágenos no parecen estar asociados con un incremento del riesgo.

### *Anticoncepción y epilepsia<sup>21,112</sup>*

La MCE requiere consideraciones especiales y estrategias de tratamiento específicas que tengan en cuenta no solo el control de las crisis epilépticas, sino también los efectos secundarios a corto y largo plazo de los FAE, el efecto de las hormonas sexuales sobre las crisis y el impacto de la epilepsia y de FAE sobre el bienestar reproductivo y la calidad de vida de estas pacientes.

Estas consideraciones especiales alcanzan su máxima expresión durante el embarazo, en el que tanto las crisis epilépticas como los FAE pueden tener efectos nocivos sobre el feto.

## Epilepsia, fertilidad y sexualidad

Los principales problemas en este aspecto son:

- Mayores cifras de infertilidad y disfunción sexual en la MCE.

- La prevalencia de SOP en las MCE es mayor, aunque no tomen FAE. Aumenta si el tratamiento es con ácido valproico, fundamentalmente, si su instauración es por debajo de los 20 años.
- Se debe preguntar de forma rutinaria a la MCE acerca de ciclos menstruales, infertilidad, ganancia excesiva de peso, hirsutismo, galactorrea y alteraciones en las relaciones sexuales.
- En caso de detectar anomalías, debemos valorar la realización de determinaciones hormonales, ecografía pélvica y neuroimagen hipofisaria.
- Si la causa del problema se pone en relación con un FAE, debe plantearse una alternativa terapéutica con otros FAE.

## Epilepsia catamenial

Existen 3 patrones de aumento de las crisis epilépticas: 1) la perimenstrual, que es la más frecuente; 2) durante la ovulación y 3) en la fase luteínica inadecuada con ciclos anovulatorios, en la segunda parte del ciclo.

Aproximadamente un tercio de las MCE tienen el doble de crisis durante estos periodos del ciclo menstrual respecto al basal. Si se observa este patrón, se recogen en la bibliografía pautas de tratamiento elaboradas por expertos que aconsejan (nivel de evidencia 4):

1. Aumentar la dosis de FAE durante los periodos perimenstrual y ovulatorio.
2. Emplear benzodiazepinas perimenstruales, especialmente clobazam a dosis de 1030 mg/día.
3. Acetazolamida 250 mg/día en los periodos perimenstrual y ovulatorios.
4. Terapia hormonal (progesterona) en los casos de ciclos anovulatorios y anticonceptivos hormonales, siempre bajo la supervisión del ginecólogo.

## Contracepción

No hay evidencia de que los ACO aumenten la frecuencia de las crisis.

## Criterios de elegibilidad:

**Categoría 1:** ACO, parches y anillos, POP, inyectables, IMP, SIU y DIUc. Al interactuar con algunos FAE (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbamazepina), pasan a:

**Categoría 3:** ACO, parches y anillos, POP

**Categoría 2:** IMP

## Anticoncepción y enfermedades con malabsorción<sup>21,113</sup>

En general, las mujeres con celiaquía deben ser manejadas en base a los criterios de elegibilidad de la OMS (nivel de evidencia 1b).

Las mujeres con EII que tiene afectación de intestino delgado o malaabsorción pueden tener una eficacia reducida al utilizar contracepción oral, tanto ACO como POP. En mujeres con densidad ósea baja, o que tienen cursos repetidos de corticosteroides o malaabsorción, no se debe administrar AMPD.

Los métodos de barrera no son apropiados en mujeres con EII que están usando drogas potencialmente teratogénicas o con enfermedad activa severa. Las mujeres que usan POP no necesitan contracepción adicional cuando usan antibióticos que no inducen enzimas.

Debe usarse contracepción efectiva en mujeres con EII que están tomando metotrexate y por lo menos 3 meses después de suspender este último.

# DIABETES MELLITUS Y ANTICONCEPCIÓN

**Autores:** Dra. *Desiré Mostajo* (Bolivia), Dra. *Selva Lima* (Uruguay), Dra. *Mónica Linchjestein* (Uruguay), Dra. *Inés de la Parra* (Argentina).

Se describen tres tipos de diabetes mellitus:

- Diabetes tipo 1: ocurre mayoritariamente en jóvenes, aunque también en adultos. Es una condición crónica de origen autoinmune, y representa alrededor del 10 % de los casos de diabetes. Corresponde a una insuficiencia pancreática en la producción de insulina por compromiso de las células beta. Su tratamiento consiste en una adecuada monitorización de la glucemia y la administración de insulina.
- Diabetes tipo 2: es la más prevalente, afecta tanto a jóvenes como a adultos; se debe a que la cantidad de insulina resulta insuficiente para regular la glucemia o se desarrolla una resistencia a la acción de la insulina. Frecuentemente, esta situación se asocia a obesidad. El tratamiento involucra dieta, ejercicio, antidiabéticos orales y ocasionalmente insulina.
- Diabetes gestacional: se desarrolla durante una gestación; generalmente, desaparece con la finalización del embarazo, pero representa un riesgo de continuar con diabetes o desarrollar posteriormente diabetes tipo 2.<sup>114</sup>

La diabetes mellitus ha sido considerada durante décadas una contraindicación absoluta para el uso de los anticonceptivos hormonales, debido a las fluctuaciones metabólicas que pueden inducir, así como por incrementar el riesgo cardiovascular. No obstante, recientes investigaciones han demostrado que, en la actualidad, existe una gran diversificación y especificidad de preparados hormonales, por

lo que no es aconsejable generalizar esta contraindicación, sino que se debe individualizar cada caso, ya que, además de su acción contraceptiva, presenta una serie de beneficios en la mujer diabética.<sup>115</sup>

Por otra parte, la presencia de diabetes, tanto tipo 1 como 2, está aumentando significativamente en todo el mundo, con gran prevalencia en mujeres en edad reproductiva. El manejo de la anticoncepción en este grupo de usuarias es de mayor importancia, debido a los riesgos específicos asociados con el embarazo y a aquellos potencialmente inducidos por los anticonceptivos hormonales en mujeres diabéticas.<sup>116</sup>

El uso y la eficacia de medidas convencionales (no hormonales) como anticonceptivos de barrera (condones masculinos, condones femeninos) y métodos no farmacológicos (método del ritmo, interrupción del coito) no se modifican por la presencia de diabetes. Los métodos quirúrgicos, es decir, la salpingectomía o ligadura tubaria, son igualmente seguros en mujeres con diabetes, sobre todo en usuarias sin deseo reproductivo o con deseo reproductivo satisfecho.

El estado glucémico no es una contraindicación para ningún tipo de anticonceptivo hormonal. Sin embargo, factores asociados, como la duración de la enfermedad, la presencia de complicaciones micro y macrovasculares, y la gravedad de la hipertensión, pueden influir en la elección de los anticonceptivos hormonales. En usuarias con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, ma-

cro o microangiopatía, dislipemias, fumadoras), las preparaciones de progestágeno solo son más seguras que las que contienen estrógenos.<sup>117,118</sup>

En usuarias con diabetes de larga duración (más de 20 años), enfermedad micro o macrovascular establecida (nefropatía, retinopatía) o hipertensión no controlada, se prefiere indicar un método no hormonal o un método hormonal solo con gestágeno. Debe recordarse, en este punto, que los derivados de progesterona están asociados con sangrado menstrual irregular e impredecible que pueden obstaculizar la calidad de vida de la usuaria, lo que podría llevar a discontinuidad o abandono con el consiguiente riesgo de embarazo no programado.<sup>118-121</sup>

Los ACO son preferibles si se requiere la ciclicidad menstrual. Se pueden usar dosis bajas y fijas de estrógeno (20 µg de EE, o con valerato de estradiol) para proporcionar una cobertura segura y bien tolerada, pero efectiva, para el control de la natalidad. La elección de la vía de administración dependerá de múltiples factores, que incluyen la comodidad y la conveniencia de la paciente.

Actualmente, las conclusiones de los estudios revisados más recientes no contraindican el empleo de la anticoncepción hormonal en la diabetes y permiten un uso individualizado en función de las necesidades, siempre y cuando estemos ante pacientes sin complicaciones micro o macrovasculares y sin factores de riesgo añadidos (tabaco o hipertensión sistémica).

No se han demostrado modificaciones en los niveles de glucemia o se observan modificaciones muy ligeras en los niveles plasmáticos que no resultan significativas en usuarias diabéticas (sin complicaciones vasculares) de contraceptivos hormonales.<sup>118</sup>

No hay evidencia consistente de que los ACO tengan influencia significativa en el riesgo de desarro-

llar diabetes, incluso si la usuaria tiene antecedentes de haber presentado diabetes gestacional.<sup>120</sup>

En el caso de la diabetes mellitus, los anticonceptivos hormonales de elección serían los que solo presentan en su composición química gestágenos, concretamente, de 3.<sup>a</sup> generación, ya que tienen menor actividad androgénica, lo que implica que la interacción sobre el metabolismo sea mucho menor, aunque no debemos olvidar que los gestágenos presentan un riesgo ligeramente mayor de accidentes tromboembólicos.

Se recomienda medir el valor no solo de la glucemia y la hemoglobina glucosilada, sino también el perfil lipídico, ya que la dislipemia representa también un factor de riesgo que puede limitar el uso de compuestos estroprogestacionales.

No existen contraindicaciones para el uso de la **anticoncepción de emergencia**, pero en situaciones en las que su uso sea recurrente, además de significar que la mujer precisa de mayor información para el uso de un método anticonceptivo, puede ser perjudicial para su salud. En forma de monodosis, de progestina (levonorgestrel o desogestrel), no se ha descrito que afecte significativamente al metabolismo glucémico.

Los DIUC o los SIU resultan seguros en usuarias con cualquier tipo de diabetes y tiempo de evolución, así como los implantes con progestinas. Se debe recordar en estos últimos la posibilidad de *spotting*.

Los métodos irreversibles son los métodos anticonceptivos más eficaces y son los de elección cuando la mujer diabética ha completado su proyecto reproductivo, cuando existen contraindicaciones absolutas para métodos hormonales o cuando la gestación implica un importante riesgo de salud.<sup>21,122</sup>

## CONCLUSIONES

- ▶ No hay contraindicaciones para el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes portadoras de diabetes mellitus metabólicamente estables y sin repercusión vascular.
- ▶ Se deben tomar precauciones ante pacientes con diabetes mellitus metabólicamente inestables, y en pacientes con compromiso vascular (nefropatía, retinopatía, etc.) o portadoras de dislipemias (particularmente hipertrigliceridemias), elegir otros métodos anticonceptivos, ya que la utilización de compuestos hormonales combinados podrían incrementar efectos adversos graves.

**Agradecemos la colaboración de las Dras. Patricia Gortari (Uruguay) y Leticia Rieppi (Uruguay)**

# INFORMACIÓN E INNOVACIÓN SOBRE NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Bioequivalencia farmacocinética, seguridad y aceptabilidad de un nuevo anillo anticonceptivo vaginal con una composición de polímero diferente (etonogestrel/EE 11,00/3,47 mg)<sup>123</sup>

*Dr. René Montaña (Chile)*

## Introducción

En años recientes, los anillos vaginales anticonceptivos han ganado popularidad por sobre los agentes orales, debido a que ofrecen ventajas al evitar la absorción poco fiable a nivel intestinal y el metabolismo del primer paso hepático. Permiten así una liberación constante con baja exposición sistémica, manteniendo el efecto anticonceptivo. Además, son discretos, bien tolerados y de aplicación mensual. Etonogestrel/EE 11,0/3,47 mg es un nuevo anillo anticonceptivo vaginal combinado, que tiene la misma apariencia externa e igual tamaño que el anillo vaginal etonogestrel/EE 11,7/2,7 mg (producto de referencia). Sin embargo, la composición del polímero es diferente, lo que permite que los ingredientes activos estén por debajo del nivel de saturación, en contraposición con el producto de referencia. Como consecuencia, este nuevo anillo con polímero diferente es más estable y la liberación de las hormonas es más gradual, principalmente, en el primer día de uso. Si bien la dosis nominal es diferente que la del producto de referencia, la liberación hormonal promedio de ambos anillos es similar: 120 µg /día de etonogestrel y 15 µg /día de EE.

Recientemente un estudio de Algorta y colaboradores evaluó la bioequivalencia farmacocinética, seguridad, tolerabilidad local y aceptabilidad de este nuevo anillo anticonceptivo vaginal comparado con el producto de referencia.

## Diseño

El estudio de Algorta tuvo un diseño aleatorizado, de dosis única, cruzado 2x2, en el cual todas las participantes recibían ambos tratamientos, cada uno en un período diferente de 28 días de duración, separado del siguiente por una etapa de reposo farmacológico (*washout*) de 28 días.

### *Población de estudio*

La población de estudio consistió en mujeres sanas de 18 a 45 años de edad, con IMC de 18,5 a 30 kg/m<sup>2</sup>. Durante el estudio se aceptaban métodos anticonceptivos que incluían la abstinencia de relaciones heterosexuales o el uso de preservativo con espermicida. Se excluyeron a las mujeres embarazadas, en período de lactancia o posmenopáusicas, aquellas que usaban anticonceptivos sistémicos o tenían historia o presencia de una enfermedad significativa o adicción a drogas o abuso de alcohol.

### *Tratamiento*

El orden en que las participantes recibían el producto fue asignado en forma aleatoria. En cada grupo, el anillo era colocado en el día 1 del período de estudio y retirado en el día 28. Este procedimiento era realizado por el investigador, quien

recibía el soporte de una enfermera para conservar el ciego en relación al anillo que estaba colocando.

### *Parámetros farmacocinéticos evaluados*

El parámetro farmacocinético principal de interés fue la  $C_{\text{máx}}$  para etonogestrel. Para EE fueron la  $C_{\text{máx post-día 1}}$ , el  $ABC_{0-504\text{hs}}$  y  $ABC_{0-t}$ . También se calcularon los siguientes parámetros secundarios:  $C_{\text{máx}}$ ,  $C_{\text{máx 0-24hs}}$ ,  $C_{672}$ ,  $C_{675}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{672-675}$  y  $T_{\text{máx post-día 1}}$ .

Para que ambos tratamientos fueran considerados bioequivalentes, el *ratio* de la media de los cuadrados mínimos geométricos con un correspondiente IC de 94,12 % calculado de la diferencia exponencial entre el producto test (nuevo anillo anticonceptivo vaginal con polímero diferente) y el producto referencia para los parámetros transformados logarítmicamente  $C_{\text{máx post-día 1}}$ , el  $ABC_{0-504\text{hs}}$  y  $ABC_{0-t}$  debía ubicarse dentro del intervalo aceptado entre 80 y 125 %.

### *Otras evaluaciones*

Adicionalmente, se recabaron parámetros de seguridad a través del registro de la ocurrencia de eventos adversos. Asimismo, las participantes completaron un cuestionario luego de la remoción de cada anillo, en el cual tenían que dar su opinión usando una escala de 5 puntos a las siguientes preguntas: ¿Se siente cómoda usando el anillo? ¿Interfirió el anillo con sus actividades diarias?

- En el caso de que haya mantenido relaciones sexuales durante el estudio, ¿sintió discomfort durante la relación con el anillo intravaginal?
- En el caso de que haya mantenido relaciones sexuales durante el estudio, ¿su pareja sintió el anillo durante la relación?
- Si el anillo fue expulsado accidentalmente y tuvo que reinsertarlo durante el estudio, ¿pudo reinsertar el anillo fácilmente?

## Resultados

### *Bioequivalencia confirmada*

Se demostró la bioequivalencia dado que el IC de 94,12 % para los 3 parámetros primarios de cada sustancia analizada cayó dentro del intervalo aceptado de 80-125 % (**tabla 15**).

Cabe resaltar que mientras el nuevo anillo anticonceptivo vaginal con polímero diferente mostró un incremento gradual en la concentración plasmática, el producto de referencia tuvo una liberación más explosiva durante las primeras 24 horas. Este fenómeno fue más evidente con etinilestradiol, llevando a un pico de concentración en las primeras horas más alta que los niveles medios para los días subsiguientes. Es de notar que aproximadamente 10-12 horas luego de la inserción del anillo, las concentraciones plasmáticas para cada sustancia de ambos productos retornaban a valores similares. Asimismo, luego de la remoción de los anillos, los niveles plasmáticos decaían con perfiles similares para ambos productos luego de las 3 horas. Las concentraciones a las 672 horas (inmediatamente después de la remoción del anillo) y a las 675 horas fueron comparables.

### *Seguridad comparable*

En relación a la seguridad, no hubo eventos adversos serios ni muertes durante el estudio. La incidencia de eventos adversos fue similar con ambos anillos. La incidencia de eventos relacionados a la droga también fue similar. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados (**tabla 16**).

### *Similar aceptabilidad*

Con respecto a la aceptabilidad, ambos productos fueron considerados confortables y no interferentes en las actividades diarias. No hubo diferencias entre ambos productos.

**Tabla 15:** Parámetros farmacocinéticos

Sustancia	Parámetro	Media de los cuadrados mínimos geométricos		Límite de IC 94,12%		
		Test (n=33)	Referencia (n=33)	Ratio (%)	Inferior	Superior
Etonogestrel	C <sub>máx</sub>	2109,9	2015,5	104,68	96,81	113,20
	ABC <sub>0-504hs</sub>	834584,6	806012,9	103,54	98,71	108,61
	ABC <sub>0-t</sub>	1198370,7	1146477,6	104,53	100,14	109,10
EE	C <sub>máx</sub>	29,35	25,97	113,03	105,91	120,62
	ABC <sub>0-504hs</sub>	11442,03	10407,77	109,94	105,47	114,59
	ABC <sub>0-t</sub>	15901,81	14089,09	112,87	108,31	117,61

C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; EE: etinilestradiol; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 16:** Comparación de la seguridad

Clasificación del evento adverso	Anillo anticonceptivo vaginal con polímero diferente (n=35)	Producto de referencia (n= 40)
Evento adverso reportado (n)	77	89
Sujetos con al menos 1 evento adverso [n(%)]	20 (57)	25 (63)
Sujetos con al menos 1 evento adverso relacionado* [n(%)]	19 (54)	21 (53)
Eventos adversos serios reportados (n)	0	0
Sujetos con al menos 1 evento adverso severo [n(%)]	0	0
Sujetos con al menos 1 evento adverso severo relacionado* [n(%)]	0	0
Muertes [n(%)]	0	0

## CONCLUSIONES

Como parte del desarrollo clínico del nuevo anillo anticonceptivo vaginal con polímero diferente, el estudio clínico disponible para evaluar su farmacocinética en comparación con el producto de referencia permite arribar a las siguientes conclusiones:

- ▶ es más estable gracias a la composición diferente del polímero;
- ▶ logra una liberación más gradual sin fenómeno de liberación explosiva en el primer día de uso;
- ▶ puede ser almacenado a temperatura ambiente;
- ▶ al igual que el producto de referencia, demostró buen perfil de seguridad y tolerabilidad;
- ▶ también ofrece excelente aceptabilidad.

**En conclusión, el nuevo anillo anticonceptivo vaginal con polímero diferente constituye una alternativa ventajosa para las mujeres que buscan anticoncepción.**

# VENTAJAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS LIBRES DE ESTRÓGENOS

*Dr. Konstantinos Tserotas (Panamá)*

## Introducción

Aproximadamente 100 millones de mujeres alrededor del mundo utilizan ACO. El uso de este tipo de anticonceptivos se asocia con incremento del riesgo de TEV y enfermedad cardiovascular. Es por eso que los anticonceptivos libre de estrógenos constituyen una alternativa terapéutica con un perfil de seguridad más favorable en estos aspectos. La OMS ha documentado que las POP no aumentan el riesgo de TEV, ACV o IAM.<sup>21,124-126</sup> Esta ventaja debería resultar en que más médicos prescriban una POP a un mayor número de mujeres elegibles. Actualmente, se ha desarrollado una nueva generación de píldora solo con drospirenona para mejorar la adherencia al tratamiento y los eventos adversos mientras se conserva la eficacia anticonceptiva. La drospirenona es un derivado progestágeno único de la espironolactona con propiedades anti-mineralocorticoides y antiandrogénicas. Se seleccionó la dosis de 4,0 mg de drospirenona luego de completar los estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

## Evidencia científica

Duijkers y colaboradores investigaron la inhibición de la ovulación con la nueva píldora solo con drospirenona en comparación con una píldora solo con desogestrel.<sup>127</sup> Además, evaluaron los efectos en la permeabilidad del moco cervical y en el san-

grado. Para ello, se incluyeron y aleatorizaron a 54 mujeres voluntarias sanas con ciclos ovulatorios probados y fueron tratadas con la píldora solo con drospirenona o con la píldora solo con desogestrel durante 2 ciclos de 28 días. Cada blíster de las píldoras solo con drospirenona contenía 24 tabletas con 4,0 mg de drospirenona y 4 de placebo. Los blisters de las píldoras solo con desogestrel contenían 28 tabletas con 75 µg de desogestrel. Se midieron el diámetro folicular, el engrosamiento endometrial y las concentraciones de estradiol y progesterona, y se determinó el *score* de Hoogland, así como también el *score* de moco cervical, sangrado y retorno de la ovulación. Como resultado, se vio que ambos tratamientos inhibían efectivamente la ovulación. El diámetro folicular, los niveles de estradiol y el *score* de Hoogland fueron similares, demostrando supresión ovárica efectiva. En ambos grupos la ovulación no ocurrió antes del día 9 del ciclo postratamiento. La permeabilidad del moco cervical fue suprimida también en ambos grupos. El número medio de sangrado y de días con manchado fue menor en el grupo con drospirenona. Como conclusión de este trabajo, se sostiene que la píldora solo con drospirenona inhibió la ovulación tan efectivamente como la píldora con solo desogestrel, a pesar del intervalo de 4 días libres de hormona.

En otro estudio clínico, Archer y colaboradores se propusieron evaluar la eficacia anticonceptiva de la píldora solo con drospirenona y proveer informa-

## VENTAJAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS LIBRES DE ESTRÓGENOS

ción en relación al perfil de seguridad y control del ciclo.<sup>128</sup> Se trató de un ensayo prospectivo, multicéntrico, no comparativo, conducido en 41 sitios europeos en mujeres sanas de 18-45 años. La medicación del estudio fue la píldora solo con drospirenona 4,0 mg por 24 días seguidos de placebo por 4 días por 13 ciclos de 28 días. El *endpoint* primario fue el índice de Pearl global. También se analizaron los patrones de sangrado, cambios en signos vitales y cambios en valores de laboratorio. Como resultado, se analizaron 713 participantes con 7638 ciclos de tratamiento con drospirenona. El índice de Pearl global fue de 0,51 (IC 0,1053-1,4922). La proporción de participantes con cualquier sangrado decreció desde 72,7 % en el ciclo 1 a 40 % en el ciclo 6 y a 32,1 % en el ciclo 13. Se vio prolongación del sangrado en 6,5 % durante los ciclos 2 a 4, disminuyendo a 4,2 % durante los ciclos 11 a 13. No hubo reportes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o hiperpotasemia. No hubo cambios significativos en los parámetros de laboratorio, peso corporal, IMC, presión arterial o frecuencia cardíaca. La aceptabilidad de la droga fue considerada como “excelente/buena” por más del 82 % de los sujetos. En conclusión, el nuevo anticonceptivo oral solo con drospirenona proveyó eficacia anticonceptiva clínica con buen perfil de seguridad y favorable control del ciclo, siendo de este modo una opción apropiada para un grupo de mujeres más extenso.

Sin embargo, la eficacia clínica puede verse afectada por falta de cumplimiento con el tratamiento o retraso u olvido de tomar la píldora que a menudo ocurre en la vida cotidiana. Para eso, Duijkers y colaboradores corrieron un estudio clínico con el objetivo de investigar si la inhibición de la ovulación se mantenía luego de 4 retrasos progra-

mados de 24 horas en la ingesta de la píldora.<sup>129</sup> Para esto, aleatorizaron a 130 mujeres sanas con ciclos ovulatorios probados y 127 fueron tratadas con la píldora solo con drospirenona durante 2 ciclos. En el grupo A (n=62) se programaron retrasos de 24 horas en los días 3, 6, 11 y 22 durante el ciclo 2 y en el grupo B (n= 65) durante el ciclo 1, respectivamente. Se definió ovulación como la desaparición o persistencia de un folículo grande y niveles de progesterona por encima de 5 ng/ml por al menos 5 días consecutivos. La tasa de ovulación fue de 0,8 %; solo una mujer en el grupo A cumplió con criterio de ovulación. El diámetro foliular en el ciclo con retrasos fue similar al del ciclo regular. En conclusión, se observó que a pesar de los 4 días libres de hormona, sumado a los retrasos intencionales de 24 horas en la ingesta de la píldora, se mantuvo la inhibición de la ovulación. Esta propiedad de la nueva generación de píldora solo con drospirenona permite la misma ventana de seguridad o flexibilidad en la ingesta que ACO, sin comprometer la confiabilidad.

Por último, otro punto importante estudiado fue el impacto de la píldora solo con drospirenona 4,0 mg en los factores de coagulación y factores de riesgo trombóticos en comparación con desogestrel 75 mg. Para eso, Regidor y colaboradores administraron 4,0 mg de drospirenona por 24 + 4 días a 39 mujeres y desogestrel 75 µg en forma continua a 29 mujeres durante 9 ciclos completos.<sup>130</sup> Se evaluaron los siguientes parámetros hemostáticos: resistencia a la proteína C activada, anti-trombina III, proteína C reactiva, factor VII, factor VIII y dímero D. Drospirenona 4,0 mg no se asoció con ningún cambio significativo en los parámetros hemostáticos, indicando una falta de efecto en la hemostasia.

## PUNTOS A DESTACAR Y CONCLUSIONES FINALES

La nueva generación de **píldora solo con drospirenona** provee:

- ▶ Excelente efectividad en la inhibición de la ovulación,
- ▶ Favorable control del ciclo,
- ▶ Misma ventana de seguridad o flexibilidad que los ACO,
- ▶ Sin cambios en los parámetros hemostáticos significativos,
- ▶ Muy buen perfil de seguridad.

## ABREVIATURAS

- ABC:** área bajo la curva
- ACO:** anticoncepción hormonal oral combinada
- ACV:** accidente cerebrovascular
- AIC:** anticonceptivos inyectables combinados
- ALEG:** Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica
- AMPD:** acetato de medroxiprogesterona de depósito
- ASRM:** *American Society for Reproductive Medicine*
- ATP III:** *Adult Treatment Panel III*
- AVC:** anillo vaginal combinado
- C<sub>máx</sub>:** concentración plasmática máxima
- DIU:** dispositivo intrauterino
- DIUc:** dispositivo intrauterino de cobre
- DIUPP:** dispositivo intrauterino posparto inmediato
- EE:** etinilestradiol
- EII:** enfermedad inflamatoria intestinal
- ESHRE:** *European Society of Human Reproduction and Embryology*
- ETG:** etonogestrel
- ETS:** enfermedades de transmisión sexual
- FAE:** fármacos antiepilépticos
- HDL:** lipoproteínas de alta densidad
- HOMA:** *homeostatic model assessment*
- HR:** *hazard ratio*
- IAM:** infarto agudo de miocardio
- IC:** intervalo de confianza
- IDF:** *International Diabetes Federation*
- IMC:** índice de masa corporal
- IMP:** implantes de progestágenos
- ITS:** infecciones de transmisión sexual
- LDL:** lipoproteínas de baja densidad
- LNG:** levonorgestrel
- MCE:** mujer con epilepsia
- NIH:** *National Institutes of Health*
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- PAC:** parche anticonceptivo
- POP:** anticonceptivos orales de solo progestágeno
- SDPM:** síndrome de disforia premenstrual
- SHBG:** proteína ligadora de hormonas sexuales
- SIU:** endoceptivo con levonorgestrel
- SM:** síndrome metabólico
- SPM:** síndrome premenstrual
- SOP:** síndrome de ovario poliquístico
- TEV:** tromboembolismo venoso
- THM:** terapia hormonal de la menopausia
- T<sub>máx</sub>:** tiempo hasta alcanzar la concentración máxima
- VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

# BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. Third edition, 2016. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/SPR-3/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/SPR-3/en/) (última consulta: octubre de 2018)
2. McCormack SE, Cousminer DL, Chesi A, Mitchel JA, Roy SM, Kalkwrf HJ *et al.* Association between linear growth and bone accrual in a diverse cohort of children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):e171769.
3. Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Kautiainen H, Viikari J. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception.* 2008;78(3):226-31
4. Paoletti AM, Orrù M, Lello S, Floris S, Ranuzzi F, Etzi R *et al.* Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol: observational study in young postadolescent women. *Contraception.* 2004;70(4):293-8
5. Nappi C, Di Spiezio SA, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, *et al.* Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception.* 2003;67(5):335-9
6. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD004568
7. Branche V, Faundes A. Contraceptives vaginal ring. *Contraception* 2010;82(5):418-27
8. Contraception and family planning. A guide to counseling and management. Boston (MA): Brigham and Women's Hospital; 2005
9. Lange HL, Manos BE, Gothard MD, Rogers LK, Bonny AE. Bone Mineral Density and Weight changes in Adolescents Randomized to 3 doses of Depot medroxyprogesterone Acetate. *J Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017;302(2):169-175
10. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):364.e1-364.e12.
11. Sznajder KK, Tomaszewski KS, Burke AE, Trent M. Incidence of Discontinuation of Long-Acting Reversible Contraception among Adolescent and Young Adult Women Served by an Urban Primary Care Clinic. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(1):53-57.
12. Bastow B, Sheeder J, Guiahi M, Teal S. Condom use in adolescents and Young women following initiation of long- or short-acting contraceptive methods. *Contraception.* 2018;97(1):70-75.
13. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:758-70
14. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update.* 2013;19:67-83.
15. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas.* 2013;76:235-42.
16. Allen R, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *cmAJ.* 2013;185(7):565-73.
17. Ciancimino L, Laganà AS, Chiofalo B, Granese R, Grasso R, Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:1109-14.
18. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Guideline 2017: Contraception for Women Aged Over 40 Years. Disponible en: <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years.pdf> (última consulta: octubre de 2018)
19. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR, Allshouse AA, Burnett-Bowie SA, Finkelstein J, *et al.* Menstrual cycle hormone changes in women traversing the menopause: study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2218-29.
20. Mendoza N, Sánchez Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas.* 2014;78:45-50.
21. Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos (CME). Mejorando la calidad de la atención en planificación familiar. Quinta edición, 2015.
22. Bassuk S, Manson JE. Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Relative and Attributable Risks of Cardiovascular Disease, Cancer, and Other Health Outcomes. *Ann Epidemiol.* 2015;25(3):193-200.
23. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of

## BIBLIOGRAFÍA

- myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD011054.
24. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257-66.
  25. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG *et al.* Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122:380-89.
  26. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
  27. Zimmerman Y, Eijkemans Y, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):76-105.
  28. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1169-74.
  29. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2009;40:1059-62.
  30. Walsh JS, Eastell R, Peel NFA. Effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1317-23.
  31. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, Bone HG, Kaunitz AM, Harel Z *et al.* Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):593-600.
  32. Scholes D, LaCroix AZ, Hubbard RA, Ichikawa LE, Spangler L, Operskalski L *et al.* Oral Contraceptive Use and Fracture Risk around the Menopausal Transition. *Menopause.* 2016;23(2):166-74.
  33. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(RR-03): 1-137.
  34. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception.* 2007;75:S60-9.
  35. Crum C, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA *et al.* Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *J Pathol.* 2013;231(4):402-12.
  36. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 30(4):CD002126.
  37. Frazer I. Added health benefits of the levonorgestrel contraceptive intrauterine system and other hormonal contraceptive delivery systems. *Contraception.* 2013;87(3):273-9.
  38. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS *et al.* Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632-43.
  39. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):640-51.
  40. Chung SH, Kim TH, Lee HH, Lee A, Jeon DS, Park J *et al.* Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *J Menopausal Med.* 2014;20(2):69-74.
  41. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hanaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.
  42. Schinder AE. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7.
  43. Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause.* 2001;8(4):286-9.
  44. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Giersch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP *et al.* Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):139-47.
  45. Fernández 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.
  46. United States Agency for International Development. Servicios de Dispositivos Intrauterinos Postparto (DIUPP). Disponible en: [https://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/PA00JK3D.pdf](https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00JK3D.pdf) (última consulta: octubre de 2018)
  47. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:115. e1-7.
  48. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, *et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:1998-2007.
  49. Mahmood S, Srivastava A, Shrotriya V, Shaifali I, Mishra P. Postpartum contraceptive use in rural Bareilly. *Indian J Community Health.* 2011;23(2):56-7
  50. United States Agency for International Development. Family Planning Needs during the Extended Postpartum

- Period in Uttar Pradesh, India. Disponible en: [https://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/Pnadm908.pdf](https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnadm908.pdf) (última consulta: octubre de 2018)
51. Pfitzer A, Mackenzie D, Blanchard H, Hyjazi Y, Kumar S, Lisanework Kassa S *et al.* A facility birth can be the time to start family planning: postpartum intrauterine device experiences from six countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(Suppl 2):S54-61.
  52. Mohamed SA, Kamel MA, Shaaban OM, Salem HT. Acceptability for the use of postpartum intrauterine contraceptive devices: Assiut experience. *Med Princ Pract.* 2003;12(3):170-5.
  53. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-51.
  54. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):182-7.
  55. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
  56. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH *et al.* The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1259-65.
  57. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:618-37
  58. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4565-92.
  59. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des.* 2012;18(34):5569-76.
  60. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus on women's health aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38 e25.
  61. Zawadzki JF, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltuine F, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
  62. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
  63. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
  64. NIH. Disease Prevention Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary syndrome. In: NIH Office Disease Prevention Methodology Workshops: National Institutes of Health: Expert Panel Guidelines on PCOS. 2012.
  65. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012; 27(10):3067-73.
  66. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J *et al.* Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol.* 2013; 98(4):E628-37.
  67. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010;94:2493-6
  68. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N *et al.* Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod.* 2013; 28:1361-8.
  69. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G *et al.* Skin improvement with two different oestrogen-progestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: Clinical and instrumental evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012;26(11):1364-71.
  70. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012; 98(4):1053-9.
  71. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD003989.
  72. Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:13-21.
  73. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12:30-5.

## BIBLIOGRAFÍA

74. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F *et al.* Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone- ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1417-25.
75. 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.
76. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E *et al.* Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta- analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism.* 2017;73:22-35.
77. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. Association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod.* 2011;26(1):191-201.
78. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ *et al.* Adverse Effects of the Common Treatments for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4646-54.
79. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1200-9.
80. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94:216-20.
81. Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycaemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profile in PCOS women with different phenotypes. *Fertil Steril.* 2013; 100(4):1081-8.
82. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):57-68.
83. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA *et al.*; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin *N Engl J Med.* 2002; 346(6):393-403.
84. de la Parra I. Síndrome de ovario poliquístico y anticoncepción. *Anticoncepción siglo XXI AMADA Edit Ascune.* 2005;741-55.
85. Musso C. Síndrome metabólico: aspectos clínicos diagnósticos y tratamiento. *Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica.* Lilly Interamericana 2015.
86. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel for detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation.* 2002;106:3143-51.
87. de la Parra Oizerovich S. Síndrome metabólico y anticoncepción. *Síndrome metabólico Etiología, diagnóstico y tratamiento en las distintas etapas de la vida.* Edit Univ Nac Quilmes. 2013:323-41.
88. Litwak L, Graffigna N, Abdala MM, Akel ME, Aranda C, Gutt S *et al.* Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *RAEM.* 2004;41:206-13.
89. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(12):3542-56.
90. Métodos anticonceptivos. Guía práctica para el profesional de la salud. Asociación Médica Argentina (AMADA) Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable. Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
91. World Health Organization Obesity preventing and managing The global epidemic Geneva WHO 2000;17-40.
92. Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Martínez Suárez V, Moráis Lopez A *et al.* Childhood obesity. Recommendations of the Nutrition Committee of the Spanish Association of Pediatrics. Part 1. Prevention. Early detection. Role of the pediatrician. *An Pediatric.* 2006;65(6):607-15.
93. Delgado HL, Ramírez M. Dieta y salud en la región centroamericana. En: *Proyecto multicentro dieta y salud en Latinoamérica y el Caribe.* OPS/Kellogg. 1994
94. Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev* 1997;55(2):31- 43
95. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Dalving JR. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):46-52.
96. Denil M. *Endocrinología de la Reproducción.* 4ta edición, 2001
97. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome oral contraceptives and hormonal. *Hum Reprod.* 2007;22(2):317-22.
98. UNAIDS. *Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS pandemic 2010.* 2010. Disponible en: [http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_Global-Report\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_Global-Report_full_en.pdf) (última consulta: octubre de 2018).
99. Zilaitiene B. Contraception in HIV-positive women. Congress session 3: Contraception in high-risk patients. *European Congress on Contraception.* Basilea, 2016.

- 100.** Sharma M, Walmsley SL. Contraceptive Options for HIV-positive Women. *HIV Medicine*. 2015;16(6):329-36.
- 101.** Amy JJ. Contraception use by women living with HIV. European Congress on Contraception. Basel 2016.
- 102.** Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K, Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: a meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):181-9.
- 103.** Scarsi KK, Darin KM, Lamorde M. Drug-Drug Interactions, Effectiveness, and Safety of Hormonal Contraceptives in Women Living With HIV. *Drug Safety*. 2016;39(11):1053-72.
- 104.** Nanda K, Morrison CS, Kwok C *et al*. Discontinuation of oral contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate among women with and without HIV in Uganda, Zimbabwe and Thailand. *Contraception*. 2011;83:542-8
- 105.** Puthanakit T, Saksawad R, Bunupuradah T *et al*. Prevalence and risk factors of low bone mineral density among perinatally HIV-infected Thai adolescents receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:477-83
- 106.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR *et al*. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health*. 2010;100:1896-903.
- 107.** Wilson TE, Massad LS, Riester KA *et al*. Sexual, contraceptive, and drug use behaviors of women with HIV and those at high risk for infection: results from the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 1999;13:591-8.
- 108.** Morrison CS, Turner AN, Jones LB. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:263-84.
- 109.** Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ *et al*. Risk factors for genital ulcerations in Kenyan sex workers. The role of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 1997;24:387-92.
- 110.** European Society of Contraception. Recommendation to reduce the risk for thromboembolic events. 2013. Disponible en: [www.escrih.eu/about-esc/news/recommendation-reduce-risk-thromboembolic-events](http://www.escrih.eu/about-esc/news/recommendation-reduce-risk-thromboembolic-events) (última consulta: octubre de 2018)
- 111.** Ramirez I, Blanco A, Rodriguez Martorell J. Tratamiento hormonal sustitutivo, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y otras hormonoterapias In: Fontcuberta J. Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos. Barcelona: Grupo Acción Médica, 2012. P. 189-204
- 112.** Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gómez Alonso J, *et al*. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Epilepsia en Situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano. *Neurología*. 2015;30(8):510-7.
- 113.** Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Clinical Effectiveness Unit. Contraceptive choices for women with inflammatory bowel disease. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003;29(3):127-35
- 114.** Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. *Open Access J Contracept*. 2016;7:11-18
- 115.** Ainhoa Pérez S. Diabetes y anticoncepción hormonal. Facultad de Ciencias de La Salud. Sección de Enfermería y Fisioterapia Universidad de La Laguna, 2016. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3702/Diabetes%20y%20anticoncepcion%20hormonal.pdf?sequence=1> (última consulta: octubre de 2018)
- 116.** López LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD006133.
- 117.** Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD003990
- 118.** Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):67-76
- 119.** Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015; 27:451-9
- 120.** Rosenthal AD, Shu XO, Jin F, Yang G, Elasy TA, Li Q *et al*. Oral contraceptive use and risk of diabetes among Chinese women. *Contraception*. 2004;69(3):251-7.
- 121.** 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.
- 122.** 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(No. RR-3):1-104.
- 123.** Algorta J, Diaz M, de Benito R *et al*. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(6):429-438.
- 124.** 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. *Contraception* 1998;57:315-24
- 125.** Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T *et al*. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67-73.
- 126.** Vasilakis C, Jick H, Mar Melero-Montes M. Risk of idio-

## BIBLIOGRAFÍA

- pathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999;354:1610-11.
- 127.** Duijkers IJM *et al.* 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* 2015;20:419-427.
- 128.** Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92(5):439-444
- 129.** Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, *et al.* Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception* 2016;93:303-309.
- 130.** Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 mg per day. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(9):749-751.





\*La preparación y difusión de estas guías es posible gracias a un *grant* educativo.

Derechos exclusivos de uso y distribución de Exeltis Latam