

CAPÍTULO 2

Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal

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

1. Historia
2. Farmacología de los anticonceptivos hormonales:
 - 2.1. Características de los estrógenos
 - 2.2. Características de los progestágenos
3. Clasificación de los métodos anticonceptivos hormonales
4. Mecanismo de acción anticonceptiva
5. Eficacia de los anticonceptivos hormonales
6. Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos
7. Aspectos prácticos en la indicación de la anticoncepción hormonal (AH)
8. Anticonceptivos hormonales disponibles en Venezuela

1. Historia (1, 2)

A lo largo de la historia y a través de diferentes culturas, el hombre ha deseado controlar su fertilidad, sin dejar al azar la posibilidad de una gestación; siempre ha buscado una anticoncepción eficaz, bien sea con fórmulas mágicas, el entorno, recurso de las supersticiones, o bien mediante prácticas razonables,

producto de conocimientos relacionados con la reproducción.

En el invierno de 1950, un médico, un biólogo y una enfermera se reunieron en un apartamento en Nueva York para discutir la posibilidad de crear un agente anticonceptivo ideal. El médico fue el Dr. Abraham Stone, quien junto con su esposa la Dra. Hannah Stone, habían escrito en una vieja revista médica una descripción que manifestaba... “Todavía no ha sido creado el anticonceptivo ideal. Debe ser inocuo, digno, enteramente de confianza, sencillo, práctico, aplicable en forma universal y satisfactorio de manera estética tanto para el esposo como para la esposa”.

Correo de correspondencia: pizzi.rita@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R. Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):5-26. DOI 10.51288/0084S102

En la década de los cuarenta aparecieron los estrógenos sintéticos, primero el dietilstilbestrol, ampliamente usado por autores como Karl Karnaky, y segundo los conjugados equinos naturales. Los dos se desecharon para bloquear la ovulación porque la alta dosis oral necesaria, provocaba vómitos. Para la época, la progesterona disponible era obtenida principalmente del cuerpo amarillo de cerdas y se requerían miles de sus ovarios para obtener 100 mg. Para suprimir la ovulación en mujeres, se necesitaban 300 mg diarios por vía oral. Simultáneamente en el Laboratorio Schering de Alemania, se había sintetizado una progestina, de potencia muy baja, llamada “pranona”.

Russel Marker, en 1942, quien trabajaba en el Laboratorio Syntex, logró sintetizar de plantas, la diosgenina y Luis Miramontes, en 1950, sintetizó el primer 19 nor, la noretindrona. En 1952, Colton encontró una sustancia con “rendimiento excepcionalmente alto”, probada en animales, no tóxica para los humanos, que se identificó con el número SC-4642 y se le dio el nombre genérico de noretinodrel.

Pincus y Chang demostraron que la progesterona y algunos de sus derivados bloqueaban la ovulación. Rock y Pincus se percataron de que el noretinodrel poseía menos efectos colaterales que la progesterona asociada a estrógenos naturales y que al dejar de ingerirla, si la mujer lo deseaba, se lograba el embarazo. Como en muchas investigaciones científicas, sucedió algo imprevisto y era que el producto SC-4642 tenía como “contaminante” una pequeña cantidad de estrógenos.

El SC-4642 se comercializó como Enovid® (Enavid®, en Venezuela) y contenía 9,85 mg de noretinodrel y 0,15 mg de mestranol.

Estos hallazgos iniciaron la época de los compuestos anticonceptivos de administración oral, con enorme impacto en las sociedades.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) estadounidense, en junio de 1957, aprobó el uso del Enovid® 10 mg (150 µg de mestranol y 9,85 mg de noretinodrel por comprimido) para el tratamiento de los abortos espontáneos y de los trastornos menstruales.

En 1959, se aprobó su uso anticonceptivo, pero esta formulación nunca se comercializó como tal, sino que el laboratorio Searle comercializó el Enovid® 5 (5 mg de noretinodrel y 75 µg de mestranol) como primer anticonceptivo hormonal combinado. La comercialización se inició en 1960 en Estados Unidos y, en 1961, la píldora llegó a Europa. Para 1972 estuvo disponible la primera píldora con 30 µg de contenido estrogénico.

Simultáneamente, en 1973, introdujeron en los Estados Unidos las primeras píldoras anticonceptivas de solo progestina o minipíldora, bajo los nombres de Micronor® y Nor-QD®, ambas contenían noretisterona 0,35 mg en cada tableta. Posteriormente serían introducidas las minipíldoras de levonorgestrel, desogestrel y drospirenona, que se deben administrar diariamente sin pausa.

En 1979, las píldoras anticonceptivas combinadas habían cambiado en su aporte hormonal, el estrógeno se había reducido de 150 µg a 30 µg y la progestina de 10 mg a 0,15 µg.

En la primera década del siglo XXI comenzaron a estar disponibles las píldoras con drospirenona o dienogest, progestinas de diferentes orígenes químicos. No obstante, continuaban disponibles píldoras que incluían levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno o clormadinona. También aparecieron píldoras con valerato de estradiol y 17-beta estradiol, con el objetivo de ofrecer menor riesgo de enfermedad venosa y mayor tolerabilidad, y, en la última década, se inició el uso del estetrol.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) inyectables comenzaron a investigarse a partir de los años 60, para intentar mejorar el cumplimiento.

El parche transdérmico fue aprobado por la FDA en 2001. Respecto al anillo vaginal anticonceptivo, en 1997 se inició el primer ensayo clínico con el anillo actualmente disponible, y la autorización para su comercialización data de 2002. En 1977, el levonorgestrel fue elegido para la formulación del implante y en 1979 se registró como marca para desarrollar el implante Norplant. Posteriores estudios clínicos fueron realizados, entre 1980 y 1982, en diversos países.

Un dispositivo intrauterino con progestágenos, denominado sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), fue desarrollado en 1970 en Finlandia y comercializado en Europa en 1989 y en Latinoamérica en el año 2000.

2. Farmacología de los anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados son preparados farmacéuticos sintéticos que incluyen una mezcla de estrógeno y progestina, a fin de administrar en un ciclo contraceptivo. También se dispone de diversos métodos anticonceptivos de progestágenos solo.

2.1. Características de los estrógenos

Los estrógenos juegan un papel importante en la anticoncepción hormonal, además de aumentar la eficacia del método anticonceptivo, regula el ciclo menstrual.

Debido a que el estradiol, estrógeno natural secretado por el ovario, se hace inactivo cuando se administra

por vía oral, se buscaron productos que fuesen activos por esa vía, y se realizaron modificaciones químicas en la molécula natural. En 1938, se produjo un adelanto muy importante, cuando se descubrió que, añadir un grupo etinil en la posición 17, hacía al estradiol activo por vía oral (1).

Los estrógenos utilizados en anticoncepción hormonal son:

- ✓ Etinilestradiol (EE)
- ✓ Estradiol (E2)
- ✓ Valerato de estradiol (E2V)
- ✓ Cipionato de estradiol (CIP E2)
- ✓ Estetrol

Etinilestradiol

Es el estrógeno más empleado en AH, un estrógeno muy potente con propiedades que permiten su uso por vía oral sin pérdida de la potencia biológica. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza un pico en el plasma sanguíneo a las dos horas. Posteriormente presenta extenso metabolismo hepático asociado a la enzima citocromo P450 - CYP3A4. Los metabolitos se excretan por la bilis, heces y en moléculas conjugadas por la orina. Debido a la circulación enterohepática, se presenta un segundo pico sanguíneo varias horas después. El etinilestradiol viaja en la circulación sanguínea unido casi por completo a la albúmina. Es uno de los medicamentos más usados en el mundo (3).

La administración parenteral evita el metabolismo gastrointestinal y el primer paso hepático, así como los picos y valles causados por la administración oral, con lo que se mantienen constantes las concentraciones

séricas. La concentración sérica de EE por vía transdérmica oscila entre 25 y 75 pg/mL, y se encuentra en el rango de eficacia aprobado para anticoncepción.

La administración vaginal ha demostrado que las concentraciones séricas máximas de EE son aproximadamente 30 % menores que las encontradas en preparados de 30 µg administrados por vía oral, por tanto, por esta vía se reduce un 50% la exposición a EE (1)

El EE está presente en los anticonceptivos orales combinados (AOC) disponibles actualmente en Venezuela, en el parche de uso transdérmico y en el anillo vaginal.

Las dosis de EE se han reducido gradualmente con los años, y las píldoras ahora están disponibles de 30, 20, 15 y 10 µg. Los objetivos de reducir la dosis de EE están relacionados con la disminución de los riesgos y efectos secundarios. Estas reducciones fueron posibles gracias a la disponibilidad de gestágenos con alta actividad antigonadotrófica y, en parte, gracias a los nuevos regímenes de administración.

Dosis bajas de EE, tales como 20 µg, pueden asegurar una excelente supresión de la actividad ovárica si se asocian con un gestágeno que tenga alta actividad antigonadotrófica. Sin embargo, los AOC de 20 µg de EE tienen tasas más altas de interrupción temprana debido a un mayor riesgo de alteraciones del sangrado. La elección de la dosis, dependerá del equilibrio entre beneficios/riesgos (4)

Estradiol (E2) y Valerato de estradiol (E2V)

El estradiol es el estrógeno natural más potente y es secretado por los ovarios durante los años reproductivos, pero al darse por vía oral, se degrada a nivel gástrico, de manera tal que, en el pasado, un obstáculo importante para su uso en anticonceptivos

hormonales era su relativa inactividad cuando se administraba por vía oral (4), pues siempre debe tener un vehículo para su absorción. El estradiol administrado de forma exógena es químicamente idéntico al 17β-estradiol (E2) endógeno.

El primer estrógeno natural introducido en la anticoncepción hormonal fue el valerato de estradiol (E2V), el cual es la forma esterificada del 17 β estradiol, que se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, donde es hidrolizado a estradiol durante la absorción. Un miligramo de valerato de estradiol libera 0,76 mg de estradiol. Los efectos biológicos de una dosis de 2 mg de valerato de estradiol son equivalentes a una dosis de 20 µg de etinilestradiol en términos de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (2).

El valerato de estradiol también se encuentra en preparados anticonceptivos inyectables y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de E2 entre 852 y 1570 pmol/L, en promedio, en el término de 2 días luego de la inyección intramuscular de 5 mg de E2V. (1)

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

Cipionato de estradiol (CIP-E2)

El cipionato de estradiol es un derivado semisintético de acción prolongada del 17 β-estradiol. Se absorbe progresivamente después de su administración parenteral, y las concentraciones máximas de E2 en suero se alcanzan a los 2-3 días de la administración intramuscular de una dosis de 5 mg.

Estetrol

Recientemente, la aparición de una combinación de dosis baja de estetrol (15 mg) (E4) y drospirinona (3 mg) mostró una alta aceptabilidad, tolerabilidad y satisfacción de la usuaria e inhibió eficazmente la ovulación, con un efecto similar sobre el grosor del endometrio que los AOC que contienen EE (6).

2.2. Características de los progestágenos

El componente progestágeno de los AH varía tanto en su metabolismo como en sus efectos. Es amplio el número de compuestos sintéticos que imitan el efecto de la progesterona natural, aunque difieren estructuralmente de ella, poseen diferencias entre sí y es distinta su potencia al reproducir los efectos de la progesterona, debido especialmente a la capacidad de fijación a los receptores.

Los progestágenos se pueden clasificar en 2 grandes grupos

2.2.1. Según su molécula de origen (1)

La clasificación distingue entre progesterona, producto natural y fisiológico, y progestágenos, que constituyen un grupo de moléculas de laboratorio, cuya división se basa en la relación químico-estructural:

a. Progesterona natural

b. Progestágenos o progestinas

1) Estructuralmente relacionados con progesterona:

a) Derivados de pregnano:

i) Acetilados o derivados de 17 alfa-OH-progesterona: acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato

de clormadinona.

ii) No acetilados: didrogestrona, medrogestona.

b) Derivados del 19-norpregnano (19-norprogesteronas):

i) Acetilados: acetato de nomegestrol, nesterona.

ii) No acetilados: demegestona, trimegestona, primegestona

2) Estructuralmente relacionados con la testosterona o 19-nortestosterona.

a) Etilados:

i) Estranos: noretindrona o norestisterona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, diacetato de etinodiol.

ii) Gonanos: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.

b) No etilados: dienogest

3) La drospirenona, un progestágeno con relaciones similares a la de aldosterona, no se limita a la similitud estructural, sino que repercute en un comportamiento biológico distinto, por lo que se ha clasificado como "progestágeno estructuralmente relacionado con la aldosterona".

En la tabla 1 se muestran los efectos biológicos de los diferentes progestágenos

2.2.2. Según la secuencia en que fueron desarrolladas (7):

✓ Primera generación (estrano): noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona,

Tabla 1. Efectos biológicos de los progestágenos.

Progestágeno	Progestagénico	Anti-gonadotrópico	Anti-Estrogénico	Estrogénico	Androgénico	Anti-androgénico	Glucocorticoideo
Acetato de clormadinona	+	+	+	-	-	+	+
Acetato de cirpoterona	+	+	+	-	-	++	+
Drospirenona	+	+	-	+	-	+	-
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-
Noretinodrel	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+
Dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-

Tomado de (1) con autorización.

- ✓ Segunda generación (gonano): levonorgestrel, noretisterona, norgestrel
- ✓ Tercera generación (gonano): desogestrel, gestodeno, norgestimato
- ✓ Cuarta generación: dienogest, drospirenona, noretisterona, acetato de nomegestrol, trimegestona

A continuación, se describen las características más resaltantes de los progestágenos más usados en AH:

1.- Levonorgestrel (LNG): es una progestina de segunda generación, derivada de la testosterona, ampliamente usada en AOC. El LNG es el primer gonano, uno de los progestágenos más versátiles, y se presenta también como una minipíldora en forma de solo progestágenos, en implantes subdérmicos y como componente del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

Es biológicamente activo, llega a su pico plasmático entre 1 y 3 horas. Se fija en un 50 % a la albúmina, en un 47,5 % a la globulina fijadora de hormonas

sexuales (SHBG) y un 2,5 % queda libre (8). Al ser administrado por vía oral se absorbe rápidamente y no se ve afectado por el efecto de primer paso hepático, por lo que ofrece un 100 % de biodisponibilidad de la dosis administrada. Se elimina principalmente a través del riñón (60 % - 80 %) y del hígado (40 % - 50 %) (8).

Por ser derivado de la testosterona no tiene efecto antiandrogénico, por lo que carece de beneficios en piel y cabello, aunque, por su origen, es el recomendado cuando hay pérdida de la libido. No tiene efectos glucocorticoides, mineralcorticoides o anti-mineralcorticoides

2.- Desogestrel: el desogestrel gonano, derivado del norgestrel, del cual se diferencia estructuralmente solo por la presencia de un grupo metilo en posición 11. Se transforma en etonogestrel (3-cetodesogestrel) y, a través de este metabolito activo, tiene actividad progestagénica, efectos antigonadotrópicos, actividad androgénica muy débil y actividad glucocorticoide muy débil. El etonogestrel tiene aproximadamente el 300 % de la afinidad de la progesterona por los

receptores de progesterona. Está considerado un gestágeno muy potente e inhibe la ovulación a dosis muy bajas (9).

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

El implante subcutáneo contiene 68 mg de etonogestrel. Inicialmente se libera a una tasa de 67 µg/día y disminuye a 30 µg/día después del segundo año. La dosis anticonceptiva se alcanza luego de 8 horas de su inserción y provee anticoncepción hasta por 3 años (1).

En relación con el anillo vaginal, la concentración máxima de etonogestrel se alcanza luego de 7 días de su inserción, posterior a lo cual declina progresivamente. El anillo vaginal produce concentraciones de etonogestrel 40 % menores a las encontradas tras la administración de AOC con 150 µg de desogestrel (1).

3.- Gestodeno (GSD): es un progestágeno con una elevada potencia progestagénica y antiestrogénica y, como la progesterona, posee, además, una débil actividad antialdosterona. Como prácticamente no tiene efecto hepático de primer paso, GSD tiene una biodisponibilidad del 100 % (10).

4.- Norgestimato (NGT)/norelgestromín: es otro gonano derivado del norgestrel. Se diferencia de los otros progestágenos por tener un grupo oxima en posición 3, en sustitución del grupo ceto. A nivel del intestino y del hígado es convertido en 17-diacetil-norgestimato o norelgestromín, un metabolito activo que también se utiliza en los parches anticonceptivos. Se une a proteínas plasmáticas de una manera distinta: un 99 % a la albúmina (1).

El norgestimato es biológicamente activo en su forma nativa y es parcialmente transformado en norgestrel. Alcanza su concentración máxima a las dos horas de su administración. No se conoce su biodisponibilidad y su eliminación es renal y fecal (1).

5.- Norestisterona (noretindrona-NET): es un progestágeno que difiere de la fórmula de la testosterona solamente en la falta del carbono 19 y la presencia de un grupo metilo en posición 17. Se absorbe rápidamente por el tracto intestinal (1). Su biodisponibilidad se aproxima al 64 %. El 36 % se une a SHBG, el 62 % a la albúmina y el 2 % circula libre. El principal metabolito es la 5-alfahidroxi-noretisterona. Es sometida a metabolismo de primer paso hepático, lo que contribuye a las amplias variaciones interindividuales observadas en parámetros farmacocinéticos, vida media y biodisponibilidad (1).

6.- Acetato de medroxiprogesterona (AMP): es un compuesto de 17-acetoxi-6-metilprogesterona, estructuralmente relacionado con la progesterona, y difiere de la mayoría de los progestágenos utilizados en anticonceptivos que derivan de la 19-nortestosterona. El AMP se utiliza en preparados inyectables combinados de uso intramuscular mensual, o una suspensión cristalina de AMP de depósito (AMPD). Se encuentra en formulaciones de solo progestágeno de uso trimestral intramuscular (150 mg) o subcutánea (104 mg) (1).

7.- Acetato de ciproterona (ACP): el ACP, o acetato de 1.2α-metilen-6-cloro-Δ4.6-pregnandien-17α-ol-3.20-diona, es un progestágeno que, además de ser útil en anticoncepción oral, tiene como característica resaltante una importante potencia antiandrogénica. Es el estándar de oro con el cual se comparan los otros progestágenos antiandrogénicos (1). Tiene elevada afinidad tisular y se acumula en el tejido adiposo (4).

8.- Acetato de clormadinona (ACM): es una molécula similar a la progesterona, con efecto antiandrogénico moderado relacionado con el aumento de la SHBG y con la inhibición de la 5α-reductasa, una enzima que convierte la testosterona (T) en la más potente 5α-dihidrotestosterona (11).

9.- Drospirenona (DPN): es una molécula única entre los progestágenos por estar estructuralmente relacionada con la espironolactona. Es un progestágeno antiandrogénico, cuya acción más resaltante es antimineralocorticoide, gracias a la cual disminuye la retención de agua y sodio y reduce ligeramente la tensión arterial. Su afinidad por el receptor de mineralocorticoides es 5 veces mayor que la afinidad de la aldosterona (12).

Como molécula antiandrogénica, tiene un 30 % de la potencia del ACP y la combinación de efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos le confiere un interesante perfil terapéutico (12). Se puede encontrar en AOC y anticoncepción oral de solo progestágenos (AOSP).

10.- Dienogest: es un progestágeno oralmente activo, semisintético, no etilado, de cuarta generación, derivado de la 19-nortestosterona; con actividad antiproliferativa, antiandrogénica, antiinflamatoria y antiangiogénica. Reduce la producción de estradiol, previene la ovulación y altera el moco cervical y el crecimiento endometrial (4). Suprime la expresión de la ciclina D1 del ciclo celular, previniendo el crecimiento de las células epiteliales endometriales, y puede reducir los síntomas asociados a endometriosis y leiomiomas. Es equipotente con levonorgestrel (4).

Dienogest se absorbe rápidamente y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 95 %, con una semivida de eliminación corta de aproximadamente 9 horas. Su potencia antiandrogénica es de aproximadamente el 30 % del acetato de ciproterona. Tiene baja afinidad de unión a SHBG y CBG, solo el 10 % se une a estas proteínas. El Dienogest tiene una insignificante actividad de unión a receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y estrógenos (4).

11.- Acetato de nomegestrol (NOMAC): es un progestágeno 19 nor derivado, altamente selectivo, con

afinidad específica a los receptores de progesterona, actividad antiandrogénica, sin actividad androgénica, mineral o glucocorticoide. Se utiliza en anticoncepción asociado a estradiol. Su eficacia anticonceptiva es similar a la combinación de etinilestradiol con drospirenona y exhibe un perfil de seguridad con menor riesgo cardiovascular que la combinación etinilestradiol - levonorgestrel (13).

3. Clasificación de los métodos anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales (AH) pueden clasificarse según la vía de administración en: anticonceptivos orales (AO) y parenterales. Los parenterales se administran por vía intramuscular y subcutánea (inyectables), transdérmica (parche), intravaginal (anillo), subcutánea (implantes) e intrauterino (SIU-LNG).

Los AH, según su composición pueden ser combinados y de solo progestinas.

Los AO pueden ser combinados (AOC) o píldoras de solo progestágenos (AOSP).

Los inyectables pueden ser combinados o de solo progestágenos; el anillo vaginal y el parche son AH combinados; los implantes subdérmicos y el SIU LNG son métodos de solo progestágeno.

Los AOC varían según las combinaciones y la cantidad de hormona disponible en cada preparado:

Las formas combinadas son las más utilizadas y consisten en asociaciones de un estrógeno y un progestágeno. Tienen la mayor seguridad anticonceptiva y se subdividen en monofásicas y secuenciales; y estas, a su vez, en bifásicas, trifásicas, cuatrifásicas o dosificación dinámica y régimen extendido.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

- 1) Monofásicos. Tienen una dosificación fija de estrógenos y progestágenos en todos los comprimidos a tomar durante un ciclo.
- 2) Secuenciales. Su composición es variable en cuanto al contenido de estrógeno y progestágenos:
 - a) Bifásicos. En los primeros 10 a 14 días se administra solo un estrógeno o un estrógeno con una pequeña dosis de progestágeno; y en los 7 a 11 días restantes (hasta el 21), se mantiene la concentración del estrógeno, que se asocia a una dosis de progestágeno similar a la de los preparados monofásicos.
 - b) Trifásicos. Con esta preparación se pretende una relación estrógeno/progestágeno más fisiológico. Se establecen combinaciones variables de estrógeno y progestágenos en tres series de 7 tabletas cada una, administradas a lo largo del ciclo. El tratamiento se inicia a partir del primer día de la menstruación, al finalizarlas, se dejan 7 días de descanso y al final del mismo se inicia de nuevo la toma.
 - c) Cuatrifásicos o dosificación dinámica. Formulación anticonceptiva con cuatro fases distintas en la composición de sus 28 comprimidos, en el cual, 26 son comprimidos activos con dosis descendentes de estrógenos (bajo la forma de valerato de estradiol) y dosis ascendentes de progestágeno (dienogest). Los dos últimos comprimidos en esta presentación son placebo (régimen 26/2).
 - d) Régimen extendido. Con esta variante se administran tabletas con una dosis fija de EE y progestágeno durante 91 días. No están disponibles en Venezuela. En Estados Unidos hay una combinación de EE y acetato de norestisterona (NETA).

Según la dosis de estrógenos se clasifican en:

- ✓ Altas dosis, denominados macrodosis, tienen concentración de etinilestradiol igual o superior a 50 µg.

- ✓ Bajas dosis, son aquellos AOC que incluyen etinilestradiol en concentraciones inferiores a 50 µg en cada píldora.

Los AOC de bajas dosis se subdividen en tres grupos:

- ✓ Microdosis, si la concentración del etinilestradiol está entre 30-35µg.
- ✓ Muy bajas dosis, si contienen etinilestradiol entre 20-25 µg. A este grupo también pertenecen los AOC introducidos en la última década, que incluyen valerato de estradiol 2 mg o 17 β estradiol (hemihidrato) 1 mg.
- ✓ Ultra baja dosis, si contienen 15 µg de etinilestradiol (2).

Se pueden clasificar teniendo en cuenta el orden cronológico de introducción, bajo el concepto de generación, que además hace referencia a la evolución de la píldora según la dosificación del estrógeno y el tipo de progestina (4, 7).

- ✓ Primera generación (estrano): apareció en la década de los sesenta del siglo XX; los progestágenos son noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, y dosis alta de estrógenos (EE).
- ✓ Segunda generación (gonano): apareció entre los años 1970- 1980, con cambios en la concentración del estrógeno y la introducción de las progestinas levonorgestrel, noretisterona, norgestrel
- ✓ Tercera generación (gonano): apareció a finales de los años ochenta del siglo XX, con la disponibilidad de progestinas que forman parte del grupo de los gonanos (desogestrel, gestodeno, norgestimato) y se utilizan también en presentaciones farmacéuticas que incluyen otras vías, como la vaginal, transdérmica y subdérmica.
- ✓ Cuarta generación: incluye las últimas progestinas comercializadas que tienen orígenes diferentes (dienogest, drospirenona, nestorona, acetato de nomegestrol, trimegestona).

4. Mecanismo de acción anticonceptiva

La combinación de compuestos estrogénicos y progestágenos previenen la ovulación mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas a nivel hipotálamo-hipofisario.

Los AOC inhiben la ovulación por bloqueo de la producción y liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La progestina bloquea el pico de LH y afecta la ovulación, mientras el estrógeno afecta la liberación de FSH y el reclutamiento folicular. El estrógeno de la píldora proporciona estabilidad endometrial, evita el sangrado irregular e incrementa la potencia de la progestina. Los AOC frenan la ovulación, impiden la formación del cuerpo lúteo y la síntesis de progesterona (14).

El efecto periférico más importante es sobre el moco cervical, tornándolo escaso, denso y sin filancia; se configura por tanto una barrera celular compacta que, física y bioquímicamente, impide el ascenso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina. Se han señalado efectos inhibitorios sobre la funcionabilidad tubárica, sobre los espermatozoides, sobre el óvulo, afectando su maduración y reduciendo su capacidad fertilizante, e incluso, sobre la proliferación y maduración del endometrio (14).

5. Eficacia de los anticonceptivos hormonales

La efectividad anticonceptiva de los diferentes métodos de planificación suele ser determinada por el índice de Pearl. Este indica el número de embarazos no deseados que ocurren en 100 mujeres durante el período de un año de uso del método en cuestión. Se calcula multiplicando la cantidad de embarazos no esperados que se presentaron por 12 y luego se divide por el número de mujeres estudiadas, multiplicado por la cantidad de ciclos observados. La proporción es multiplicada por 100 (2).

La efectividad teórica de cualquier método de control de la natalidad es la máxima efectividad posible; es decir, la efectividad que tiene cuando se usa sin errores, exactamente según las instrucciones. La tasa de efectividad de uso expresa la medida de lo que ocurre en la vida real. Toma en consideración muchos aspectos del factor humano, es decir, las mujeres que usan la píldora correctamente y las que no.

En la Tabla 2 se puede ver la eficacia de los diferentes métodos anticonceptivos hormonales

Tabla 2. Eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales

Método	Tasa de efectividad Teórica %	Tasa de efectividad de uso %
Anticonceptivos orales combinados	90-96	99,66
Píldora de solo progestágeno	90 -95	98,5 - 99
Inyectables	99,7	97
Anillo vaginal	99,7	92
Parche	99,3	92
Implantes	99,95	99,95
SIU LNG	99,8	99,8

Tomado de 1, 2, 14.

6. Interacciones farmacológicas potenciales con otros fármacos (1, 15)

Los fármacos pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales:

a. Por reducción del tránsito intestinal:

- ✓ Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio), laxantes, catárticos.

- ✓ Algunos antibióticos como la eritromicina (considerando los anticonceptivos orales).

b. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3-4 del citocromo P450):

- ✓ Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxacarbazepina, topiramato, felbamato, lamotrigina
- ✓ Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina.
- ✓ Otros: griseofulvina, lansoprazol

c. Por disminución de la circulación enterohepática:

- ✓ Penicilina y derivados, tetraciclinas y algunos medicamentos antirretrovirales: ritonavir, nevirapina

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos, se debe utilizar temporalmente un método de barrera, además de un anticonceptivo oral que contenga más de 30 µg de EE o elegir otro método de anticoncepción. Las tetraciclinas no afectan las concentraciones de hormonas esteroideas con el uso del parche anticonceptivo.

Con fármacos inductores de enzimas microsomales como fenobarbital, difenilhidantoina, carbamazepina, se debe utilizar el método de barrera, no solamente mientras dure la administración concomitante del fármaco, sino también durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión.

d. Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de EE: atorvastatina,

inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol, y sustancias que inhiben la isoenzima del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.

e. Fármacos cuyos efectos disminuyen con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales: clofibrato, lorazepan, oxazepan, salicilato, temazepan, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, insulina, paracetamol y salicilatos.

f. Fármacos cuyos efectos aumentan con el uso concomitante de los anticonceptivos hormonales: benzodiazepinas, beta-bloqueadores, caféina, corticoesteroides, teofilina, antidepresivos tricíclicos, dicumarol, ciclosporina, metoprolol, prednisolona y flunarizina.

En la tabla 3 se resumen las diversas interacciones farmacológicas y las recomendaciones en cada caso (15).

7. Aspectos prácticos en la indicación de la AH

La consejería en anticoncepción es una herramienta de invaluable utilidad para los servicios de salud sexual y reproductiva, ya que facilita el acceso y mejora la calidad de los mismos.

La consejería en anticoncepción pretende ayudar a las personas a:

- ✓ Entender su situación de una manera más clara.
- ✓ Identificar una gama de opciones para mejorar su situación.
- ✓ Elegir el anticonceptivo que se ajuste a sus valores, características, sentimientos y necesidades.
- ✓ Tomar sus propias decisiones y actuar en consecuencia.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales

Efecto	Medicamento	Tipo de interacción	Medida a adoptar
Disminuyen la eficacia anticonceptiva	Antibióticos	Disminuyen la flora intestinal y la absorción del AOC	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta siete días después Aumentar dosis del estrógeno.
	Antiepilépticos	Aumentan el aclaramiento del AH	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Antiretrovirales inhibidores de la proteasa	Aumenta el metabolismo hepático del AH	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Griseofulvina	Inductor enzimático	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado
	Rifampicina	Inductor enzimático	Utilizar método de barrera durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado. Si el tratamiento es prolongado usar un método no hormonal
Aumento de los niveles plasmáticos de los AH	Cimicifuga, Ginseng, Vitamina C	Aumentan los efectos adversos de los AH	No usar en conjunto con AH
Disminución de la eficacia de otros fármacos	Anticoagulantes orales	Posibles efectos trombóticos	No usar en conjunto con AHC
	Antidepresivos tricíclicos	Falta de respuesta al antidepresivo	Cambiar a otro tipo de antidepresivo: ISRS
	Antihipertensivos	Falla en el control de tensión arterial	No usar en conjunto con AHC
Aumento de los efectos adversos de otros fármacos	Betabloqueantes: Metoprolol, propanolol, oxprenolol	Aumento de los efectos del betabloqueante	Reducir dosis del betabloqueante.
	Benzodiazepinas	Posible riesgo de intoxicación	Lorazepam y oxazepam podrían utilizarse
	Ciclosporina	Aumento de eventos adversos	Monitorizar y ajustar dosis de ciclosporina
	IMAO	Aumento de eventos adversos	Monitorizar y ajustar dosis de IMAO

AOC: anticonceptivos orales combinados; AH: anticoncepción hormonal; AHC: anticoncepción hormonal combinada; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa

- ✓ Desarrollar habilidades para la vida como ser capaz de hablar sobre el sexo con la pareja.

Indicaciones de los anticonceptivos hormonales

Los AH están indicados en cualquier mujer en edad reproductiva, después de haber recibido consejería apropiada, haber hecho una selección informada y si no tiene ninguna contraindicación para su uso, la indicación se basa en los Criterios Médicos de Elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16):

- Categoría 1. Una condición en la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.
- Categoría 2. Una condición en la que las ventajas de usar el método generalmente superan a los riesgos teóricos o probados.
- Categoría 3. Una condición en la que los riesgos teóricos o probados usualmente sobrepasan a las ventajas de usar el método.
- Categoría 4. Una condición que representa un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el anticonceptivo.

Desde el punto de vista práctico categoría 1 y 2 se puede usar y categoría 3 y 4 no se deben indicar.

La OMS tiene disponible una aplicación para teléfonos celulares con estos criterios médicos de elegibilidad, denominada “*WHO Contraception Tool*”, lo cual hace que el uso en la consulta sea muy fácil y expedito.

¿Cómo iniciar el anticonceptivo hormonal?

La evaluación del estado de salud es para determinar qué tan apropiado es para la usuaria el método anticonceptivo. Esta evaluación debe también

considerarse como una oportunidad para ofrecer otros servicios de salud sexual y reproductiva disponibles, conforme sea apropiado, sin que esto sea una limitante para ofrecer e iniciar el método.

La evaluación del estado de salud consiste en la detección de condiciones que requieren que a la usuaria se le realice una evaluación clínica más completa. Debe incluir una historia clínica y los aspectos relevantes de la historia social de la usuaria, el examen físico y aquellas pruebas de laboratorio que sean necesarias.

En la tabla 4, se muestran los procedimientos necesarios a realizar para la prescripción del anticonceptivo hormonal (17).

¿Cuándo iniciar el método anticonceptivo hormonal? (17)

1. Anticoncepción hormonal combinada (orales, inyectables, parche, anillo vaginal):

a. Mujeres con ciclos menstruales:

- ✓ El primer día del ciclo es el mejor para comenzar.
- ✓ Dentro de los primeros 5 días del ciclo.
- ✓ En cualquier otro momento más allá del quinto día, asegurándose que no está embarazada. Además, se le debe indicar que utilice alguna protección adicional contra el embarazo (ejemplo: preservativos) o evite el coito durante los siguientes 7 días.

b. Mujeres en amenorrea:

- ✓ En cualquier momento, si hay una certeza de que no esté embarazada.
- ✓ Se le debe indicar que no puede mantener relaciones sexuales, o bien utilizar una protección anticonceptiva adicional durante los próximos 7 días.

Cuadro 4. Procedimientos necesarios a realizar para la prescripción del anticonceptivo hormonal

Procedimiento	AHC	APS	Implante	SIU-LNG
Anamnesis detallada	A	A	A	A
Examen pélvico	C	C	C	A
Toma de presión arterial	A	C	B	C
Examen mamario	B	C	C	C
Evaluación ITS en paciente asintomática	C	C	C	B
Laboratorio de rutina	D	D	D	D
Ecosonograma pélvico	D	D	D	B
Instrucciones de uso del método	A	A	A	A
Información sobre patrón de sangrado	A	A	A	A

A: imprescindible e importante para el uso seguro del método

B: se recomienda, pero puede que no sea apropiado para todas las pacientes

C: apropiado como medida preventiva de salud, pero no relacionado con la seguridad del método

D: no está relacionado con una buena medida preventiva de salud, ni con la seguridad o eficacia del método

AHC: anticoncepción hormonal combinada; APS: anticoncepción solo progestágenos; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ITS: infección de transmisión sexual.

Tomado de (17) con autorización.

2. Anticonceptivos de solo progestágeno (orales, inyectable, implantes):

a. Mujeres con ciclos menstruales:

- ✓ Iniciar el primer día del ciclo o dentro de los 5 primeros días. No necesita protección anticonceptiva adicional.
- ✓ En cualquier otro momento, si hay la certeza de que no está embarazada.
- ✓ Recomendar abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar protección adicional por los siguientes 3 días.

b. Mujeres en amenorrea:

- ✓ En cualquier momento, si hay la certeza de que no está embarazada.
- ✓ Recomendar abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar protección adicional por los siguientes 3 días.

c. Posparto con lactancia:

- ✓ En cualquier momento entre la 6ª semana y el 6º mes posparto. Si tiene amenorrea, no necesita protección adicional.
- ✓ A la 6ª semana si está dando lactancia mixta. No necesita protección adicional.

d. Posparto sin lactancia:

- ✓ En cualquier momento durante los primeros 21 días. No requiere protección adicional.
- ✓ Si tiene más de 21 días posparto y no han retornado sus ciclos menstruales, siempre y cuando se tenga certeza de que no está embarazada. Es necesario indicar abstención sexual o protección adicional durante 3 días.

e. Después del aborto:

- ✓ En los siguientes siete días posterior al aborto. No necesita protección adicional.

3. Sistema intrauterino liberador de LNG:

a. Mujeres con ciclos menstruales

- ✓ Durante los días del sangrado menstrual

b. Mujeres posparto (poscesárea) con lactancia

- ✓ Después de la 4ª semana siempre y cuando exista certeza razonable de que no está embarazada (amenorrea y lactancia materna exclusiva o casi exclusiva).
- ✓ Durante una menstruación y después de la 4ª semana si a pesar de dar lactancia presenta ciclos menstruales.

c. Mujeres posparto, poscesárea no lactando

- ✓ Primeras 48 horas incluida la inserción inmediata luego del alumbramiento.
- ✓ Cualquier otro momento durante su período menstrual.

d. Posterior a aborto del primer o segundo trimestre

- ✓ Inmediatamente posterior al aborto
- ✓ En cualquier momento durante alguna menstruación

4. Cambio de un anticonceptivo hormonal a otro:

- ✓ De un anticonceptivo hormonal combinado a otro: podrá empezar el nuevo tratamiento igual como lo haría si siguiese con un envase del anterior (al día siguiente de acabar en los de 28 comprimidos y al finalizar la semana de descanso en los de 21 o 22 días).
- ✓ De un anticonceptivo combinado a un parche: se colocará el parche el primer día de sangrado y,

además, se utilizará un método de barrera durante 7 días.

- ✓ De un anticonceptivo combinado a un anillo: se empezará dejando transcurrir el período de descanso.
- ✓ De un anticonceptivo con progestágenos a cualquier otro método: se podrá realizar cualquier día del ciclo.

¿Cómo manejar el olvido durante el uso del método?
(1, 18)

1. Anticoncepción oral combinada:

a. Píldoras de etinilestradiol (EE) de 30-35 µg:

- ✓ Si olvidó 1 o 2 pastillas activas o si inicia un paquete 1 o 2 días tarde: debe tomar una pastilla activa lo antes posible y luego continuar tomando las pastillas a diario, una por día. No necesita protección anticonceptiva adicional.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas activas o si comienza un paquete 3 o más días tarde: debe tomar una pastilla activa lo antes posible y luego continuar tomando las pastillas una por día. Adicionalmente debe usar preservativos o abstenerse de tener relaciones sexuales hasta haber tomado pastillas activas durante siete días seguidos, para evitar el riesgo de embarazo.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas en la primera semana y tuvo relaciones sexuales sin protección, podría considerar el uso de la anticoncepción de emergencia.
- ✓ Si olvidó 3 o más pastillas en la tercera semana, debe terminar las hormonales activas del paquete en uso y comenzar un nuevo paquete al día siguiente. No debe realizar el descanso de 7 días.

b. Píldoras con EE de 20 µg o menos:

- ✓ Si hubo olvido de 1 pastilla activa: debe seguir las indicaciones anteriores para “Si olvidó 1 o 2 pastillas activas”
- ✓ Si olvidó 2 o más pastillas activas consecutivas o si comienza un paquete 2 o más días tarde: debe seguir las indicaciones anteriores para “Si olvidó 3 o más pastillas activas o si comienza un paquete 3 o más días tarde”

c. AOC en régimen cuatrfásico o de dosificación dinámica: se debe instruir a la usuaria que el manejo del olvido variará dependiendo de la fase durante la cual ocurrió el olvido, de manera práctica, en el envase se encuentra impreso el manejo acorde al día en el cual ocurrió el olvido de la tableta.

2. Inyectables mensuales combinados

El uso típico es comenzar en los tres primeros días del ciclo menstrual y luego continuar cada 4 semanas.

De no poder cumplir la fecha exacta se puede colocar 7 días antes o 7 días después de la fecha indicada y se debe informar que esto producirá cambios en el patrón de sangrado. Si la colocación es mayor a 7 días de la fecha indicada, se debe asegurar que no exista embarazo, usar preservativo en caso de relaciones los próximos 7 días o bien anticoncepción de emergencia de haber ocurrido la relación no protegida.

3. Parches transdérmicos

- ✓ Se despegó ≤ 24 horas: se pega el mismo parche o se cambia por uno nuevo
- ✓ Se despegó > 24 horas: pegarse uno nuevo y usar preservativos por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE).

- ✓ Retraso del cambio ≤ 48 horas: colocarse un parche nuevo y seguir esquema programado.
- ✓ Retraso del cambio > 48 horas: colocarse un parche nuevo y usar preservativo por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Retraso en el inicio del ciclo: colocarse un parche nuevo y usar preservativo por 7 días. Si hubo coito desprotegido usar PAE.
- ✓ Retraso en retirar último parche: quitarse el parche y respetar el día de inicio del ciclo siguiente.

4. Anillo vaginal

- ✓ Retraso en el inicio del ciclo: colocarse el anillo y usar preservativo por 7 días, si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Más de 3 horas sin anillo: colocarse uno nuevo, usar preservativo por 7 días y si hubo coito desprotegido usar PAE
- ✓ Retraso del retiro de > 2 días a $<$ de 2 semanas: retirar el anillo y respetar el día de inicio del siguiente ciclo
- ✓ Uso de un anillo > 6 semanas: quitarse el anillo y respetar el día de inicio del ciclo siguiente

5. Píldoras de solo progestágenos

Si se olvida una píldora o se retrasa la ingestión más de 3 horas debe tomarse la píldora omitida lo antes posible y usar otras precauciones anticonceptivas por 48 horas.

6. Progestágenos inyectables de acción prolongada

La primera inyección puede colocarse los primeros 7 días de iniciada la menstruación; en la primera semana posaborto; a las 6 semanas posparto si la mujer está en lactancia; o en otros momentos si la mujer no está embarazada. Si se inician después del 7° día del ciclo, se debe usar protección adicional por 7 días.

¿Cómo mejorar los efectos secundarios?

1. Sangrado intermenstrual y *spotting* (17, 19):

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

El sangrado intermenstrual y el *spotting* durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos son frecuentes y no deben ser motivo de alarma. Son debidos a que al administrar dosis bajas de estrógeno no se alcanza un completo control del crecimiento endometrial.

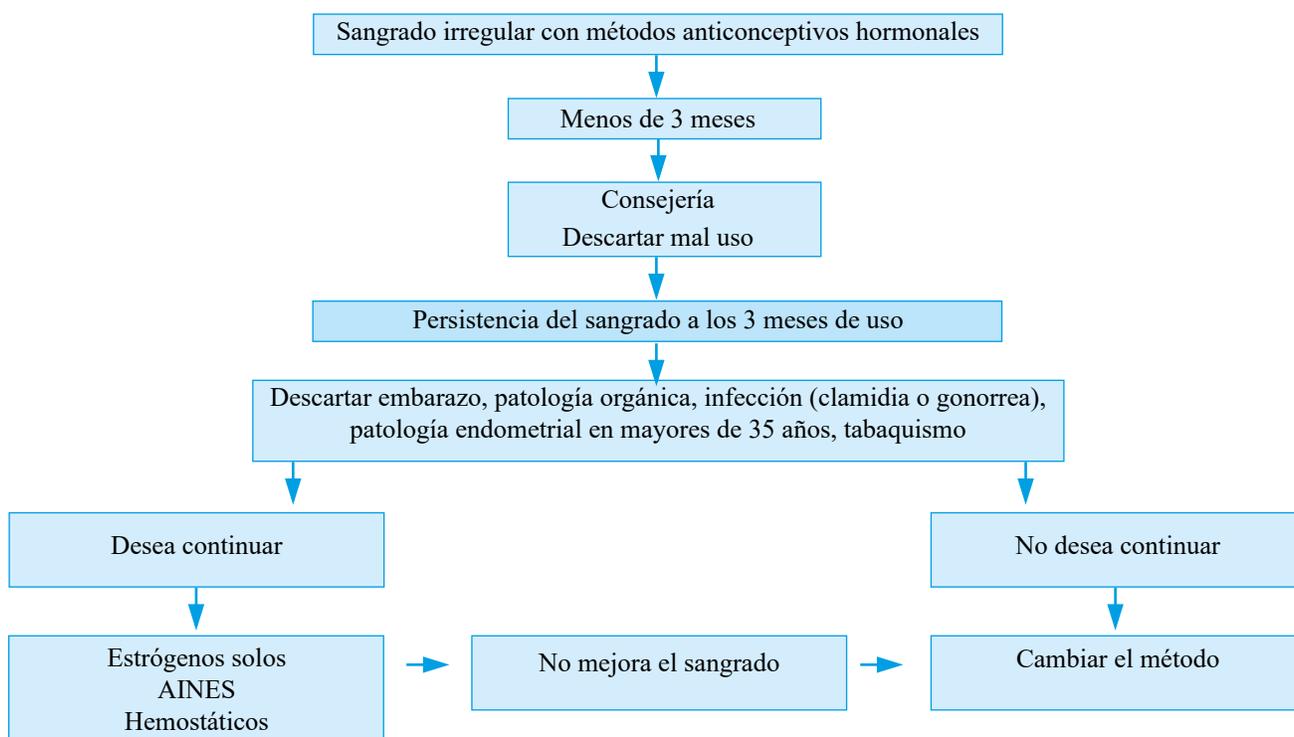
El sangrado intermenstrual suele ser más frecuente en mujeres con historia de sangrados irregulares. Además, el uso irregular de las tabletas anticonceptivas suele ser causa de un pobre control del ciclo, aumentando la incidencia de sangrado intermenstrual y *spotting*.

En el grafico 1 se puede apreciar un flujograma para el manejo del sangrado irregular. (17)

2. Amenorrea (4):

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

Gráfico 1. Manejo del sangrado irregular durante el uso de anticoncepción hormonal



Tomado de (17) con autorización.

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

3. Aumento de peso:

El aumento de peso puede ser una gran molestia asociada con AH. Este puede ser secundario a retención de líquidos o al aumento de grasa y/o masa muscular.

Existe en muchas mujeres la percepción de ganancia de peso con los AOC, sin embargo, la mayoría de los estudios no han logrado encontrar ningún aumento significativo de peso (19). La evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con el aumento de peso, aunque parece poco probable que tengan un efecto específico sobre este síntoma (20, 21).

4. Náuseas y vómitos:

Se pueden presentar en los 3 primeros ciclos. Se sugiere tomar la píldora luego del almuerzo o cena, o con algún alimento liviano antes de dormir. Las usuarias del anillo vaginal, refieren en menor proporción estos efectos colaterales.

5. Sensibilidad mamaria (17, 4):

Las usuarias con sensibilidad intensa o persistente deben recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y además recomendárseles medidas generales en cuanto al uso del sostén y la eliminación de los alimentos con xantinas. De persistir el problema, se sugiere, cambiar a formulaciones con menos contenido de EE u otro tipo de progestágeno.

Algunos estudios han reportado que los AO con progestágenos potentes (ejemplo, LNG) producen menos síntomas mamarios. Estos efectos también

son menos descritos en las vías no orales de los anticonceptivos combinados como los transdérmicos y anillos vaginales.

6. Cefalea (17):

La cefalea de tipo tensional es la principal causa, seguida de la cefalea tipo migrañosa. Si la migraña es precedida de aura, está contraindicado el uso de AH combinados y deberá aconsejarse el uso de píldoras con progestágeno solo u otro método anticonceptivo no hormonal (Categoría 4 de criterios de elegibilidad de la OMS) (16).

Las cefaleas leves no son motivo suficiente para suspender la píldora, se recomienda utilizar AINES o paracetamol. Si el problema persiste o se agrava, se sugiere cambiar a formulaciones con menores dosis de EE o diferente progestágeno.

Si las cefaleas debutan con el uso de los AH se debe suspender su uso y recomendar algún método no hormonal.

7. Cambios en la función sexual:

No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los AH y la función sexual. Tampoco hay evidencias claras de cuáles son los anticonceptivos hormonales orales combinados que afectan más y cuáles son los que afectan menos a la sexualidad. Es cierto que se ha documentado que las mujeres que experimentan problemas con el deseo o la excitación pueden mejorar cuando cambian a una formulación hormonal diferente; sin embargo, es inquietante no saber por qué (22).

Teóricamente, anticonceptivos hormonales con progestinas androgénicas, tipo levonorgestrel, serían de preferencia (4).

En resumen,

- ✓ Los AH pueden causar efectos secundarios en algunas personas, pero estos normalmente desaparecen después de varios meses.
- ✓ El más común de los efectos secundarios causado por los ACO es la cefalea, seguido de tensión mamaria y náuseas.
- ✓ La reducción del EE se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios.
- ✓ La evidencia disponible es insuficiente para decir si los anticonceptivos hormonales están asociados con aumento de peso.
- ✓ El sangrado intermenstrual y el *spotting* durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos hormonales son frecuentes y no deben ser motivo de alarma.
- ✓ El uso irregular de las tabletas anticonceptivas y el tabaco suelen ser causa de un aumento en la

incidencia de sangrado intermenstrual y *spotting*.

- ✓ Las usuarias con hipersensibilidad mamaria persistentes pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales que contienen menor dosis de estrógeno u otro tipo de gestágeno, como el levonorgestrel
- ✓ No existen claros protocolos ni recomendaciones de actuación en relación con los AH y la función sexual, se aconseja cambiar a otra formulación si el problema es persistente.

8. Anticonceptivos hormonales disponibles en Venezuela

En la tabla 5, se muestran los anticonceptivos hormonales disponibles en el país, nombres comerciales, tipo de esquema, componentes y dosis.

Tabla 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Nordiol (M)	Oral	EE / 50 µg	Levonorgestrel 0,25
Neogynon (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,150
Linofenme (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,25
Ciclofenme (M)	Oral	EE / 30 µg	Levonorgestrel 0,15
Diane 35 (M)	Oral	EE / 35 µg	Acetato ciproterona 2
Genoderm (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Dixi35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Mileva35 (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Mabra (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Danielle (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Repopil (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Isbela (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Vianca (M)	Oral	EE / 35µg	Acetato ciproterona 2
Nordette (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150

Cuadro 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela. (cont)

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Rigevidon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Sinovul (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Overol (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Minigynon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Ciclogynon (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Femistel (M)	Oral	EE / 30µg	Levonorgestrel 0,150
Femxin (M)	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Oprah (M)	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Minigynon BD	Oral	EE / 20µg	Levonorgestrel 0,100
Belara (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Cloe (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Planifer (M)	Oral	EE / 30µg	Clormadinona 2
Genesa (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Yasmín (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Divina 21 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Divinal (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Veroniq 20 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Dicea 30 (M)	Oral	EE / 30µg	Drospirenona 3
Dicea 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Alice 20 (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Yaz (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Drospera (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Mesamesyn (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Drosbel(M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Dropifem (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Lotus (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Genesa (M)	Oral	EE / 20µg	Drospirenona 3
Ciclidon(M)	Oral	EE / 20µg	Desogestrel 0,150
Desolon (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Crix (M)	Oral	EE / 30µg	Desogestrel 0,150
Gutishormofem (M)	Oral	EE / 20µg	Gestodeno 0,075
Qlaira (RDV)	Oral	E2V	Dienogest
Florence (M)	Oral	EE30	Dienogest 2

Cuadro 5. Anticonceptivos hormonales en Venezuela. (cont)

Nombre comercial	Vía	Estrógeno	Progestágeno
Obbiat (M)	Oral	EE30	Dienogest 2
Microval (M)	Oral	---	Levonorgestrel 0,300
LVN AFTEROL	Oral	---	Levonorgestrel 0,150
Postinor 1 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,150
Overol 2 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,75
Prudence 2 (AE)	Oral	---	Levonorgestrel 0,75
Cerazette (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Gestrella (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Prevegnal (M)	Oral	---	Desogestrel 0,075
Slinda (M)	Oral	---	Drospirenona 4
Depo Provera	IM	---	AMPD/ 150 mg
Depofem	IM	---	AMPD/ 150 mg
Sayana	SC	---	AMPD/ 104 mg
Cyclofem	IM	CIPE2/ 5 mg	AMPD / 25 mg
Triclofem	IM	CIPE2/ 5 mg	AMPD / 150 mg
Mesigyna	IM	E2V / 5 mg	Norentindrona/ 50 mg
Mesigyna Instayect	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 50 mg
Femigyna	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 50 mg
Maite	IM	E2V / 5mg	Norentindrona/ 150 mg
Implanon	SD	---	Etonogestrel / 68 mg
Jadelle	SD	---	Levonorgestrel / 150 mg
Nuvaring	Vaginal	EE / 2,7 mg	Etonogestrel / 11,7 mg
Myring	Vaginal	EE / 15 mcg	Etonogestrel / 0,120 mg
Mirena	Intrauterino	---	Levonorgestrel / 52 mg
Mia	Intrauterino	---	Levonorgestrel / 52 mg

M: monofásico; T: trifásico; AE: anticonceptivo de emergencia; RDV: régimen de dosificación variable; IM: intramuscular; SC: subcutáneo; SD: subdérmico; EE: etinilestradiol; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; E: estradiol; E2V: valerato de estradiol. CIPE2: cipionato de estradiol.

REFERENCIAS

1. Fernández M, Fernández G, Molina R, Velásquez N, Yaremenko F Aspectos farmacológicos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares M, Pizzi R editoras. Consenso: anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 10 de agosto de 2023]. p. 9-26.
2. Monterrosa A. Aspectos históricos de la planificación y la anticoncepción oral en Anticoncepción oral: consideraciones generales. Cartagena: Independently published; 2018.

Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>

3. Nelson AL. An update on new orally administered contraceptives for women. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(18):2759-72. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100173.
4. Palacios S, Ayala G, Gonzales G, Lin Badilla C, Marchena J, Martínez K, *et al.* Anticonceptivos combinados orales (ACOs). Recomendaciones de la asociación latinoamericana de anticoncepción. *Toko - Gin Pract LATAM* [Internet]. 2022 [consultado 10 de agosto de 2023]; 6:81-106. Disponible en: <https://www.alalatom.org/download/anticonceptivos-combinados-orales-acos-recomendaciones-de-la-asociacion-latinoamericana-de-anticoncepcion/>
5. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, *et al.* Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):430-43. DOI: 10.3109/13625187.2011.614029.
6. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI: 10.3390/jcm10235625.
7. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, *et al.* Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46 Suppl 1:S7-S16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014.
8. Fotherby K. Levonorgestrel. *Clinical pharmacokinetics.* *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):203-215. DOI: 10.2165/00003088-199528030-00003.
9. Stone SC. Desogestrel. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):821-8. DOI: 10.1097/00003081-199538040-00017.
10. Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Wiegatz I. Gestodene-containing contraceptives. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):829-840. DOI: 10.1097/00003081-199538040-00018.
11. Neumann F, Töpert M. Pharmacology of antiandrogens. *J Steroid Biochem.* 1986;25(5B):885-95. DOI: 10.1016/0022-4731(86)90320-1.
12. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38. DOI: 10.1016/S0010-7824(00)00133-5.
13. Akintomide H, Panicker S. Norgestrel acetate/17 β -estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability. *Open Access J Contracept.* 2015;6:77-86. DOI: 10.2147/OAJC.S61942.
14. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. *MMWR Early Release* [Internet]. 2010 [consultado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>.
15. Hidalgo M, Nardiz M. Anticonceptivos hormonales. *Farm Prof* [Internet]. 2014 [consultado 10 de agosto de 2023]; 28(3):28-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticonceptivos-hormonales-X0213932414316911>
16. OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos [Internet]. Quinta edición; 2015 [consultado 10 de agosto de 2023]. Disponible en <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-RHR-15.07>
17. Acosta F, Arias M, Merheb J, Tamayo MF, Toro F. Aspectos prácticos. En: Bajares M, Pizzi R editoras. *Consenso: anticoncepción hormonal 2013* [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 10 de agosto de 2023]. p. 104-120. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
18. Guilbert E, Black A, Dunn S, Senikas V; Medical Experts In Family Planning Of The National Institute Of Public Health Of Quebec; Social And Sexual Issues Committee. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(11):1050-1062. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)33001-8.
19. Stubblefield PG. Selección del mejor anticonceptivo oral. *Clín Obstét Ginecol.* 1989;2:307 – 318.
20. Risser WL, Geftter LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *J Adolesc Health.* 1999;24(6):433-6. DOI: 10.1016/S1054-139X(98)00151-7.
21. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
22. Palacios S, Lilue M. Función sexual femenina y anticoncepción hormonal. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88 (Supl 1):S178-S188 DOI:10.24245/gom.v88iSupl1.3857