

CAPÍTULO 3

Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales

• *Dra. Liliana Fung*

La anticoncepción hormonal (AH) se utiliza en todo el mundo para controlar la reproducción. Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte, y su prevención es una estrategia implementada por todas las organizaciones de salud. En consecuencia, es importante saber si la AH ejerce algún efecto sobre el riesgo de una mujer de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) a lo largo de su vida (1). El riesgo de ECV es muy bajo en las mujeres jóvenes, pero, también a esta edad, una exposición prolongada a factores de riesgo cardiovascular podría acelerar la aterosclerosis y conducir a una manifestación más temprana de la misma. Los cambios metabólicos inducidos por los esteroides sintéticos utilizados en la anticoncepción, como los cambios en las lipoproteínas, el metabolismo de los carbohidratos y la presión arterial (PA), pueden considerarse mecanismos potenciales capaces de influir en la aparición de ECV.

Los eventos cardiovasculares pueden presentarse en etapas avanzadas de la vida, años después del inicio de la AH, y no son detectados por estudios epidemiológicos que se limitan al período de su utilización. En ausencia de evidencia epidemiológica

adecuada, las modificaciones de los marcadores sustitutos pueden brindar asesoramiento sobre un posible riesgo cardiovascular futuro y deben considerarse con prudencia al prescribir AH.

Los anticonceptivos hormonales también han sido asociados con cambios en el metabolismo óseo.

En este capítulo se describirán los efectos metabólicos de la AH a través de la formulación de las siguientes preguntas:

1. ¿Cómo afecta la AH el metabolismo de los lípidos y el riesgo de enfermedad cardiovascular?
2. ¿Cuál es el impacto en el metabolismo de los carbohidratos, peso corporal y síndrome metabólico?
3. ¿Se puede indicar AH en síndrome de ovario poliquístico? ¿Cuál es el riesgo o beneficio?
4. ¿La AH afecta el metabolismo óseo?

1. ¿CÓMO AFECTA LA AH EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Las elevaciones del colesterol total (CT), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG), así como la disminución de las

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

Forma de citar este artículo: Fung L. Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales. 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):27-60. DOI 10.51288/0084S103

lipoproteínas de alta densidad (HDL), son factores de riesgo importantes para las ECV (2, 3). El aumento de la relación de colesterol LDL/HDL y particularmente de la apoproteína (Apo-B/Apo-A1) se consideran los principales factores de riesgo cardiovascular (4). Por otra parte, las alteraciones de los lípidos se han asociado con riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y los niveles extremadamente elevados de TG son una etiología bien establecida para la pancreatitis (5, 6).

Los estrógenos y las progestinas pueden actuar sobre el metabolismo de los lípidos. El efecto final depende de la dosis y del equilibrio relativo entre la potencia estrogénica y la actividad androgénica de las progestinas (1, 7). Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos asociadas al uso de AH han sido motivo de preocupación por el aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no está claro si las modificaciones del metabolismo de los lípidos inducidas por la AH realmente se traducen en efectos clínicamente significativos sobre el riesgo de ECV (8).

1.1. Efectos de los estrógenos:

Los estrógenos estimulan la síntesis de ácidos grasos libres (AGL), apoproteínas y colesterol HDL (HDLc). El etinilestradiol (EE), componente más frecuente en los AOC (anticonceptivos orales combinados), ejerce un fuerte impacto metabólico ya que aumenta la síntesis de varias proteínas hepáticas, incluida la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y la CBG (globulina transportadora de corticoesteroides), incrementa la producción de lipoproteínas (VLDLc y HDLc) y TG, mientras que disminuyen el colesterol LDL (LDLc) (7, 9-11).

La introducción de anticonceptivos con estradiol (E2), valerato de estradiol (VE2) o estetrol (E4), ha reducido considerablemente la potencia estrogénica de los AH, evitando efectos significativos sobre el metabolismo de los lípidos (12). Por lo tanto, reemplazar EE con

esos compuestos en los AOC se asocia con menores efectos metabólicos (13-18), mejor perfil de seguridad y riesgo cardiovascular más bajo en comparación con otros AOC (19, 20).

En un estudio prospectivo (16), se comparó el efecto de un anticonceptivo oral combinado (AOC) de cuatro fases que contenía VE2/DNG (dienogest) con el de EE/ACM (acetato de clormadinona). El VE2/DNG no tuvo impacto en el metabolismo de los lípidos. Los valores de HDLc, LDLc, CT/HDL, LDL/HDL, Apo-A1, Apo-B y Apo-B/Apo-A1 no se modificaron después de 3 ciclos de tratamiento. En cambio, en mujeres que recibieron EE/ACM se observó un aumento significativo del HDLc ($p = 0,001$) y TG ($p = 0,003$) y una disminución significativa de la relación LDL/HDL ($p = 0,039$). No se observó modificación del LDLc y de la relación CT/HDL, Apo-A1 y Apo-B aumentaron significativamente con una proporción estable de Apo-B/Apo-A1.

El efecto lipídico de la AH basada en E2, donde el efecto del estrógeno no está contrarrestado por una progestina androgénica, es similar y, probablemente, mejor que el ejercido por la AH basada en EE que contiene levonorgestrel (LNG), una potente progestina androgénica (14, 15). Mawet y cols. (21) compararon el impacto de varias dosis de estetrol (E4)/DPN (drospirenona) y E4/LNG con EE/DPN sobre el metabolismo de los lípidos. Tanto las combinaciones E4/DPN como E4/LNG mostraron ligeros efectos sobre las concentraciones de lípidos (HDLc, LDLc y TG). En comparación con EE/DPN, el grupo combinado de E4/DPN se asoció con un aumento no significativo de HDLc, LDLc y TG. De acuerdo con datos de la literatura, EE/DPN aumentó los valores de HDLc, disminuyó LDLc y aumentó las concentraciones de TG (aproximadamente 60 %). Todos los regímenes de E4/LNG redujeron los TG en aproximadamente un 30 % (diferencia estadísticamente significativa con EE/DPN), disminuyeron HDLc y no aumentaron significativamente el LDLc.

1.2. Efectos de las progestinas:

Las progestinas pueden unirse no solo al receptor de progesterona, sino también a los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos con diferentes afinidades. El efecto de la AH sobre los lípidos parece estar relacionado con la actividad androgénica de la progestina. Los que tienen propiedades androgénicas pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el metabolismo de las lipoproteínas. Cuando el equilibrio de un AH es hacia el estrógeno, el perfil de lipoproteínas probablemente sea protector, mientras que se vuelve neutral o proaterosclerótico a medida que el equilibrio cambia hacia los andrógenos (1). De hecho, en primates con una dieta rica en grasas, la administración de estrógenos inhibe la extensión de la aterosclerosis en un 67 %, pero este efecto se reduce al 28 % cuando el progestágeno androgénico LNG se coadministra con estrógenos (22). Las progestinas de tercera generación tienen un menor impacto metabólico que los que contienen LNG, debido a su potencia androgénica reducida (23).

En una revisión sistemática y metaanálisis (24), se estimó el efecto de los AOC que contienen diferentes progestinas sobre los lípidos plasmáticos (Cuadro 1). Las fracciones lipídicas más influenciadas por los AOC fueron TG y HDLc. Todos los gestágenos excepto DNG (cuyos estudios no informaron cambios en los TG) produjeron un aumento significativo en los TG plasmáticos, que varió numéricamente entre 12,1 mg/dL (LNG) y 35,1 mg/dL (ACM), consistente con la literatura existente de estudios no aleatorizados. La mayoría de los progestágenos más nuevos, incluido el ACM, acetato de ciproterona (ACP), el desogestrel (DSG) y la DPN, indujeron aumentos estadística y clínicamente significativos en el HDLc, como se había encontrado en estudios previos en múltiples poblaciones diferentes (25). Por otro lado, el efecto de los AOC sobre el LDLc fue generalmente más

Cuadro 1. Resumen de los efectos en el metabolismo lipídico de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestina	LDLc	HDLc	TG
Clormadinona	↔	↑	↑
Ciproterona	↔	↑	↑
Desogestrel	↔	↑	↑
Dienogest	↓	ND	ND
Drospirenona	↔	↑	↑
Gestodeno	↔	↔↑	↑
Levonorgestrel	↑	↓	↑
Norgestimato	↑	↔	↑

ND: no disponible

modesto y se vio afectado en mayor medida por la duración del uso.

1.3. Anticonceptivos con progestágeno solo:

No se ha investigado a fondo sus efectos metabólicos. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego evaluó dos anticonceptivos que contenían 75 µg/día de DSG o 30 µg/día de LNG sobre el metabolismo de los lípidos. Ambos tuvieron efectos mínimos, no se observaron cambios en el LDLc y Apo-B, mientras que se observó una pequeña disminución del CT y TG, se reportó también disminución del HDLc y sus subfracciones, así como de la Apo-A1. Los cambios de los parámetros de lípidos fueron menos pronunciados con DSG que con LNG (26).

Ha habido un debate considerable sobre el efecto del acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) sobre el metabolismo lipídico, los estudios han reportado tanto un aumento como una disminución del CT, TG y LDLc, otros también han demostrado una disminución del HDLc en usuarias de AMPD a corto y largo plazo (27, 28). Por otra parte, en pocos estudios

se ha informado que el AMPD no ejerce ningún efecto sobre diversas lipoproteínas y componentes lipídicos (29, 30). Las alteraciones inducidas por el AMPD en el metabolismo de los lípidos pueden provocar aumento del riesgo cardiovascular en las mujeres. En un estudio prospectivo de 60 mujeres se reportó aumento del LDLc, los autores concluyeron que su uso aumenta el riesgo de ECV (31).

Un estudio reportó que el implante de etonorgestrel (ETN) (32) disminuyó significativamente HDLc y CT, mientras que el cambio en TG fue transitorio. En otros tres estudios en comparación con LNG, el implante de ETN no pareció tener ningún efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo lipídico (33-35). En mujeres obesas, después de 12 meses con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), se observó un aumento del 10,8 % de las concentraciones del LDLc ($p = 0,03$) y una disminución del HDLc (36), sin embargo, no se observaron cambios en las concentraciones de lípidos después de 12 (37) o 18 meses (38) de utilización del SIU-LNG.

1.4. Otras formulaciones de AH:

Las mujeres que usan el anillo vaginal combinado muestran alteraciones similares en el perfil de lípidos en comparación con las mujeres que usan AOC; sin embargo, las concentraciones de TG pueden ser ligeramente más altas (39). Las usuarias de parches transdérmicos presentan aumento en los niveles de HDLc y TG junto con disminución en LDLc, similar a las mujeres que usan formulaciones de AOC con progestágenos menos androgénicos (40). En las que utilizan anticonceptivos inyectables combinados se observan aumentos del HDLc en comparación con las usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre (41). En general, las diferencias estadísticamente significativas en los niveles de lípidos parecen aumentar con pequeños cambios absolutos desde el inicio.

Los lípidos son biomarcadores, y aunque están correlacionados con el riesgo de ECV, no está claro que alguno de los cambios observados en el metabolismo de los lípidos en mujeres sanas que usan anticonceptivos hormonales combinados (AHC), se traduzcan en impactos clínicamente significativos para el desarrollo o deterioro de la ECV entre mujeres con dislipidemia que usan estos métodos (42).

Criterios médicos de elegibilidad (CME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la AH en mujeres con dislipidemias:

1. Dislipidemia sin otros factores de riesgo cardiovascular:

Evidencia clínica:

Los CME de la OMS de 2009 consideraron el uso de AHC para mujeres con hipertrigliceridemia como categoría 3 debido al mayor riesgo de ECV y pancreatitis. En 2015, el grupo de desarrollo de los CME de la OMS (43) determinó que el riesgo de eventos tromboticos arteriales era la principal preocupación de seguridad para las mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular. Independientemente del uso de AOC, no parece haber una asociación clara entre la dislipidemia y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) entre las mujeres en edad reproductiva. Debido a la heterogeneidad de los diseños de los estudios, las formulaciones anticonceptivas y las medidas de resultado, no se realizó un metaanálisis. No hubo datos comparativos disponibles para evaluar el riesgo de pancreatitis en mujeres con dislipidemias y aunque está bien establecido que las concentraciones elevadas de TG están asociadas con pancreatitis aguda, la hipertrigliceridemia grave es rara y el riesgo estimado de pancreatitis con $TG \geq 1000$ mg/dl es de aproximadamente 5 % (44). No está claro qué papel podría desempeñar el uso de la AH, si es que lo tiene, en el desarrollo de pancreatitis en mujeres con hipertrigliceridemia (42).

ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los datos limitados de estudios observacionales de muy baja calidad sobre el uso de AHC en mujeres con dislipidemia y riesgo de eventos cardiovasculares proporcionaron resultados inconsistentes. Un estudio de casos y controles sugirió un mayor riesgo de infarto de miocardio (IM) entre las usuarias de AOC con hipercolesterolemia en comparación con las no usuarias sin hipercolesterolemia (45); un estudio de cohorte retrospectivo indicó un mayor riesgo de TEV y enfermedad cerebrovascular entre las usuarias de AOC con dislipidemia en comparación con las usuarias de AOC sin dislipidemia (46); mientras que un estudio de cohorte prospectivo no evidenció deterioro de los lípidos entre las usuarias de AHC con dislipidemia en comparación con las no usuarias con dislipidemia (47).

Sobre la base de esta evidencia se establecieron nuevos CME en la versión 2015 de la OMS (43). Las mujeres en edad reproductiva con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular generalmente pueden usar cualquier

método anticonceptivo hormonal (categoría 2, nivel de evidencia muy bajo).

2. Dislipidemia con otros factores de riesgo cardiovascular:

En mujeres que presentan dislipidemia con otros factores de riesgo cardiovascular (ej. edad > 35 años, tabaquismo, diabetes, obesidad, hipertensión, factores de riesgo de eventos tromboembólicos, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura), se deben evitar todos los AHC (categoría 3/4, nivel de evidencia moderado).

El AMPD debido a su efecto negativo sobre el HDLc en mujeres con dislipidemia y factores de riesgo cardiovascular ha sido clasificado dentro de la categoría 3, nivel de evidencia bajo.

Los CME de la OMS en mujeres con dislipidemia se resumen en el cuadro 2.

Cuadro 2. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con dislipidemias (43)

	AHC:					
	AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Dislipidemia sin otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	2	2	2	2	2	2
Dislipidemia con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Conclusiones:

- ✓ El efecto resultante de la AH sobre el metabolismo de los lípidos depende del tipo, dosis de los compuestos, vía de administración y la duración del tratamiento, siendo también importante determinar otros factores de riesgo cardiovascular entre las usuarias de AH.
- ✓ Se necesita investigación metodológicamente adecuada para determinar con exactitud el riesgo de IM, TEV, enfermedad cerebrovascular o pancreatitis entre las mujeres con dislipidemias que usan AH.

2. ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, PESO CORPORAL Y SÍNDROME METABÓLICO?

2.1 Metabolismo de carbohidratos

El análisis del metabolismo glucosa-insulina y de sus modificaciones por el uso de AH es muy complejo, derivando el efecto final de la contribución de diferentes sistemas y hormonas.

En 2014, una revisión de Cochrane (48) concluyó que pocos estudios han evaluado el efecto de la AH sobre el metabolismo de los carbohidratos, pero la evidencia muestra un efecto pequeño, clínicamente irrelevante, en mujeres sin diabetes. Una de las limitaciones de la mayoría de estos estudios es que el efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos se consideró con frecuencia como un resultado secundario, a menudo evaluado solo mediante la modificación de la glucosa plasmática en ayunas (GPA).

En una revisión sistemática recientemente publicada (49), no se detectó una influencia significativa de los AOC sobre el metabolismo de los carbohidratos en mujeres sanas. Solo en estudios con seguimientos

prolongados se observaron algunos cambios. El uso de AOC durante menos de 5 años no se asoció con ningún trastorno del metabolismo de la glucosa. El uso de AOC no se asoció con prediabetes o diabetes tipo 2 cuando se comparó con el uso de anticonceptivos no hormonales.

2.1.1 Efectos de los estrógenos:

Al estudiar el efecto metabólico de los estrógenos, es necesario considerar su potencia, dosis y la vía de administración. La potencia androgénica de la progestina también influye en el efecto metabólico del estrógeno. Cuando la molécula de progestina se mantiene fija, la dosis de EE utilizada en diferentes formulaciones de AOC es irrelevante y no cambia la sensibilidad a la insulina ni la respuesta de la insulina a la glucosa en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) (50,51). Se han reportado efectos metabólicos neutros con anticonceptivos hormonales que contiene E2, VE2 o E4 en asociación con una progestina no androgénica (14, 16, 21).

2.1.2 Efectos de las progestinas:

Las formulaciones de AH que contienen progestinas androgénicas potentes (LNG) o menos potentes (gestodeno y DSG) disminuyen la sensibilidad a la insulina (52, 53). Cagnacci y cols. (50) compararon la administración oral de DSG y la administración vaginal de su componente metabólico activo (ETN), ambos asociados a EE, reportando disminución de la sensibilidad a la insulina con la vía de administración oral pero no con la vaginal. Dado que el EE, cualquiera que sea su vía de administración, afecta al hígado en la misma medida, parece que DSG ejerce un efecto diferente sobre la sensibilidad a la insulina cuando se administra en dosis similares, pero con diferentes vías de administración. Cuando los progestágenos androgénicos se sustituyen por progestinas no androgénicas o antiandrogénicas, el efecto de la AH

Cuadro 3. Resumen de los efectos metabólicos de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestágeno	Glucosa plasmática en ayunas	HOMA-IR
Clormadinona	↔	ND
Ciproterona	↓	↔
Desogestrel	↔	↔
Dienogest	ND	ND
Drospirenona	↔	↔
Gestodeno	ND	ND
Levonorgestrel	↔	↔
Norgestimato	↔	ND

HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina

sobre el metabolismo de los carbohidratos es neutral. El cuadro 3 resume los efectos metabólicos de AOC que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (ECA) (24).

2.1.3 Anticonceptivos de progestágeno solo:

En una revisión sistemática basada en seis estudios en mujeres no diabéticas que investigaron el uso de AMPD se reportó elevación de la concentración de insulina (en comparación con el valor inicial antes del AMPD) 2 a 3 horas después de la prueba de tolerancia a la glucosa; sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión no encontraron ningún efecto de los anticonceptivos inyectables sobre las concentraciones de glucosa en mujeres delgadas y tolerantes a la glucosa. Los estudios que informaron un aumento de la glucosa se realizaron en pacientes que tenían un mayor peso corporal inicial o un uso más prolongado de anticonceptivos (54).

En un estudio aleatorizado se comparó el efecto del implante de ETN con el del implante de LNG (55).

Dentro de cada grupo, hubo un aumento significativo en el área bajo la curva de respuesta de glucosa e insulina en la PTGO. El efecto aumentó con la duración del uso, de 6 a 12 y 24 meses. No se observó diferencia estadística entre ETN y LNG.

Existen pocos estudios sobre el SIU-LNG y el metabolismo de los carbohidratos, los cuales reportan efectos inconsistentes sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa. En un estudio en mujeres premenopáusicas, el SIU-LNG no afectó la sensibilidad a la insulina evaluada 12 meses después de su colocación (36).

En resumen, los datos disponibles ofrecen la seguridad de que la AH no afecta el metabolismo de los carbohidratos en mujeres sin diabetes y, por lo tanto, es poco probable que precipite la enfermedad diabética (48).

Criterios médicos de elegibilidad de la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos:

1. Diabetes:

Evidencia clínica:

La anticoncepción eficaz es primordial para las mujeres que presentan un control glucémico deficiente (56). Una revisión (57) enfatizó que los AHC que contenían menos de 35 µg de EE no alteraban las concentraciones de glucosa en sangre ni la secreción de insulina. En relación con la retinopatía diabética, el edema macular y la nefropatía, no hubo aumento en el riesgo ni aceleración de la enfermedad en usuarias de AOC. En consecuencia, la AH parece representar una opción segura y eficaz para las mujeres diabéticas, (al menos para aquellas con diabetes no complicada) (57, 58).

1.1. Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional:

No está claro el efecto de la AH sobre el riesgo posterior de desarrollar diabetes tipo 2 en estas pacientes. Estudios con evidencia limitada indican que el desarrollo de diabetes tipo 2 en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional no aumenta con el uso de AOC (59-66). Del mismo modo, los niveles de lípidos no parecen verse afectados por el uso de AOC (67-69). Por lo tanto, todos los AH son categoría 1; nivel de evidencia bajo.

1.2. Mujeres con diabetes sin complicaciones cardiovasculares o microvasculares:

Los CME para el uso de anticonceptivos de la OMS (43) establecen que, para cualquier paciente diabética, sin complicaciones macro- o microvasculares, las ventajas del uso de cualquier anticonceptivo hormonal generalmente superan los riesgos teóricos o probados: categoría 2; nivel de evidencia bajo.

Una revisión sistemática de Cochrane evaluó cuatro ECA y concluyó que la evidencia fue insuficiente para determinar si los anticonceptivos de solo progestágeno y los combinados difieren de los anticonceptivos no hormonales en el control de la diabetes, el metabolismo de los lípidos y las complicaciones (70).

1.3. Mujeres con diabetes con complicaciones cardiovasculares o microvasculares:

Los CME de la OMS (43) subrayan la necesidad de evitar el uso de AHC en caso de factores de riesgo cardiovascular asociados, enfermedades cardiovasculares o complicaciones microvasculares graves, como nefropatía con proteinuria o retinopatía proliferativa activa: categoría 3/4; nivel de evidencia moderado. Los AHC también deben evitarse en mujeres diabéticas con obesidad asociada u otros

factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, etc.) debido al mayor riesgo de TEV, IM y enfermedad cerebrovascular (71).

En vista de que el AMPD aumenta los perfiles de lipoproteínas favorables a la aterosclerosis (72, 73), para mujeres con diabetes de más de 20 años de duración o con evidencia de enfermedad micro- o macrovascular es categoría 3; nivel de evidencia bajo.

Los anticonceptivos orales con progestágeno solo se consideran una opción segura para mujeres con diabetes de cualquier edad con o sin complicaciones: categoría 2; nivel de evidencia moderado.

Goldstuck y Steyn (74) publicaron una revisión sistemática centrada en la eficacia del DIU de cobre y del SIU-LNG en mujeres con diabetes. El análisis dio como resultado que ambos métodos eran adecuados para mujeres con diabetes tipo 1 y tipo 2, aunque el SIU-LNG necesitaba un mayor seguimiento desde una perspectiva metabólica en relación con la diabetes tipo 2. Los CME de la OMS (43) indican que el SIU-LNG es adecuado para mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2, sin restricciones de uso independientemente de la presencia de complicaciones: categoría 2; nivel de evidencia moderado.

En el cuadro 4 se resumen los CME de la OMS para mujeres con diabetes.

2.2 Peso y composición corporal

El efecto de la AH sobre el peso corporal aún está en debate. El aumento de peso es uno de los efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales citado con más frecuencia, que muchas mujeres y médicos creen que es una consecuencia de su administración (75). La preocupación por el aumento de peso limita el uso de la AH, especialmente en mujeres más jóvenes y

Cuadro 4. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con diabetes mellitus asociada o no a vasculopatía (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Historia de diabetes gestacional	1	1	1	1	1	1
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina)						
Enfermedad no vascular	2	2	2	2	2	2
Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes > 20 años de duración	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

puede causar su interrupción temprana o cumplimiento deficiente.

En un informe de la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar 2006-2010, el 63 % de las mujeres que alguna vez usaron AH dijeron que no estaban satisfechas principalmente por las consecuencias de sus efectos secundarios, de los cuales el aumento de peso fue uno de los más citados (76). A pesar de la noción popular de que la AH conduce al aumento de peso, una revisión de Cochrane de 49 ECA encontró que la evidencia disponible es insuficiente para determinar si la AH tiene algún efecto real sobre el peso (77).

Sin embargo, la composición corporal puede verse afectada por algunas combinaciones de estrógenos y progestágenos. Los estrógenos pueden activar el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y favorecer el aumento de peso. El mecanismo biológico para el aumento de peso inducido por anticonceptivos podría ser la retención de líquidos (78). Otras hipótesis que se plantean son un efecto sobre el apetito (lo que

conduce a un aumento en la ingesta de alimentos), o incluso a un aumento de la masa muscular mediado por andrógenos (78,79). En general, la mayoría de los estudios que evaluaron el efecto de los AH en mujeres consideraron una variación de 1 kg desde el inicio del uso, como insignificante (80).

La retención de líquidos depende de la dosis de EE y puede contrarrestarse con la progestina antiminerlocorticoide DPN (81). Las mujeres que recibieron combinaciones de DPN mostraron una reducción del peso corporal de 0,7 a 1,7 kg, ya sea en comparación con la línea de base (82) o con otras combinaciones de AH (83, 84). El efecto del anillo vaginal combinado sobre el peso corporal (+ 0,37 kg en 12 meses) fue similar al de los anticonceptivos que contienen DPN (85). Se obtuvieron datos similares con el anillo en otro estudio europeo (86). Esto puede indicar que la retención hídrica relacionada con EE puede evitarse o minimizarse usando AH con una dosis baja de EE (15 µg).

El efecto sobre el peso corporal de la AH parece reducirse aún más mediante la sustitución de EE con VE2 o E2. No se reportó modificación del IMC y composición corporal luego de seis meses de tratamiento con VE2/DNG (15), e incluso esta asociación contrarrestó el aumento de masa grasa y peso corporal observado en la perimenopausia (87). Diferentes estudios de la formulación VE2/DNG muestran en general que es bien tolerada, de 1377 mujeres que la toman, solo el 0,9 % interrumpió el estudio por aumento de peso (88, 89). De manera similar, no se observó ningún efecto sobre el peso y la composición corporal en 48 mujeres fértiles después de 12 meses de administración de E2/NOMAC (acetato de nomegestrol) (90).

Con relación a los efectos de los progestágenos, el cuadro 5 resume los efectos en el IMC de AOC que contienen diferentes progestinas (24).

Una revisión de Cochrane (91), que evaluó 22 estudios, concluyó que existe evidencia de baja calidad con relación al peso o la composición corporal con el uso de anticonceptivos de progestágeno solo. El aumento de peso promedio a los 6 o 12 meses fue inferior a 2 kg en la mayoría de los estudios. En

Cuadro 5. Resumen de los efectos en el índice de masa corporal de los anticonceptivos orales combinados que contienen diferentes progestinas en estudios clínicos aleatorizados (24)

Progestágeno	Índice de masa corporal (IMC)
Clormadinona	↔
Ciproterona	↔
Desogestrel	↔
Dienogest	ND
Drospirenona	↓
Gestodeno	↔
Levonorgestrel	↔
Norgestimato	↔

ND: no disponible

los estudios que compararon AMPD con usuarias de AHC, no se observó ninguna diferencia significativa en el aumento de peso, aunque un estudio sí mostró un aumento significativo en la grasa corporal total entre las adolescentes usuarias de AMPD (91, 92).

Un estudio prospectivo demostró que el uso de AMPD está asociado con un aumento significativo de peso (4,4 kg después de 24 meses y 5,1 kg después de 36 meses) y acumulación de grasa central (93, 94). Una revisión sistemática (95) de eventos adversos después del inicio de la anticoncepción encontró que las mujeres que ganaron más del 5 % de su peso inicial en los primeros 6 meses de uso de AMPD tenían más probabilidades de experimentar aumento de peso. Es probable que el efecto del AMPD esté mediado tanto por su actividad similar a la de los glucocorticoides como por el hipoestrogenismo (similar al de la menopausia) que induce su administración.

La Declaración de la Unidad de Eficacia Clínica - Facultad de Salud Sexual y Reproductiva (FSRH) del Colegio Real de Ginecología y Obstetricia (96) concluye que el uso de AMPD parece estar asociado con cierto aumento de peso en algunas mujeres, particularmente mujeres menores de 18 años con un IMC ≥ 30 kg/m². Las mujeres que aumentan más del 5 % de su peso inicial en los primeros 6 meses de uso pueden tener más probabilidades de experimentar un aumento de peso continuo. Sin embargo, los datos son insuficientes para confirmar o excluir una relación causal entre el uso de AMPD y el aumento de peso. En relación con el uso de anticonceptivos de progestágeno solo, informan que pueden aumentar de peso durante su uso, sin embargo, no hay evidencia de que estos anticonceptivos provoquen un aumento de peso significativo.

En un subestudio de cohorte prospectivo del proyecto CHOICE de anticonceptivos, el uso del SIU-LNG o del implante con ETN no se asoció con efecto significativo sobre el peso corporal o la distribución

de la grasa (97). Sin embargo, otro estudio evidenció un aumento de peso de 4,1 kg durante 12 meses con el implante de ETN en comparación con el DIU de cobre (98). La evidencia sobre el implante subdérmico de LNG también es mixta: dos estudios que compararon el implante de LNG con el DIU de cobre mostraron un aumento significativo en el peso y los estudios que compararon el implante de LNG con el AMPD no mostraron diferencias significativas en el peso entre los grupos (91).

En resumen, existe evidencia limitada que sugiere un aumento de peso clínicamente significativo entre las usuarias de anticonceptivos con progestágenos solo o AHC. La mayoría de las mujeres adultas no deben evitar la AH debido a la preocupación por el aumento de peso.

Según una revisión de Cochrane de 2016, a las mujeres con obesidad se les pueden ofrecer todas las opciones de métodos anticonceptivos hormonales con la seguridad de que la eficacia de la AH no se ve afectada significativamente por el peso (99). Esta conclusión está respaldada por un estudio de cohorte prospectivo de 1523 mujeres que encontró que el riesgo general de embarazo no deseado en mujeres que usaron AOC, parche o anillo hormonal combinado no fue significativamente diferente entre las categorías de IMC, con un rango general de 8,4 % - 11,0 % a los 3 años de uso (100). Este estudio no pudo evaluar la eficacia por separado de cada método entre las usuarias. La capacidad de detectar pequeñas diferencias en la eficacia anticonceptiva entre mujeres con peso normal y mujeres con obesidad puede verse limitada por problemas de cumplimiento con los métodos a corto plazo (101). No obstante, se necesita más investigación para comprender mejor cómo la eficacia anticonceptiva puede verse afectada por el peso, particularmente en mujeres con $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ (102).

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización

Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con obesidad:

Evidencia clínica:

En mujeres con obesidad que usan AOC, los datos de la literatura indican que los riesgos cardiovasculares, principalmente de TEV, aumentan entre 12 y 24 veces en comparación con las no usuarias de AOC no obesas. Este efecto sinérgico de la obesidad y los AOC sobre el riesgo cardiovascular debe tenerse en cuenta al prescribir AH (103-105). Sin embargo, el riesgo absoluto de TEV con AHC en mujeres con obesidad sigue siendo menor que el riesgo de TEV durante el embarazo y el puerperio en mujeres con obesidad (106, 107). Aunque existe evidencia contradictoria de un mayor riesgo de IM o enfermedad cerebrovascular en mujeres con obesidad que usan AHC (108), el riesgo absoluto general de estos eventos en mujeres en edad reproductiva es bajo (109). Hay limitaciones en los estudios que evalúan la interacción entre los AOC y el IMC sobre el riesgo de TEV, particularmente para las mujeres en las categorías de IMC más altas ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) (102).

Datos limitados sugieren que las mujeres obesas que usan AOC no tienen un mayor riesgo de IM o enfermedad cerebrovascular que las obesas que no los usan (110-117). En general, la evidencia sugiere que la eficacia anticonceptiva se mantiene entre las usuarias obesas de AHC (99), sin embargo, entre las mujeres con un IMC muy alto que usan AOC, la evidencia es inconsistente (100, 118, 119). Los datos sobre la efectividad del parche y el anillo vaginal en mujeres con obesidad también son limitados, pero ambos brindan anticoncepción más efectiva que los métodos de barrera solos en mujeres con obesidad (120-122). La eficacia del parche disminuyó entre las mujeres que pesaban $> 90 \text{ kg}$ en un estudio (121). No se ha encontrado asociación entre el peso inicial y el aumento de peso entre las usuarias de AMPD en comparación con las no usuarias (123, 124), aunque

los datos son mixtos para nuevo aumento de peso en las adolescentes usuarias de AMPD que son obesas en el momento de inicio (91,124-126).

Según los CME de la OMS (43), los AHC son adecuados para mujeres obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) que no tienen otros factores de riesgo asociados para ECV: categoría 2; nivel de evidencia bajo. El cuadro 6 resume los CME de la AH en mujeres con obesidad sin otro factor de riesgo cardiovascular.

Se deben considerar los anticonceptivos de progestágeno solo y el SIU-LNG particularmente entre las pacientes obesas mayores de 35 años (43). Dado que el SIU-LNG actúa localmente en el útero y no depende de los niveles sistémicos del fármaco, su eficacia no se ve afectada por el IMC (101). Debido a que las mujeres con obesidad experimentan un riesgo elevado de sangrado uterino anormal e hiperplasia endometrial, el uso del SIU-LNG u otro anticonceptivo que contenga solo progestágeno puede proporcionar un beneficio adicional de estabilización y protección endometrial (127, 128): categoría 1; nivel de evidencia moderado.

De acuerdo con los CME del Reino Unido, el uso de AHC es categoría 3 para las mujeres con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Estas recomendaciones se relacionan con la seguridad de uso más que con la efectividad (96).

Los procedimientos quirúrgicos bariátricos que involucran un componente de malabsorción tienen el potencial de disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales, quizás disminuida aún más por complicaciones posoperatorias, como diarrea o vómitos prolongados.

De acuerdo con los CME para el uso de anticonceptivos de los Estados Unidos (129), las mujeres que se someten a cirugía bariátrica malabsortiva (*bypass* gástrico en Y de Roux o derivación biliopancreática), no deben usar anticonceptivos orales (hormonales combinados o de progestágeno solo) porque la eficacia puede verse afectada (categoría 3; nivel de evidencia bajo). Los anticonceptivos no orales se pueden utilizar sin restricciones (categoría 1; nivel de evidencia bajo) (130). No existen preocupaciones sobre el uso de anticonceptivos orales en mujeres que se han sometido a cirugía bariátrica restrictiva (manga gástrica, banda

Cuadro 6. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con obesidad sin otro factor de riesgo cardiovascular (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) sin otro factor de riesgo cardiovascular	2	2	1	1	1	1
Menarquia hasta < 18 años e $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$	2	2	1	2	1	1

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; IMC: índice de masa corporal.

gástrica ajustable laparoscópica (categoría 1; nivel de evidencia bajo).

2.3. Síndrome metabólico

El diagnóstico del síndrome metabólico (SM), según las guías internacionales, incluye la presencia de 3 de 5 criterios que están asociados con riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2. En el cuadro 7 se resumen los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para el diagnóstico del SM en la mujer (131).

Criterios Médicos de Elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con síndrome metabólico:

Cuadro 7. Criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico del síndrome metabólico en mujeres (131)

Criterio	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal ≥ 88 cm
TG altos	>150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiante específico)
HDLc bajo	< 50 mg/dL (o en tratamiento con efecto sobre HDLc))
Presión arterial elevada	PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg (o en tratamiento antihipertensivo)
Alteración en la regulación de la glucosa	Glucemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2
Diagnóstico	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes

HDLc: lipoproteínas de alta densidad colesterol; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Evidencia clínica:

Previamente se revisaron los efectos de la AH en relación con el metabolismo de lípidos, glucosa, peso y composición corporal.

A través de la activación del SRAA, los estrógenos pueden elevar la presión arterial (PA). El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicaron, en 2017, una guía que proporciona nuevos estándares y definiciones de la PA: PA normal se define como PA sistólica (PAS) < 120 mm Hg y PA diastólica (PAD) < 80 mm Hg; PA elevada sistólica de 120-129 mm Hg y diastólica < 80 mm Hg; hipertensión arterial (HTA) etapa 1: PA sistólica 130-139 mm Hg o diastólica de 80-89 mm Hg; HTA etapa 2: PA sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg (132). Aunque los criterios de elegibilidad de la AH se crearon bajo definiciones anteriores de HTA, existen pocos datos para evaluar el riesgo de la AH con la definición de HTA etapa 1 (sistólica 130-139 mm Hg o diastólica 80-89 mm Hg) en comparación con mujeres con PA sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg (102). Las recomendaciones para la PA podrían cambiar el manejo de la AH dada la nueva definición de HTA en etapa 1 (que incluye el punto de corte de PA para diagnóstico de SM) y cómo los diferentes antihipertensivos pueden afectar el riesgo de ECV en usuarias de anticonceptivos hormonales (133). Según los CME de la OMS (43), la AHC está contraindicada en mujeres con hipertensión, independientemente de la vía de administración o el tipo de estrógeno: categoría 3; nivel de evidencia alto.

La evidencia es muy limitada con relación a los estudios que evalúan el uso de la AH en presencia de SM. En muchos estudios los cambios metabólicos de la AH solo se evaluaron en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual incrementa del riesgo de desarrollar SM (134).

Solamente los anticonceptivos orales de solo progestina son adecuados para mujeres con SM, debido a que este síndrome incluye múltiples factores de riesgo de ECV: categoría 2; nivel de evidencia moderado. En el cuadro 8 se resumen los CME en presencia de SM.

Conclusiones:

- ✓ Los estudios reportan efectos de la AH sobre el metabolismo de los carbohidratos y el peso, aunque la metodología y los resultados de los estudios son bastante contradictorios.
- ✓ Los efectos negativos de los AOC en la resistencia a la insulina (RI) están determinados por los estrógenos (dependiente de la dosis y tipo) y por los cambios en la vida media de la insulina inducida por los progestágenos. Una progestina con propiedades androgénicas provoca una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina que una con actividad antiandrogénica.
- ✓ Las mujeres en edad reproductiva tienden a aumentar de peso con el tiempo, independientemente del uso de cualquier método anticonceptivo. Si bien, algunas usuarias de anticonceptivos aumentan de peso durante el uso, no hay evidencia de que la AH cause un aumento de peso significativo. El AMPD, parece estar asociado con cierto aumento de peso,

particularmente en menores de 18 años con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, las mujeres que aumentan más del 5 % de su peso corporal inicial en los primeros 6 meses de uso pueden tener más probabilidades de experimentar un aumento de peso continuo.

- ✓ Los anticonceptivos de progestágeno solo (excepto AMPD/EN-NET) son seguros en mujeres con SM.

3. ¿SE PUEDE INDICAR AH EN SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO? ¿CUÁL ES EL RIESGO O BENEFICIO?

El SOP es la endocrinopatía más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva (135, 136), con impacto a lo largo de la vida, desde la adolescencia hasta la posmenopausia. La prevalencia del SOP varía entre el 10 % - 13 % (137, 138). De acuerdo con los criterios de Rotterdam (139) y las Recomendaciones de la Guía Internacional basada en la evidencia 2023 para la evaluación y el tratamiento del SOP (140), este síndrome en mujeres adultas se define con al menos dos de los tres criterios siguientes: 1. Ciclos menstruales irregulares y disfunción ovulatoria 2. Hiperandrogenismo (HA) clínico y/o bioquímico 3. Ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica. Según la Guía Internacional actual (140), se puede utilizar alternativamente la hormona antimülleriana

Cuadro 8. Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con síndrome metabólico (43)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	AOSP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Síndrome Metabólico	3/4	3/4	2	3	2	2

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; AOSP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

(AMH) en lugar de la ecografía. Para el diagnóstico del SOP es necesario la exclusión de otras etiologías. En las adolescentes, se requiere tanto hiperandrogenismo como disfunción ovulatoria, y no se recomienda la ecografía ni la AMH debido a su escasa especificidad.

Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de obesidad, RI, alteraciones del metabolismo de la glucosa (137, 141), hipertensión, dislipidemia y SM (137, 141-143).

Los AHC son el tratamiento de primera línea para las manifestaciones clínicas más frecuentes relacionadas con el SOP. Las recomendaciones para el uso de AHC en mujeres con SOP generalmente se basan en estudios de mujeres sin SOP, con un número limitado de estudios sobre el uso de AHC en estas pacientes. Dada la carga metabólica relacionada con el SOP, es posible que los AHC puedan empeorar los trastornos metabólicos ya existentes relacionados con el síndrome (144). Anteriormente, el consenso de Ámsterdam ESHRE/ASRM sobre los aspectos de salud de la mujer del SOP concluyó que es necesario realizar ensayos directos que comparen diferentes estrategias de AHC, así como estudios de seguimiento longitudinales sobre el uso de AHC en mujeres con SOP (143).

A. Beneficios no anticonceptivos de la AH en mujeres con SOP:

1. Manejo del hiperandrogenismo (HA)

La evidencia sugiere que los AHC disminuyen los síntomas del HA al reducir la producción de andrógenos. Más específicamente, se ha demostrado que el componente estrogénico del AHC aumenta la síntesis hepática de la SHBG, lo que reduce la testosterona libre (TL) que puede unirse al receptor de andrógenos (145). En relación con la progestina, algunas tienen propiedades antiandrogénicas (pueden antagonizar directamente los efectos de los andrógenos sobre su receptor y también reducir la actividad de la

enzima 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), siendo esta última un andrógeno muy potente), por otra parte, promueve una retroalimentación negativa sobre el aumento de la hormona luteinizante (LH), lo que reduce la producción ovárica de andrógenos (146).

La Guía Internacional basada en la evidencia para la evaluación y el tratamiento del SOP (140) indica que los AOC son la terapia de primera línea para el tratamiento del hirsutismo y/o ciclos menstruales irregulares, siendo la calidad de la evidencia muy baja. Las recomendaciones de la Guía en relación con el uso de AOC son las siguientes:

- ✓ No existe ninguna ventaja clínica en el uso de EE en dosis altas ($\geq 30 \mu\text{g}$) vs. dosis bajas ($< 30 \mu\text{g}$) en el tratamiento del hirsutismo en mujeres adultas con SOP. Es necesario considerar las formulaciones con estrógeno natural y las dosis efectivas más bajas de estrógeno (20-30 μg de EE o equivalente), se debe también equilibrar el perfil de riesgo metabólico, los efectos secundarios, el costo y la disponibilidad.
- ✓ Se deben seguir las pautas generales (CME) al prescribir AOC en adultas y adolescentes con SOP, ya que actualmente no se pueden recomendar tipos o dosis específicas de progestinas, estrógenos o combinaciones de AOC. Es necesario tener en cuenta las características específicas del SOP, como obesidad y los factores de riesgo cardiovascular.
- ✓ Las formulaciones de 35 μg de EE más ACP deben considerarse como terapia de segunda línea sobre otros AOC, evaluando los beneficios y efectos adversos, incluidos los riesgos de TEV.
- ✓ Se pueden considerar los anticonceptivos orales de solo progestina para la protección endometrial, según las pautas actuales, reconociendo que la evidencia en mujeres con SOP es limitada.

Los datos son muy limitados con relación a los

anticonceptivos no orales que contienen EE, sin embargo, se puede esperar que estos métodos ejerzan propiedades antiandrogénicas al aumentar la SHBG y reducir la TL. Dado que algunos anticonceptivos de solo progestina tienen la capacidad de inhibir la secreción de LH, también pueden tener algún efecto en la mejora del hiperandrogenismo. En mujeres que ovulan, el implante de ETN demostró estar asociado con una reducción de testosterona y SHBG después de 12 semanas de uso (147).

2. Cáncer endometrial

Una revisión sistemática y metaanálisis de once estudios de casos y controles concluyó que, en comparación con las mujeres sin SOP, las mujeres con SOP tienen un riesgo tres veces mayor de cáncer de endometrio a cualquier edad, pero no para el cáncer de ovario o de mama (148). Los datos de la población general muestran que las usuarias de AH tienen una menor incidencia de cáncer de endometrio que las no usuarias (149, 150). Se necesitan estudios para confirmar este efecto de la AH en mujeres con SOP.

B. Desafíos y riesgos de la AH en mujeres con SOP:

1. Hipertensión arterial

La HTA se puede encontrar en mujeres con SOP (151), especialmente como uno de los criterios de diagnóstico para SM (131). Sin embargo, las comorbilidades detectadas en el SOP, como la obesidad, la dislipidemia y la RI, pueden justificar la HTA independientemente del propio SOP (152).

El efecto negativo del EE parece ser independiente de la vía de administración de AHC ya que la activación hepática promovida por EE ocurre independientemente de su vía de administración (153). Dentro de este contexto, los anticonceptivos de solo progestina tienen

la ventaja de no tener un efecto negativo sobre la PA, por lo que representan un método anticonceptivo seguro en mujeres hipertensas con SOP (43). La AHC no está indicada para mujeres con HTA con o sin SOP, independientemente de la vía de administración o el tipo de estrógeno (43).

2. Metabolismo de lípidos:

La dislipidemia se asocia con SOP independientemente del peso (154). Un metaanálisis demostró que el uso de AOC durante al menos 3 meses se asoció significativamente con un aumento del HDLc y TG en mujeres con SOP, aunque estos cambios no fueron clínicamente significativos (144).

Una revisión general de metaanálisis de ECA del uso de AOC en mujeres con SOP encontró un aumento del LDLc y CT. Estos hallazgos en comparación con otras revisiones representan potencialmente las consecuencias de las diferentes formulaciones de progestágeno, la duración del seguimiento y la combinación de factores subyacentes a los cambios metabólicos del SOP. La calidad de la evidencia fue baja a muy baja en los ECA para las asociaciones entre las mujeres que usan AOC y los cambios en los lípidos (aumento del CT y TG). Por otra parte, es poco probable que el aumento absoluto de los valores de laboratorio fuera clínicamente significativo (155).

3. Metabolismo de los carbohidratos y sensibilidad a la insulina:

El SOP es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, aproximadamente 30 % de las mujeres con SOP tienen disminución de la tolerancia a la glucosa y el 10 % de ellas tienen diabetes tipo 2 (156).

En una revisión sistemática de los efectos de los AOC

sobre el metabolismo de la glucosa en mujeres con SOP, los resultados dependieron del tipo de AOC utilizado, sin embargo, debido a limitaciones como período de seguimiento corto, cantidad pequeña de participantes y calidad de evidencia moderada de los estudios subyacentes, los resultados se consideraron preliminares. Es esencial realizar más estudios con una cantidad adecuada de participantes y seguimientos prolongados para definir los resultados metabólicos del tratamiento con AOC (49).

Un metaanálisis de ECA (25) con calidad de evidencia moderada a alta reportó asociación entre el uso de AOC y aumento en las concentraciones de insulina en ayunas, así como disminución de los valores de GPA en mujeres con SOP. Aunque estos hallazgos parecen ser contradictorios, las formulaciones de progestinas en los anticonceptivos fueron diferentes; se utilizó DSG en el ECA que informó elevación de la insulina en ayunas y ACP en el ECA que reportó disminución de la GPA. Las consecuencias de la AOC para la sensibilidad a la insulina se asociaron principalmente con el tipo de progestina; por lo tanto, las propiedades antiandrogénicas del ACP pueden estar asociadas con disminuciones en la RI y reducciones en los niveles de andrógenos circulantes entre mujeres con SOP, produciendo así los valores de GPA observados (157). Sin embargo, es posible que la importancia clínica del impacto de diferentes progestinas sea mínima y es poco probable que el uso de cualquier AOC se asocie con diabetes en estas pacientes (158). Se ha reportado que la combinación de AOC con metformina puede proporcionar un efecto beneficioso adicional sobre la tolerancia a la glucosa (159).

Debe enfatizarse que no hay pruebas sólidas que justifiquen evitar el uso de AOC en pacientes con SOP con trastornos metabólicos, o recomendar un AOC sobre otro (160). De acuerdo con los CME de la OMS (43) para el uso de AH, los AOC pueden ser utilizados en pacientes con SOP y diabetes asociada, independientemente del uso de insulina. Sin embargo,

solamente los anticonceptivos de solo progestina están indicados en presencia de complicaciones micro- o macrovasculares o diabetes de más de 20 años de duración (excepto el AMPD, ya que está asociado con reducción del HDLc).

4. Peso corporal:

La evidencia de investigación específica sobre la asociación entre los AHC y el peso corporal en mujeres con SOP es muy limitada.

Un grupo de autores daneses realizaron dos estudios controlados aleatorizados que demostraron que el uso de metformina sola o en combinación con AOC se asoció con pérdida de peso y una mejor composición corporal en comparación con el uso de AOC solo (161,162). Uno de estos estudios reveló un aumento de peso, pequeño, pero significativo en el grupo que tomaba AOC solos, lo que llevó a los autores a la conclusión de que el uso de metformina con o sin AOC debe considerarse como una alternativa para el tratamiento del SOP para evitar el aumento de peso con AOC solos (162).

De acuerdo con los CME de la OMS cualquier método anticonceptivo hormonal es adecuado para mujeres obesas que no tienen otros factores de riesgo asociados para enfermedad cardiovascular (43). Debido a la ausencia de evidencia en mujeres con SOP, se han aplicado los datos de la población general para elaborar recomendaciones para mujeres con SOP (163).

5. Síndrome metabólico:

Dado que las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de SM y eventos cardiovasculares (164), se debe elegir un método anticonceptivo hormonal con precaución en mujeres con SOP y SM. Según los CME de la OMS (43), los anticonceptivos de solo progestina (excepto el AMPD/EN-NET) son adecuados para mujeres con SM.

6. Trombosis arterial y venosa:

Los AOC aumentan el riesgo relativo de eventos tromboticos venosos y arteriales, sin embargo, el riesgo absoluto es bajo en mujeres jóvenes sanas no fumadoras. Los principales factores de riesgo de TEV en usuarias de AOC son la inmovilización prolongada, el tabaquismo, edad > 35 años, obesidad, antecedentes personales o familiares de TEV o trombofilia hereditaria, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico activo y diagnóstico actual de cáncer (165). Además, se ha informado que el SOP en sí mismo es una afección protrombótica, ya que los estudios demostraron alteraciones en la fibrinólisis en estas pacientes. En ausencia de otros factores de riesgo de TEV, sigue siendo controvertido si los AOC aumentan aún más el riesgo absoluto de TEV en mujeres con SOP en comparación con mujeres sanas (166).

En una revisión sistemática y metaanálisis de Cochrane se concluyó que todos los AOC estaban asociados con un mayor riesgo de TEV, pero el tamaño del efecto dependía tanto del progestágeno utilizado como de la dosis de EE (167).

Quedan por aclararse los efectos a largo plazo del uso de AOC sobre los resultados cardiovasculares en mujeres con SOP, especialmente durante los últimos años de vida. Hasta entonces, se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular de las pacientes antes de comenzar con los AOC (las evaluaciones adecuadas antes de prescribir AOC serían la mejor medida para prevenir TEV en mujeres con SOP) y durante el seguimiento, de acuerdo con las recomendaciones actualmente disponibles (143).

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud para la anticoncepción

hormonal en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos:

Evidencia clínica:

En general, la calidad de la evidencia de los estudios en mujeres con SOP es baja, siendo incluso muy baja con relación a las recomendaciones del uso de AOC (140). En consecuencia, se debe evaluar individualmente cada paciente y considerar la presencia de factores de riesgo (edad, dislipidemia, obesidad, diabetes, HTA, tabaquismo, antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos venosos o trombofilia), para la elección del tipo de anticonceptivo hormonal con base en los criterios de elegibilidad de la OMS para cada una de estas condiciones metabólicas y cardiovasculares que se mencionaron anteriormente (43). Las principales condiciones clínicas relacionadas con la prescripción de AH en mujeres con SOP se resumen en el cuadro 9 (134).

Los AOC son el tratamiento farmacológico de primera línea para la irregularidad menstrual y el hiperandrogenismo, sin ninguna combinación específica recomendada y con preferencia por formulaciones con dosis más bajas de EE y aquellas con menos efectos secundarios (140).

Cuando el uso de estrógenos está contraindicado o están presentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, se recomienda el uso de anticonceptivos de progestágeno solo (excepto AMPD/EN-NET). Si estos métodos no controlan adecuadamente los síntomas del hiperandrogenismo, una alternativa es combinarlos con un fármaco antiandrogénico (como la espironolactona). Es muy importante que las pacientes mantengan un estilo de vida saludable con alimentación adecuada y actividad física.

ASPECTOS METABÓLICOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Cuadro 9. Resumen de los Criterios Médicos de Elegibilidad Organización Mundial de la Salud para el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con comorbilidades relacionadas con síndrome de ovarios poliquísticos (134)

	AHC: AOC/ Anillo/ Parche	AIC	ASP	AMPD/ EN-NET	Implantes ETG/LNG	SIU-LNG
Hipertensión controlada	3	3	1	2	1	1
Hipertensión no controlada (PAS: 140-159 mm Hg; PAD: 90-99 mm Hg) o enfermedad vascular	3	3	1	2	1	1
Hipertensión no controlada ($\geq 160/\geq 100$ mm Hg) o enfermedad vascular	4	4	2	3	2	2
Síndrome metabólico	4	4	2	3	2	2
Dislipidemia sin otros factores de riesgo CV	2	2	2	2	2	2
Dislipidemia con otros factores de riesgo CV	3/4	3/4	2	3	2	2
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina). Enfermedad no vascular	2	2	2	2	2	2
Diabetes mellitus (independientemente del uso de insulina). Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes > 20 años de duración	3/4	3/4	2	3	2	2
Obesidad (sin otros factores de riesgo CV)	2	2	1	1/2	1	1
Historia personal de trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar o trombofilia	4	4	2	2	2	2
Historia de enfermedad cerebrovascular o ECV isquémica	4	4	2/3*	3	2/3*	2/3*

* Si el evento isquémico ocurrió durante el uso de anticonceptivos de progestágeno solo (orales, implantes o SIU-LNG), el método se define como categoría 3; si la paciente tiene antecedentes personales de cardiopatía isquémica y el evento ocurrió antes del uso del anticonceptivo de solo progestágeno, el método se define como categoría 2 y puede iniciarse.

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIC: anticonceptivos inyectables combinados; ASP: anticonceptivos orales con solo progestágenos; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; EN-NET: enantato de noretisterona inyectable; ETG/LNG: etonorgestrel/levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

Conclusiones:

- ✓ Los estudios futuros deben centrarse en la seguridad y los posibles efectos a largo plazo del uso de la AH en poblaciones bien definidas con SOP. Se podría lograr una mejor comprensión de estos problemas al considerar las diferencias en los fenotipos del síndrome, así como las variaciones en la efectividad y seguridad de los diferentes AHC.

4. ¿LA AH AFECTA EL METABOLISMO ÓSEO?

El uso de la AH se ha asociado con cambios en la densidad mineral ósea (DMO), no está claro si tales cambios aumentan el riesgo de fracturas en el tiempo. La osteoporosis es un importante problema de salud pública. La disminución de la masa ósea relacionada con la edad aumenta el riesgo de fractura, especialmente en la columna vertebral, cadera y muñeca. La preocupación por la salud ósea influye en la recomendación y uso de los AH en el mundo (168).

4.1 Efectos de los esteroides sexuales en el hueso:

La adolescencia es un período crítico para establecer la salud ósea donde se adquiere casi la mitad de la masa ósea máxima. Los esteroides sexuales y la hormona de crecimiento (GH) modulan el tamaño óseo, la adquisición de minerales y la geometría durante la pubertad. Durante las diferentes etapas de la vida, los estrógenos cumplen una función fundamental para la adquisición del pico de masa ósea y el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en la vida adulta. El E2 inhibe la resorción ósea aumentando la apoptosis de los osteoclastos y disminuyendo la apoptosis de los osteoblastos. La progesterona actúa en asociación con el estrógeno y tiene efectos antiresortivos en el hueso (169). *In vitro*, la progesterona tiene un efecto estimulador de la diferenciación de osteoblastos en concentraciones fisiológicas y un efecto inhibitor en

cantidades farmacológicas (170). Las alteraciones en estas hormonas durante este período crítico del desarrollo esquelético pueden tener efectos duraderos en la fortaleza ósea máxima adquirida en la edad adulta temprana.

4.2 Efectos de la AH en el metabolismo óseo:

Los efectos esqueléticos de los estrógenos y las progestinas varían según la madurez sexual y los hábitos del estilo de vida. Por otra parte, pueden tener diferentes efectos en mujeres con función reproductiva normal y en aquellas con hipogonadismo.

Cuando el E2 exógeno se administra por vía oral, la respuesta del IGF-1 a la GH exógena se atenúa (171). Este efecto de los estrógenos exógenos sobre el IGF-1 puede tener un impacto sobre el metabolismo óseo, especialmente durante la adolescencia.

La base de la hipótesis del umbral de estrógeno formulada por Barbieri (172) implica que los tejidos varían en su sensibilidad al E2 y que una concentración de E2 entre 30 y 45 pg/mL es suficiente para prevenir la pérdida ósea.

Los estudios en mujeres adultas premenopáusicas reportan que los AOC no tienen ningún efecto o pueden beneficiar la salud ósea. La DMO es similar o mayor y las tasas de fractura son similares o reducidas en mujeres que han usado AOC en comparación con las que no los usan (173).

Una revisión de 13 estudios en mujeres mayores de 30 años que usaron AOC de dosis baja variable informó un efecto positivo en 9 estudios y ningún efecto en 4 estudios (174). Otros estudios han examinado si los efectos sobre el esqueleto varían según la dosis de EE (15 vs. 20 µg) (175) o según las diferentes progestinas (DPN o gestodeno) (176). En ambos estudios, el cambio en la DMO de la columna vertebral no difirió

entre las usuarias de AOC y las que no usaban AH. Un tercer estudio no encontró diferencias en los cambios porcentuales en la DMO de la columna, cadera o cuerpo total durante 3 años entre las usuarias de AOC (de 18 a 39 años) y las que no usaban AH (177).

La revisión sistemática de Cochrane sobre los efectos de los AOC en la salud ósea evaluó 19 ECA: once estudios compararon diferentes AOC o regímenes de AOC; cinco examinaron un inyectable versus otro inyectable, implante o DIU; dos estudiaron implantes y uno comparó el parche transdérmico vs. el anillo vaginal. Ningún estudio tuvo la fractura como resultado primario. El AMPD se asoció con disminución de la DMO. Los estudios controlados con placebo mostraron aumentos de la DMO para el AMPD más estrógeno y disminuciones para AMPD más placebo. Los AOC no parecieron afectar negativamente la DMO y algunas formulaciones tuvieron más efectos positivos que otras. Sin embargo, ningún estudio de AOC fue controlado con placebo. Los autores concluyeron que no se puede determinar si los AOC influyen en el riesgo de fractura a partir de la información evaluada. La calidad de la evidencia se consideró moderada en general, en gran parte debido a los estudios con AMPD, implantes y parche vs. anillo. La calidad de la evidencia para los AOC varió, pero en general fue baja (168).

Un estudio a gran escala que incluyó a 12 970 mujeres, realizado por Dombrowski y cols. (178), investigó el efecto del uso de AOC con respecto a la incidencia de fracturas. El uso de AOC se asoció con un riesgo significativamente menor de fractura (OR: 0,81; IC 95 %: 0,74-0,90). Este efecto fue mayor en los grupos de edad de 18 a 25 y 26 a 35 años, así como en pacientes con duración del tratamiento de más de 1 año. Además, la disminución significativa del riesgo de fractura se redujo aún más con una mayor duración del uso del AOC.

Nappi y cols. (173), en una revisión sistemática que incluyó 129 estudios, analizaron el efecto sobre

la DMO y el riesgo de fractura de los AOC, los anticonceptivos de progestágeno solo, el transdérmico y el anillo vaginal, concluyendo que los AHC no tienen un efecto significativo sobre la DMO en la población general. Aunque en adolescentes las consecuencias sobre la DMO parecen estar determinadas por la dosis de estrógenos y en mujeres perimenopáusicas parece reducir la pérdida ósea y podría aumentar significativamente la DMO, incluso con una dosis de 20 µg.

El riesgo de fragilidad ósea resultante del uso de la AH en la adolescencia sigue siendo incierto debido a la falta de datos adecuados sobre la incidencia de fracturas. Los datos de la literatura sobre el uso y efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la adquisición de la masa ósea durante los años críticos son contradictorios. La AH parece interferir negativamente con la adquisición de masa ósea cuando se usan en la adolescencia (179, 180). Sin embargo, en algunos estudios, el uso de anticonceptivos aparentemente no redujo la tasa de ganancia ósea (181) o las diferencias observadas entre usuarias y controles no fueron significativas para caracterizar este efecto (182, 183).

Con relación a la influencia de la edad al inicio del AOC, Herrmann y Seibel (184) informaron en un metaanálisis que los AOC se asocian con reducciones significativas en la mayoría de los marcadores de recambio óseo, teniendo las usuarias tempranas de AOC valores de Z (*Z-score*) significativamente más bajos en comparación con las adolescentes mayores, lo que indica un efecto nocivo del inicio temprano del uso del AOC. Los efectos potenciales de estos cambios metabólicos en la salud ósea son actualmente un tema de debate.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar los efectos óseos adversos de los AOC en el esqueleto adolescente. Es posible que las formulaciones de AOC en dosis bajas no proporcionen un reemplazo estrogénico adecuado (185). Alternativamente, las

dosis suprafisiológicas de EE suprimen la resorción ósea necesaria para la remodelación ósea y pueden inhibir la aposición perióstica (186). Además, se ha demostrado que el EE por vía oral inhibe el IGF-1 y aumenta la producción de proteína 3 de unión a IGF (IGF-BP3), lo que limita aún más la disponibilidad de IGF-1 libre (169). Este efecto supresor está relacionado con la dosis, ya que las concentraciones de IGF-1 disminuyen a medida que aumenta el EE de 20 a 35 µg (187).

En adolescentes con anorexia nerviosa no hay evidencia de que el uso de AHC tenga un impacto negativo en la DMO o en el curso de la enfermedad (188).

Muy pocos estudios han evaluado el impacto en la salud ósea de los parches anticonceptivos y los anillos vaginales en las adolescentes, también son muy limitados los datos sobre los cambios a corto y largo plazo en la DMO con el uso de anticonceptivos de solo progestágeno, con la excepción del AMPD (189).

El AMPD se ha asociado con cambios en los marcadores de formación y recambio óseo, DMO y riesgo de fractura. Se ha demostrado que induce un estado de hipoestrogenismo que conduce a un aumento significativo de la resorción ósea y una disminución de la DMO. Este efecto está relacionado con la dosis, observándose disminuciones en la DMO en adolescentes (de 12 a 21 años) que recibieron 150 mg o 104 mg cada 12 semanas, pero no cuando se trataron con 75 mg (190). Se ha observado pérdida ósea en mujeres de todas las edades que usan la formulación estándar de AMPD (150 mg por vía intramuscular cada 12 semanas), con mayores pérdidas en adolescentes que en mujeres adultas.

Los estudios han demostrado que las disminuciones en la DMO son en gran parte completamente reversibles una vez que se suspende el AMPD

(191,192). La DMO de la columna se recuperó más rápidamente que la región de la cadera, volviendo a los niveles iniciales 60 semanas después de la última inyección en la columna, 180 semanas en el cuello femoral y 240 semanas en la cadera (192). La recuperación fue más completa en aquellas que habían perdido < 5 % DMO.

Las preocupaciones por la pérdida de la DMO llevaron a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) a agregar una advertencia al empaque de AMPD en 2004 contra el uso a largo plazo (> 2 años). Sin embargo, las guías de salud reproductiva publicaron declaraciones que respaldan el uso continuado de AMPD en adolescentes y adultas más allá del límite propuesto de 2 años para el uso en adolescentes (193), con base a la naturaleza reversible de la pérdida ósea una vez que se suspende el AMPD y la falta de datos que indiquen un aumento significativo del riesgo de fractura. También han argumentado que el riesgo de pérdida de DMO debe sopesarse frente a los posibles efectos económicos, psicosociales y esqueléticos de un embarazo adolescente no planificado.

Criterios médicos de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la anticoncepción hormonal con respecto al metabolismo óseo:

Evidencia clínica:

No hay estudios controlados con placebo sobre cambios de la DMO en mujeres adolescentes usuarias de AHC vs. adolescentes que no los utilizan. Tampoco hay estudios con nivel de evidencia alto que respondan la pregunta clínica de si el AMPD afecta el riesgo de fracturas en adolescentes o adultas en etapas posteriores de la vida. No hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones sobre densitometría ósea, por ejemplo, exploración con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en usuarias de inyectables de progestágeno solo (194).

CME de la OMS (195):

1. No debería haber restricciones en la duración del uso de AMPD en mujeres de 18 a 45 años: categoría 1; nivel de evidencia bajo. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) apoya esta recomendación (196).

2. En adolescentes (menarquia a < 18 años) y mujeres mayores de 45 años, las ventajas de usar AMPD generalmente superan las preocupaciones teóricas de seguridad con respecto al riesgo de fractura. Dado que los datos son insuficientes para determinar si este es el caso con el uso a largo plazo entre estos grupos de edad, los riesgos y beneficios generales del uso continuo del método deben reconsiderarse en forma individual: categoría 2; nivel de evidencia muy bajo.

3. Las recomendaciones con relación al AMPD también son para el EN-NET.

4. No debe haber restricciones sobre el uso de otros anticonceptivos que contienen solo progestina entre las mujeres que de otro modo serían elegibles para usar estos métodos, ni tampoco restricciones sobre la duración de su uso: categoría 1; nivel de evidencia moderado.

5. No debería haber restricciones sobre el uso de AHC entre las mujeres que de otro modo serían elegibles para usar estos métodos, ni tampoco restricciones sobre la duración de su uso: categoría 1; nivel de evidencia moderado.

Conclusiones:

- ✓ Se necesita más investigación con adecuado nivel de evidencia para abordar las limitaciones de los estudios realizados hasta la actualidad sobre los

efectos esqueléticos de la AH. Independientemente del anticonceptivo utilizado, todos los médicos deben asesorar a las mujeres para optimizar su salud ósea, lo cual incluye adecuado estilo de vida y suplementación óptima de calcio y vitamina D.

REFERENCIAS

1. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22:191-9. DOI: 10.1080/13625187.2017.1305349.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al*. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
5. Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):476-81. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.10.019.
6. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(4):783-91. DOI: 10.1016/S0889-8553(21)00513-6
7. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13-24. DOI: 10.1016/j.beem.2012.09.004.

8. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5Pt1):1114-1118. DOI: 10.1097/01.AOG.0000157445.67309.19.
9. Bitzer J. Pharmacological profile of estrogens in oral contraception. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2011 [consultado 1 de junio de 2023]; 63(3):299-304. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51202713_Pharmacological_profile_of_estrogens_in_oral_contraception
10. Krauss RM, Burkman RT Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 2):1177-84. DOI: 10.1016/s0002-9378(12)90408-1.
11. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):315-326. DOI: 10.1080/17512433.2017.1271708.
12. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):245-246. DOI: 10.1080/13625187.2017.1372571.
13. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 1):3-63. DOI: 10.1080/13697130500148875.
14. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, *et al.* Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):444-57. DOI: 10.3109/13625187.2011.604450.
15. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):573-584. DOI: 10.2165/11590220-000000000-00000.
16. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):676-80. DOI: 10.3109/09513590.2014.922947.
17. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, *et al.* Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-221. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
18. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, *et al.* Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
19. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE, *et al.* Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(5):329-43. DOI: 10.3109/13625187.2015.1050091.
20. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328-39. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.06.010.
21. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. DOI: 10.3109/13625187.2015.1068934.
22. Adams MR, Anthony MS, Manning JM, Golden DL, Parks JS. Low-dose contraceptive estrogen-progestin and coronary artery atherosclerosis of monkeys. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):250-5. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00891-7.
23. Krintus M, Sypniewska G, Kuligowska-Prusinska M. Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non-smoking apparently healthy women. *Clin Biochem.* 2010;43(6):626-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.013.
24. Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, de Souza RJ, Banfield L, Vargas-Villanueva A, *et al.* Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2020;9(10):978-998. DOI: 10.1530/EC-20-0423.
25. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A,

- Azizi F, Carmina E. 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. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.05.001.
26. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microg/day) or levonorgestrel (30 microg/day) on lipid metabolism. *Contraception*. 2001;64(5):295-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00269-4.
 27. Fahmy K, Khairy M, Allam G, Gobran F, Alloush M. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. *Contraception*. 1991;44(4):431-44. DOI: 10.1016/0010-7824(91)90033-c.
 28. Garza-Flores J, De la Cruz DL, Valles de Bourges V, Sanchez-Nuncio R, Martínez M, Fuziwarra JL, *et al*. Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception*. 1991;44(1):61-71. DOI: 10.1016/0010-7824(91)90106-p.
 29. Faddah LM, Al-Rehany MA, Abdel-Hamid NM, Bakeet AA. Oxidative stress, lipid profile and liver functions in average Egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users. *Molecules*. 2005;10(9):1145-52. DOI: 10.3390/10091145.
 30. Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 2):1543-9. DOI: 10.1016/S0002-9378(12)91813-X/.
 31. Yadav BK, Gupta RK, Gyawali P, Shrestha R, Poudel B, Sigdel M, *et al*. Effects of long-term use of depo-medroxyprogesterone acetate on lipid metabolism in Nepalese women. *Korean J Lab Med*. 2011;31(2):95-7. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.2.95.
 32. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*. 2010;81(6):510-4. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.01.014.
 33. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception*. 1999;60(5):281-7. DOI: 10.1016/s0010-7824(99)00099-2.
 34. Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton J. Twenty-four month comparison of apolipoproteins A-1, A-II and B in contraceptive implant users (Norplant and Implanon) in Birmingham, United Kingdom. *Contraception*. 1998;58(4):215-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00098-5.
 35. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002;65(1):47-62. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00290-6.
 36. Napolitano A, Zanin R, Palma F, Romani C, Grandi G, Di Carlo C, *et al*. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):168-75. DOI: 10.3109/13625187.2015.1079610.
 37. Zueff LFN, Melo AS, Vieira CS, Martins WP, Ferriani RA. Cardiovascular risk markers among obese women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system: A randomised controlled trial. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(6):687-693. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.06.001.
 38. Ng YW, Liang S, Singh K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism--a randomized comparative study. *Contraception*. 2009;79(1):24-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2008.07.012.
 39. Guazzelli CA, Barreiros FA, Barbosa R, Torloni MR, Barbieri M. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral contraceptives: effects on lipid metabolism. *Contraception*. 2012;85(4):389-93. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.08.014.
 40. Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold GA. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol. Effects on the lipid profile. *J Reprod Med [Internet]*. 2003 [consultado 1 de agosto de 2023]; 48(3):179-86. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10801374_Transdermal_contraceptive_patch_delivering_norelgestromin_and_ethinyl_estradiol_Effects_on_the_lipid_profile.
 41. Von Kesserü E, Etchepareborda JJ, Wikinski R, Beier S. Premenopause contraception with monthly injectable Mesigyna with special emphasis on serum lipid and bone density patterns. *Contraception*. 2000;61(5):317-22. DOI: 10.1016/s0010-7824(00)00110-4.
 42. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety

- outcomes. *Contraception*. 2016;94(3):280-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.08.002.
43. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 2015 [consultado 1 de junio de 2023]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf.
 44. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
 45. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, *et al*. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787-93. DOI: 10.1056/NEJMoa003216. PMID: 11752354.
 46. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):E1319-25. DOI: 10.1503/cmaj.110463.
 47. Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6 Pt 2):1963-8. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91396-r.
 48. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD006133. DOI: 10.1002/14651858.CD006133.pub5.
 49. Wicha K, Wierciszewski R, Pokarowska A, Hawryluk A, Pająk B. The influence of combined oral contraceptive pills on carbohydrate metabolism in healthy women and in women with PCOS - a systemic review. *J Educ Health Sport*. 2022;12(7):683-701. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.07.063.
 50. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonogestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception*. 2009;80(1):34-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.01.012.
 51. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(6):1816-21. DOI: 10.1210/jcem.80.6.7775629.
 52. Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(1):64-70. DOI: 10.1210/jcem.74.1.1530790.
 53. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, *et al*. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990;323(20):1375-81. DOI: 10.1056/NEJM199011153232003.
 54. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(1):216-25. DOI: 10.2337/diacare.26.1.216.
 55. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2001;63(3):137-41. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00182-2.
 56. Schwarz EB, Postlethwaite D, Hung YY, Lantzman E, Armstrong MA, Horberg MA. Provision of contraceptive services to women with diabetes mellitus. *J Gen Intern Med*. 2012;27(2):196-201. DOI: 10.1007/s11606-011-1875-6.
 57. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):67-76. DOI: 10.1016/j.beem.2012.11.001.
 58. Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:240-4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05662.x.
 59. Beck P, Wells SA. Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during postpartum oral contraceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29(6):807-18. DOI: 10.1210/jcem-29-6-807.
 60. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:533-8. DOI:10.1001/jama.280.6.533.
 61. Kung AW, Ma JT, Wong VC, Li DF, Ng MM, Wang CC, *et al*. Glucose and lipid metabolism with

- triphasic oral contraceptives in women with history of gestational diabetes. *Contraception*. 1987;35(3):257-69. DOI:10.1016/0010-7824(87)90027-8.
62. Rådberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Metabolic studies in gestational diabetic women during contraceptive treatment: effects on glucose tolerance and fatty acid composition of serum lipids. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:17-29. DOI: 10.1159/000299480.
 63. Skouby SO, Andersen O, Kühl C. Oral contraceptives and insulin receptor binding in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:802-7. DOI:10.1016/S0002-9378(86)80024-2.
 64. Skouby SO, Andersen O, Saubrey N, Kühl C. Oral contraception and insulin sensitivity: in vivo assessment in normal women and women with previous gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:519-23. DOI:10.1210/jcem-64-3-519.
 65. Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C. Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 [consultado 1 de junio de 2023]; 59:325-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6804901/>.
 66. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:613-7. DOI:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1940.
 67. Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, Friedman RL, Bernstein GS, Mestman JH, *et al.* Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(6 Pt 1):1822-7. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90757-x.
 68. Rådberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Metabolic studies in women with previous gestational diabetes during contraceptive treatment: effects on serum lipids and high density lipoproteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;101(1):134-139. DOI: 10.1530/acta.0.1010134.
 69. Skouby SO, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Petersen K, Christensen MS. Triphasic oral contraception: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:495-500. DOI:10.1016/0002-9378(85)90460-0.
 70. 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;2013(3):CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub4.
 71. Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. *Open Access J Contracept*. 2016;7:11-18. DOI: 10.2147/OAJC.S56348.
 72. Kongsayreepong R, Chutivongse S, George P, Joyce S, McCone JM, Garza-Flores J, *et al.* A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1993;47(2):177-91. DOI: 10.1016/0010-7824(93)90090-t.
 73. Diab KM, Zaki MM. Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26(1):17-26. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2000.tb01195.x.
 74. Goldstuck ND, Steyn PS. The Intrauterine Device in Women with Diabetes Mellitus Type I and II: A Systematic Review. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:814062. DOI: 10.1155/2013/814062.
 75. Gaudet LM, Kives S, Hahn PM, Reid RL. What women believe about oral contraceptives and the effect of counseling. *Contraception*. 2004;69(1):31-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.07.003.
 76. Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982-2010. *Natl Health Stat Report* [Internet]. 2013 [consultado 1 de julio de 2023];14;(62):1-15. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr062.pdf>
 77. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
 78. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996;61(4):166-71. DOI: 10.1016/0039-128x(96)00007-4.

79. Nelson A. Combined hormonal contraceptive methods. Oral contraceptives En: Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, Cates W, Stewart F, Kowal D, editores. Contracept Technol. 19th ed. New York Contracept Technol Inc.; 2007. p.193-270.
80. Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD. Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use. J Reprod Med [Internet]. 2007 [consultado 1 de julio de 2023]; 52(11):1030-4. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5688844_Effects_of_low-dose_oral_contraceptives_on_body_weight_Results_of_a_randomized_study_of_up_to_13_cycles_of_use
81. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2001;98(5 Pt 1):771-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01555-1.
82. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric. 2005;8 Suppl 3:19-27. DOI: 10.1080/13697130500330341.
83. Suthipongse W, Taneapanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. Contraception. 2004;69(1):23-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.08.014.
84. Gruber DM, Huber JC, Melis GB, Stagg C, Parke S, Marr J. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20microg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20microg and desogestrel 150microg. Treat Endocrinol. 2006;5(2):115-21. DOI: 10.2165/00024677-200605020-00005.
85. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad K, Lindh I, Gruber CJ, *et al.* Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. Hum Reprod. 2006;21(9):2304-11. DOI: 10.1093/humrep/del162.
86. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. Hum Reprod. 2001;16(3):469-75. DOI: 10.1093/humrep/16.3.469.
87. Paoletti AM, Lello S, Di Carlo C, Orrù M, Malune ME, Neri M, *et al.* Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation. Gynecol Endocrinol. 2016;32(1):61-4. DOI: 10.3109/09513590.2015.1079175.
88. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149(1):57-62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.001.
89. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE, Ahlers C, Bannemerschult R, Parke S. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(2):98-105. DOI: 10.1080/13625187.2020.1731734.
90. Neri M, Malune ME, Corda V, Piras B, Zedda P, Pilloni M, *et al.* Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and nomegestrol acetate (NOMAC). Gynecol Endocrinol. 2017;33(12):958-962. DOI: 10.1080/09513590.2017.1322574.
91. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, *et al.* Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD008815. DOI: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.
92. Bonny AE, Secic M, Cromer BA. A longitudinal comparison of body composition changes in adolescent girls receiving hormonal contraception. J Adolesc Health. 2009;45(4):423-5. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2009.04.009.
93. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):329.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.12.052.
94. Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass, and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. Int J Obes (Lond). 2005;29(10):1252-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803023.
95. Steenland MW, Zapata LB, Brahma D, Marchbanks PA, Curtis KM. Appropriate follow up to detect

- potential adverse events after initiation of select contraceptive methods: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):611-24. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.09.017.
96. FSRH CEU statement: Contraception and weight gain [Internet]. Londres: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) Clinical Effectiveness Unit (CEU); 2019 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-ceu-statement-contraception-and-weight-gain-august-2019/>.
 97. Silva Dos Santos PN, Madden T, Omvig K, Peipert JF. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2017;95(4):382-389. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.12.006.
 98. Modesto W, Dal Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1387-91. DOI: 10.1007/s00404-015-3784-0.
 99. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, *et al.* Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008452. DOI: 10.1002/14651858.CD008452.pub4.
 100. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):585-592. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828317cc.
 101. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1282-1288. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094.
 102. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e128-e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003072.
 103. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, *et al.* C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1561-71. DOI: 10.1111/jth.13369.
 104. Yang G, De Staercke C, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*. 2012;2(4):499-509. DOI: 10.4236/ojpm.2012.24069.
 105. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-7. DOI: 10.1055/s-0031-1297369.
 106. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2007;120(4):505-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.12.003.
 107. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One*. 2014;9(5):e96495. DOI: 10.1371/journal.pone.0096495.
 108. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):590-604. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.05.014.
 109. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840.
 110. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00033-x.
 111. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74. DOI: 10.1080/13625180008500402.
 112. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* [Internet]. 1995 [consultado 2 de agosto de 2023];346(8990):1575-82. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(95\)91926-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(95)91926-0.pdf).
 113. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.

- Thromb Haemost. 2003; 89(3):493-8. DOI: 10.1055/s-0037-1613379
114. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289-96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06780.x.
 115. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Sidney S, Raghunathan TE, *et al.* Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke.* 1998;29(11):2277-84. DOI: 10.1161/01.str.29.11.2277.
 116. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004;70(1):3-10. DOI: 10.1016/j.contraception.2004.02.010.
 117. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, *et al.* Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation.* 1998;98(11):1058-63. DOI: 10.1161/01.cir.98.11.1058.
 118. Dinger J, Do Minh T, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):33-40. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820095a2.
 119. Westhoff CL, Hait HI, Reape KZ. Body weight does not impact pregnancy rates during use of a low-dose extended-regimen 91-day oral contraceptive. *Contraception.* 2012;85(3):235-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.08.001.
 120. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception.* 2017;95(2):117-129. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.10.010.
 121. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002;77(2 Suppl 2):S13-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03275-7.
 122. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Petrie K, Thomas T, Dragoman M, *et al.* Pharmacokinetics and ovarian suppression during use of a contraceptive vaginal ring in normal-weight and obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):39.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.022.
 123. Gerlach LS, Saldaña SN, Wang Y, Nick TG, Spigarelli MG. Retrospective review of the relationship between weight change and demographic factors following initial depot medroxyprogesterone acetate injection in adolescents. *Clin Ther.* 2011;33(2):182-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.008.
 124. Curtis KM, Ravi A, Gaffield ML. Progestogen-only contraceptive use in obese women. *Contraception.* 2009;80(4):346-54. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.04.006.
 125. Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):40-5. DOI: 10.1001/archpedi.160.1.40.
 126. Mangan SA, Larsen PG, Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(2):79-82. DOI: 10.1016/s1083-3188(01)00147-4.
 127. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2966-71. DOI: 10.1093/humrep/det320.
 128. Morelli M, Di Cello A, Venturella R, Mocciano R, D'Alessandro P, Zullo F. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):156-9. DOI: 10.3109/09513590.2012.730579.
 129. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
 130. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception.* 2010;82(1):86-94. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.02.008.

131. Guzmán JR, González A, Aschner P, Bastarrachea R. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Rev ALAD* [Internet]. 2010 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.revistaalad.com/pdfs/100125-44.pdf>.
132. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D Jr, Collins K, Dennison C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
133. Shufelt C, LeVee A. Hormonal Contraception in Women With Hypertension. *JAMA*. 2020;324(14):1451-1452. DOI: 10.1001/jama.2020.11935.
134. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
135. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(13):853-61. DOI: 10.1056/NEJM199509283331307.
136. 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(2):544-51. DOI: 10.1093/humrep/dep399.
137. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41. DOI: 10.1186/1741-7015-8-41.
138. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
139. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
140. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, *et al.* International PCOS Network. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;00:1-23. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
141. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, *et al.* Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-467. DOI: 10.1093/humupd/dmy007.
142. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423-431. DOI: 10.1093/humrep/dew329.
143. 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(1):28-38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
144. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The 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. DOI: 10.1093/humrep/deq301.
145. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N, *et al.* The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):958-65. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.002.
146. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod*. 2007;22(2):317-22. DOI: 10.1093/humrep/del407.
147. Merki-Feld GS, Imthurn B, Rosselli M, Spanaus K. Implanon use lowers plasma concentrations of high-molecular-weight adiponectin. *Fertil Steril*. 2011;95(1):23-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.018.

148. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748-58. DOI: 10.1093/humupd/dmu012.
149. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, *et al*. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631-50. DOI: 10.1093/humupd/dmq022.
150. 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. DOI: 10.1093/humupd/dmv023.
151. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001;16(3):556-60. DOI: 10.1093/humrep/16.3.556.
152. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36. DOI: 10.1056/NEJMra041536.
153. 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):1417-1425. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.044.
154. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919-27. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02993-x.
155. Brabaharan S, Veettil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, *et al*. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143730. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43730.
156. Silva Rdo C, Pardini DP, Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):281-90. DOI: 10.1590/s0004-27302006000200014.
157. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030. DOI:10.1210/er.2011-1034.
158. Korytkowski MT, Mokan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3327-3334. DOI:10.1210/jcem.80.11.7593446.
159. Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(2):225-241. DOI: 10.1093/humupd/dmx039.
160. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, *et al*. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253.
161. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2584-91. DOI: 10.1210/jc.2014-1135.
162. Glintborg D, Mumm H, Altinok ML, Richelsen B, Bruun JM, Andersen M. Adiponectin, interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, and regional fat mass during 12-month randomized treatment with metformin and/or oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8):757-764. DOI: 10.1007/s40618-014-0103-8.
163. 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. DOI: 10.1210/jc.2013-2374.
164. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2493-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.015.
165. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism:

- a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.027.
166. Luque-Ramírez M, Ortiz-Flores AE, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. A safety evaluation of current medications for adult women with the polycystic ovarian syndrome not pursuing pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1559-1576. DOI: 10.1080/14740338.2020.1839409.
167. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, *et al*. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
168. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub5.
169. Southmayd EA, De Souza MJ. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. *Growth Horm IGF Res*. 2017;32:2-13. DOI: 10.1016/j.gthir.2016.09.001.
170. Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos*. 2010;2010:845180. DOI: 10.4061/2010/845180.
171. Gleeson HK, Shalet SM. GH responsiveness varies during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):775-9. DOI: 10.1530/eje.1.02037.
172. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740-5. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91706-g.
173. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception*. 2012;86(6):606-21. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.04.009.
174. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*. 2000;61(2):77-82. DOI: 10.1016/s0010-7824(00)00086-x.
175. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, 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):355-9. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00025-8.
176. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):53-60. DOI: 10.1097/01.AOG.0000148344.26475.fc.
177. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception*. 2003;68(3):177-82. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00147-1.
178. Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2349-2355. DOI: 10.1007/s00198-017-4036-x.
179. Rizzo ADCB, Goldberg TBL, Biason TP, Kurokawa CS, Silva CCD, Corrente JE, *et al*. One-year adolescent bone mineral density and bone formation marker changes through the use or lack of use of combined hormonal contraceptives. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(5):567-574. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.05.011.
180. Cibula D, Skrenkova J, Hill M, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1003-11. DOI: 10.1530/EJE-11-1047.
181. Lattakova M, Borovsky M, Payer J, Killinger Z. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(3):207-14. DOI: 10.1080/13625180902838828.
182. Gai L, Jia Y, Zhang M, Gai P, Wang S, Shi H, *et al*. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception*. 2012;86(4):332-6. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.01.009.
183. Brajic TS, Berger C, Schlammerl K, Macdonald H, Kalyan S, Hanley DA, *et al*. Combined hormonal contraceptives use and bone mineral density changes in adolescent and young women in a prospective population-based Canada-wide observational study. *J Musculoskelet Neuronal Interact [Internet]*. 2018 [consultado el 01 de agosto de 2023];18(2):227-236. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016495/>.
184. Herrmann M, Seibel MJ. The effects of hormonal

- contraceptives on bone turnover markers and bone health. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):571-83. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03688.x.
185. Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(4):195-201. DOI: 10.1016/j.jpag.2009.11.001.
186. Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D, Beres Lederer Goldberg T, Berenson A, Prior JC. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):517-524. DOI: 10.1111/cen.13932.
187. Jernström H, Deal C, Wilkin F, Chu W, Tao Y, Majeed N, *et al*. Genetic and nongenetic factors associated with variation of plasma levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in healthy premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 2001 [consultado el 01 de julio de 2023];10(4):377-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319179/>.
188. Merki-Feld GS, Bitzer J. Contraception in adolescents with anorexia nervosa. Is there evidence for a negative impact of combined hormonal contraceptives on bone mineral density and the course of the disease? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):213-220. DOI: 10.1080/13625187.2020.1743826.
189. Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:603. DOI: 10.3389/fendo.2020.00603.
190. 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;30(2):169-175. DOI: 10.1016/j.jpag.2016.10.011.
191. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):139-44. DOI: 10.1001/archpedi.159.2.139.
192. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, Cromer B, Peterson E, Burkman R, *et al*. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception*. 2010;81(4):281-91. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.11.003.
193. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents--the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006;39(2):296-301. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2006.03.011.
194. FSRH Clinical guideline: Combined Hormonal Contraception [Internet]. Londres: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) Clinical Effectiveness Unit (CEU). 2019 [consultado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>.
195. D'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*. 2006;73(5):443-4. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.01.002.
196. Committee Opinion No. 602: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1398-1402. DOI: 10.1097/01.AOG.0000450758.95422.c8.
197. Trimmier M, Cullifer J, Vickers R, Ward G, Catt M. Does long-term use of depot medroxyprogesterone acetate increase the risk of osteoporosis? *Evidence-Based Practice* 2023; 26(7):12-13. DOI: 10.1097/EBP.0000000000001864.