



Natalia De La Fuente León

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES: UNA VISIÓN FISIOLÓGICA



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Diciembre, 2019



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA



**ANTICONCEPTIVOS HORMONALES: UNA VISIÓN
FISIOLÓGICA**

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTORA: Natalia De La Fuente León

Lugar de presentación: Facultad de Farmacia, Sevilla

Fecha de presentación: Diciembre 2019

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TUTORA: María Luisa Ojeda Murillo

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: Revisión bibliográfica

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. REGULACIÓN NEUROENDOCRINA.....	1
1.2. CICLO SEXUAL FEMENINO O MENSTRUAL.....	2
1.2.1. <i>Fases del ciclo sexual femenino o menstrual</i>	2
1.2.2. <i>Patrón de secreción de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual</i>	5
1.3. ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS OVÁRICAS.....	8
1.3.1. <i>Acciones fisiológicas de los estrógenos</i>	8
1.3.1.1. Sobre el Sistema Reproductor.....	8
1.3.1.2. Sobre el Sistema Nervioso Central	8
1.3.1.3. Efectos metabólicos	9
1.3.1.4. Efectos cardiovasculares	9
1.3.2. <i>Acciones fisiológicas de los progestágenos</i>	10
1.3.2.1. Sobre el Sistema Reproductor.....	10
1.3.2.2. Sobre el Sistema Nervioso Central	10
1.3.2.3. Efectos metabólicos	11
1.3.2.4. Efectos cardiovasculares	11
1.3.2.5. Efectos antitumorales	11
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA	12
3.1. DISEÑO.....	12
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	13
3.5. ANÁLISIS DE DATOS	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. MECANISMO DE ACCIÓN GENERAL DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.....	13
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.....	15
4.2.1. <i>Estrógenos sintéticos</i>	15
4.2.1.1. Características farmacocinéticas	16
4.2.1.2. Aplicaciones Terapéuticas	16
4.2.1.3. Efectos adversos de los estrógenos	16
4.2.2. <i>Progestágenos sintéticos</i>	17
4.2.2.1. Características farmacocinéticas	18
4.2.2.2. Aplicaciones Terapéuticas	18
4.2.2.3. Efectos adversos de los progestágenos.....	20
4.3. TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES: CLASIFICACIÓN GENERAL.....	23

4.3.1.	<i>Anticonceptivos hormonales combinados (AHC)</i>	24
4.3.1.1.	Anticonceptivos Combinados Orales (ACO)	24
4.3.1.2.	Forma de absorción intramuscular	26
4.3.1.3.	Forma de absorción vaginal	26
4.3.1.4.	Forma de absorción transdérmica	27
4.4.	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES SOLO PROGESTÁGENOS	27
4.4.1.	<i>Vía oral (minipíldora)</i>	28
4.4.2.	<i>Forma de absorción intramuscular</i>	28
4.4.3.	<i>Implantes subdérmicos</i>	29
4.4.4.	<i>Dispositivos intrauterinos con progesterona</i>	29
4.5.	TRATAMIENTO POSTCOITAL.....	30
4.6.	OTRAS SUSTANCIAS	31
5.	PROBLEMAS Y PREGUNTAS FRECUENTES DE LAS MUJERES	32
6.	CONCLUSIONES	34
7.	BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

El 80% de las mujeres españolas en edad fértil utiliza métodos anticonceptivos hormonales. La anticoncepción hormonal es un método basado en el fenómeno de retroalimentación entre hipófisis y ovarios, de tal manera que se administran, por distintas vías, hormonas producidas habitualmente por los ovarios (estrógenos y progestágenos) y que inhiben la producción de gonadotropinas por la hipófisis. De esta forma, se anula la comunicación y regulación fisiológica endocrina hipotálamo-adenohipófisis, ovario-útero y una de las principales funciones reproductoras de la mujer: la ovulación. Sin ovulación no hay fecundación.

En el momento actual disponemos de dos tipos de anticonceptivos hormonales: a) Combinados: que están compuestos por estrógenos y progestágenos; b) Métodos con solo progestágenos. La anticoncepción combinada actúa por varios mecanismos, inhibiendo la ovulación, espesando el moco cervical y produciendo una atrofia endometrial y una alteración del transporte tubárico. La anticoncepción con solo progestágenos actúa inhibiendo la ovulación, espesando el moco cervical y suprimiendo la maduración cíclica del endometrio.

Las dosis hormonales utilizadas son claramente suprafisiológicas y producen numerosas modificaciones metabólicas, que, en algunos casos, son graves. La mayoría de ellas están relacionadas con los estrógenos, por lo que se ha puesto especial interés en: a) reducir al mínimo la dosis de estrógeno; b) analizar las condiciones fisiopatológicas en las que el estrógeno presenta mayor riesgo de originar efectos adversos; c) utilizar cada vez más los progestágenos sin actividad androgénica; d) buscar diferentes vías de administración con una acción más localizada; y e) incrementar la utilización de otros métodos anticonceptivos. Con todo ello parece que ha disminuido la incidencia de complicaciones graves.

Actualmente de entre toda la oferta anticonceptiva hormonal existente, los anticonceptivos combinados orales son los que obtienen mayor grado de satisfacción entre las usuarias, siendo el segundo método utilizado después del preservativo.

Palabras Claves: Anticonceptivo hormonal, Estrógenos, Progestágenos, Efectos secundarios, Efectos cardiovasculares.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que en España cerca del 35% de los embarazos ocurren sin un deseo o una planificación previa, y que la mitad de estos finalizan en una interrupción voluntaria de embarazo (IVE). Datos recientes muestran que, en nuestro país, el 35% de las mujeres que ha realizado un aborto no había usado ningún método anticonceptivo, mientras que el 38% había tenido incidencias o había hecho un uso inadecuado de métodos barrera (24,8%) u hormonales (13,6%). Según una encuesta reciente llevada a cabo por la Sociedad Española de Contracepción (SEC), el 16,4% de las mujeres fértiles sexualmente activas no usa ningún método anticonceptivo, siendo los métodos anticonceptivos más usados el preservativo masculino (28,4%) seguido de la píldora hormonal (21,7%), método, este último, en el que la eficacia disminuye por la elevada dependencia que tiene de la usuaria para un uso correcto (Costillas-Caño et al., 2018).

Los primeros anticonceptivos hormonales en forma oral comenzaron a usarse en la década de los 50, cuando se descubrió la influencia de ciertas hormonas sobre el ciclo menstrual. En 1961 salió a la venta el primer anticonceptivo hormonal oral, tratándose de una asociación de estrógenos y progestágenos. Hoy en día, se utilizan sustancias más potentes a dosis más bajas, lo que ha hecho posible que haya disminuido la incidencia de efectos secundarios (Alasua, 2011).

El sistema reproductor femenino, está sometido a un control endocrino muy fuerte y complejo, en el que intervienen estructuras del sistema nervioso central como el hipotálamo y la adenohipófisis. Por ello, para comprender el mecanismo de acción por el que la administración de los estrógenos y progestágenos evitan la concepción, hay que recordar su regulación neuroendocrina, cómo funciona el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, y cómo están interrelacionadas todas estas hormonas en la regulación del ciclo ovárico necesario para que exista ovulación y posterior fecundación.

1.1. Regulación neuroendocrina

El eje hipotalámico-hipofisario-ovárico es un sistema hormonal que está integrado por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) sintetizada en el hipotálamo, las gonadotropinas adenohipofisarias: hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH hipotalámica y las

hormonas ováricas: estrógenos y progestágenos (secretadas por los ovarios en respuesta a las gonadotropinas) e inhibina secretada por el cuerpo lúteo (Guyton y Hall, 2011).

Como en la mayoría de los sistemas endocrinos, este eje está sometido a un mecanismo de control de retroalimentación negativo, así las hormonas ováricas estrógeno, progesterona e inhibina, a altas dosis inhiben la producción de GnRH y de las gonadotropinas. Sin embargo, en esta regulación existe una particularidad: los estrógenos a muy altas dosis generan un proceso de retroalimentación positiva que aumenta la liberación de las gonadotropinas en sangre, en especial de la LH.

Todas estas hormonas actuarán orquestadamente para asegurar el funcionamiento del ciclo sexual femenino o menstrual.

1.2. Ciclo sexual femenino o menstrual

El ciclo menstrual hace referencia a una serie de eventos cíclicos que ocurren en la mujer para preparar su cuerpo frente a un posible embarazo. Esta serie de acontecimientos ocurre mensualmente durante los años reproductivos de la mujer (desde la pubertad hasta la menopausia). Generalmente dura entre 25 y 32 días, siendo la media de 28 días. Sin embargo, varía de una mujer a otra, en cuanto a duración y cantidad de sangrado, de acuerdo con la edad, peso, dieta, nivel de ejercicio físico, grado de estrés y factores genéticos. La duración del ciclo menstrual se mide desde el primer día de sangrado hasta el día anterior al inicio del sangrado siguiente.

1.2.1. Fases del ciclo sexual femenino o menstrual

Durante el ciclo menstrual, se distinguen dos procesos controlados hormonalmente: el ciclo ovárico (acontecimientos que ocurren en el ovario regulado por las hormonas hipofisarias FSH y LH) y el ciclo endometrial (acontecimientos que ocurren en la pared interna del útero regulado por las hormonas ováricas estrógeno y progesterona). Así los procesos hormonales que ocurren durante el ciclo ovárico, terminan afectando a lo que sucede en el endometrio, dando lugar al ciclo endometrial.

CICLO OVÁRICO. Este ciclo se divide en 3 fases según los cambios que ocurren en el ovario: fase folicular, ovulación y fase lútea.

- Durante la **fase folicular** que sucede entre el día 1 del ciclo hasta el día 14, se produce el desarrollo y maduración de algunos folículos ováricos (que contienen a los óvulos inmaduros). Comienza cuando el hipotálamo produce GnRH que estimula a la adenohipófisis para secretar

tanto FSH como LH. La hormona FSH realiza el reclutamiento y crecimiento de dichos folículos al igual que la secreción del folículo dominante. Así en cada ciclo se desarrolla de manera aleatoria un folículo dominante donde madurará el óvulo. Los folículos al desarrollarse producen estrógenos, de tal manera que al final de esta fase se alcanzan los niveles séricos más elevados de estrógenos en el ciclo.

- La **ovulación** se produce 34/36 horas después del aumento de LH hacia el día 14 del ciclo. La expulsión del óvulo maduro ocurre como resultado del incremento agudo de FSH y LH, especialmente. Este aumento se debe al efecto de la retroalimentación positiva de los estrógenos a muy altas dosis sobre las gonadotropinas. El aumento de LH estimula la síntesis de enzimas proteolíticas que degradan el tejido folicular permitiendo que se libere el óvulo hacia las trompas (Zanin et al., 2011).
- Durante la **fase lútea**, que abarca desde la ovulación hasta el principio de la menstruación, el folículo maduro vacío se convierte en cuerpo lúteo. Si bien los folículos en la fase de desarrollo secretan solo estrógenos, el cuerpo lúteo además secreta progesterona. Las altas concentraciones de progesterona y estrógenos ejercen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo inhibiendo la producción de GnRH y en último término la disminución de los niveles de FSH y LH. Con la disminución de la función del cuerpo lúteo, el estrógeno y la progesterona descienden a concentraciones muy bajas hacia el día 28 del ciclo. Esta disminución de los niveles de los esteroides ováricos produce la menstruación y permite el avance de un nuevo ciclo (García Delgado et al., 2007; Pocock y Richards, 2005).

CICLO ENDOMETRIAL. El funcionamiento de este ciclo está regulado por la producción mensual de estrógenos y progesterona ováricos, que modifican las paredes del útero, en concreto la pared interna o endometrio, donde de existir fecundación, nidará el embrión. Consta de tres fases: fase proliferativa, fase secretora y fase menstrual (Figura 1).

- La **fase proliferativa** del endometrio se presenta mientras el ovario todavía está en la fase folicular. Así, las cantidades crecientes de estrógenos secretados por los folículos en esta etapa de desarrollo estimulan el crecimiento (proliferación) del estrato funcional del endometrio.
- La **fase secretora** del endometrio ocurre cuando el ovario está en su fase lútea, justo después de la ovulación. El incremento de la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo estimula el desarrollo de las glándulas uterinas. Como resultado de las acciones combinadas de estrógeno y progesterona, el endometrio se engrosa, se vasculariza y adquiere un aspecto “esponjoso”. Por tanto, el endometrio está bien preparado para aceptar y nutrir un embrión en caso de que ocurra la fecundación y posterior nidación.

- La **fase menstrual** ocurre como resultado del descenso de la secreción de hormonas ováricas durante la fase lútea tardía. La constricción de las arterias espirales puede producir necrosis (muerte celular). Parece que las arterias espirales intervienen en la hemorragia menstrual ya que los animales que carecen de estas arterias no sangran cuando se desprende su endometrio (Fox, 2016).

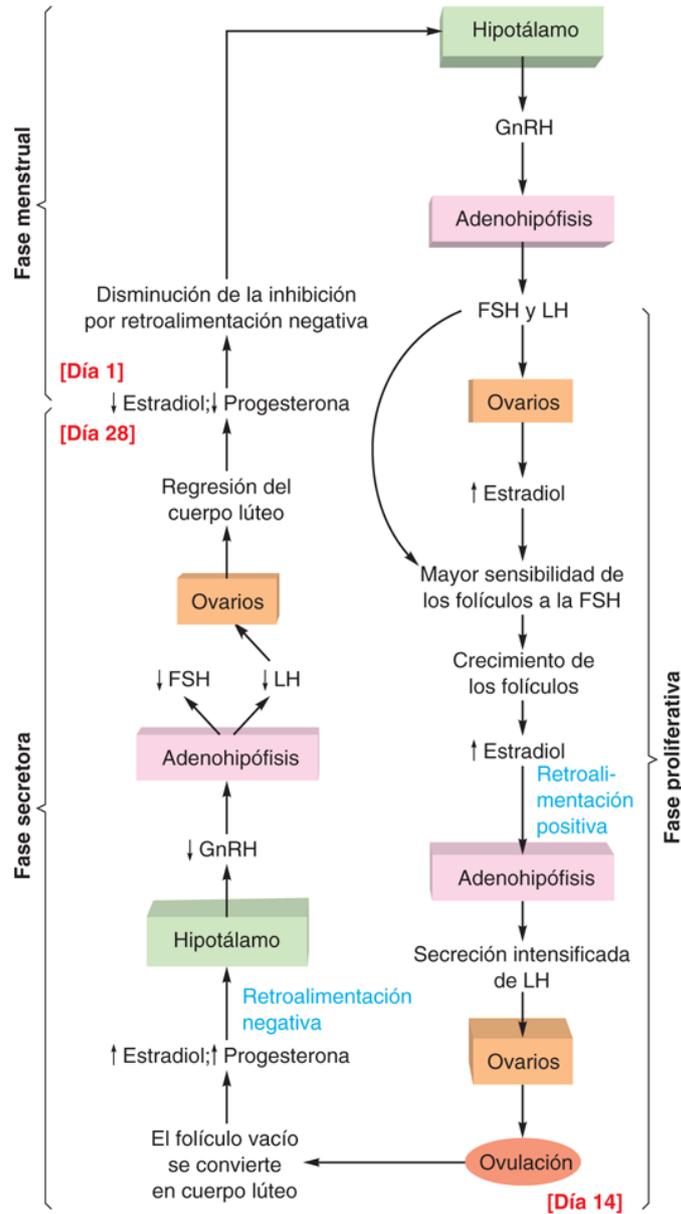


Figura 1. Control endocrino del ciclo ovárico. Esta sucesión de fenómenos se muestra junto con las fases relacionadas del endometrio durante el ciclo menstrual. Extraída de (Fox, 2016).

1.2.2. Patrón de secreción de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual

La hormona GnRH se secreta “a pulsos” en el hipotálamo y está sometida a los efectos de retroalimentación negativa de estrógeno y progesterona, modulando la producción de FSH y LH.

Las gonadotropinas regulan al ovario, en concreto, la FSH estimula el crecimiento de los folículos ováricos (que contienen óvulos). A medida que crecen los folículos ováricos, la FSH también los estimula para que estas estructuras produzcan grandes cantidades de estrógeno, proporcional a su grado de maduración. La liberación súbita de LH causa la ovulación, es decir, la liberación de un óvulo maduro del folículo ovárico dominante. Después de la ovulación, la LH estimula al folículo dominante vacío y lo transforma en el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo secreta cantidades cada vez mayores de progesterona y en menor medida de estrógeno (Mtawali et al., 1998).

La LH y FSH son más o menos estables durante el ciclo menstrual, pero presentan un “pico” muy marcado durante la ovulación. Aunque se podría esperar observar siempre cambios paralelos en la secreción de estas gonadotropinas, la secreción de FSH es un poco mayor que la de LH durante una fase inicial del ciclo menstrual (fase folicular) mientras que la secreción de LH supera de manera considerable a la FSH antes y durante la ovulación (final de fase folicular, ovulación y fase lútea). Se piensa que estas diferencias se deben a los efectos de retroalimentación de los esteroides sexuales ováricos, los cuales pueden modificar la cantidad de GnRH que secreta, su frecuencia pulsátil y la capacidad de las células de la adenohipófisis para secretar FSH y LH (Fox, 2016; García Delgado et al., 2007).

Como ya se ha comentado, los estrógenos provocan una retroalimentación negativa durante la secreción de FSH y LH. Sin embargo, los altos niveles de estrógenos que se alcanzan en sangre debido a la maduración de los folículos ováricos, al final de la fase folicular, provocan una liberación súbita de LH almacenada en la adenohipófisis, que a su vez causa la ovulación. Inmediatamente después comienza la fase luteínica, donde la LH induce al cuerpo lúteo a secretar cantidades elevadas de progesterona y moderadas de estrógenos en sangre. La progesterona y el estrógeno hacen que el endometrio se siga desarrollando, al promover la maduración de los vasos sanguíneos del endometrio. Estas hormonas hacen que las glándulas endometriales se agranden y empiecen a secretar nutrientes en la cavidad uterina (por si un óvulo ha sido fecundado). Sin embargo, la progesterona también limita el volumen del endometrio; sin progesterona, el estímulo del estrógeno sobre el endometrio sería excesivo. La progesterona influye en la liberación de hormonas del hipotálamo y de la glándula pituitaria anterior.

Si no existe fecundación, el cuerpo lúteo pasa a cuerpo albicans, dejando de producir estrógeno y progesterona, y las paredes endometriales se desprenden (fase menstrual). Esta bajada de hormonas ováricas en sangre produce una retroalimentación en la glándula pituitaria anterior para producir más FSH y LH, y así iniciar un nuevo ciclo menstrual.

En este contexto, las inhibinas se producen fundamentalmente en las células de la granulosa del cuerpo lúteo, es decir en la segunda fase del ciclo menstrual, después de la ovulación. Su acción fisiológica más evidente consiste en la inhibición de la liberación de FSH por la hipófisis, aunque también en menor medida de la LH, y parece tener una función importante en la disminución de la secreción de FSH y LH al final del ciclo sexual femenino (García Delgado et al., 2007)(Figura 2).

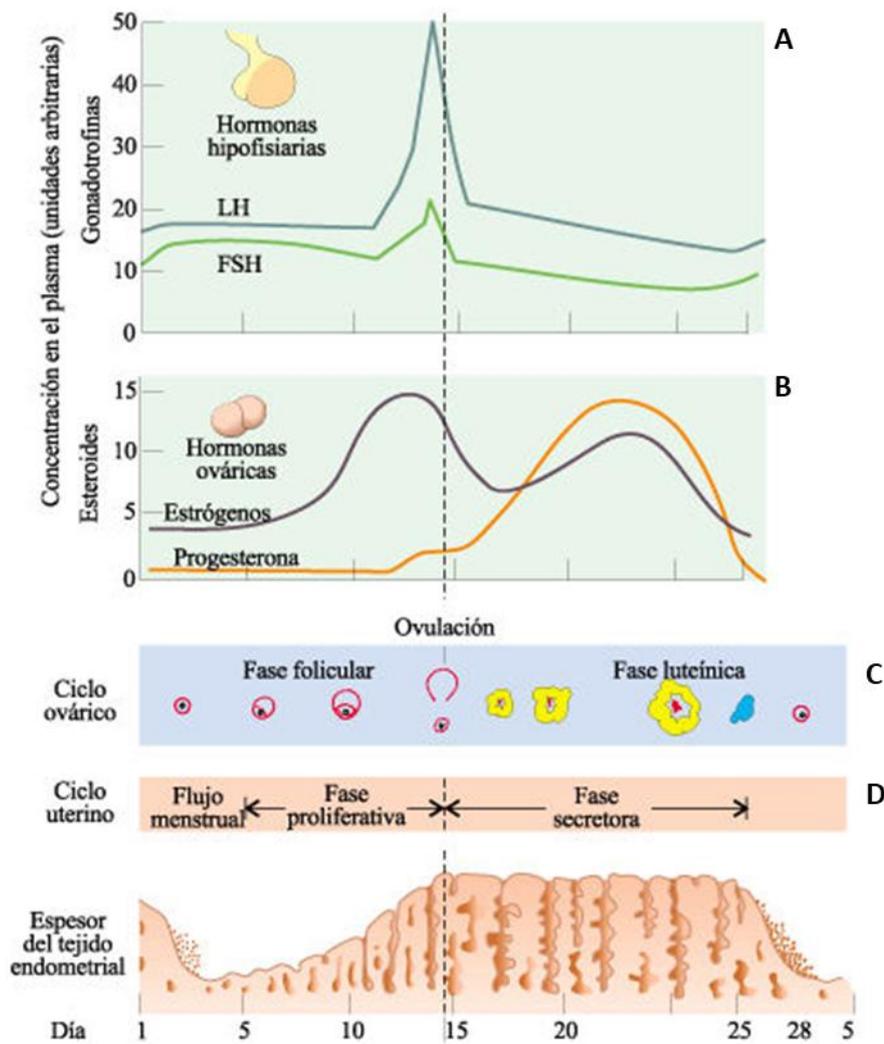


Figura 2. Ciclo menstrual. A: Niveles de hormonas hipofisarias. B: Hormonas producidas por los ovarios. C: Desarrollo del folículo ovárico. D: Esquema de los cambios que sufre la pared uterina. <http://www.facultad.efn.uncor.edu/webs/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Reproductor/ciclo.htm>

Tabla 1. Resumen de las hormonas que participan en el ciclo menstrual.

Hormona	Secretada por	Función principal
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Hipotálamo	Regula la secreción de FSH y LH.
Hormona Folículoestimulante (FSH)	Adenohipófisis	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos. Estimula las células de los folículos ováricos a que secreten estrógeno.
Hormona Luteinizante (LH)	Adenohipófisis	Causa la ovulación. Convierte el folículo ovárico dominante roto en el cuerpo lúteo. Estimula al cuerpo lúteo a secretar progesterona.
Estrógeno	Ovario (folículo y cuerpo lúteo)	Promueve la maduración del folículo ovárico. Promueve el aumento de la producción de moco cervical transparente, elástico, escurridizo y "fértil," para facilitar el movimiento de los espermatozoides. Muy altos niveles causan la liberación súbita de LH, lo cual desencadena la ovulación. Dosis moderadas provocan retroalimentación negativa del eje endocrino gonadal.
Progesterona	Ovario (cuerpo lúteo)	Promueve aún más el desarrollo de vasos sanguíneos y glándulas en el endometrio. Limita la cantidad y el volumen del endometrio. Reduce la secreción de moco cervical y lo hace tan denso que los espermatozoides no pueden desplazarse. Altos niveles inhiben la secreción de GnRH y de FSH y LH.
Inhibina	Ovario (cuerpo lúteo)	Inhibe secreción de FSH y LH

Extraída de Mtawali et al., 1998.

Además de estas funciones en el ciclo menstrual, las hormonas utilizadas en la anticoncepción (estrógeno y progesterona), desarrollan más acciones fisiológicas en el organismo.

1.3. Acciones fisiológicas de las hormonas ováricas

1.3.1. Acciones fisiológicas de los estrógenos

1.3.1.1. Sobre el Sistema Reproductor

Cuando se produce la activación de los receptores específicos situados en los correspondientes órganos, los estrógenos estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y controlan su ciclo reproductivo. En la pubertad promueven el crecimiento y el desarrollo de útero, vagina, vulva y trompas de Falopio y favorecen el desarrollo mamario al provocar el crecimiento de los conductos, del estroma y la deposición de grasa. Favorecen el crecimiento óseo y la especial configuración y moldeado del cuerpo femenino, si bien facilitan el cierre de las epífisis.

A lo largo del ciclo fértil femenino, las variaciones cíclicas de estrógenos ocasionan los cambios característicos en los órganos genitales: la proliferación de la mucosa uterina y vaginal, el aumento de la secreción del cuello y la turgencia de las mamas; la caída en la concentración de estrógenos provoca la atrofia y la necrosis de la mucosa uterina, que se desprende. Todos estos efectos serán completados por los propios de la progesterona.

1.3.1.2. Sobre el Sistema Nervioso Central

Los estrógenos actúan sobre el SNC, donde se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos que se distribuyen por núcleos especiales. La región basal medial hipotalámica es un sitio particularmente rico en receptores estrogénicos, donde los estrógenos actúan modificando la frecuencia pulsátil de la GnRH. La disminución de estrógenos, por ejemplo por ovariectomía, incrementa la secreción pulsátil de GnRH, de FSH y LH, pero el aumento de estrógenos produce acciones más complejas ya que éstos influyen también directamente sobre las células gonadotropas de la hipófisis, que también poseen receptores estrogénicos. El estradiol inhibe, por una parte, la secreción de FSH, al igual que lo hace la proteína inhibina, de origen ovárico y testicular; también inhibe la secreción de LH (feed-back negativo), pero, por otra parte, el aumento progresivo de estradiol durante la fase folicular termina facilitando la secreción de GnRH hipotalámica, necesaria para provocar la secreción de LH, o es posible que se limite a sensibilizar las células hipofisarias para que respondan mejor a la GnRH y segreguen abundante LH (feed-back positivo). Esta acción, sin embargo, solo se aprecia con concentraciones fisiológicas; dosis elevadas y mantenidas de estrógenos consiguen inhibir no sólo la secreción de FSH sino también la de LH, impidiendo la ovulación.

Los estrógenos, además, estimulan la síntesis de receptores de progesterona en el hipotálamo, al que preparan para la acción siguiente de la progesterona. La acción de los estrógenos en el SNC no se limita a regular la secreción de GnRH (Amado y Flórez, 2014).

1.3.1.3. Efectos metabólicos

Los estrógenos presentan cierta actividad anabólica que se traduce en retención de nitrógeno, sal y agua, con tendencia a la formación de edemas. Bloquean la actividad de las citocinas implicadas en la resorción ósea, así en la etapa premenopáusica, cuando empiezan a disminuir los niveles de estrógenos, se produce pérdida de masa ósea. Los estrógenos también controlan el desarrollo ponderal y el cierre de la epífisis, por lo que regulan el crecimiento.

La utilización de estrógenos en la mujer posmenopáusica se asocia con una mejora de la sensibilidad a la insulina.

Inducen la síntesis de algunas proteínas de origen hepático, como las proteínas transportadoras de progesterona, cortisol, de hierro y de cobre. Reducen la capacidad secretora del hígado para ciertos iones orgánicos y pueden incrementar la síntesis de enzimas y favorecer la retención de bilirrubina. Se modifica la composición de la bilis, lo que puede originar colelitiasis. Incrementan la síntesis de renina y angiotensina, y favorecen la secreción de aldosterona.

A dosis estrictamente sustitutivas, los estrógenos elevan el HDL-colesterol y los triglicéridos, pero bajan el colesterol total, con mayor reducción de las LDL, y disminución simultánea en las concentraciones de apo-B100. La disminución del colesterol total y de las LDL se debe a una mayor excreción del colesterol en bilis.

Sin embargo, a dosis suprafsiológicas, como las que se usan en los preparados anticonceptivos, reducen la tolerancia a la glucosa, sobre todo si el páncreas tiene menor capacidad de segregar insulina. Aumentan los triglicéridos del plasma, en especial de las VLDL, y pueden reducir los niveles de colesterol en las LDL (Amado y Flórez, 2014).

1.3.1.4. Efectos cardiovasculares

Los estrógenos pueden proteger el sistema vascular a través de varias acciones: modificando el perfil lipídico y/o alterando la producción de factores derivados del endotelio. Estos efectos producen una disminución de la agregación plaquetaria, vasodilatación y disminución de la proliferación de células musculares lisas en respuesta a las alteraciones del endotelio.

A dosis estrictamente sustitutivas, como las que se usan en el tratamiento del hipogonadismo o en la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre el aparato cardiovascular. Aumentan la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio vascular, mientras que reducen la producción de tromboxano A2 en las plaquetas y de endotelina. Además, la administración de estrógenos en mujeres posmenopáusicas previenen la elevación del fibrinógeno y del factor inhibidor de la activación de la plasmina, pero también bajan la antitrombina III y elevan los factores VII y X, lo que los hace neutros desde el punto de vista de la coagulación (Amado y Flórez, 2014).

1.3.2. Acciones fisiológicas de los progestágenos

1.3.2.1. Sobre el Sistema Reproductor

Sus acciones sobre el útero consisten en engrosamiento del endometrio y producción de secreción viscosa que impide o dificulta la penetración de los espermatozoides; en las trompas facilita el paso del óvulo. La menstruación se produce por disminución de progesterona, al involucionar el cuerpo lúteo.

En el tejido mamario, la progesterona sinérgicamente con el estrógeno, facilita el desarrollo de los acinos glandulares; al término del embarazo, la lactación sobreviene bajo la acción de la prolactina, después que descienden los niveles de estrógenos y progestágenos (Lorenzo Fernández et al., 2008).

1.3.2.2. Sobre el Sistema Nervioso Central

Modulan la liberación de gonadotropinas hipofisarias, disminuyendo la frecuencia y aumentando la amplitud de los pulsos de liberación de LH. En concentraciones elevadas, suprimen la liberación de LH y, en consecuencia, la ovulación. Este efecto es potenciado por los estrógenos, lo que explica su asociación en los preparados anticonceptivos.

Tienen una débil acción aldosterónica que contribuye al aumento de peso, por retención hidrosalina.

La progesterona modifica la termorregulación, provocando un aumento de la temperatura corporal de alrededor de 0,5 °C en la segunda parte del ciclo femenino. Estimula también la respiración, observándose un descenso de la PCO2 arterial y alveolar durante el embarazo (Amado y Flórez, 2014).

1.3.2.3. Efectos metabólicos

Los progestágenos con propiedades androgénicas parecen ejercer un mayor efecto sobre el metabolismo de la glucosa, aumentando los niveles de glucosa y de insulina en dosis adecuadas. La utilización de altas dosis de progestágenos con débil acción glucocorticoidea puede disminuir la sensibilidad a la insulina, así como alterar la función hipófisis-suprarrenal. También pueden disminuir la síntesis de triglicéridos y reducir las HDL2 por estímulo de la lipoproteinlipasa hepática, aunque la intensidad de este efecto varía según el compuesto (Lorenzo Fernández et al., 2008).

1.3.2.4. Efectos cardiovasculares

Los progestágenos tienen un efecto constrictor directo sobre la pared arterial y aumentan la distensibilidad y capacitancia venosa, pudiendo antagonizar la acción dilatadora de los estrógenos y aumentar el riesgo de vasoespasmo en el lugar de la lesión endotelial. También pueden alterar la hemostasia. Así, la progesterona, el etonogestrel, el gestodeno y el acetato de medroxiprogesterona, por su débil acción glucocorticoide, pueden aumentar la expresión de receptores de la trombina, potenciando el efecto proanticoagulante de ésta; el levonorgestrel aumenta la agregación plaquetaria y la disposición del sistema intrínseco de la coagulación, pero también la actividad fibrinolítica (Lorenzo Fernández et al., 2008).

1.3.2.5. Efectos antitumorales

La acción antitumoral de los progestágenos puede ser debido a los efectos antiestrogénicos producidos por la estimulación de la actividad de la 17 β -hidroxiesteroideshidrogenasa, que convierte el estradiol en estrona y a una acción directa sobre las células cancerosas (Lorenzo Fernández et al., 2008).

2. OBJETIVOS

Actualmente existe gran cantidad de información relacionada con los anticonceptivos, incluidos los hormonales. Si bien es cierto, que, la mayoría de ella recoge información relacionada con la eficacia y el modo de uso de estos anticonceptivos desde un punto de vista estrictamente práctico.

Así, la finalidad de este trabajo es analizar los diferentes anticonceptivos hormonales disponibles en el mercado, haciendo énfasis en su mecanismo fisiológico de acción, para poder entender cuál es el más adecuado para cada mujer y sus posibles efectos adversos desde un punto de vista fisiológico.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Se procedió a una búsqueda bibliográfica para recabar información acerca de los diferentes tipos de anticonceptivos hormonales disponibles en el mercado actual y sus posibles efectos adversos desde un punto de vista fisiológico.

3.2. Estrategia de búsqueda

Para obtener dicha información se buscó en diferentes bases de datos científicas como *Pubmed*, *Scopus*, *Scencedirect*, *Google académico*, utilizando como palabras claves hormonal contraceptive, strogens, progestagens, side effects, cardiovascular effects, oral contraceptive, entre otras. También se ha recurrido al servicio “Fama” que ofrece la Universidad de Sevilla para obtener libros especializados en el tema, destacando libros de Fisiología Humana y Farmacología Médica.

3.3. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los artículos y ensayos revisados han sido la procedencia de fuentes de información actualizadas y reconocidas por la comunidad científica, que los estudios se realizaran en países desarrollados y que fueran publicados entre los años 1994 y 2018 en inglés y español.

3.4. Extracción de datos

El período de búsqueda de información ha sido de junio a octubre de 2019. Los artículos fueron leídos de forma detallada y se clasificaron según su diseño: estudios científicos observacionales y experimentales y series de casos documentados. De ellos se extrajeron de forma crítica los datos y resultados de mayor relevancia científica.

3.5. Análisis de datos

Los artículos encontrados fueron divididos en bloques según los objetivos marcados en este trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Mecanismo de acción general de anticonceptivos hormonales

La acción fundamental de los anticonceptivos hormonales es impedir la ovulación. La eficacia anticonceptiva de estos fármacos es debida a su acción conjunta sobre la función: hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal (García Delgado et al., 2007).

Desde el punto de vista anticonceptivo, los métodos anticonceptivos hormonales al aumentar los niveles de estrógenos y progestágenos provocan una retroalimentación negativa, y bloquean la producción hipotalámica de la GnRH, que evita la señal de liberación de hormonas por la hipófisis, lo que produce:

- Una disminución de las hormonas hipofisarias (FSH y LH). Al no producirse sobre todo el pico de LH necesario para que exista ovulación, ésta no se produce. Y si no hay óvulo que fecundar, no se produce fecundación ni embarazo.
- La disminución de hormonas hipofisarias hace que los ovarios no secreten de manera adecuada estrógenos y progesterona, por tanto la acción de estas hormonas sobre el útero se ve afectada. El cuello del útero se hace impenetrable al paso de los espermatozoides, porque el moco se hace más espeso. Los anticonceptivos, gracias a los progestágenos, hacen que se altere la cantidad y calidad de los diferentes tipos de moco cervical, tanto gestagénico como estrogénico, volviéndolo más espeso y viscoso y de esta manera, impenetrable por los espermatozoides.
- Alteración de la mucosa del endometrio, que evitaría la implantación en el caso de una posible fecundación, pues al no recibir la información endocrina generada tras la ovulación, no

aparece la fase secretora endometrial, haciéndose imposible la nidación (Alasua, 2011; Lugones Botell et al., 1997; Rivera et al., 1999; Torres Falguera, 2016).

En general, el bloqueo ejercido por las hormonas anticonceptivas sobre la producción hipotalámica de la GnRH, suele ser transitorio y revierte al suspender el tratamiento, aunque en un 10 % de las pacientes esto puede persistir más tiempo (amenorrea postpíldora) y requerir tratamiento específico.

Actualmente existen dos formas de administrar las hormonas sexuales femeninas como anticonceptivos, de forma combinada (estrógeno y progesterona) o solo progestágenos. Aunque el efecto final de anticoncepción se consigue con ambas, el mecanismo de acción difiere.

Con el uso de anticonceptivos combinados, dosis exógenas de estrógenos al inicio del ciclo menstrual provocan una fuerte inhibición en la producción de FSH, impidiendo la diferenciación y maduración del folículo dominante. Además, la administración de estrógenos y progestágenos a dosis constante evita que exista retroalimentación positiva por altos niveles de estrógeno, por lo que el estímulo necesario para que ocurra el pico de LH que desencadena la ovulación desaparece (en sangre los niveles de estrógenos sintéticos están por debajo de las concentraciones necesarias para producir este efecto). Al impedir la ovulación, no se produce tampoco el cuerpo lúteo ni se segrega progesterona en la segunda mitad del ciclo. Por consiguiente, la administración de anticonceptivos combinados inhibe el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

De forma paralela, el desequilibrio hormonal provocado por el anticonceptivo origina alteraciones en la estructura endometrial. En la fase proliferativa el endometrio crece menos al acortarse esta fase por la menor concentración de estrógenos y el efecto prematuro de los progestágenos. Por otra parte, los progestágenos determinan una transformación prematura e incompleta del endometrio, produciendo una rápida transformación secretora del mismo y originando cambios regresivos a partir del 14º día, adelgazando el endometrio que en conclusión impiden la anidación del blastocisto. (Implantación).

El tratamiento con anticonceptivos orales combinados también impide la penetración de los espermatozoides por alteraciones en el cérvix. El orificio uterino externo y el conducto cervical se estrechan como consecuencia del efecto gestagénico. El moco cervical se mantiene viscoso, perturbando así la penetrabilidad y motilidad de los espermatozoides formándose un tapón sólido de moco espeso dentro del conducto cervical.

Por último, provoca la modificación de la contractilidad uterina y de la motilidad y secreción de las trompas, que disminuye la posibilidad de fecundación (García Delgado et al., 2007).

Respecto a los **anticonceptivos con progestágenos solos**, presentan un mecanismo de acción más complejo y no siempre previsible, ejerciendo una combinación de acciones a múltiples niveles: hipotálamo-hipofisario, ovárico, uterocervical. A su vez, las dosis y las vías de administración añaden nuevas variables. En general, predomina la profunda modificación que ejercen tanto sobre el endometrio, al que atrofian, impidiendo la anidación del óvulo si es fecundado, como sobre la secreción del moco cervical. Dosis pequeñas, como las que se emplean en la llamada «minipíldora», inciden principalmente sobre el endometrio y las trompas, sin inhibir la ovulación, por lo que son menos eficaces. En cambio, dosis altas, como las que se utilizan con el acetato de medroxiprogesterona depot (inyectables de progestágenos), reducen los niveles de gonadotropinas y evitan sus picos a mitad del ciclo; no afectan, en cambio, los niveles endógenos de estradiol, que permanecen al nivel propio de la fase folicular; el ovario, pues, no está inactivo del todo, si bien no se aprecian folículos maduros ni cuerpos lúteos (García Delgado et al., 2007).

4.2. Características de los anticonceptivos hormonales

La modificación de la estructura de las hormonas sexuales endógenas consigue obtener hormonas sexuales sintéticas con una duración e intensidad de los efectos que permiten su utilización como anticonceptivos hormonales. La mayor potencia de los preparados sintéticos en comparación con las hormonas sexuales endógenas facilita una anticoncepción con dosis relativamente bajas.

4.2.1. Estrógenos sintéticos

Los anticonceptivos hormonales actualmente comercializados contienen estrógenos en forma de etinilestradiol (EE). También se utiliza el mestranol. Ambos derivan del estradiol.

La introducción del grupo etinilo en la posición C-17 (etinilestradiol) retrasa la degradación del compuesto en el organismo y retrasa la semivida biológica al ralentizar el primer paso hepático. El mestranol contiene un grupo metiléter (-O-CH₃) en lugar del grupo OH en la posición C-3 y se transforma en EE.

Los estrógenos sintéticos presentan un espectro de acción similar al de los estrógenos endógenos, modificando el eje hipotálamo-hipofisario y actuando sobre los órganos genitales.

4.2.1.1. Características farmacocinéticas

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, incluidas la piel y la vagina, pero los estrógenos naturales por vía oral sufren rápida inactivación intestinal y hepática por la acción de la 17 β -hidroxiesteroidehidrogenasa, produciendo un elevado índice estrona/estradiol; por ello, su biodisponibilidad oral es muy baja y no resulta eficaz esta vía. En cambio, por vía transcutánea o vaginal alcanzan niveles de estradiol en el intervalo de la fase folicular normal, con menor elevación de la estrona. Los estrógenos sintéticos, tanto esteroides como no esteroides, se metabolizan lentamente y por ello se emplean por vía oral. Determinados ésteres arilo y alquilo retrasan extraordinariamente la absorción parenteral; su acción se inicia lentamente, pero llega a durar varias semanas (valerato y cipionato de estradiol).

Los estrógenos naturales se fijan en el plasma a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (Amado y Flórez, 2014).

4.2.1.2. Aplicaciones Terapéuticas

- Insuficiencia ovárica que cursa con deficiencia estrogénica. Puede deberse a trastornos hipotálamo-hipofisarios u ováricos.
- Hemorragia funcional uterina. Es preciso determinar en primer lugar si se debe a una preponderancia estrogénica o gestágena; en el primer caso, se requerirán gestágenos y, en el segundo, estrógenos, para restaurar el buen funcionamiento del endometrio, aunque lo más práctico es combinar el estrógeno con el progestágeno, tal y como se encuentran en las fórmulas anticonceptivas.
- Dismenorrea. Si no se alivia sintomáticamente con analgésicos, puede ser preciso controlar la ovulación, lo que se consigue con estrógenos, y mejor si se asocian progestágenos.
- Cáncer de próstata andrógeno-dependiente.
- Cáncer de mama.

4.2.1.3. Efectos adversos de los estrógenos

- Aparato cardiovascular: los efectos adversos más graves son los que afectan al aparato cardiovascular, como hipertensión arterial (HTA), y tromboembolismo venoso (TEV). Esto último se debe a que modifican la capa íntima de las arterias, disminuyen la actividad de antitrombina III y el flujo venoso, produciendo cambios en la actividad plaquetaria y aumentando la coagulabilidad con el consiguiente riesgo de tromboembolismo. Este efecto, entre otros factores, es dependiente de la edad.

- Sistema Nervioso Central: pueden producir cefaleas, trastornos psíquicos como depresión (5%), y epileptogenicidad.
- Sistema endocrino-metabólico: intolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos (TG) plasmáticos y prolactina (PRL) y aumento de peso.
- Aparato genital: turgencia (senos pesados, venas más acentuadas) y malestar mamario, sangrado intermenstrual, amenorrea y galactorrea postretirada.
- Otros: Pigmentación de la cara, incremento del colesterol en bilis.
- Tumores: Pueden producir tumores malignos (cáncer de cuello uterino, mama, ovario), pero también benignos como los hepáticos, originando fuertes hemorragias. El papel de los estrógenos en el cáncer ha sido debatido durante años. Se han hecho, y se siguen haciendo, amplios estudios epidemiológicos que comprueban la incidencia y mortalidad producida por el uso de hormonas. Los resultados son dispares, en algunos casos contradictorios (Alasua, 2011).

Puesto que hay tumores hormono-dependientes, estos fármacos están contraindicados en los casos en que aparecen o existen sospechas pendientes de confirmación. En cuanto a la posibilidad de que ellos mismos promuevan su aparición, no existen conclusiones definitivas. Cuando se administran en asociación al parecer no aumentan el riesgo de aparición de cáncer de mama, endometrio y ovario; por el contrario, muchos informes muestran una reducción del riesgo (Amado y Flórez, 2014).

4.2.2. Progestágenos sintéticos

La progesterona contiene un esqueleto de 21 átomos de carbono con la misma base estructural de cuatro anillos que los restantes esteroides. El efecto progestacional depende del grupo cetona en posición C3 y una doble unión entre C4 y C5 de la molécula esteroidea.

Debido a la complejidad de las estructuras químicas de los progestágenos, hemos optado por una clasificación más bien funcional. Así es posible hablar de:

- *Derivados de la 17-hidroxiprogesterona.* Medroxiprogesterona y acetato de ciproterona (con acción antiandrogénica). Este último es el único de este grupo autorizado en el mercado con la indicación de anticonceptivo oral en asociación a estrógenos.
- *Derivados de la 19-nortestosterona.* Son los más empleados y podemos clasificarlos como primera, segunda y tercera generación en función de su aparición en el mercado americano, intentando cada generación mejorar su perfil de seguridad, bien disminuyendo la dosis de hormona o variando el compuesto.

– **Primera generación:** linestrenol y noretisterona. No están comercializados en España como anticonceptivos. Tienen, sobre todo, efectos progestacionales aunque no están totalmente exentos de efectos androgénicos.

– **Segunda generación:** levonorgestrel (LNG), único actualmente en el mercado. Tiene una gran potencia y acción androgénica.

– **Tercera generación:** desogestrel y gestodeno. Con elevada potencia y efecto androgénico muy débil. El gestodeno no ha sido autorizado todavía por la FDA por el riesgo de accidentes vasculares (Lorenzo Fernández et al., 2008). Parece que su perfil de seguridad es peor que los de segunda generación.

4.2.2.1. Características farmacocinéticas

La progesterona por vía oral se metaboliza con tal rapidez en el hígado que resulta ineficaz, de ahí que se deba administrar en soluciones oleosas por vía parenteral; de este modo, aunque su aclaramiento plasmático sea rápido, la acción en los tejidos se prolonga durante todo el día.

El principal metabolito es el pregnanodiol, que se encuentra en forma libre y en forma conjugada como glucuronato o como sulfato; en su mayor parte se elimina por la orina.

La mayoría de los productos sintéticos tienen la ventaja de ser activos por vía oral, dado que el sustitutivo etinil los hace relativamente resistentes al metabolismo de 1º paso y se encuentran convenientemente preparados en solución, como es el caso del acetato de medroxiprogesterona, o debido a su lento metabolismo, como ocurre en el enantato de noretisterona, prolongando su acción durante 2 o 3 meses (Amado y Flórez, 2014; Suárez et al., 2006).

4.2.2.2. Aplicaciones Terapéuticas

- En diversas situaciones en las que es preciso utilizar estrógenos, es necesario completar la terapéutica con un progestágeno. La tibolona sola a dosis de 2,5 mg/día se ha utilizado en el tratamiento de los síntomas derivados de la menopausia. Mediante sus efectos estrogénicos alivia los síntomas vasomotores y previene la osteoporosis. Sin embargo, ya que tiene propiedades progestágenas y androgénicas estimula poco la proliferación endometrial, con lo que no se produce sangrado uterino. Se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el aparato cardiovascular.

- Hemorragia funcional uterina: aunque aparece en cualquier fase de la vida, es más frecuente en jóvenes que aún no han regularizado su ciclo o en fases próximas a la

menopausia. Con frecuencia se debe a un desequilibrio en la secreción secuencial de estrógenos y progestágenos que produce hipertrofia endometrial; para detener la hemorragia se puede administrar noretindrona oral, 5- 10 mg cada 4-6 horas el primer día, y después 5 mg, 2 veces al día durante 1-2 semanas, apareciendo menstruación al cesar el tratamiento. Para impedir que reaparezca la hemorragia se puede instaurar un tratamiento cíclico, a base de 5- 10 mg de noretindrona o de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, de los días 5.º a 20.º de cada ciclo. En lugar de progestágenos solos, se puede emplear una asociación de estrógeno y progestágeno.

- Dismenorrea: en asociación con estrógenos para inhibir la ovulación, aunque se ha de intentar primero el tratamiento sintomático con analgésicos antiinflamatorios.
- Endometriosis.
- Cáncer de endometrio: el 80 % de los carcinomas endometriales con existencia de receptores de progesterona responden a la toma de un progestágeno; como acetato de megestrol oral en dosis de 80-640 mg/día durante 2 meses para valorar la eficacia, o acetato de medroxiprogesterona IM a la dosis de 400 mg a la semana; si la respuesta es buena, se puede incrementar la dosis de medroxiprogesterona a 1 g 2 veces por semana.
- Cáncer de mama con metástasis y existencia de receptores estrogénicos y progestágenos, si han fallado otras medidas (cirugía y antiestrógenos).
- Abortos espontáneos: los progestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia lútea, pero pueden resultar peligrosos si la administración del progestágeno se prolonga y actúa sobre el embrión.
- Anticoncepción.
- Prueba funcional: La administración de acetato de medroxiprogesterona (10 mg una o dos veces al día por vía oral durante 5 días sirve para valorar si existe secreción estrogénica adecuada en mujeres amenorreicas. Si al retirar el progestágeno se produce una menstruación en 7- 10 días, quiere decir que el útero estaba sometido a un adecuado efecto estrogénico. En caso contrario, hay una deficiencia estrogénica (Amado y Flórez, 2014).
- Los progestágenos, además de su efecto anticonceptivo, poseen también otros efectos terapéuticos como consecuencia de sus diferentes acciones parciales. Por eso, algunos gestágenos con acción antiandrogénica se utilizan también en el tratamiento de las enfermedades con un componente androgénico (acné e hirsutismo) (Amado y Flórez, 2014; Thomas Carazo y Nadal Blanco, 1998).

4.2.2.3. Efectos adversos de los progestágenos

- Sistema Nervioso Central: depresión y falta de iniciativa (efectos sobre el receptor GABA_A, tendencia al sueño.
- Sistema endocrino-metabólico: retención de sodio y agua, alcalosis respiratoria por producir hiperventilación al actuar sobre el centro respiratorio, aumento de peso.
- Aparato genital: atrofia de la mucosa vaginal, retrasos de la menstruación, menor flujo menstrual, disminución de la libido, candidiasis.
- Otros: Acné e hirsutismo (Amado y Flórez, 2014; Suárez et al., 2006).

Centrándonos en uno de los efectos adversos más graves, como son los que se producen en el sistema cardiovascular, los anticonceptivos hormonales pueden provocar trombosis coronaria con infarto de miocardio, tromboembolismo venoso (TEV) y arterial, accidentes cerebrovasculares agudos e hipertensión. Dichos anticonceptivos elevan 2-3 veces el riesgo relativo de que aparezca enfermedad isquémica del miocardio; este riesgo aumenta con la edad, con el tabaco y con otras complicaciones, como la diabetes y la hiperlipoproteinemia; por ello se aconseja no utilizar los anticonceptivos hormonales en mujeres mayores de 40 años o de 35 si son fumadoras. El mecanismo puede residir en el aumento de las LDL y VLDL provocado por el estrógeno en dosis iguales o mayores de 50 µg, pero es posible que también influyan las modificaciones en las HDL. En este sentido, los progestágenos ocasionan cambios variables de aumento o disminución de HDL que puede contribuir a la acción vascular (Amado y Flórez, 2014).

Inicialmente se creía que la trombosis era el resultado solo de la dosis de estrógeno utilizado, lo que culminó en la reducción de la dosis de EE de los anticonceptivos. Sin embargo, en 1995, quedó demostrado que anticonceptivos orales combinados conteniendo progestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel), se asociaban a un riesgo dos veces mayor de trombosis que los que contenían progestágenos de segunda generación (LNG). Los anticonceptivos orales combinados con los progestágenos de tercera generación, están asociados al desarrollo de la resistencia adquirida a la proteína C activada y más elevada, y a una tendencia de producir niveles más altos de factores de coagulación y de niveles más bajos de anticoagulantes naturales, cuando se les compara con los anticonceptivos orales combinados que contienen progestágenos de segunda generación. Esos hallazgos podrían explicar las observaciones epidemiológicas de riesgo aumentado para TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contienen progestágenos de tercera generación, porque la resistencia a la acción de la proteína C (adquirida o heredada) es un determinante

importante para el riesgo aumentado de TEV (Bastos et al., 2011; Kemmeren et al., 2001; Lidegaard et al., 2009; Rosendaal et al., 2003).

Se aumenta la incidencia de tromboembolia venosa y arterial aunque ha disminuido al reducir la dosis de estrógenos. Parece que se debe a varios factores: proliferación endotelial, reducción del flujo venoso, aumento de factores de la coagulación y cambios en la actividad plaquetaria (Amado y Flórez, 2014).

Igual que para la TEV, el uso de anticonceptivos orales combinados también está asociado a la elevación del riesgo para la trombosis arterial. Ese riesgo está directamente relacionado con la dosis del componente estrogénico, sin embargo, incluso en las usuarias de las píldoras de baja dosificación (EE < 50 mcg), se observó un aumento de ese dicho riesgo.

Al contrario de la TEV, el tipo de progestágeno asociado al EE no modifica de forma significativa el riesgo de trombosis arterial (Bastos et al., 2011).

El riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares, incluida la hemorragia subaracnoidea, está también aumentado en particular en mujeres de edad avanzada, fumadoras y con hipertensión. El riesgo guarda relación con la dosis de estrógeno y, probablemente, con la de progesterona (Amado y Flórez, 2014).

La hipertensión arterial (> 140 mm Hg de presión sistólica y > 90 mm Hg de diastólica) parece que guarda relación con la dosis de estrógenos y el riesgo aumenta con la edad. Se observa este efecto hipertensivo ya sea o no con la administración concomitante de progestágenos tanto en mujeres sanas como en mujeres con enfermedad coronaria establecida. El mecanismo puede deberse a la acción sobre el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, al aumentar la síntesis del sustrato angiotensinógeno (Ashraf y Vongpatanasin, 2006).

Entre el año 2008 y 2012, se registra una incidencia en un hospital de un barrio de Hospitalet de Llobregat (Bellvitge) de 150/100000 mujeres-año que varía con los diferentes preparados, estando los que contienen progestágenos de tercera y cuarta generación asociados a un mayor riesgo. Para su prevención, resulta esencial tomar en consideración los posibles factores de riesgo (FR) y las contraindicaciones al uso de anticonceptivos hormonales. Se considera que el hábito tabáquico, la obesidad, las mutaciones trombofílicas, la inmovilización y los antecedentes personales o familiares de TEV incrementan el riesgo. Se analizaron las siguientes características: a) edad de las pacientes; b) servicio de ingreso y duración de la estancia; c) tipo de TEV y desenlace; d) medicamento anticonceptivo sospechoso, vía de administración y duración del uso; e) presencia de FR y categoría de elegibilidad del método anticonceptivo. Para la evaluación de la presencia de FR se recogió

información sobre hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico previo de trombofilia, antecedentes de inmovilización o de cirugía mayor, antecedentes personales de TEV y antecedentes en familiares de primer grado (Quijada Manuitt et al., 2014).

Sin embargo, anteriormente a esta revisión, en 2003, se presentó un caso de una paciente de 26 años de edad que fue diagnosticada de trombosis cerebral del seno sigmoideo con hipertensión intracraneal, en la que el único FR encontrado fue el inicio en la toma de anticonceptivos orales combinados (Catalina et al., 2004), lo que demuestra que también pueden aparecer problemas cardiovasculares sin FR aparentes.

La Agencia Española del Medicamento en una comunicación sobre “Riesgos de Medicamentos” de Octubre de 2001, notificó el riesgo de TEV asociado con el uso de anticonceptivos combinados orales (ACO) de 3ª generación. En ella se estimó el riesgo de TEV en mujeres sanas entre 15 y 44 años de edad que no toman ACO en 5-10 casos por 100.000 mujeres/año, mientras que en las mujeres que tomaban ACO que contenía menos de 50 µg de EE con LNG aumentaba hasta 20 casos por cada 100.000 mujeres/año, y era de unos 30-40 casos por cada 100.000 mujeres/año en las que tomaban ACO que contenían al menos 20 µg de EE en combinación con desogestrel o gestodeno (Catalina et al., 2004). Esto quiere decir que existe un mayor riesgo de TEV asociado a los ACO con progestágenos de 3ª generación frente a los de 2ª generación, independientemente de la dosis de EE.

En Febrero del 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una nota informativa indicando la finalización de la revisión europea sobre el riesgo de TEV asociado a los ACO.

Este riesgo ya era conocido y la revisión confirma que es pequeño como norma general, pero que aquellos que contienen LNG, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo. Se recomienda a los médicos que prescriben anticonceptivos hormonales combinados que:

- Valoren detalladamente los FR de TEV antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el mismo para decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.
- Informen a las mujeres sobre los signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz (AEMPS, 2014).

El comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) revisó fundamentalmente los datos procedentes de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos y las conclusiones de dicha revisión fueron las siguientes:

- El beneficio de los anticonceptivos hormonales combinados en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso.

- Los datos actuales confirman que el riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen (Tabla 2).
- La probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan FR (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente).
- Sobre el riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones (AEMPS, 2014; Klok et al., 2017).

Tabla 2. Estimación del riesgo de TEV asociado a anticonceptivos hormonales combinados.

Progestágeno (combinado con EE, excepto que se especifique)	Incidencia estimada (por 10000 mujeres durante un año de uso)
No usuarias de anticonceptivos hormonales combinados	2
Levonorgestrel/Norgestimato/Norestiterona	5-7
Etonogestrel/Norelgestromina	6-12
Gestodeno/Desogestrel/Drospirenona	9-12
Clormadinona/Dienogest/Nomegestrol combinados con estradiol-E2)	No disponible

Extraída de AEMPS, 2014.

Los estudios sobre efectos adversos mejor conocidos se refieren a los anticonceptivos de primera generación, que utilizaban dosis altas de estrógenos y progestágenos con efectos androgénicos. En la actualidad, las dosis de estrógenos son mucho más bajas y los progestágenos carecen de efectos androgénicos o incluso tienen efectos antiandrogénicos, por lo que las complicaciones reales de los anticonceptivos actuales probablemente son mucho menores que las de los anteriores (Amado y Flórez, 2014).

4.3. Tipos de Anticonceptivos Hormonales: Clasificación general

Desde principios de la década de 1960, el uso de anticonceptivos para la mujer se utiliza de manera creciente. La cantidad de preparados anticonceptivos disponibles en la actualidad permite escoger el más adecuado para cada situación. Existe unanimidad en que el anticonceptivo ideal debe contener la menor dosis de estrógeno y progestágeno que sea efectiva como contraceptiva, producir un control aceptable del ciclo, ser bien tolerado y tener

el mínimo efecto conocido sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono y los parámetros hemostáticos (Lorenzo Fernández et al., 2008; Torres Falguera, 2016).

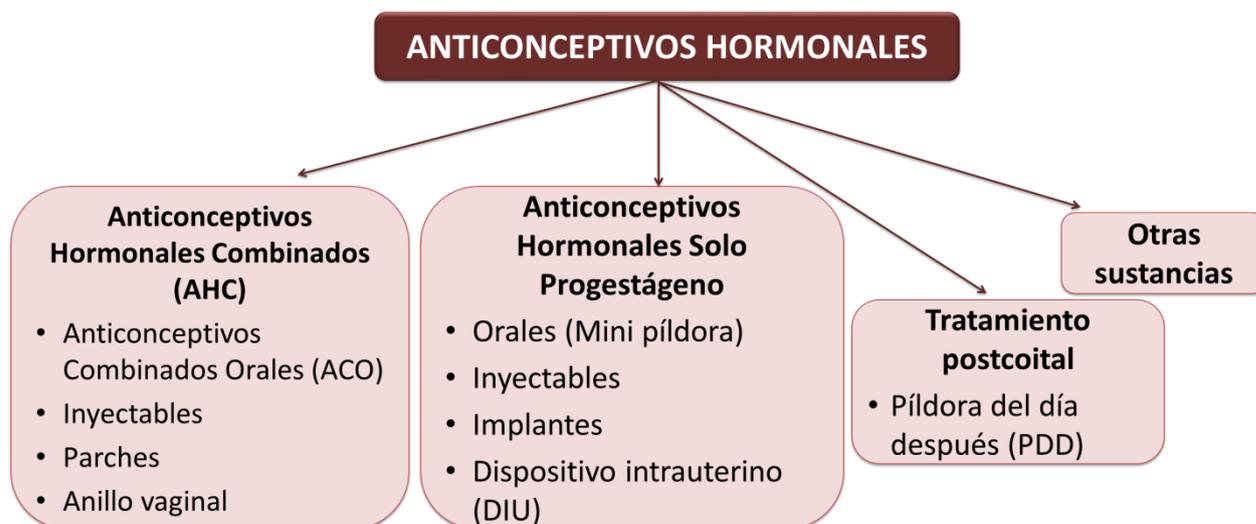


Figura 3. Clasificación general de los anticonceptivos hormonales.

4.3.1. Anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

4.3.1.1. Anticonceptivos Combinados Orales (ACO)

Los anticonceptivos hormonales más utilizados actualmente son los anticonceptivos orales compuestos por estrógenos y progestágenos, en su forma combinada, ya sean preparados monofásicos (dosis constante) o bi y trifásicos (variando las dosis).

El progestágeno en dichos anticonceptivos, es el principal causante del efecto anovulatorio, el estrógeno actúa de forma sinérgica, potenciando la acción progestagénica. El componente de estrógeno en ACO, permite una dosis de progestágeno menor, para lograr la acción anovulatoria, y participa de forma decisiva en el control del ciclo menstrual (Beltrán Vaquero, 2009).

En un intento de “imitar” el patrón de ascensos y descensos de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual normal, se diseñaron píldoras con diferentes dosis de estrógenos y progestágenos. De este modo, aparecieron en el mercado las llamadas píldoras bifásicas y trifásicas. Sin embargo, hasta el momento, la evidencia no ha mostrado que tengan ventajas sobre las monofásicas (Torres Falguera, 2016).

Anticonceptivos monofásicos: Estos tienen la misma cantidad de estrógeno y progestágeno, por lo que la dosis de dichas hormonas se mantiene constante a lo largo de los 20 o 21 días de ingesta de píldoras activas.

Anticonceptivos bifásicos: La mayoría de ellos contienen 21 grageas, de las cuales las 11 primeras incluyen una pequeña cantidad de progestágeno. La dosis de progestágeno aumenta en la segunda mitad del ciclo del tratamiento (10 grageas). La dosis de estrógeno se mantiene constante a lo largo de todo el ciclo del tratamiento.

Anticonceptivos trifásicos: Se pueden administrar con combinaciones diferentes. Por ejemplo, de las 21 grageas las 6 primeras contienen una pequeña dosis del progestágeno y del estrógeno. Las 5 grageas siguientes contienen una mayor cantidad, tanto del progestágeno como del estrógeno, sin embargo, las 10 últimas grageas contienen una dosis aún mayor del progestágeno, pero la dosis del estrógeno se mantiene igual que en las primeras grageas. Todos ellos contienen dosis bajas de estrógenos y un progestágeno de segunda o tercera generación (Thomas Carazo y Nadal Blanco, 1998; Torres Falguera, 2016).

No todos los preparados tienen la misma eficacia. La eficacia anticonceptiva se mide en ensayos clínicos y se expresa con el Índice de Pearl (IP), este dato nos indica el número de embarazos por cada 100 mujeres usuarias del anticonceptivo en un año (García Delgado et al., 2007).

Según su pauta de administración los ACO pueden encontrarse en formato:

- **Píldora:** Es el anticonceptivo por excelencia con un IP muy bajo entre 0.12-0.34. El estrógeno es siempre EE y el progestágeno puede variar de un preparado a otro. La elección puede parecer complicada por la cantidad de preparados comercializados; sin embargo, todos son excelentes y cualquiera que se utilice va a ser efectivo. Hay que escoger siempre preparados que contengan < 50 µg de EE. En los progestágenos las dosis no pueden compararse, al tratarse de compuestos diferentes. De todos los progestágenos disponibles, el LNG es el que cuenta con más información sobre seguridad. Se aconseja iniciar el tratamiento dentro de los 5 días posteriores al inicio del sangrado menstrual. La píldora es efectiva desde la primera toma. También se puede iniciar cualquier día del ciclo y, en este caso, se necesitan 7 días de protección con un método barrera por ejemplo (Morales Martínez et al., 2009).

Como se ha mencionado anteriormente, es el método anticonceptivo por excelencia ya que se está produciendo un incremento paulatino en su prescripción. En varias revisiones, destacando la realizada por la sociedad española de médicos de atención primaria en Vitoria, queda patente como las usuarias pretenden aprovecharse también de sus efectos beneficiosos no anticonceptivos. Según esta revisión, dos terceras partes de las mujeres utilizan la píldora con una finalidad únicamente anticonceptiva, mientras que el tercio restante lo hace motivada, además, por sus posibles efectos beneficiosos confiando en que la píldora pueda

resolver, además de su deseo anticonceptivo, algunos problemas de salud asociados, habitualmente, a las hormonas esteroideas (Dragoman, 2014; Lete et al., 2009) (Tabla 3).

- **Pastilla trimestral:** No está comercializado en España. Se basa en la administración vía oral de EE y LNG de forma continua durante 84 días y 7 días libres de toma. De esta manera se reducen el número de hemorragias menstruales a 4 por año (García Delgado et al., 2007).

Tabla 3. Efectos beneficiosos reconocidos al ACO en forma de píldora

Efectos beneficiosos relacionados con la menstruación
<ul style="list-style-type: none"> - Mejoría de la dismenorrea - Disminución del sangrado menstrual - Mejoría del síndrome premenstrual
Efectos beneficiosos relacionados con la fertilidad
<ul style="list-style-type: none"> -Protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica -Protección frente al embarazo ectópico
Efectos beneficiosos sobre la piel y el hueso
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento del acné - Reducción de la pérdida de densidad mineral ósea
Efectos beneficiosos sobre las neoplasias
<ul style="list-style-type: none"> - Patología tumoral del ovario - Patología tumoral del útero - Cáncer de colon
Extraída de Lete et al., 2009

4.3.1.2. Forma de absorción intramuscular

Inyección intramuscular profunda, mensual, de un preparado depot con estrógeno y progestágeno el día 7-10 del ciclo. Actúan por inhibición de la ovulación igual que los ACO. Actualmente su uso se centra casi exclusivamente en mujeres con enfermedades psiquiátricas o con déficit mental, que no pueden hacerse cargo correctamente de su natalidad, o en mujeres que viajan mucho y tienen grandes cambios de horarios (García Delgado et al., 2007).

4.3.1.3. Forma de absorción vaginal

Anillo compuesto por dosis bajas de estrógenos y un progestágeno de 3ª generación (etonorgestrel) que se implanta durante tres semanas consecutivas en la vagina seguidas de una semana sin anillo, proporcionando el efecto anticonceptivo durante un ciclo menstrual de forma continua. Su IP= 0.65.

Los anillos vaginales anticonceptivos han demostrado una eficacia y un rendimiento clínico comparables a los ACO de baja dosis, con la ventaja de no requerir una dosis diaria. Entre otras ventajas podemos destacar su alta efectividad, buen control del ciclo y el hecho de que son métodos de acción prolongada controlados por la usuaria que proporcionan una liberación constante de dosis bajas de hormonas anticonceptivas (Brache y Faundes, 2010; García Delgado et al., 2007; Saldanha, 2018).

4.3.1.4. Forma de absorción transdérmica

Parches compuestos por dosis bajas estrógenos y un progestágeno de 3ª generación (norelgestromina). El parche se aplica una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana libre de parche, manteniendo niveles sostenidos en sangre durante el ciclo menstrual. Las concentraciones plasmáticas hormonales son más estables en la vía transdérmica evitándose las fluctuaciones de la vía oral. La eficacia del parche anticonceptivo es alta y similar a la de anticonceptivos orales combinados (IP = 013-0.34) aunque las mujeres de más de 90 kg presentan mayor tasa de fallo ya que a mayor peso, el parche presenta menor eficacia anticonceptiva. La pauta de una vez a la semana del método transdérmico es más sencilla y menos propensa a retrasos y olvidos que la diaria. El cumplimiento terapéutico es mejor en las usuarias de parche que en las de ACO, con una tasa de cumplimiento correcto en el 89 % de los ciclos con el método transdérmico frente un 79 % con ACO. Aparte de un mejor cumplimiento, otra ventaja teórica del parche sería que, al evitar el primer paso hepático se pueden reducir las interacciones con otros fármacos. En cuanto a efectos secundarios con el parche puede producirse reacción cutánea local, y son más frecuentes efectos relacionados con los estrógenos, como mastalgia, dismenorrea, náuseas y vómitos, que con anticonceptivos orales combinados, lo que se traduce en una tasa mayor de interrupción anticipada y de abandono debido a efectos adversos. Aunque los datos aun no son concluyentes, existe la posibilidad de un mayor riesgo de TEV en usuarias de parche respecto a ACO (Dragoman et al., 2017; García Delgado et al., 2007; De la Cuesta et al., 2011; Swica, 2007).

4.4. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES SOLO PROGESTÁGENOS

El principal objetivo de los contraceptivos con progestágeno solamente es evitar los efectos secundarios metabólicos y clínicos de los estrógenos. Son una opción en mujeres con alguna contraindicación para la toma de estrógenos, que presentan efectos secundarios debido al componente estrogénico de los ACO, lactantes, fumadoras e hipertensas o que

optan por la comodidad de un método de liberación a largo plazo. Actúan inhibiendo la ovulación por supresión del pico de LH, espesando el moco cervical y suprimiendo la maduración cíclica del endometrio.

Debido a que no se produce privación hormonal, el patrón de sangrado puede ser irregular sin ciclo identificable o amenorrea, constituyendo uno de los motivos más frecuente de rechazo o abandono del método hormonal con progestágeno solo. Si la mujer está bien informada, se suelen tolerar bien (Martínez et al., 2009 ; De la Cuesta et al., 2011; Canal-Calderón et al., 2011).

Según su pauta de administración los anticonceptivos hormonales solo progestágeno pueden encontrarse en formato:

4.4.1. Vía oral (minipíldora)

Administración oral de bajas dosis de progestágenos, durante todo el ciclo. Poco usado por su menor eficacia (IP = 2) y peor regularización del ciclo. Es el anticonceptivo ideal en el período de lactancia, ya que no interfiere en la producción de leche. Se puede iniciar la toma a partir de las 6 semanas posparto. Se presenta en envase con 28 comprimidos que se toman diariamente de forma continuada, sin periodo de descanso, la pauta debe ser estricta en la hora de la toma, un intervalo mayor de 36 h entre tomas implica disminución en la eficacia y obliga a utilizar un método contraceptivo de barrera durante 7 días. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación, produce también espesamiento del moco cervical y adelgazamiento endometrial. El efecto de la minipíldora es mínimo sobre los factores de la coagulación, la tensión arterial, los niveles de lípidos y el metabolismo de hidratos de carbono (García Delgado et al., 2007; De la Cuesta et al., 2011; Morales Martínez et al., 2009).

4.4.2. Forma de absorción intramuscular

Inyección intramuscular de un progestágeno de depósito que asegura la eficacia anticonceptiva durante tres meses. IP=0.3. Tiene una eficacia menor que los ACO y produce más alteraciones del ciclo aunque la incidencia de sangrado frecuente va disminuyendo cuanto mayor es la duración del tratamiento. Las concentraciones séricas de progestágenos son relativamente más altas que con otras vías de administración, por lo que en algunas circunstancias presentan una contraindicación relativa. Esta vía de administración se caracteriza porque un mayor porcentaje de mujeres presenta amenorrea y se puede tardar en

recuperar la fertilidad tras la supresión (García Delgado et al., 2007; Lobo y Stanczyk, 1994; Morales Martínez et al., 2009).

4.4.3. Implantes subdérmicos

Liberación sostenida de un gestágeno de 2ª generación (LNG) o de 3ª generación (etonogestrel) que ofrecen protección anticonceptiva durante 5 ó 3 años respectivamente. Es un método de alta eficacia y seguridad (IP = 0.05), de larga duración y recuperación inmediata de la fertilidad tras su retirada por lo que presenta una tasa de continuidad muy elevada en las usuarias. Los efectos secundarios son los comunes a todos los métodos de progestágenos: cambios de peso corporal, acné, cefalea, náuseas, quistes ováricos, etc. Suelen mejorar con el uso prolongado (García Delgado et al., 2007; Jacobstein y Polis, 2014; Morales Martínez et al., 2009).

En un estudio comparativo realizado en México para ver la eficacia frente a los efectos adversos sobre los anticonceptivos hormonales, inyectables e implante subdérmico, se vió que la eficacia en los tres contraceptivos era apropiada. Se mostró para el implante un IP de 0, para hormonales orales de 0.13 e inyectables de 0, siendo los efectos adversos mucho más elevado en las usuarias de implante subdérmico en comparación a los otros dos (Carbajal-Ugarte et al., 2008).

4.4.4. Dispositivos intrauterinos con progesterona

Contiene un reservorio de progestágenos de 2ª generación (LNG), que libera 14mcg/día de manera continuada. Su mecanismo de acción es fundamentalmente local, y produce atrofia endometrial. Ofrece protección anticonceptiva durante 5 años, con un IP= 0.2. En los 3 primeros meses tras la colocación suele ser frecuente el sangrado irregular. Durante los meses de uso, el sangrado menstrual se va reduciendo y disminuye un 90% en el primer año. A los 2 años de uso casi el 50% de las usuarias presenta amenorrea, por lo que también se utiliza como tratamiento de la hipermenorrea. Tras su retirada, el retorno a la fertilidad es inmediato. Los efectos secundarios hormonales (acné, cefalea, ganancia de peso) son raros, dado que se alcanzan bajos valores plasmáticos de LNG (García Delgado et al., 2007; Morales Martínez et al., 2009).

4.5. Tratamiento postcoital

Existe un preparado hormonal con indicación autorizada como contracepción de emergencia, es la llamada y comúnmente conocida como “Píldora del Día Después” (PDD), Píldora Postcoital (PP) o Pastilla Anticonceptiva de emergencia (PAE), y su objetivo es la prevención del embarazo después de un coito desprotegido. En 1998 la OMS publicó los resultados de un estudio que consistía en la administración de dos comprimidos de 750 µg de LNG con un intervalo de separación en la toma de 12 horas. Debía administrarse en las primeras 72 horas después del coito no protegido y presentaba un IP= 1.8. El tratamiento era más eficaz cuanto más cercana era su administración al coito de riesgo. La pauta actual es la administración de 1,5 mg de LNG en dosis única y lo más rápidamente posible tras el coito de riesgo, ya que la eficacia disminuye proporcionalmente al número de horas transcurridas tras éste. Su eficacia es de un 95% si se administra en las primeras 24 h, a las 24-48 h siguientes disminuye al 85%, y a las 48-72 h al 58%.

Su uso continuado disminuye su eficacia pudiendo dar lugar a embarazos no deseados. Su utilización debe ser sólo y exclusivamente cuando se ha utilizado incorrectamente el anticonceptivo habitual, o para situaciones de excepción ya que no ofrece protección frente a las infecciones de transmisión sexual, incluyendo el sida. Esto sería lo correcto pero actualmente se accede a ella sin receta ni vigilancia médica lo que origina una problemática derivada de su mal uso.

Desde 2009 las farmacias españolas pueden vender la pastilla sin receta y, dependiendo de cada autonomía, se puede adquirir gratuitamente también en centros de salud, centros de planificación familiar y algunas urgencias.

El papel del profesional farmacéutico durante la dispensación es proporcionar al paciente, además del medicamento y/o producto sanitario, los servicios clínicos que acompañan a la entrega del mismo, con el objetivo de mejorar su proceso de uso y proteger al paciente de posibles resultados negativos asociados a la medicación (RNM), causados por problemas relacionados con medicamentos (PRM).

En este sentido, con la entrega del medicamento, lo fundamental es garantizar que éste va a ser utilizado correctamente por el paciente y que hay ausencia de posibles causas prevenibles de RNM.

Otra de las críticas es su carácter ‘abortivo’, claramente desmontada por diversas sociedades médicas, como la SEC y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Los especialistas explican que en ningún caso se trata de un método abortivo, puesto que

actúa antes de la implantación. Es más, si ésta ya se ha producido, el embarazo no se puede evitar aunque se tome la pastilla. No obstante, algunos profesionales aducen objeción de conciencia a su prescripción.

“La anticoncepción oral de emergencia o postcoital nunca debe sustituir a un método anticonceptivo convencional” (Viamonte Ezcurdia y Godino Prieto, 2007).

Actualmente existe también una píldora de acción antiprogestacional, la RU 486, (Mifepristona) no comercializada en España, de efecto abortivo si se utiliza en los 10 primeros días de amenorrea (Bailón Muñoz y Arribas Mir, 2002; García Delgado et al., 2007; Matyanga y Dzingirai, 2018; Morales Martínez et al., 2009).

4.6. Otras sustancias

Existen otras sustancias menos utilizadas como anticonceptivos como análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), sustancias luteolíticas, píldoras precoitales, métodos inmunológicos, etc (García Delgado et al., 2007; Morales Martínez et al., 2009).

En la elección del método son tan importantes los criterios médicos como las preferencias de las usuarias. El consejo médico anticonceptivo siempre dependerá de las características personales de la mujer (edad, actividad sexual, plan reproductivo, hábitos y antecedentes patológicos tales como tabaquismo, diabetes, hipertensión...etc), de las peculiaridades del método y sobre todo, la información y la actitud de la usuaria hacia los anticonceptivos (adherencia al tratamiento anticonceptivo, aceptación de cambios menstruales, etcétera) (López de Castro y Lombardía Prieto, 2005).

Como se puede apreciar en la tabla 4, cada forma anticonceptiva puede tener diferentes mecanismos de acción, actuando con mayor, menor o ninguna intensidad sobre la inhibición de la ovulación, inhibición del factor cervical, efecto sobre transporte del huevo, influencia sobre el endometrio e inhibición de la formación de progestágenos. El grado en que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar, sobre todo, una de ellas y solo secundariamente las demás.

Tabla 4. Mecanismos de acción de las principales formas de anticoncepción hormonal.

	Inhibición de la ovulación	Inhibición del factor cervical	Efectos sobre transporte del huevo	Influencia sobre el endometrio	Inhibición de la formación de gestágenos
Forma combinada monofásica	++	+	+	+	+
Forma combinada unimensual	++	+	+	+	+
Forma combinada bifásica	++	-	+	+	+
Gestágeno «minipíldora»	(±)	(±)	+	+	(±)
Gestágeno <i>depot</i> plurimensual	+	++	+	++	+
Forma poscoito	-	-	+	(±)	-

Extraída de Amado & Flórez, 2014

5. PROBLEMAS Y PREGUNTAS FRECUENTES DE LAS MUJERES

A continuación, se presentan algunas de las preguntas más frecuentes que surgen en la mujer durante la toma de anticonceptivos hormonales.

¿Es normal no tener la menstruación durante el tratamiento anticonceptivo?

Sí. Ya que el contenido estrogénico de las píldoras anticonceptivas de dosis bajas no es suficiente para estimular el crecimiento del endometrio (capa interna de la matriz que se desprende mes a mes con la menstruación). El efecto progestacional de las pastillas anticonceptivas predomina en tal grado que se produce un endometrio atrófico, carente de tejido necesario para que se produzca una hemorragia mensual de privación (Viamonte Ezcurdia y Godino Prieto, 2007).

¿Qué hacer ante el olvido de una de las tomas diarias?

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12h. En tal caso, debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde de ello y seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos al día). En este caso no es necesario que tome ninguna medida anticonceptiva adicional.

Si usted se retrasa en la toma más de 12h, la protección anticonceptiva puede verse disminuida. La pauta a seguir en caso de olvido se rige por dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos más de 7 días.
- Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En la primera semana se debe tomar una medida anticonceptiva adicional (Viamonte Ezcurdia y Godino Prieto, 2007).

¿Los anticonceptivos pueden disminuir la fertilidad?

Los anticonceptivos hormonales no tienen efectos sobre la fertilidad siempre y cuando se haga un uso adecuado de ellos.

Si bien es cierto, que los circuitos hormonales pueden tardar un tiempo en restablecerse pero el 80% de las mujeres recuperan la función ovárica normal a los 3 meses del abandono de los ACO y el 50% de las usuarias que buscan el embarazo lo consiguen en ese plazo (Viamonte Ezcurdia y Godino Prieto, 2007).

¿Producen los ACO aumento de peso?

A las dosis hormonales contenidas en las presentaciones actuales, la ganancia de peso es casi nula.

Cuando los ACO sean realmente los responsables del aumento de peso (menos del 5% de los casos), puede resultar adecuado el cambio a productos de menor contenido estrogénico y/o potencia androgénica, recomendando así mismo a la usuaria una reducción de la ingesta calórica y la práctica habitual de ejercicio físico (Viamonte Ezcurdia y Godino Prieto, 2007).

6. CONCLUSIONES

- Hoy por hoy y en lo referente a los métodos hormonales, el “anticonceptivo de primera elección” sigue siendo un ACO con progestágeno de segunda generación (LNG) frente a los de tercera generación (por el menor riesgo de TEV) y dosis baja de estrógenos (hasta 30 µg la incidencia de efectos secundarios es menor y el incremento del riesgo cardiovascular es escaso). Los ACO con 20 µg o menos de EE no parecen tener muchas ventajas sobre el resto y pueden controlar peor el ciclo en algunas mujeres. Tampoco hay indicios convincentes de que los preparados multifásicos ofrezcan ventajas sobre los monofásicos, por lo que son preferibles estos últimos por la mayor experiencia en su uso.
- Los anticonceptivos con progestágeno sólo son peor tolerados y tienen en general menor efectividad que los ACO; aunque deben considerarse en primer lugar en mujeres lactantes, con antecedentes de tromboembolismo o migraña con aura, fumadoras mayores de 35 años u obesas (IMC>30). Si se trata de mujeres con mala adherencia al tratamiento, puede valorarse la opción de parches, anillo vaginal o inyectables y si se desea anticoncepción reversible a largo plazo, las mejores opciones son el DIU con LNG o los implantes.
- Los anticonceptivos hormonales combinados, al contener el EE, siempre alteran la presión arterial, incluso en dosis bajas. En mujeres sanas, esa alteración no trae repercusiones clínicas, pero debemos evitar su uso en hipertensas. Por lo tanto, en mujeres con hipertensión arterial sistémica, se prefieren los anticonceptivos no hormonales o solamente los de progestágeno, porque el EE potencia el riesgo de la trombosis arterial y altera el control de la presión arterial en esas pacientes.
- Los hormonales orales e inyectables, cuando se administran en forma continua, son eficaces y seguros como métodos contraceptivos y con menos efectos adversos que el implante subdérmico. La vía transdérmica presenta niveles séricos superiores de EE que la oral lo que puede elevar el riesgo de tromboembolismo.
- Para concluir, el mejor método anticonceptivo para cada mujer es aquel con el que ella se sienta más cómoda y se adapte mejor a su estilo de vida. En definitiva, es ella quien debe decidir, una vez informada por el médico de las ventajas y desventajas de cada método.

7. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. Nota informativa. Agencia española Medicam. 2014;October:1-4.
- Alasua A. Hormonas sexuales y anticoncepción. *Actual en Farmacol y Ter.* 2011;9(1): 64-72.
- Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. *Farmacol. Humana*, 6ª edición, Barcelona: Elsevier; 2014, p. 803-23.
- Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8: 368-76.
- Bailón Muñoz E, Arribas Mir L. La píldora del día después: una segunda oportunidad. *Atención primaria.* 2002;29(7): 430-432.
- Bastos M, Nobre F, Sales C. Contracepción Hormonal y Sistema Cardiovascular. *Arg Bras Cardiol.* 2011; 96(4): 81-9.
- Beltrán Vaquero DA. Impacto clínico y metabólico de los anticonceptivos hormonales combinados según vía de administración y gestágeno utilizado. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2009.
- Brache V, Faundes A. Contraceptive vaginal rings: A review. *Contraception.* 2010;82: 418-27.
- Canal Calderón F, Rodríguez Muñoz R, Romero Íñigo M. Educar a los jóvenes para la salud. Ciudad Real: Diputación de Ciudad Real; 2011.
- Carbajal-Ugarte JA, Cárdenas-Blanco A, López-Berrios D, Pastrana-Huanaco E. Eficacia y efectos adversos de anticonceptivos hormonales. Estudio comparativo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(1): 83-7.
- Catalina M, González-Blanco I, Grau S, Marina FJ, Tarancón I, Vara A. Trombosis venosa cerebral y anticonceptivos orales: estudio de 1 caso. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2004;31(9): 342-5.
- Costillas-Caño P, Cristóbal-García I, Falguera-Puig G, Jurado-López AR, Lobo-Abascal P, Obiol-Saiz AM, et al. Buenas prácticas en el asesoramiento anticonceptivo a mujeres: recomendaciones del grupo de Expertos Multidisciplinar en Materia Anticonceptiva (EMMA). *Med Reprod y Embriol Clínica.* 2018;5: 1-10.
- Dragoman M V. The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28: 825-34.
- 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: 117-29.

Fox SI. Reproducción. *Fisiología humana*. 14ª, México: McGraw-Hill Interamericana; 2016, p. 701-48.

García Delgado P, Martínez Martínez F, Pintor Mármol A, Caelles Franch N, Ibañez Fernández J. *Guía de utilización de medicamentos: Anticonceptivos Hormonales*. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica; 2007.

Guyton A, Hall J. *Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas*. Tratado Fisiol. médica, Barcelona: Elsevier; 2011, p. 987-1002.

Jacobstein R, Polis CB. Progestin-only contraception: Injectables and implants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28: 795-806.

Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Meta-analysis. *Br Med J*. 2001;323: 131-4.

Klok FA, Schreiber K, Stach K, Ageno W, Middeldorp S, Eichinger S, et al. Oral contraception and menstrual bleeding during treatment of venous thromboembolism: Expert opinion versus current practice Combined results of a systematic review, expert panel opinion and an international survey. *Thromb Res*. 2017;153: 101-7.

De la Cuesta BR, Franco Tejeda C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. *Inf Ter del Sist Nac Salud*. 2011;35(3): 75-87.

Lete I, Dueñas JL, Serrano I, Doval JL, Pérez-Campos E, Martínez-Salmeán J, et al. Efectos beneficiosos no anticonceptivos de la píldora anticonceptiva. *Semergen*. 2009;35(10): 505-10.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ*. 2009;339: 557-60.

Lobo RA, Stanczyk, FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1499-507.

López de Castro F, Lombardía Prieto J. Novedades en anticoncepción hormonal. *Inf Ter del Sist Nac Salud*. 2005;29: 57-68.

Lorenzo Fernández P, Alfaro Ramos MJ, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro JC, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A. *Farmacología de los esteroides sexuales y sus antagonistas. Anticonceptivos hormonales. Farmacología uterina*. Velázquez; Farmacol. Básica y Clínica, Madrid: Medica Panamericana; 2008, p. 611-30.

Lugones Botell M, Quintana Riverón TY, Cruz Oviedo Y. Anticoncepción Hormonal. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 1997;13.

Matyanga CMJ, Dzingirai B. Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. *Int J Reprod Med.* 2018;1-5.

Morales Martínez Á, Díez Díez V, Morales Martínez C. Anticonceptivos hormonales en el día a día. *Form Medica Contin en Aten Primaria.* 2009;16(7): 393-401.

Mtawali G, Pina M, Angle M, Murphy C. El ciclo menstrual y su relación con los métodos anticonceptivos: Una guía para capacitadores en salud reproductiva. Columbia: INTRAH; 1998.

Pocock Gillian, Richards Christopher. Fisiología de los sistemas reproductores masculino y femenino. *Fisiol. humana la base la Med.,* Barcelona: Masson; 2005, p. 479-500.

Quijada Manuitt MÁ, Pedrós C, Quintana B, Arnau JM. Anticoncepción hormonal y tromboembolia venosa. *Med Clin (Barc).* 2014;142(9): 418-9.

Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181: 1263-9.

Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 1371-80.

Saldanha N. Use of short acting reversible contraception in adolescents: The pill, patch, ring and emergency contraception. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2018;48:333-44.

Suárez E, Suárez F, Suárez S. *Manual de Farmacología Médica.* 1ª edición, Rosario: Corpus; 2006.

Swica Y. The Transdermal Patch and the Vaginal Ring: Two Novel Methods of Combined Hormonal Contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34: 31-42.

Thomas Carazo E, Nadal Blanco M. Principios de la anticoncepción (y II). *Anticoncepción hormonal.* Semergen. 1998;27(2).

Torres Falguera F. Conocimiento de la fisiología reproductiva y anticonceptivos entre estudiantes universitarios de ciencias d la salud. Tesis Doctoral. Universidad de Castilla La Mancha, 2016.

Viamonte Ezcurdia A, Godino Prieto M. Preguntas frecuentes sobre anticonceptivos hormonales orales (AHO) y otras formas de administración de anticonceptivos. *Aula la Farm.* 2007.

Zanin L, Paez A, Correa C, De Bortoli M. Ciclo menstrual: sintomatología y regularidad del estilo de vida diario. *Fundam en Humanidades.* 2011;2(24).