

**ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES EN LA SALUD SEXUAL Y
REPRODUCTIVA: BENEFICIOS Y EVENTOS ADVERSOS**

JHON ALVARO SANTIESTEBAN IBARGUEN

CORPORACIÓN TECNOLÓGICA DE BOGOTÁ

SEMILLERO 2022

TECNOLOGÍA EN REGENCIA DE FARMACIA

**ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES EN LA SALUD SEXUAL Y
REPRODUCTIVA: BENEFICIOS Y EVENTOS ADVERSOS**

JHON ALVARO SANTIESTEBAN IBARGUEN

1012371117

Proyecto de monografía para optar por el título en Tecnología en Regencia de Farmacia

Director

Karen Peñaloza

Bacterióloga

CORPORACIÓN TECNOLÓGICA DE BOGOTÁ

SEMILLERO 2022

Tabla de contenido

1. Introducción	2
2. Planteamiento del problema	4
3. Justificación	6
4. Objetivos	7
4.1. Objetivo general	7
4.2. Objetivos específicos	7
5. Antecedentes	8
6. Marco referencia	11
6.1. Marco conceptual	11
6.2. Marco teórico	14
6.2.1. Estrógenos	16
6.2.2. Progestágenos	18
6.2.2.1. Síntesis de la progesterona:	19
6.2.2.2. Progestinas derivadas de la progesterona.	21
6.2.2.3. Metabolismo	22
6.2.2.4. Farmacocinética	23
6.2.3. Mecanismo de acción de anticonceptivos combinados:	27
6.3. Adherencia a la terapia.	27
6.4. Marco legal	29
7. Metodología	30

8. Desarrollo del tema: eventos adversos y beneficios de los anticonceptivos hormonales orales demostrados en estudios realizados a mujeres en edad fértil-----	32
8.1. Eventos adversos-----	32
8.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular y trombosis venosa asociado al uso de AOC, estimados en estudios realizados en diversos países del mundo. -----	32
8.1.2. Otros eventos reportados relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales orales.-----	37
8.2.1. Estudios de los beneficios AOC en el cáncer de ovario y endometrio -----	42
8.2.2. Estudio sobre los beneficios de los AOC en la densidad mineral ósea. -----	43
8.2.3. Estudio realizado sobre los beneficios de los anticonceptivos orales en el tratamiento del acné.-----	44
8.2.4. Estudios de los beneficios de los anticonceptivos en otras patologías -----	45
8.4. Discusión-----	47
9. Conclusiones-----	50

Resumen

Los anticonceptivos orales son la forma de anticoncepción reversible más utilizada en el mundo y el segundo más utilizado en Colombia en mujeres en edad reproductiva entre 14 a 44 años por debajo de la inyección, por ser un método seguros y eficaz a diferencia de métodos como la inyección, el parche transdérmico y el anillo vaginal, la píldora ha logrado disminuir a bajas concentraciones los estrógenos y progestágeno trayendo consigo la disminución de posibles efectos secundarios. Factores como hábitos de vida y las comorbilidades que presentan las usuarias se han asociado directamente con un índice mayor de eventos adversos. De acuerdo con varios estudios realizados alrededor del mundo se ha demostrado que el riesgo que presenta el uso de estos fármacos es menor a los beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos que brindan, como lo es el tratamiento del acné y prevención del cáncer de ovario que trae sobre las usuarias de estos medicamentos. Los resultados obtenidos en estudios doble ciego, ciego, caso - control y retrospectivos demostraron que gran parte de los eventos adversos están asociados a la percepción y estado de salud de la usuaria, creando mitos alrededor de la seguridad de estos fármacos lo que representa la principal causa de abandono de la terapia.

Palabras clave: anticonceptivos orales hormonales, combinados, eventos adversos, beneficios, mitos, estudios y percepción en salud.

1. Introducción

Los anticonceptivos hormonales orales son medicamentos cuya función es prevenir de forma temporal un embarazo no deseado, convirtiéndose en un método de planificación eficaz y seguro cuando se utiliza de manera adecuada; al ser el grupo de fármacos más prescritos y consumidos del mundo por mujeres con diversas condiciones de salud y hábitos de vida, se hace relevante realizar un seguimiento con la finalidad de vigilar constantemente su seguridad y evaluar los posibles riesgos que puedan llegar a presentarse (Sevillano & Madrigal, 2014).

Los anticonceptivos hormonales orales se encuentran entre los medicamentos con mayor uso por las mujeres como método de planificación familiar por debajo de la esterilización femenina en un 24%, el preservativo masculino en un 21% y el DIU en un 17%, debido a su fácil uso y accesibilidad. De acuerdo con los estudios estadísticos realizados por la firma Statista para el año 2019 el porcentaje de mujeres que utilizaban la píldora a nivel global era del 16%, mostrando una efectividad del 99% cuando se seguía el tratamiento de forma adecuada. Dentro de los países con mayor uso de este método se encuentran Bangladesh 34,3%, Vietnam 15,6% y Estados Unidos 11,1%. Para el caso de Colombia el uso de la píldora de acuerdo con la Encuesta Nacional de Demografía y Salud del Ministerio de Salud y Profamilia la cual fue publicada 2015 su uso se estimó en un 7,0%, por debajo de la inyección 14,0% (Ministerio de Salud y Protección Social [MSPS] & Profamilia, 2015).

Para el año de 1990 la píldora era el método más utilizado en Colombia con 14,1% cayendo 7 puntos porcentuales para la última encuesta realizada en el 2015 (Ministerio de Salud y Protección Social [MSPS] & Profamilia, 2015). Debido al desconocimiento de la eficacia en el uso de los anticonceptivos orales y riesgos que pueden presentarse, ocasiona que no sea un método de preferencia para las mujeres, sumado al poco acceso a este medicamento y su costo. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Demografía y salud en su segundo tomo, la suspensión de la terapia anticonceptiva fue de un 44.5%, siendo un 5.4% por presentar falla durante su uso, el 16,7 por presentar efectos adversos ligado a la percepción de salud, factores económicos y accesibilidad tan solo un 3% (Ministerio de Salud y Protección Social [MSPS] & Profamilia, 2015).

La mayoría de los profesionales sanitarios coinciden en que los beneficios que ofrece el uso de estos medicamentos son mayores a los eventos secundarios derivados del uso inadecuado y prescripción incorrecta. Aseguran que además de los beneficios anticonceptivos ayudan a prevenir y proteger contra diversas patologías como cáncer de ovario y de endometrio, cambios fibroquísticos de las mamas y la aparición del acné (Sigindioy et al., 2021). Por tanto, entre los principales efectos adversos que se presenta por el consumo de los anticonceptivos orales se encuentran: dolor de cabeza, sensibilidad en las mamas, variación en el estado de ánimo, aumento de peso y entre los más severos se encuentran los accidentes cardiovasculares y la trombosis venosa.

El objetivo de este trabajo es demostrar por medio de artículos científicos e investigaciones (estudios) el perfil riesgo beneficio derivado del uso de los anticonceptivos hormonales orales en mujeres en edad reproductiva que los utilizan como método o no de planificación.

2. Planteamiento del problema

Las preocupaciones alrededor del uso de los métodos hormonales orales se basan en los problemas que estos pueden presentar sobre la fertilidad, la aparición de efectos negativos como dolores de cabeza, aumento de peso, dolor en las mamas, náuseas, entre otros eventos indeseados siendo los más preocupantes los accidentes cardiovasculares y trombosis venosa.

Debido a la automedicación irresponsable y al poco conocimiento que se tiene sobre los componentes de estos medicamentos se generan conceptos erróneos y mitos que limitan el uso de este método de planificación en mujeres en edad fértil que busca un método de anticonceptivo reversible que cause la menor cantidad de efectos secundarios en su salud. Por tal razón, la Organización Mundial de la Salud y el Centro de control de enfermedades, establecieron una guía de práctica clínica para la prescripción de anticonceptivos hormonales mediante la clasificación del riesgo en 4 categorías que van a servir de guía para la prescripción y el uso adecuado de este método de acuerdo a las condiciones de salud y hábitos de vida de quien desee usar estos fármacos como método de planificación, logrando determinar si es viable o no la prescripción del método anticonceptivo seleccionado, logrando disminuir los efectos secundarios durante su uso (Organización Mundial de la Salud, 2018). Aunque también se encuentra a disposición métodos de planificación masculinos como el condón, los espermicidas y un método irreversible como la vasectomía, aun son pocos los hombres que utilizan estos métodos porque consideran que son poco cómodos o extremos. De acuerdo con:

Baralis Aragón et al (2021) “Los condones se han utilizado por mucho tiempo como método de anticoncepción; sin embargo, tiene un rol fundamental en la prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS), siendo este el único método de anticoncepción que brinda protección contra dichas enfermedades. La principal desventaja que posee es una baja eficacia anticonceptiva, la tasa de fracaso de los condones masculinos es del 13% atribuibles al uso inadecuado, inconsistencia o ruptura. También se ha reportado reacciones alérgicas al látex, lo que imposibilita el uso de este método por parte de la población masculina” (p. 4).

Por lo que la planificación recae en gran parte en la mujer por tal razón se hace importante la búsqueda de un método seguro y eficaz como los anticonceptivos hormonales orales que son de amplio uso por parte de las mujeres. Durante la terapia anticonceptiva se ha evidenciado que la causa principal del abandono de esta se deriva del perfil de seguridad asociados al uso inadecuado y desconocimiento de su composición, el 7% de las mujeres que los consumen lo hacen por medio de la automedicación irresponsable desconociendo las posibles complicaciones que se pueden presentar por interacción con otros medicamentos, alimentos y bebidas utilizadas para el consumo de estos.

Numerosas investigaciones han demostrado que por parte del servicio farmacéutico o quien dispensa estos medicamentos no se brinda información oportuna y veras sobre el medicamento lo que puede traer consigo poca adherencia a la terapia y posibles complicaciones a la salud de la usuaria que pueden estar asociado al uso de estos fármacos. Lo que genera desinformación y mitos alrededor de los anticonceptivos orales ocasionado el posible abandono de la terapia (Orales, 2001).

De este modo, se busca realizar una fuente de consulta que ayude al servicio de salud y el farmacéutico a conocer los mecanismos de acción de los anticonceptivos orales y su perfil riesgo – beneficio por medio de estudios de investigación, que permita generar conciencia sobre la importancia de prescribir el anticonceptivo por un profesional de forma oportuna, que realice un seguimiento antes, durante y después de culminar la terapia con estos medicamentos. Para determinar si las pacientes presentan algún efecto secundario que afecte su salud sexual y reproductiva.

¿Los beneficios que ofrecen los anticonceptivos hormonales orales son mayores a los riesgos a los qué pueden estar expuestos las mujeres, si se hace un uso seguro, se realiza un acompañamiento adecuado y se informa de forma oportuna las posibles complicaciones que trae el uso de estos medicamentos?

3. Justificación

Comprender la importancia de los anticonceptivos hormonales orales en los programas prevención y promoción en salud como método de planificación, como principal medida para reducir embarazos no deseados en mujeres en edad reproductiva y garantizar el derecho que tienen en elegir en tener o no hijos. La información que brindan actualmente las entidades prestadoras de salud a mujeres en edad fértil con respecto a los métodos de planificación familiar es de fácil acceso, pero el poco interés a esta información, la falta de conocimiento, el acceso a internet y no querer asistir a consulta con un ginecólogo, afectan en gran medida el uso de los métodos anticonceptivos lo que conlleva a la automedicación irresponsable y mal uso del medicamento sin tener en cuenta su perfil de seguridad.

Hallazgos recurrentes en diversos estudios reconocen y destacan los beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos que brindan estos medicamentos y su importancia en el tratamiento de patologías del sistema reproductivo. Por consiguiente, se busca por medio de investigaciones realizar una revisión de la bibliografía en base a estudios realizados en varias partes del mundo sobre el comportamiento de los anticonceptivos hormonales orales sobre la salud de las mujeres y su impacto frente al tratamiento de enfermedades como el cáncer de ovario, el acné, cáncer de endometrio y otras enfermedades de las que tengan estudios sobre la incidencia de los anticonceptivos orales en su tratamiento.

Esta revisión pretende crear una fuente de consulta para los estudiantes, farmacéuticos y profesionales de la salud que desee conocer los principales eventos adversos asociados al uso de los anticonceptivos hormonales orales, su impacto en la salud sexual y productiva de las mujeres derivado de la mala prescripción, la automedicación irresponsable o la falta de conocimiento sobre el fármaco.

Busca desmentir varios de los mitos que se le han atribuido sin argumento ni estudios científicos a los anticonceptivos orales, acerca de las complicaciones que el uso continuo de estos medicamentos trae sobre la mujer y generar recomendaciones oportunas para la buena prescripción y adecuado seguimiento por parte del servicio farmacéutico y personal de salud.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar por medio de una revisión bibliográfica el impacto que los anticonceptivos hormonales orales trae sobre la salud sexual y reproductiva de las mujeres en edad fértil, los principales beneficios y los posibles eventos adversos reportados en estudios de investigación tomando como punto de partida predisposiciones genéticas, condiciones de salud y hábitos de vida que permitan descartar de forma verídica mitos sobre los riesgos que estos medicamentos traen.

4.2. Objetivos específicos

- Demostrar los beneficios que trae el uso de estos fármacos en patologías del sistema reproductivo femenino.
- Exponer los principales eventos adversos y su incidencia sobre la salud de la usuaria por medio de estudios investigativos.
- Crear una fuente de consulta que permita desmentir algunos de los mitos asociados al uso de los anticonceptivos orales.

5. Antecedentes

Para reconocer de manera más clara el impacto que trae sobre las mujeres el uso de anticonceptivos hormonales orales sobre la salud sexual y productiva, los beneficios, las complicaciones e importancia en la salud pública de los sistemas sanitarios. Es relevante destacar los antecedentes precedentes a este proyecto que van a permitir tener una visión más clara sobre el objetivo de este trabajo.

Un trabajo realizado por Sigindioy et al., (2021), “Anticonceptivos hormonales y sus efectos adversos en mujeres en edades entre 18 a 25 años de la ciudad de Bogotá” se centra en la identificación sobre la existencia entre la relación de los síntomas patológicos o comportamientos en mujeres que usan métodos anticonceptivos hormonales, o si los efectos secundarios que se evidencian son causados por el uso de estos fármacos. Los efectos secundarios estudiados por el uso de los anticonceptivos hormonales en mujeres jóvenes se encuentran: dolores de cabeza, variaciones en el estado de ánimo, sensibilidad en las mamas, sangrado leve o manchado intermenstrual, presión arterial elevada y nauseas. Se evidencia que la mayor parte de los anticonceptivos orales constituidos por progestágenos causan alguno de los síntomas mencionados (Sigindioy et al., 2021).

La metodología usada en el trabajo “Anticonceptivos hormonales y sus efectos adversos en mujeres de en edades de 18 a 25 años de la ciudad de Bogotá “se centró en la recopilación de información en el cual se analizaron 35 artículos y documentos las cuales pasaron el análisis de sesgo y se evidencio que todos se encuentra por encima del 4%, lo que indica que las fuentes consultadas cumplen con la validación de sesgo establecida.

El proyecto de investigación “Anticonceptivos hormonales y sus efectos adversos en mujeres de 18 a 25 años de la ciudad de Bogotá “nos permitirá obtener información clara y concisa sobre estudios planteados sobre los eventos adversos asociados al uso de anticonceptivos orales en pacientes jóvenes, la percepción del riesgo desde diversos puntos de vista. Nos permite obtener información relevante sobre los eventos adversos asociados al consumo de estos fármacos en Colombia.

En un estudio planeado por Alejandro Hincapié-García, et al (2013), en su trabajo “Causas de abandono, cambio o fallo terapéutico de la anticoncepción hormonal en mujeres universitarias” se pudo determinar las posibles causas de abandono asociadas al cambio o abandono terapéutico, que pueden desencadenar embarazos no deseados en mujeres universitarias entre los 17 y 30 años, que usan o han usado anticonceptivos hormonales como método de planificación. Se concluyó que la alta incidencia de los eventos adversos asociados a los anticonceptivos hormonales puede ser una de las principales causas de cambios o abandonos de la terapia. Otras causas, en orden de importancia son falta de acceso a medicamentos y asuntos de índole económica. Este trabajo se enmarcó en un estudio en mujeres matriculadas en algunos programas de la Universidad de Antioquia, que usan o usaron anticonceptivos hormonales como método de planificación. La muestra tomada por un muestreo aleatorio simple incluyó 353 mujeres de un promedio de edad 21,3 años. La recolección de los datos se hizo por medio de una encuesta.

El estudio realizado por Alejandro Hincapié-García, et al (2013), en su trabajo “Causas de abandono, cambio o fallo terapéutico de la anticoncepción hormonal en mujeres universitarias” se relaciona con el proyecto en curso ya que brinda bases estadística y estudios de campo que van a permitir tener una visión más clara sobre las posibles causas de abandono de la terapia hormonal oral como método anticonceptivo, que puede estar ligado a posibles causas asociadas al uso de estos medicamentos (Alejandro Hincapié-garcía et al., 2013).

El trabajo realizado Vasquez -Awad & Ospino (2020), “Anticonceptivos orales combinados” se centra en los anticonceptivos combinados, su composición de estrógenos y progestágena las concentraciones a los cuales pueden estar presentes en los medicamentos y el esquema asociado (monofásica, bifásica o trifásica). Por otro lado, nos habla sobre los principales beneficios anovulatorios y no anovulatorios que están asociados al tratamiento de patologías no ligadas a usos anticonceptivos. Del mismo modo, menciona la eficacia del tratamiento con estos fármacos, los eventos adversos relacionados y los principales mitos asociados al uso continuo de estos medicamentos

El control de la natalidad ha sido un punto preocupante a lo largo de la humanidad, pues deriva de la necesidad de separar la sexualidad de la procreación y no solo es responsabilidad de cada individuo o cada pareja, sino que representa un tema de interés para las

organizaciones humanas y, más aún, para quienes trabajan en el ámbito de la salud. En esto radica la importancia de realizar actualizaciones para los profesionales de la salud, encargados de la prescripción y seguimiento de las usuarias de métodos anticonceptivos, pues el desconocimiento por parte de la mujer y de los médicos, además de los mitos infundados y los efectos adversos potenciales de los fármacos, pueden repercutir en el desapego al tratamiento; por tanto, la educación en este aspecto evitará tales inconvenientes (D Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

6. Marco referencia

6.1. Marco conceptual

- **Andrógenos:** hormonas que se caracterizan por la aparición de caracteres secundarias masculinas durante la pubertad como la barba y el grosor de la voz (Instituto Nacional de Cáncer, s.f).
- **Anticonceptivo combinatorio:** son fármacos hormonales orales constituidos por las dos moléculas esteroides, es decir, tanto progestina como estrógenos en combinaciones y cantidades que varían según su tecnología (Ginecología y obstetricia de México, 2020).
- **Anticonceptivos hormonales orales:** fármacos en formas sólidas cuya administración se realiza por vía oral los cuales tiene como función la inhibición de la producción en la hipófisis de hormonas gonadotropinas y así la inhibición de la ovulación (Ginecología y obstetricia de México, 2020).
- **Biodisponibilidad:** según MINSALUD, (2015) “La biodisponibilidad es una medida de la concentración de fármaco que alcanza la circulación general en un período determinado. Es una medida indirecta de la concentración del fármaco en el sitio de acción” (p. 1).
- **Ciclo menstrual:** de acuerdo con (Moore K, Persaud T, 2018) Moore K, Persaud T, (2018) “Desde la aparición de la primera menstruación (menarquia) hasta la desaparición de la regla (menopausia), las mujeres no embarazadas experimentan unos cambios cíclicos secuenciales en los ovarios y el útero. Cada ciclo tiene una duración de unos 28 días e implica la preparación de un ovocito por el ovario y la adecuación del endometrio para recibir a este en el supuesto de que quede fertilizado. Si la fertilización no se produce el endometrio se desprende del lecho compacto y esponjoso que había preparado dejando unas áreas hemorrágicas que producen el sangrado menstrual” (p.1).
- **Cuerpo lúteo:** estructura anatómica de color amarillo que surge en la superficie de los ovarios después de la ovulación. Su función es endocrina y se encarga de segregar hormonas que favorecen la gestación, si se lleva a cabo. A medida que avanza el embarazo el cuerpo lúteo aumenta de tamaño liberando más progesterona (Clínica Universitaria de Navarra, 2020).

- **Efectividad:** difiere de la eficacia en cuanto que tan efectivo es un medicamento en condiciones no controladas y en un porcentaje de población mayor, es decir, mide el efecto farmacológico que causa un medicamento en la población que lo consume de forma global (Manene Cerrageria, 2013).
- **Eficacia:** es la capacidad de producir un efecto y puede evaluarse en condiciones ideales bajo la supervisión de un grupo de expertos en un grupo de pacientes con mayor probabilidad de tener una respuesta a un fármaco, tal como un ensayo clínico controlado (Manene Cerrageria, 2013).
- **Estrógenos:** hormonas sexuales esteroideas principalmente femeninas que se producen en los ovarios y las glándulas suprarrenales, son las responsables de la aparición de las características sexuales femeninas y el control del ciclo menstrual (Instituto Nacional de Cáncer, s.f).
- **Evento adverso:** cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con medicamento, pero no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento (Instituto Nacional de Cáncer, s.f).
- **Farmacocinética:** disciplina de la farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y sus metabolitos en el organismo y su relación con la respuesta farmacológica (Dpto. de Farmacología, 2011).
- **Farmacodinamia:** disciplina de la farmacología que estudia el efecto y la magnitud de la respuesta del fármaco (Dpto. de Farmacología, 2011).
- **Fármaco:** sustancia con composición química exactamente conocida que puede ser absorbido por un organismo y producir cambios, favorables o no (Dpto. de Farmacología, 2011).
- **Forma farmacéutica:** forma final en la cual se presenta un fármaco y sus sustancias auxiliares, que permite su dosificación y aplicación terapéutica (MINSALUD, 2013).
- **Dosis:** cantidad de sustancia administrada o absorbida por un individuo en proporción a su peso o volumen corporal (MINSALUD, 2013).
- **Ovulación:** proceso mediante el cual tiene lugar la ruptura de la pared del folículo de Graaf y la salida del óvulo con el líquido folicular, es decir, desprendimiento natural de un ovulo maduro del ovario, que pasa a través de las trompas de Falopio al útero y que puede ser fecundado (Clearblue, 2017).

- **Medicamento:** preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentes bajo una forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto garantiza su calidad, estabilidad y uso adecuado (Ministerio de Salud de Colombia, 2015).
- **Método anticonceptivo:** dispositivo médico, medicamentos o cirugía que se utilice con miras a evitar un embarazo no deseado. Esto incluye a los métodos de barrera que impiden el paso de los espermatozoides a que fecunden el óvulo, métodos hormonales que inhiben la producción hipofisaria de gonadotropinas, dispositivo intrauterinos y cirugía cuyo mecanismo muchas veces es irreversible (Oficina Para la Salud de la Mujer, s.f).
- **Progestágenos:** hormonas sexuales como los estrógenos andrógenos que influyen en el desarrollo sexual durante la pubertad y están relacionados con la reproducción. En sus formas sintéticas son utilizados como fármacos en los anticonceptivos por sus propiedades inhibitorias de la ovulación (Instituto Nacional de Cáncer, s.f).
- **Progestina:** esteroide producido de forma sintética cuyos precursores pueden ser la progesterona o testosterona que por medio de varios mecanismos de reacción se logra introducir un grupo funcional a su estructura química, y asignarle propiedades farmacológicas mejoradas que a los progestágenos naturales (Instituto Nacional de Cáncer, s.f).
- **Seguridad:** característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por lo tanto una característica relativa y en farmacología clínica su medición es problemática por falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales (Ministerio de Salud de Colombia, 2015).

6.2. Marco teórico

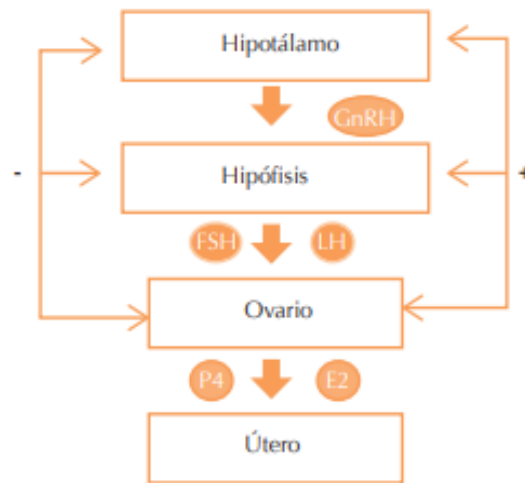
La anticoncepción hormonal orales es un método de planificación que su efecto en la inhibición de la ovulación durante el ciclo menstrual se da por una retroalimentación negativa en el hipotálamo e inhibe la secreción de hormona estimulante de la liberación de gonadotropinas (GnRH), de modo que la hipófisis secreta gonadotropinas a mitad del ciclo para estimular la ovulación. Por la acción inhibitoria de estos fármacos el endometrio se adelgaza y el moco cervical se hace más espeso e impenetrable para los espermatozoides (Cardo Prats & Baixauli Fernández, 2004). Por esta razón es un método de uso global efectivo donde la variedad de combinaciones y la facilidad en la administración permite ampliar su uso a mujeres de distintas edades. Es un procedimiento reversible que va a permitir retornar a la fertilidad sin problemas tras la interrupción del tratamiento.

Dentro de los productos disponibles como método de anticoncepción hormonal orales están los constituidos por estrógenos y progestinas sintéticos (combinados) o solo progestina y su uso fue aprobado por la *Food And Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde 1960. La composición de estos medicamentos varía de acuerdo con la tecnología usada, los combinados están constituidos por un estrógeno sintético como el etinilestradiol y por un progestágeno sintético o progestina como el dienogest. Para lograr un mejor efecto anovulatorio y control del ciclo menstrual es necesario la combinación de las dos moléculas para que se presente un sinergismo entre ambas y permita una mejor acción a menores dosis y así garantizar una menor carga hormonal. El mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales orales se centra en inhibir el proceso de ovulación además de suspender la secreción hipofisaria de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) (Palacios & Lilue, 2020).

Como respuesta al efecto farmacológico de estas moléculas se produce la inhibición del desarrollo del folículo, ovulación y formación del cuerpo lúteo, por consiguiente, hay una menor secreción de estradiol endógeno ovárico y ausencia de la producción de progesterona. El efecto inhibitorio de las hormonas FSH y LH, también bloquea en el hipotálamo la producción de gonadotropinas, favoreciendo el aumento de la viscosidad del moco cervical lo que inhibe la penetración de la esperma hacia el interior del útero (Palacios & Lilue, 2020).

Figura 1

Inhibición ovulación



Nota: esquema que muestra el mecanismo de hipotálamo hipófisis ovárico, que controla el crecimiento de los folículos en el ovario y la liberación hormonal de esteroides que desarrollan al tejido uterino e impiden la liberación GnRH y gonadotropinas por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa generando como respuesta la inhibición de la ovulación. Tomado de: (Valdez-Morales et al., 2014).

La primera píldora combinada se introdujo en el mercado en concentraciones de 150 µg mestranol y 9.85 mg de noretinodrel, lo que representaba cantidades cinco y treinta veces más alta de estrógenos y progestinas que los anticonceptivos actuales. La reducción en las cantidades de estrógenos y progestinas y el desarrollo de nuevas moléculas han traído consigo la evolución de los anticonceptivos orales. De acuerdo con el contenido de cada uno de los componentes de estos medicamentos o el contenido hormonal de los mismo va a permitir determinar el tipo de terapia, esta puede ser monofásica que es cuando el total de las píldoras (21) cuenta con la misma concentración de ambos componentes, por otro lado, tenemos las bifásicas que presenta dos variantes en las cantidades de estrógenos y progestinas y las trifásicas que van a constar de tres variantes en las cantidades de estas moléculas (Bucheli Rubén, et al, 2021).

Para lograr el efecto anticonceptivo y control del ciclo menstrual se requiere del sinergismo entre ambas moléculas que por separado no lograrían de forma eficaz, y el efecto dosis – respuesta no sería óptimo a concentraciones más bajas.

6.2.1. Estrógenos

Los estrógenos se derivan de las hormonas esteroides naturales o de sus metabolitos. Los precursores de estas moléculas son los andrógenos, que se sintetizan en los ovarios y en algunos tejidos periféricos como la piel y adipocitos. Los estrógenos son moléculas de carácter lipofílico, que se difunden de forma pasiva a través de las membranas celulares y se enlazan a los receptores del núcleo de las células de los tejidos del útero, ovarios, mamas, hígado y tejido óseo. Dentro del mecanismo de acción de los estrógenos se destaca el sinergismo que presenta con las progestinas, ampliando la función de estas, porque estimulan en las células, la síntesis de receptores de progesterona en todos los tejidos diana. Pero la función principal que cumplen los estrógenos en la formulación anticonceptiva combinatoria es la estabilización del endometrio, y con ello, logra regular de forma eficaz el ciclo menstrual (Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

Entre los estrógenos más utilizados en la actualidad para las formulaciones combinatorias se encuentran:

- **Estradiol (17- β -estradiol o E2):** es el estrógeno que producido de forma natural en el ovario es el más potente, sus propiedades farmacológicas cuando esta molécula se administra por vía oral son poco eficaces debido a su rápida metabolización y baja biodisponibilidad (aproximadamente un 50%), por esta razón son poco usados en la práctica en los anticonceptivos orales combinados y se prefiere el uso de sus derivados sintéticos (Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

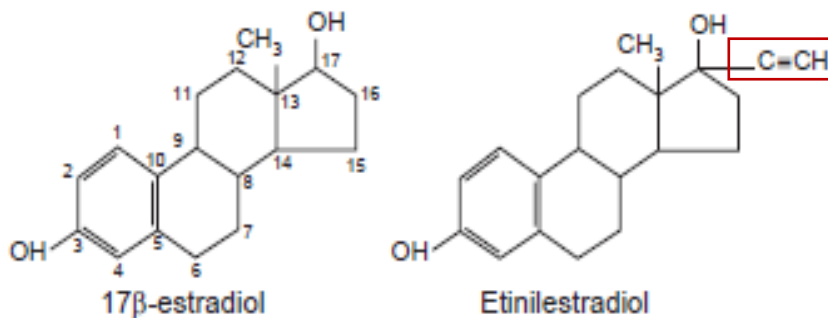
Es una molécula que contiene dos grupos hidroxilo en su estructura molecular. Es la molécula estrogénica producida de forma endógena en ovario más potente, el estradiol es 10 veces más potente que la estrona y 80 veces más potente que el estriol en cuanto a efectos androgénicos se refiere. Como todos los estrógenos, el estradiol tiene como precursores los andrógenos. El estradiol es una molécula esteroide derivada del

colesterol, se obtiene por medio de la división de la cadena lateral y mediante la vía delta-5- o delta-4 de la androstenediona representa el intercambio clave. Una parte de la androstenediona y, a su vez, se somete a la conversión en estradiol por una enzima llamada aromatasas. En una vía alterna, la androstenediona se aromatiza a estrona y posteriormente se transforma en estradiol (Gómez-Tabares, 2020).

- **Etinilestradiol:** es un estrógeno sintético derivado del estradiol, sus propiedades farmacocinéticas destacan ya que posee una vida media más larga que el resto de los estrógenos (de 13 a 27 horas) y su síntesis se da al añadir una molécula de acetileno en el carbono 17 del estradiol. La adición de este grupo funcional permite mejorar la biodisponibilidad de este fármaco, ya que presenta una metabolización más lenta lo que a diferencia del estradiol le permite ser administrarlo por vía oral, por esta razón es uno de los estrógenos más usados en preparados farmacéuticos anticonceptivos combinados (Vásquez-Awad & Ospino, 2020). El etinilestradiol fue la primera molécula estrogénica sintética indicada para el tratamiento anticonceptivo y fue aislada por primera vez en 1938 en Berlín. Como se indicaba anteriormente la adición en el carbono 17 de una molécula de acetileno a la estructura del estradiol le confiere una mayor resistencia a la degradación hepática (Gómez-Tabares, 2020).

Figura 2

Estructuras del estradiol y etinilestradiol



Nota: al lado izquierdo se encuentra la estructura del estradiol producido endógenamente en los ovarios y tejido circundantes, al lado derecho se encuentra el etinilestradiol la hormona sintética más empleada como estrógeno

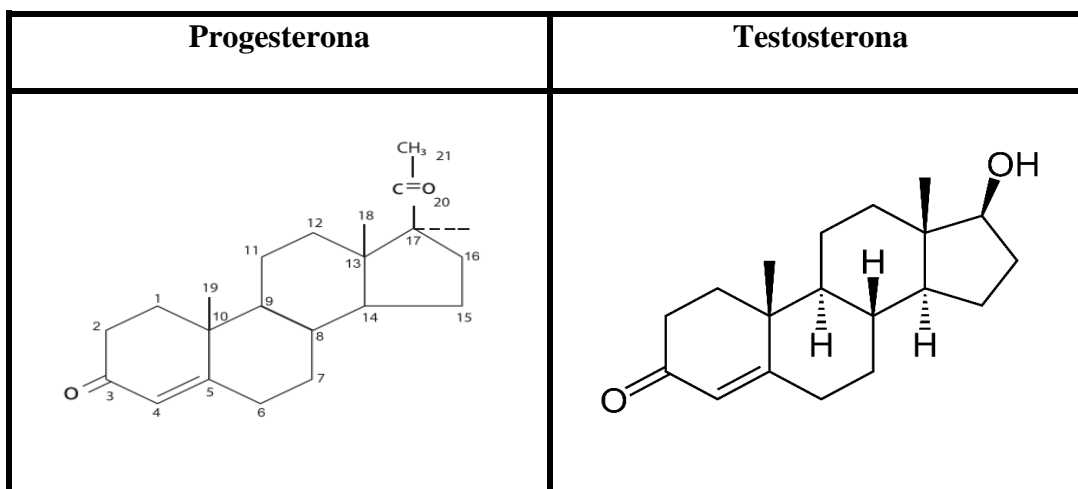
en los anticonceptivos hormonales orales combinados. Se obtiene por la introducción de un grupo acetileno (H-C≡C-H) en el carbono 17 del estradiol.

6.2.2. Progestágenos

Las progestinas son compuestos con estructura similar a la hormona progesterona y testosterona, cada progestina puede tener un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico distinto, esto va a depender de su composición química. El mecanismo de acción de estos fármacos se centra en la unión a los receptores de progesterona y a otros receptores esteroides. En la mayoría de los anticonceptivos, las progestinas administradas en dosis adecuadas aseguran la prevención de la fertilización por la inhibición de la ovulación y el bloqueo de la penetración de los espermatozoides a interior del útero por cambios en la composición del moco cervical, en especial las progestinas con acción anti androgénica. Las progestinas utilizadas en anticoncepción están estructuralmente relacionadas con la progesterona la cual se deriva la 17-hidroxiprogesterona y la 19-norprogesterona y derivados de la testosterona 19-nortestosterona. Las progestinas sintéticas que están directamente relacionadas con la progesterona disponen de una cadena en el carbono 17, por otro lado, las progestinas que presentan una relación estructural con la testosterona carecen de esta cadena lateral de dos carbonos en la posición 17 (Noboa & Bucheli, 2021).

Figura 3

Estructuras de la progesterona y testosterona:



Nota: precursores intermedios de las progestinas sintéticas empleadas en los anticonceptivos hormonales orales.

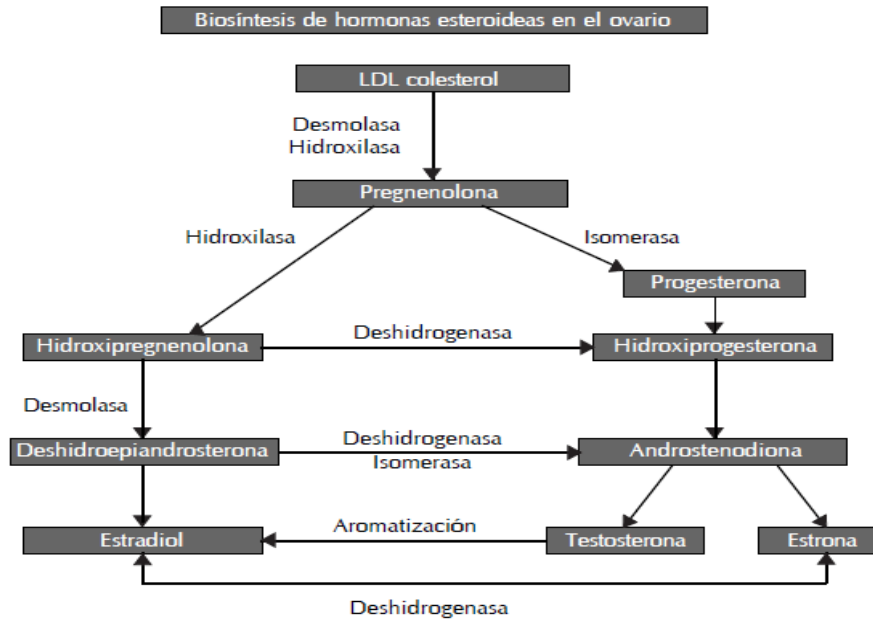
Las progestinas derivadas estructuralmente de la progesterona pueden subdividirse en las que poseen un grupo metilo en el carbono 10 (pregnanos) y aquellos que carecen de este grupo (norpregnanos), por otro lado, los derivados de la testosterona que poseen un grupo acetileno en el carbono 17 se les denomina (etinilados) y aquellos que no (no etinilados). Los progestágenos naturales son farmacológicamente inactivos inmediatamente cuando es administrada por vía oral por el amplio metabolismo hepático e intestinal que presenta esta molécula; motivo por el cual los derivados sintéticos fueron desarrollados para mejorar algunas propiedades farmacocinéticas como la biodisponibilidad (Orizaba-Chávez et al., 2013).

6.2.2.1.Síntesis de la progesterona:

la progesterona es sintetizada de forma endógena en los ovarios por medio de las hormonas hipotálamo – hipofisarias (hormona folículo – estimulante y hormona luteinizante), principalmente por el cuerpo amarillo que se presenta durante la segunda mitad del ciclo menstrual y a partir del tercer mes del embarazo en la placenta. La secreción de la progesterona comienza antes de la ovulación, desde el folículo destinado a la liberación del óvulo. Cuando no se produce el embarazo el cuerpo lúteo involuciona, disminuye los niveles de progesterona y comienza la menstruación. Por otro lado, si el óvulo es fertilizado, el trofoblasto empieza a secretar una hormona conocida como gonadotropina en la circulación materna, prolongando así la vida útil del cuerpo lúteo. A partir de la tercera semana del embarazo, la placenta en desarrollo secreta en grandes cantidades estrógenos y progesterona en colaboración con las glándulas suprarrenales fetales por lo que el cuerpo lúteo ya no es esencial para que prosiga la gestación. Hasta la semana del parto la placenta sigue produciendo estas hormonas, que son necesarias ya que ejercen una multiplicidad de acciones biológicas en sus tejidos blandos previamente sensibilizados por los estrógenos (Orizaba-Chávez et al., 2013). La síntesis de la progesterona comienza con la transformación del colesterol a pregnenolona por el citocromo P 450, una vez sintetizada la pregnenolona esta puede tomar dos rutas sintetizadas por enzimas diferentes.

Figura 4

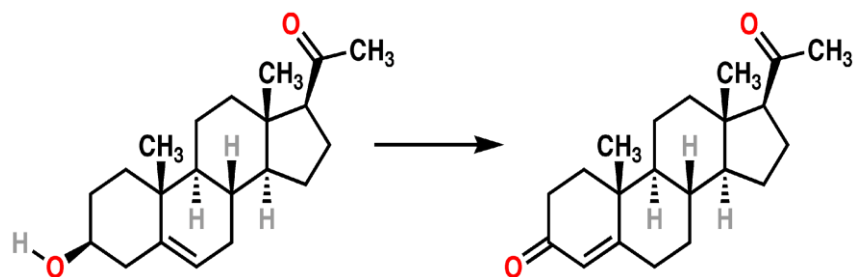
Síntesis de los esteroides endógenos:



Nota: la síntesis de los esteroides endógenos se desencadena por medio de su precursor el LDL Colesterol gracias a la acción de la enzima desmolasa hidroxilasa que produce el intermediario pregnenolona, el camino que recorre para la síntesis del estradiol empieza por la acción de la enzima hidroxilasa, la cual introduce un grupo hidroxilo a la estructura de la pregnenolona, convirtiéndola en la hidroxipregnenolona y por acción de la desmolasa en estradiol. Por otro lado, la síntesis de la progesterona se desencadena gracias a la acción de la isomerasa que convierte la pregnenolona en progesterona al convertir un grupo hidroxilo en un grupo ceto. Tomado de: (Orizaba-Chávez et al., 2013).

Figura 5

Síntesis de pregnenolona a progesterona



Nota: isomerización de la pregnenolona por medio de la isomerasa en donde el grupo hidroxilo (OH) de la pregnenolona pasa a ser un grupo ceto (-C=O-) en la molécula de la progesterona.

6.2.2.2. Progestinas derivadas de la progesterona.

Los progestágenos derivados de la progesterona se caracterizan por presentar algunas diferencias estructurales con la MPA (17- acetato de medroxiprogesterona), el acetato de megestrol presenta un doble enlace entre los carbonos 6 y 7. Por otro lado, el acetato clormadinona y el acetato de ciproterona además del doble enlace entre el carbono 6 y 7, posee un grupo cloral sustituido por el grupo metilo del carbono 6. El aceto de clormadinona y el acetato de ciproterona difieren en su estructura, en que el acetato de ciproterona presenta un grupo metilo unido al carbono 1 y 2. Dentro de este mismo grupo se encuentra la didrogesterona que a diferencia del grupo anterior es un no acetilado, es decir, no posee un grupo acetileno en el carbono 17, aunque posee un grupo metilo en el carbono 10.

Los derivados del 19-norpregnano pueden o no contener un grupo acetato; así el acetato de nomegestrol y nesterona disponen de un grupo acetato, por otro lado, la demegestona, promegestona trimegestona carecen de este grupo.

Otra de las clasificaciones de las progestinas son las derivadas estructuralmente de la testosterona que pueden ser subdivididas en etiniladas y no etiniladas, se caracterizan por contener o no un grupo etinilo en el carbono 17. Las progestinas etiniladas se subdividen a su vez en las que pertenecen al grupo de esteroides con 18 carbonos, las cuales se denominan estranos, y aquellos con un grupo etilo en el carbono 13 del núcleo esteroide básico, llamadas 13 – etilgonanos. Los estranos incluyen noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (acetato de noretisterona), diacetato de etinodiol, noretinodrel, linestrenol y tibolona. Por otro lado, los derivados del 13-etilgonanos abarcan el levonorgestrel,

desogestrel, norgestimato y gestodeno. Finalmente se encuentran las progestinas no etiniladas relacionadas estructuralmente con la testosterona incluye el dienogest y drospirenona (D Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

6.2.2.3. Metabolismo

Los esteroides administrados por vial oral se someten al metabolismo del primer paso hepático. El grado en el que ocurre la degradación de estas moléculas en el hígado, dependerá de la estructura química de la progestina. Las progestinas son metabolizadas gracias a la acción de enzimas bacterianas en el intestino; posteriormente los metabolitos de estos estrógenos entran a la sangre por la vena porta en altas concentraciones. Después de la administración parenteral de una progestina, el sitio en donde se administra el fármaco es el primer sitio de metabolización, aunque no el principal sitio de metabolización de las progestinas circundantes y sus metabolitos; la diferencia entre la administración oral a la parenteral es en que en la parenteral el hígado recibirá al inicio una alta cantidad de progestina metabolizada y no metabolizada (Noboa & Bucheli, 2021).

Durante el metabolismo del primer paso hepático la progesterona es metabolizada por reductasas e hidroxisteroide-deshidrogenasas que la reducen pues su estructura química tiene grupos cetona y un doble enlace, por lo que sufre una transformación en dos isómeros de dihidroprogesterona, cuatro isómeros de pregnenolona y ocho isómeros de pregnanodiol. Por otro lado, antes que la progesterona sea reducida, puede pasar por una hidroxilación dando origen a muchos metabolitos con un grupo hidroxilo y sus conjugados con sulfato o glucurónido para poder ser eliminados por vial fecal o urinaria. La progesterona presenta aproximadamente 35 metabolitos, el metabolismo de las progestinas es similar al descrito para la progesterona, produciendo un número determinado de metabolitos en su proceso metabólico (por ejemplo, hay 18 metabolitos asociados al levonorgestrel). La importancia biológica del metabolismo de las progestinas radica en que algunas son profármacos, por lo que requiere de una biotransformación en la cual se generan metabolitos que efectúan su acción farmacológica. Dado a esta serie de eventos metabólicos, las progestinas y sus metabolitos ejercerán su acción en los receptores de progesterona (célula

diana) y una respuesta al estímulo causado por la progestina, desencadenando el proceso de inhibición de la ovulación (Noboa & Bucheli, 2021).

6.2.2.4. Farmacocinética

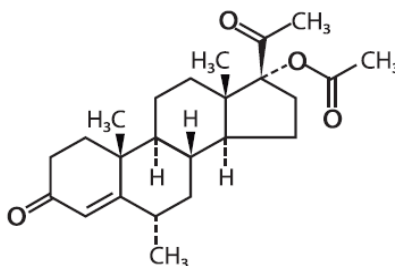
La farmacocinética en los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción se determina una vez el progestágeno es administrado y se encuentra disponible en los tejidos, el contenido de estos fármacos en circulación sistémica va a estar determinado por la extensión oral con la que se une a proteínas acarreadoras que no pueden cruzar barreras celulares. Después de que el progestágeno ingresa a circulación sistémica, se distribuye entre la sangre y los tejidos por difusión pasiva. El patrón de distribución se regula de acuerdo con la fijación a las proteínas transportadoras y receptores tisulares. En circulación sanguínea los progestágenos se fijan con baja afinidad y alta capacidad a la albumina. Por otro lado, algunos progestágenos que están estrechamente relacionados con la estructura de la testosterona se fijan con alta afinidad, pero con baja capacidad a la globulina fijadora de hormonas sexuales (Stanczyk et al., 2013). La farmacocinética en mujeres de edad avanzada (>65 años) está alterada en comparación con las mujeres adultas y mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Las mujeres en edad avanzada pueden presentar una mayor biodisponibilidad de estos fármacos debido a una disminución del mecanismo del primer paso hepático un mayor volumen de distribución de medicamentos soluble en lípidos y un menor volumen de distribución de medicamentos solubles en agua. De cierto modo, la depuración renal de estos fármacos es la causa más importante que altera la farmacocinética en mujeres de avanzada edad (Noboa & Bucheli, 2021).

- **Acetato de medroxiprogesterona:** después de su ingestión por vía oral se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y no se somete al efecto del primer paso hepático por lo que su biodisponibilidad es cercana al 100%. Su unión a proteínas se da principalmente por su afinidad con la albumina plasmática que es cerca al 88%, se metaboliza en el hígado y se excreta en su forma conjugada de glucurónicos a través de la orina y las heces. Su vida media es de 24 a 30 horas cuando es administrado por vía oral y de 50 días cuando se administra por vía intramuscular. Es usada como progestina sola de depósito en concentraciones 150 mg cada 12 semanas. También es utilizada

combinado para administración intramuscular de depósito en dosis de 25 mg junto con cipionato de estradiol 5 mg para administración mensual.

Figura 6

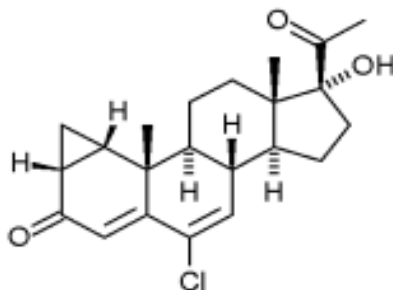
Estructura química del Acetato de medroxiprogesterona, tomado de: (Noboa & Bucheli, 2021).



- **Acetato de ciproterona:** es lentamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones séricas máximas en el lapso de 3 a 4 horas, su biodisponibilidad es cercana al 100%. Presenta una unión a albumina plasmática de un 93% se almacena en grandes cantidades en el tejido graso y se excreta lentamente, por lo que su vida media de eliminación es de aproximadamente 38 horas, ideal para el tratamiento del acné. Su metabolismo es hepático y se excreta aproximadamente 35% en orina como sustancia libre y metabolitos conjugados. La actividad anti androgénica de este fármaco es del 100% por lo que constituye un tratamiento óptimo para el acné y también constituye un tratamiento eficaz para el hirsutismo. Es utilizado en anticonceptivos orales combinados en dosis de 2 mg combinado con 35 µg de etinilestradiol (D Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

Imagen 7.

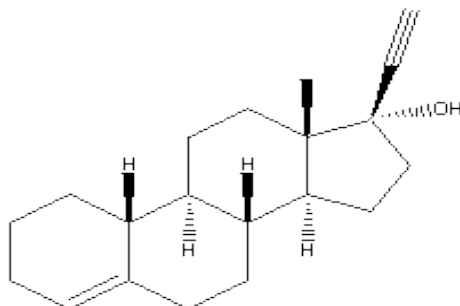
Estructura química del acetato de ciproterona



- **Linestrenol:** es una progestina de primera generación estructuralmente relacionada con la noretisterona y utilizada como anticonceptivo como progestina sola en mujeres lactante, en dosis de 0,5 mg diario, aunque en algún momento fue utilizado en combinación con estrógenos en dosis de 0,75 a 2,5 mg. Presenta una rápida absorción después de su administración oral y presenta un escaso metabolismo del primer paso hepático, dispone de una alta capacidad de unirse a proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático a sulfuros glucurónicos que son excretados por vía renal y en menor proporción por heces. La dosis usualmente utilizada de este fármaco en anticonceptivos orales es de 30 μg como progestina sola, en combinados con etinilestradiol (30 μg) con 150 a 250 μg . También es ampliamente usada en implantes subdérmicos como progestina sola, en sistema intrauterinos y como anticonceptivos de emergencia (Noboa & Bucheli, 2021).

Figura 8.

Estructura química del Linestrenol

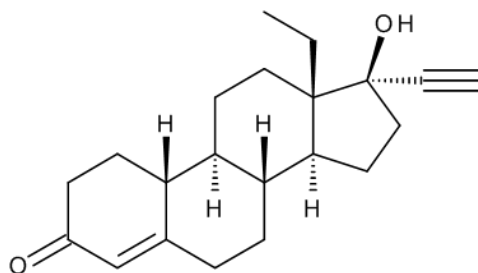


- **Levonorgestrel:** es una progestina derivada de la 19 – nortestosterona, perteneciente a la familia de los gonanos. Posee una rápida absorción cuando es consumida por vía oral,

y presenta un escaso efecto del primer paso hepático. Dispone de una alta capacidad para unirse a proteínas plasmáticas, 42 – 68% a la SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y el 30 – 56% a albumina. La proporción ligada a la SHBG se incrementa cuando se administra junto a un estrógeno. Se metaboliza en el hígado a conjugados de sulfatos y glucurónicos y se excretan principalmente por vía renal y poco por medio de las heces. Las dosis usuales de LNG son de 30 μg en anticonceptivos orales de progestina sola; 150 – 250 μg en anticonceptivos orales combinados (Albarrán Juan et al., 2007).

Figura 9

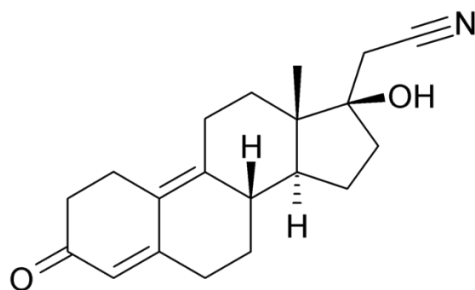
Estructura química del Levonorgestrel



- **Dienogest:** es una progestina no etinilada, relacionada estructuralmente con la nortestosterona, pues es un derivado de la 19 – nortestosterona, (gonanos); sin embargo, a pesar de su origen presenta propiedades antiandrogénicas. Es utilizada en dosis diaria de 2 mg combinado con valerato de estradiol en anticonceptivos orales tetrafásico, por lo que constituye el primer anticonceptivo oral combinado que ya no posee etinilestradiol. Posee un grupo cianomentil en vez de etinil en el carbono 17 de su estructura, la adición de este grupo funcional a su estructura permite que cause menos daños al hígado que otros derivados de la familia. En combinación con el EE y el valerato de estradiol se una a los receptores de la progestina con una afinidad de 10 a 30 veces mayor que otras progestinas sintéticas. La biodisponibilidad absoluta del DNG, con una dosis de 4 mg de DNG combinado con 30 μg de EE, es en promedio de 96.2%. No se observa acumulación del fármaco administrado (Alosilla et al., 2017).

Figura 10.

Estructura química del Dienogest



6.2.3. Mecanismo de acción de anticonceptivos combinados:

El mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados tiene varios caminos de acción debido a su composición estrogénica y progestágeno. La principal función de este mecanismo es impedir la ovulación, mediante la inhibición de la secreción de las gonadotropinas por el hipotálamo y la hipófisis. La progestina inhibe, la función principalmente, de la hormona luteinizante (LH), con subsiguiente inhibición de la ovulación, mientras que el estrógeno inhibe la secreción de la FSH impidiendo la formación del folículo dominante. Las progestinas además de anovulación estimulan el endometrio, para no mostrar receptiva, debido a que es capaz de modificarlo y hacer menos imposible la implantación, incluso aumenta la viscosidad del moco cervical y de esta forma se torna impermeable al transporte de espermatozoides. El componente estrogénico se encarga de controlar el ciclo menstrual, ya que estabiliza el endometrio, regularizando la menstruación y disminuyendo el sangrado intermenstrual (D Vásquez-Awad & Ospino, 2020).

6.3. Adherencia a la terapia.

De acuerdo con Jaam et al., (2018) “la adherencia es el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de un hábito de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (p. 3).

Para el tratamiento con anticonceptivos orales es de vital importancia mantener una colaboración activa entre el paciente y el profesional sanitario en la toma de decisiones que va a afectar en cierto grado el estado de salud de la usuaria. Como medida para ayudar con la adherencia a la terapia se han creado tecnologías con respecto a la composición de las

tabletas anticonceptivas que permitan a la usuaria consumirlas sin interrumpir la terapia por olvido, es así, que se han creado ciclos de 28 tabletas donde 21 contiene el principio activo y 7 son placebos que buscan generar un hábito en la paciente y adherencia a la terapia. Seguir el régimen terapéutico con este grupo de medicamentos es importante para garantizar la seguridad anticonceptiva y desencadenar posibles eventos indeseados tras su uso. El incumplimiento con el tratamiento con anticonceptivos orales produce en Estados Unidos aproximadamente 700.000 embarazos no deseados (Dilla et al., 2009). Otro estudio realizado en Estados Unidos con respecto al conocimientos que poseen las mujeres sobre los anticonceptivos orales son la experiencia personal y la información proporcionada por amigos y familiares. Por esta razón los autores consideran importante proporcionar a las mujeres por parte del servicio sanitario información veraz y certera y verificar que esta se halla comprendido, también prescribir la composición adecuada (21 o 28 tabletas), de acuerdo con la necesidad del paciente (Adarve Hidalgo et al., 2016).

6.4. Marco legal

Un sistema sanitario debe garantizar la disponibilidad y el acceso a medicamentos a todos los pacientes, es especial en lo que se refiere a la salud sexual y reproductiva. El sistema de salud debe garantizar los derechos que tienen las parejas y los individuos a decidir de manera libre y responsablemente si desea o no tener hijos y el número que en dado caso quieren tener. Este derecho fue proclamado en la Conferencia Mundial de Población, celebrada en Bucarest en 1974, posteriormente en 1994 en el Cairo Egipto se reafirmó en la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo y en la Cuarta Conferencia Mundial sobre la mujer, realizada en el año 1995 en Beijing, República Popular China en donde se estableció la importancia sobre los derechos sexuales y reproductivos para el desarrollo humano (Bucheli Rubén, et al, 2021).

De Acuerdo con la Organización mundial de la salud, 2018 en su texto “Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos” en su tercera edición, estableció como una fuente de consulta para los programas nacionales de planificación familiar y salud reproductiva que permita preparar de forma adecuada una guía que garantice el acceso, la calidad del servicio y acompañamiento de un profesional de salud en la elección del método más seguro para el paciente. Según la Organización mundial de salud, la guía deberá interpretarse de acuerdo con la necesidad y la diversidad de situaciones en torno a anticonceptivos en cada país (Organización Mundial de la Salud, 2018).

En Colombia la normatividad vigente para hombres y mujeres se centra en la resolución 769 2008 y 1973 de 2008, en donde se indica la obligatoriedad de los servicios de salud de ofrecer información en anticoncepción, suministrar el método anticonceptivo más seguro para cada paciente y brindar el seguimiento de su uso, para garantizar conciencia sobre el uso adecuado del medicamento, disminuir los índices de automedicación especialmente con anticonceptivos hormonales orales. Que por la aparición de eventos adversos no relacionados directamente con el método inciden en el abandono de la terapia con estos medicamentos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2008).

7. Metodología

Se realizó una búsqueda de literatura en la cual se seleccionaron diversos artículos de investigación que permitieron la extracción de información concisa y verídica sobre eventos adversos que se presentaron tras el uso de anticonceptivos hormonales orales en estudios realizados por diferentes instituciones en diversas partes del mundo, que proveen datos que resulta relevantes como evidencias y premisas que posibilitaron la generación de conocimiento y argumentos con respecto eventos adversos que ocurrieron en mujeres que usaron este método de planificación. Del mismo modo se identificaron artículos y libro en bases de datos como Elsevier, Springer, Oxford academic, Google académico, ClinicalKey, Scopus, ScienceDirect, Taylor & Francis, Multilegis y otras fuentes de consulta facilitada por la biblioteca de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, sobre los beneficios que brindan el uso de estos medicamentos, así como causas de abandono, mitos sobre los riesgo que se pueden presentar tras el empleo de anticonceptivos hormonales orales. El análisis de las fuentes de información se hizo centralizado en el área de investigación y estudios clínicos con lo que se buscaba discernir sobre la incidencia de los eventos adversos en usuarias y los potenciales beneficios que trae el uso este grupo de medicamentos sobre la mujer.

Los estudios se centraron en mujeres en edades reproductiva que oscila entre los 14 a 45 años, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de salud y protección social son el sector de la población que más usan los anticonceptivos hormonales orales como método de planificación. También se incluyó de acuerdo con la información recolectada usuarias premenopáusicas y posmenopáusicas en las que realizaron estudios variados de riesgo - beneficio de los AOC.

Como punto de partida se seleccionó el tema a investigar, de acuerdo con el problema que se planteó y el objetivo del estudio. Una vez se planteó el problema y se definió la pregunta de investigación del proyecto y el marco teórico, se empezó a construir la metodología que se utilizó para la recopilación de la información y la validación de las fuentes que fueron empleadas para la sustentación de la monografía. Para poder materializar la metodología de investigación se tuvieron en cuenta los siguientes pasos:

- Se definieron las fuentes de consulta, los antecedentes del proyecto y posteriormente la validación de estas fuentes de información.
- Una vez se identificaron las fuentes de información se hizo una búsqueda de artículos y libros la cual se realizó a partir de palabras claves como: anticonceptivos orales, beneficios de los anticonceptivos, progestinas, estrógenos, farmacología de anticonceptivos orales, estudios eventos adversos, acné, cáncer de ovario, estudios de los anticonceptivos orales, etc. Por cada una de las palabras claves con la que se realizó la búsqueda, se obtuvieron entre 400 a 4000 resultados en fuentes como Multilegis, Pubmed, Oxford, Springer, Elsevier, Revistas de ginecología y obstetricia de los Estados Unidos y otras fuentes de consulta. La búsqueda se realizó con cada uno de los grupos de palabras y en cada base de datos sin sesgar el idioma, dentro de la indagación se obtuvieron artículos en español, inglés y portugués. De los 4000 resultados de la búsqueda el 89% de los artículos estaban en inglés, 2% en portugués, 1% en francés y 8% de los artículos estaban en español. Tras la búsqueda la limitación principal que se evidencio fue la poca información sobre estudios realizados en América Latina y principalmente en Colombia, sobre eventos adversos y beneficios asociados. La información se centralizo principalmente de fuentes estadounidenses y europeas.
- Una vez que se obtuvieron los artículos de intereses se realizó una búsqueda interna en cada artículo teniendo en cuenta cada una de las palabras clave, si no se encontraba información relevante con cada una de las palabras clave, se descartaba el artículo. La selección de la información se realizo de esta forma con cada artículo y cada palabra clave.

8. Desarrollo del tema: eventos adversos y beneficios de los anticonceptivos hormonales orales demostrados en estudios realizados a mujeres en edad fértil

8.1. Eventos adversos

Los eventos adversos que se presentan por el uso de los anticonceptivos hormonales orales combinados se han denunciado principalmente por la utilización de combinaciones de dosis más altas de progestágenos y estrógenos que las empleadas en la actualidad.

Sin embargo, a pesar de la tecnología de estas nuevas combinaciones que presentan dosis más bajas de estos fármacos, se presentan efectos adversos gastrointestinales, como náuseas o vómitos, cloasmas (melasma) y otros como cambios en la piel o el pelo, cefalea, retención de agua, aumento de peso, mastalgia y cambios en la libido. Por otro lado, se ha reportado que los anticonceptivos orales con progestágenos con propiedades androgénicas, como el levonorgestrel o el norgestrel, puede provocar un incremento en la secreción sebácea cutánea y acné. También se estima que el uso de estos medicamentos está relacionado con la aparición de patologías cardiovasculares y trombóticas (Garzón & Páez, 2014).

8.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular y trombosis venosa asociado al uso de AOC, estimados en estudios realizados en diversos países del mundo.

Existe el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al uso de estos medicamentos en especial en mujeres mayores de 35 años y fumadoras, en estudios realizados en Estados Unidos y publicados en la American Journal of Obstetric Gynecology se evidencio que la incidencia de muertes atribuibles al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) hasta 1997 eran relativamente bajas. Este estudio fue publicado en el volumen 180 de esta revista en 1999 y hasta la fecha es el más reciente. Las muertes atribuibles por enfermedad cardiovascular resultante del uso de anticonceptivos orales es el 0,06 y 3,0 por cada 100.000 no fumadoras de 15 a 34 años y 35 a 44 años respectivamente. En fumadoras el riesgo aumenta, respectivamente a 1,73 y 19,4 por cada 100.000 usuarias en estos dos grupos de edad; sin embargo, el 97% y el 85% se debe a los efectos combinados del tabaquismo y el uso de estos medicamentos. Las muertes atribuibles por el uso de anticonceptivos orales

combinados en mujeres no fumadoras es menor que el riesgo de muerte por embarazado en mujeres que no usan este método de planificación en todas las edades (Schwingl et al., 1999).

Tabla 1

Riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular atribuible al uso de AOC

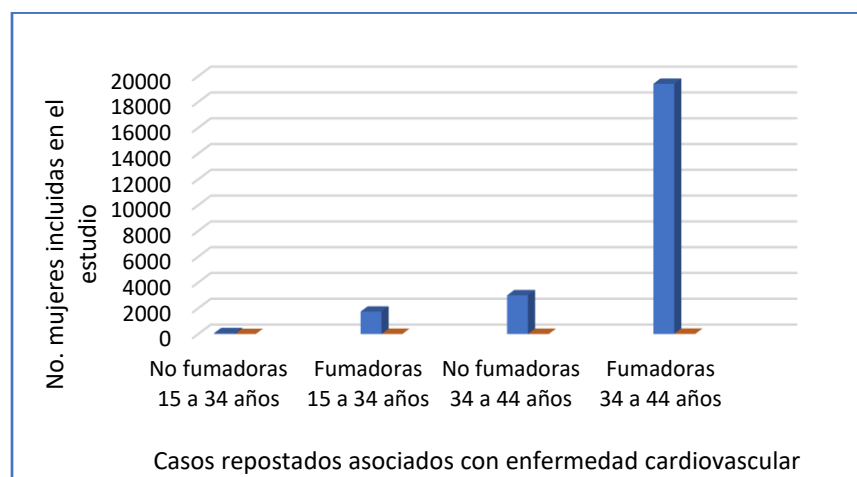
No fumadoras 15 a 34 años	Fumadoras 15 a 34 años	No fumadoras 34 a 44 años	Fumadoras 34 a 44 años
60/100.000	1730/100.000	3000/100.000	19400/100.000
0,06	1,73	3,0	19,4

Nota: muestra los resultados del estudio realizado a 100.000 usuarias de los anticonceptivos orales combinados en donde muestra la incidencia de enfermedad cardiovascular en mujeres de dos grupos de edades y consumidoras o no de tabaco.

Fuente: elaboración propia, 2022.

Gráfica 1.

Estudio sobre riesgo de enfermedad cardiovascular derivado del uso de anticonceptivos orales combinados en 100.000 usuarias. Fuente: Journal of Obstretic Gynecology de Estados Unidos, 1999.



En la gráfica 1. Podemos observar el comportamiento de los anticonceptivos orales combinados en mujeres usuarias, en donde las jóvenes no fumadoras aumentan su riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en menos del 10% (0,60 a 0,65/100.000) al usar AO, mientras que las mujeres que no usan este método aumentan en un 260% (0,60 a

1,57/100.000) al fumar un cigarrillo. Para las mujeres en el grupo de edad entre 34 a 44 años este riesgo aumenta entre el 95% en mujeres que usan AO no fumadoras y el 315% entre las fumadoras (Schwingl et al., 1999).

Otro de los eventos adversos asociados con el uso de anticonceptivos hormonales es la trombosis o el tromboembolismo venoso (TEV) lo que puede derivar en una complicación cardiovascular (CV). El TEV es un evento poco usual en pacientes en edad reproductiva y su incidencia aumenta con la edad. Se ha demostrado que el riesgo aumenta en usuarias de anticonceptivos hormonales orales que contienen etinilestradiol (EE) en combinación con diferentes progestágenos. Aunque el riesgo es bajo en comparación con mujeres no usuarias, el riesgo absoluto es 7/10.000 por año y menor al riesgo asociada con el embarazo donde la incidencia es de aproximadamente 20/10.000 por año de acuerdo con la *Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva* (Sitruk-Ware, 2016).

Tabla 2

Riesgo de trombosis venosa en mujeres que usan AOC respectos a mujeres embarazadas.

Riesgo asociado por el uso de AOC	Riesgo asociado con el embarazo
7/10.000	20/10.000
0,07	0,2

Nota: resultados del estudio realizado por la Sociedad Estadounidense de Medicina productiva en donde se realiza una comparación sobre el riesgo relativo RR de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos hormonales orales que contiene como estrógeno etinilestradiol EE, respecto al riesgo relativo de trombosis venosa post parto.

Dentro de las principales causas asociadas con la aparición de esta patología se encuentra el consumo de dosis altas de estrógenos y progestágenos, por esta razón en las formulaciones actuales es usado en dosis más bajas. En un estudio de cohorte realizado a 5 millones de mujeres en Francia (Sitruk-Ware, 2016), mostro que para el mismo tipo de progestina una dosis de 20 µg de EE 30 µg – 40 µg se asoció con un riesgo más bajo de embolia pulmonar,

accidente cerebrovascular isquémico e infarto del miocardio, por tal razón se usan dosis más bajas de EE en la actualidad.

Otro estudio realizado por la Oficina de Vigilancia y Epidemiología de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos FDA – CDC busco evaluar el comportamiento de los anticonceptivos hormonales combinados AHC comercializados en el año 2016 en donde se incluyeron: Tabletas con composición DRS/EE (Drospirenona – Etinilestradiol), parche transdérmico NGMN/EE (Norelgestromina – Etinilestradiol) y anillo vaginal de ETN/EE (Etonogestrel – Etinilestradiol). Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que utilizo datos de cuatro instituciones sanitarias de varias zonas, se incluyeron 835.826 mujeres de 898.251 personas que reciben el servicio de salud en estas instituciones al año, diseñado para evaluar el riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos (Sitruk-Ware, 2016).

Tabla 3

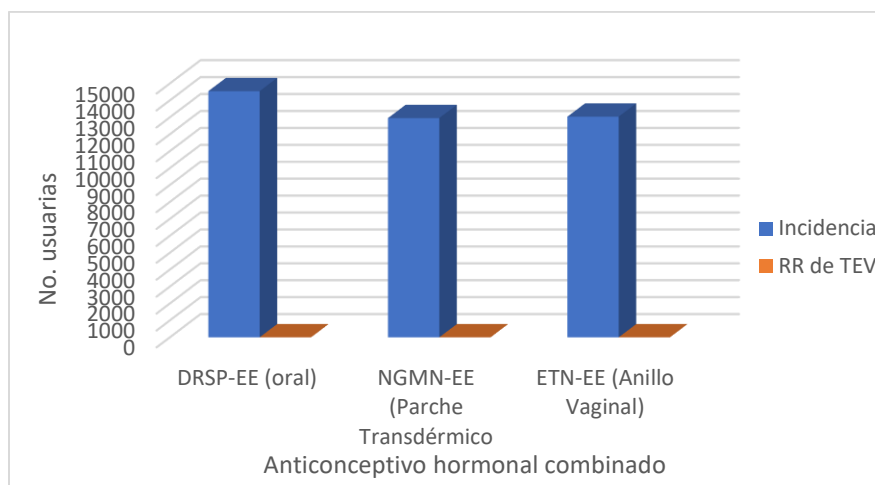
Estudio realizado por la Food And Drug Administration Office of Surveillance and Epidemiology sobre la incidencia en la trombosis venosa en el uso de anticonceptivos hormonales, 2016.

	DRSP-EE (oral)	NGMN-EE (Parche Transdérmico)	ETN-EE (Anillo Vaginal)
Incidencia	14543/835.826	12955/835.826	13038/835.826
RR de TEV	1,74	1,55	1,56
IC del 95%	1,42 - 2,14	1,77 - 2,07	1,02 - 2,37

Nota: muestra los resultados obtenidos en un estudio realizado por le FDA y su Oficina de Vigilancia y Epidemiología en el uso de anticonceptivos hormonales combinado AHC en tres formas farmacéuticas. El intervalo de confianza arrojado fue del 95%, lo que nos indica la veracidad de los datos obtenidos en este estudio, donde el riesgo relativo para cada anticonceptivo oscila entre 1,55 a 1,74 que es relativamente bajo.

Grafica 2

Incidencia de enfermedad trombótica venosa tras el uso de anticonceptivos hormonales combinados, estudio realizado por la FDA – CDC a 835.826 mujeres, 2016.



De acuerdo con la gráfica 2 la aparición de eventos trombóticos no está directamente relacionado con el uso de la progestina sola, sino por la utilización del estrógeno etinilestradiol que se encuentra presente en las tres formas farmacéuticas y en donde los datos reportados evidencian la poca incidencia de las progestinas en esta patología. El EE modifica varios factores hemostáticos independiente de su vía de administración y el papel de la progestina se centra en contrarrestar o modular los efectos trombóticos del EE. Dentro de los resultados obtenidos el de los anticonceptivos orales es el más alto, con una incidencia de 1,74 que está directamente relacionado con el papel anti androgénico de la Drospirenona (DRSP) que no contrarresta o modula los efectos trombóticos de la EE a diferencia Norelgestromina (NGMN) y Etonogestrel (ETN) que poseen propiedades androgénicas que contrarrestan en cierta medida los efectos trombóticos del EE (Graham et al., 2000).

Factores genéticos y patológicos también están asociados a la aparición de trombosis venosa y que aumenta con el uso anticonceptivos orales, en un estudio realizado en Países Bajos, demostró que la altura, el peso y la obesidad son factores de riesgo que junto con el uso de AO aumenta el riesgo de TEV. La obesidad es el factor riesgo que más puede aumentar la probabilidad de la trombosis venosa cuando se usan anticonceptivos hormonales orales. El estudio se realizó por caso y control con un coeficiente de confianza del 95% (IC), el cual se

tomó a 4056 mujeres en edad reproductiva (18 a 39 años), de las cuales 2.008 fueron casos y 2.049 controles; se puede concluir que a medida que aumenta el peso y se usa AO, aumenta hasta en 24 veces el riesgo de contraer un cuadro de trombosis venosa.

Tabla 4

Incidencia de la obesidad en la aparición de la trombosis venosa cuando se usan anticonceptivos orales.

IMC	OR	95% IC	OR con AO en uso	95% IC
<25	1		4,1	
25 <30	1,7	1,5 - 1,8	11,6	
>30	2,44	2,1 - 2,8	23,8	13,3 - 42,3

Nota: se puede observar que el sobre peso en sí es un factor de riesgo en la aparición de un cuadro de trombosis venosa, pero que al utilizar como método planificación un anticonceptivo hormonal oral el riesgo puede aumentar hasta 24 veces. IMC: Índice de Masa Corporal, OR: Probabilidad del primer episodio de aparición de trombosis venosa, AO: Anticonceptivo oral, IC: intervalo de confianza.

El impacto que tiene algunas patologías y hábitos alimenticios y estilo de vida en pacientes usuarias de anticonceptivos orales es un riesgo acumulativo de contraer TEV, por lo que es importante evaluar el perfil de riesgo de acuerdo con el estado de salud de cada mujer antes de la prescripción de un anticonceptivo hormonal oral (Heit et al., 2016).

8.1.2. Otros eventos reportados relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales orales.

Para conocer la incidencia de los anticonceptivos hormonales orales en el aumento del peso de mujeres en edad reproductiva entre los 15 y 44 años con condiciones de salud dentro de los parámetros normales, se realizó un estudio agrupado en donde se incluyeron dos ensayos de fase III en 32 lugares de Estados Unidos, Canadá y Australia.

De acuerdo con Corney et al, (2001) “Los estudios utilizaron protocolos de grupos paralelos similares, aleatorios, controlado con placebo. El estudio cumplió con las regulaciones de FDA e incluyó el consentimiento de todas las participantes y la aprobación de la junta de revisión institucional para todos los sitios de investigación” (p. 298).

Antes de proceder con el ensayo se realizaron estudios clínicos y se realizó una revisión de la historia clínicas de las participantes, para comprobar el estado de salud de las pacientes se realizó un examen físico y un frotis citológico cervical en cada paciente (Coney et al., 2001). Las participantes en el grupo de tratamiento recibieron 20 µg Etinilestradiol y 100 µg Levonorgestrel (EE/LNG) por 21 días y 7 días de descanso con placebos. Para el caso de las participantes que no recibieron API, se les administró las 28 tabletas con características físicas similares a las del tratamiento, pero sin principios activos.

En el estudio participaron 721 mujeres, de las cuales se retiraron 124 mujeres que usaron EE/LNG y 125 mujeres de placebo y se completó el estudio con 235 mujeres con EE/LNG y 237 mujeres con placebo. El peso corporal, la presión arterial y otros efectos adversos se analizaron en un total de 704 mujeres 337 con EE/LNG y 355 placebo, también se incluyó 20 participantes que no poseían información de como tomar el medicamento 12 de EE/LNG y 8 de placebo. El estudio fue realizado en 6 ciclos y se tomaron medidas de los estudios y las medidas para el peso y la presión arterial se tomaron en los ciclos 1, 3 y 6 de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla 5

Resultado del estudio sobre el efecto de los anticonceptivos hormonales orales en el aumento del peso, Corney et al, 2021.

Estudio	Ciclo 1	Ciclo 3	Ciclo 6	Fin del estudio
Variación del peso en Kg y desviación estándar				
EE/LNG	0,43 ± 1,17	0,72 ± 2,12	0,88 ± 2,98	0,72 ± 2,64
No.	319	271	235	349
Placebo	0,42 ± 1,65	0,53 ± 2,28	0,58 ± 2,87	0,56 ± 2,65
No.	323	272	238	354

p-Valor	0,18	0,81	0,18	0,39
----------------	------	------	------	------

Nota: nos muestra los resultados obtenidos con respecto a la variación del peso en cada uno de los ciclos y su variación estándar, el número de usuarias que participaron por ciclo para cada uno de los estudios y el valor de la comparación entre los datos obtenidos en el uso del anticonceptivo con EE/LNG y el placebo.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio (ver tabla 5) los cambios entre las mujeres que tomaron EE/LNG y el placebo son similares, el cambio medio entre el placebo y el EE/LNG fue aproximadamente $< 1,0$ kg; los aumentos en el peso fueron de 0,72kg para EE/LNG y 0,56 kg para el placebo desde el inicio del estudio.

Según Corney et al, (2001):

un porcentaje similar de mujeres ganó o perdió < 1 o ≥ 1 kg al final del estudio. Un bajo porcentaje de mujeres ganó peso (EE/LNG 2,3% y placebo 1,4%) o perdió (EE/LNG 0,6% y placebo 1,1%) lo que equivale aproximadamente al 10% del total de su peso corporal (p. 299).

En el mismo estudio se estableció la incidencia de estos fármacos en la aparición de otros eventos adversos, un porcentaje similar de mujeres que tomaron EE/LNG (82,0%) y placebo (76,9%) reportaron presentar posiblemente relacionado con el consumo de estrógenos (Ethinilestradiol). La diferencia entre los eventos adversos que se presentaron tras la ingesta de EE/LNG con respecto al placebo, metrorragia, trastorno menstrual, reacción alérgica, menorragia y urticaria, se informaron con más frecuencia para el EE/LNG que para el placebo ($p < 0,05$). Los investigadores consideraron que ninguna de las reacciones alérgicas observadas durante el ensayo estaba relacionadas con la medicación, a excepción de un sujeto, todas ocurrieron como reacciones a alérgenos conocidos.

Tabla 6

Eventos adversos reportados tras el consumo de Ethinilestradiol/Levonorgestrel y el placebo en el estudio realizado por Corney et al, (2001)

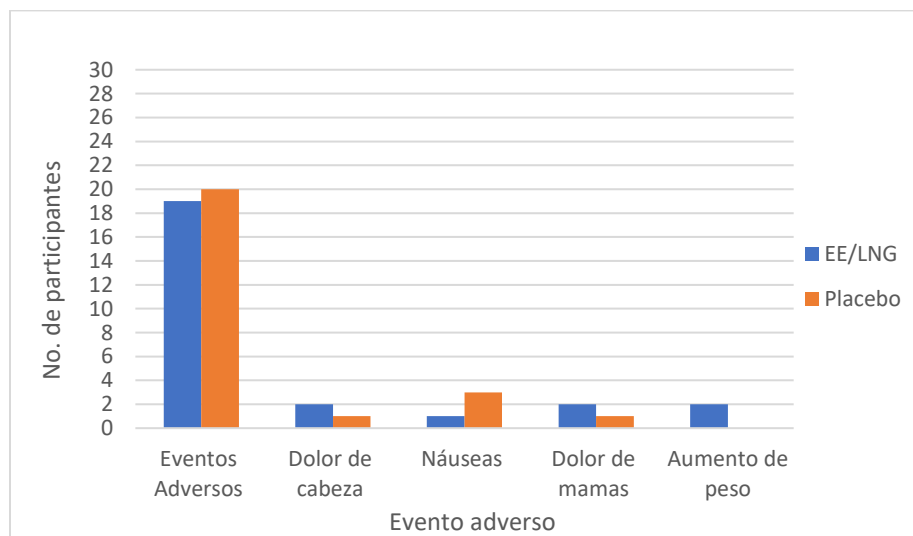
Eventos Adversos	Dolor de cabeza	Náuseas	Dolor de mamas	Aumento de peso
-------------------------	------------------------	----------------	-----------------------	------------------------

EE/LNG	19	2	1	2	2
Placebo	20	1	3	1	0

Nota: observamos que del estudio un pequeño número de participantes interrumpieron el tratamiento, 20 que consumían EE/LNG y 19 de placebo. De los eventos adversos que se asociaron al tratamiento del estudio se encuentra: 2 participantes que presentaron dolor cabeza, 1 por náuseas, 2 por dolor de mamas por el consumo de Etinilestradiol/Levonorgestrel y de los que consumían placebo 1 por dolor de cabeza, 2 por náuseas y 3 por dolor de mamas.

Gráfica 3

Incidencia de los eventos adversos reportados en el estudio en mujeres que se interrumpieron el tratamiento.



De acuerdo con la gráfica No. 3 la incidencia de los eventos adversos que se presentaron en el tratamiento con Etinilestradiol/Levonorgestrel y con el placebo son muy similares, lo que nos muestra que los eventos adversos como el aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y dolor de mamas no están directamente relacionado con el uso de estos fármacos. El estudio se realizó aleatoriamente y con un doble ciego controlado por un placebo que al compararlo con el fármaco, los cambios que se presenta en la aparición de eventos adversos son similares lo que puede concluirse como problema de percepción de salud del paciente, aunque no se

puede afirmar completamente la no incidencia de los anticonceptivos hormonales orales en la aparición de estos eventos adversos (Coney et al., 2001).

En otra investigación se demostró el impacto positivo de los AOC en la incidencia de la depresión y ansiedad en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en las usuarias de estos medicamentos, de acuerdo con:

Dokras (2016) “En un metaanálisis, las mujeres en edad reproductiva con SOP tenían un mayor riesgo de presentar ambos efectos depresión (OR= 4,04, IC 95%; 2,96 a 5,50) y ansiedad (OR= 6,88, IC 95%; 2,5 a 18,9)” (p. 1573).

El uso de AOC disminuyó considerablemente la aparición de estos efectos en mujeres con SOP, para el caso de los eventos de depresión con el uso de anticonceptivos orales combinados pasó de 13,3% a 4,4% (OR= 0,30, IC 95%; 0,09 a 0,99) y eventos de ansiedad del 15,9% al 4,7% (OR=0,30, IC 95%; 0,60 a 1,64).

Tabla 7

Estudio sobre la incidencia de los anticonceptivos orales en eventos de depresión y ansiedad en usuarias con Síndrome de Ovario Poliquístico, Dokras, 2016.

	Usuaría AOC	No usuaria
Depresión	4,40%	13,30%
OR	0,30	4,04
IC del 95%	0,09 a 0,99	2,96 a 5,50
Ansiedad	4,70	15,9
OR	0,30	6,88
IC del 95%	0,60 a 1,64	2,50 a 18,90

Nota: los eventos de depresión de las usuarias de anticonceptivos orales combinados son 3 veces mayor a mujeres con síndrome de ovario poliquístico no usuaria de estos medicamentos. Por otro lado, los eventos de ansiedad son 4 veces mayor en mujeres con SOP no usuarias con respecto a aquellas que han usado por lo menos una vez este método de planificación.

8.2. Beneficios demostrados de los anticonceptivos hormonales orales en algunas patologías.

8.2.1. Estudios de los beneficios AOC en el cáncer de ovario y endometrio

Según Davidson & Moorman, (2014):

Existe un cuerpo de evidencia grande y consistente que indica que el uso de AOC reduce sustancialmente el riesgo de cáncer de ovario de la población general. Un metaanálisis reciente del uso de AOC en individuos de riesgo promedio demostró una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario para las usuarias que usaron alguna vez AOC, OR= 0,73 con un IC 95% e intervalo 0,66 a 0,81 (p. 4).

El estudio también estableció el tiempo de uso de los AOC y su relación que con riesgo de padecer cáncer de ovario es muy favorable, para usuarias de estos medicamentos el riesgo presento una reducción de más del 50% en mujeres que usaron el método por más de 10 años (OR= 0,43, IC 95%; 0,37 a 0,51). Por otro lado, se observó una reducción del 35% para aquellas mujeres que suspendieron el tratamiento en los 10 a 20 años posteriores (OR=0,65, IC) 95%; 0,56 a 0,74). La principal razón por la cual se ha evidenciado una reducción de la incidencia del cáncer de ovario en usuarias del AOC se da principalmente por el mecanismo de acción de estos fármacos que reducen la cantidad de ciclos ovulatorios que afecta la actividad proliferativa del epitelio en la superficie del ovario que puede desencadenar la transformación maligna de este tejido. Por otro lado, el gestágeno presenta en la formulación aumenta la apoptosis de las células transformadas.

En otra investigación se pudo determinar la influencia de los AOC en la prevención de cáncer de endometrio, según Maxwell et al., (2006):

Este análisis revelo que las formulaciones anticonceptivas orales combinadas de estrógeno y progestina proporciono efectos protectores estadísticamente significativos (OR=0,5, IC 95%; 0,4 a 0,6), mientras que otros tipos de anticonceptivos orales no lo hizo. De manera similar, en el estudio Colaborativo de Neoplasias y Anticonceptivos Esteroides y la Organización Mundial de la Salud, se observó una disminución del riesgo de cáncer de endometrio asociado con el uso alguna vez de anticonceptivos orales (OR= 0,53, IC 95%; 0,29 a 0,97) (p. 538).

Los estudios anteriores a pesar de aportar resultados importantes para la investigación, no permitió una evaluación completa sobre el impacto de la composición de los AOC en la prevención de este tipo de cáncer.

Siguiendo con la misma investigación y según Maxwell et al., (2006)

Dos estudios posteriores de caso y control intentaron evaluar la potencia de la progestina y el estrógeno de las formulaciones de anticonceptivos orales en relación con el riesgo de cáncer de endometrio. En un segundo análisis de datos del Estudio Colaborativo de Neoplasia y Anticonceptivos Esteroides y la Organización Mundial de la Salud evaluaron 220 casos de cáncer de endometrio y 1537 controles (p. 538).

En el estudio se pudo observar y determinar el impacto del progestágeno en la protección contra el cáncer de endometrio, entre mayor fuese la potencia el gestágeno mayor iba a ser la protección en comparación con los de baja potencia (Razón de probabilidad ROR= 0,21, IC 95%; 0,05 a 0,84).

8.2.2. Estudio sobre los beneficios de los AOC en la densidad mineral ósea.

Otra de los potenciales beneficios que se le han atribuido en varios estudios a los anticonceptivos orales es que ayudan a preservar la densidad mineral en estudios de investigación que se han realizado especialmente en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

De acuerdo con Dayal & Barnhart (2021):

Un estudio transversal retrospectivo realizado en 1991 investigo los factores de riesgo asociado con la baja densidad mineral ósea en unas 2000 mujeres, la mayoría (76%) de las cuales eran posmenopáusicas. Los antecedentes de uso de los anticonceptivos orales proporcional protección contra la baja densidad mineral ósea (OR=0,2, IC 95%; 0,2 a 0,5) (p. 298)

Otro de los aportes significativos de esta investigación y del grupo de investigadores pudieron observar dentro del mismo grupo de mujeres posmenopáusicas que usaron previamente

durante al menos 10 años anticonceptivos orales presentaban una mayor densidad mineral ósea baja (OR=0,2; IC 95%, 0,1 a 0,7) en contraste con aquellas que nunca habían utilizado como método planificación estos anticonceptivos. Otro estudio en donde se tomó en consideración mujeres que habían usado los AO durante la premenopausia se produjo un riesgo significativamente menor en fracturas de cadera en comparación con mujeres posmenopáusicas no usuarias de los anticonceptivos orales (OR= 0,8; IC 95%, 0,6 a 0,9), especialmente formulaciones altas de estrógeno (50 µg estrógeno) (OR =0,6; IC 95%, 0,4 a 0,8) (Dayal & Barnhart, 2001).

8.2.3. Estudio realizado sobre los beneficios de los anticonceptivos orales en el tratamiento del acné.

En un estudio realizado por Thiboutot et al., (2001) en el cual se buscó determinar la eficacia del tratamiento del acné con la combinación de 20 µg de Etinilestradiol y 100 µg de Levonorgestrel (EE/LNG). El estudio tomo en consideración mujeres mayores de 14 años con acné vulgar moderado cuyo recuento de lesiones no inflamatorias oscilaran de 6 a 200, de 10 a 75 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas). Se tomaron de forma aleatoria las participantes y se realizó un estudio doble ciego en Estados Unidos, Canadá y Australia cumpliendo con los requerimientos de la FDA.

De acuerdo con Thiboutot et al., (2001):

Un total de 201 de las 350 participantes culminaron sin violaciones de los protocolos se incluyeron en la eficacia de análisis 96 participantes de EE/LNG y 105 de placebo. El estudio demostró que a dosis bajas de este anticonceptivo es eficaz para el tratamiento del acné vulgar moderado, pesar de importantes reducciones presentadas con el placebo, aunque el recuento de en la mejora de lesiones inflamatorias y no inflamatorias se presentaron en el tratamiento con EE/LNG (p. 466).

En el estudio se estableció una mejora en el tratamiento del acné que reporto un 80% de satisfacción de las participantes en comparación al 63% de mujeres que sintieron una mejoría en el tratamiento del acné con el uso del placebo. según los investigadores un número muy

reducido se participantes se retiraron del estudio por empeoramiento del acné o por la aparición de otro evento adverso indeseado, las cifras que revelan estos casos fueron muy satisfactorios entre las participantes de EE/LNG (Thiboutot et al., 2001).

8.2.4. Estudios de los beneficios de los anticonceptivos en otras patologías

En la investigación realizada por David Vásquez – Awad, (2020) establecieron:

Estudios realizados por *Oxford Family Planning* mostro una disminución del riesgo de miomas en usuarias de anticonceptivos orales combinados, efecto que se incrementa con el periodo del tratamiento. Otro estudio establecido en Italia evidencio un 70% en la reducción del riesgo de miomas (OR= 0,3; IC 95%, 0,3 a 0,6), en usurarias con antecedentes de consumo de anticonceptivos. Incluso se observó una disminución considerable de miomas al incrementar el tratamiento en un 50% cuando consumieron los fármacos por 7 años o más (p. 549).

En la misma investigación se estableció los beneficios del consumo de los anticonceptivos orales en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque el autor planea de que aún se discute, en un estudio reciente de caso y controles reporto una disminución de 78% en las usuarias que consumen estos medicamentos (OR= 0,22; IC 95%, 0,6 a 0,85) recientemente y no ha podido ser demostrado en usuarias antiguas (David Vásquez-Awad, 2020).

8.3. Mitos del uso de anticonceptivos

Con respecto al uso de los anticonceptivos orales se han planteado una variedad de mitos alrededor de su seguridad y eficacia, los mitos no son más que el resultado de la cultura popular y de acuerdo con Zegarra (2011) “son creados o reforzados intencionalmente con el fin de sustentar determinadas posturas u opiniones” (p. 10). Lo que conlleva a que una variedad de mujeres que buscan un método eficaz y seguro como los anticonceptivos hormonales tengan una postura con respecto a que este método atenta contra su estado de salud.

Los principales mitos a los cuales están asociados los anticonceptivos hormonales orales se encuentran:

- Evitar el uso continuo de este método que promueven los “descansos” como una vía para evitar la incidencia de riesgos sin tener en cuenta las consideraciones científicas establecidas en estudios clínicos y pos - comercialización que se realizan sobre los fármacos que componen estos medicamentos. Por otro lado, no se tiene en consideración la composición cuantitativa y la dosificación de acuerdo con el esquema establecido por el profesional sanitario, también se busca hacer uso de las tecnologías establecidas por algunas casas farmacéuticas en dónde adicionan a la terapia mensual compuesta por 21 con principio activo, 7 más con placebo con miras que generar hábitos en las mujeres usuarias y de esta forma adherencia a la terapia que en últimas es uno de los riesgos que se pueden asociar a la posible aparición de eventos indeseados.
- Atribuir eventos adversos inexistentes o no comprobados
Es quizá el mito más preocupante que es uno de los mecanismos con más auge y que origina mitos que causan el desapego a la terapia y abandono de este. De acuerdo con los estudios de investigación en base a evidencia científica y tratamiento estadístico confiable de los datos, se determinó que eventos adversos como el aumento de peso y náuseas, otro más preocupantes como eventos cardiovasculares y trombosis venosa no están directamente relacionado con el consumo de AO.
- ¿El consumo de anticonceptivos hormonales orales aumento el riesgo de padecer cáncer?
El principal punto de estudio de los ensayos clínicos varios estudios en los últimos años han concluido que existe un ligero aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas usuarias de AOC en comparación con mujeres que no usarías de estos anticonceptivos, y que este riesgo aumento con el tiempo de empleo; aunque el riesgo absoluto es muy pequeño. El riesgo es un 20% superior en usuarias (RR=1,20; IC 95%, 1,14 a 1,26) y el riesgo relativo se elevó 1,09 (IC 95%; 0,93 a 1,23) con menos de un año de uso hasta 1,38 (IC 95%; 1,26 a 1,51) en diez años de uso, aunque el riesgo absoluto es muy pequeño suponiendo 1 caso por cada 7690 usuarias (0,013%) (Cristóbal-García et al., 2020).
Otro factor importante para destacar son los beneficios demostrados en diversos estudios que los anticonceptivos hormonales orales traen sobre el cáncer de ovario y endometrio.

- ¿El uso de los anticonceptivos hormonales orales combinados aumento el riesgo de padecer infertilidad?

Uno de los mitos más populares en lo que respecta al uso de este método de planificación, varios estudios retrospectivos han demostrado que la relación entre el uso de anticonceptivos orales y la infertilidad no presentan ninguna asociación al menos cuando fueron usadas como progestinas el Dienogest o la Drospirenona, solo ha demostrado un retraso corto de 2 a 6 meses en el retorno de la fertilidad una vez se suspendió el uso de estos fármacos (Cristóbal-García et al., 2020).

- ¿El uso de anticonceptivos orales favorecen al aumento de peso?

Es tal vez de los mitos más difundido entre usuarias de los AOC y que causa más preocupación entre las mismas, como se logró demostrar en varios estudios doble ciego con placebo y la utilización de tabletas EE/LNG la incidencia entre el uso del placebo y el EE/LNG fueron bastante similar, por lo que se logró concluir que es más un problema de percepción de la salud de las usuarias de este método.

8.4. Discusión

Los anticonceptivos hormonales orales son el método más prescrito y utilizado por mujeres en el mundo por ser fármacos seguros y eficaces, aunque se la han atribuido un sinnúmero de eventos adversos donde estudios de investigación han demostrado la poca incidencia de este método en la aparición de efectos indeseados en usuarias que buscan un método anticonceptivo y aquellas que buscan beneficios no anticonceptivos. De acuerdo con la investigación realizada por Schwingl et al. (1999) la incidencia de accidentes cardiovascular derivado del uso de AO es 0,06 y 3,0 por cada 100.000 no fumadoras de 15 a 34 años y 35 a 44 años respectivamente. En fumadoras el riesgo aumenta, respectivamente a 1,73 y 19,4 por cada 100.000 usuarias en estos dos grupos de edad; sin embargo el 97% y el 85% se debe a los efectos combinados del tabaquismo y el uso de estos medicamentos. Por ende, se puede determinar la influencia de hábitos y factores externos combinados con el uso habitual de estos medicamentos como una causa de la aparición de estos eventos, de acuerdo con los datos arrojados por la investigación de Schwingl y su grupo hay 24 veces más probabilidad de sufrir un evento cardiovascular cuando hay un uso concomitante del tabaco y AO y se es

mayor a 35 años. Por otro lado la investigación realizada por Corney y su equipo de investigadores en un estudio doble ciego en donde se uso placebo, se pudo observar y determinar que un número similar de mujeres gano o perdió < 1 o ≥ 1 kg al final del estudio. Un bajo porcentaje de mujeres gano peso (EE/LNG 2,3% y placebo 1,4%) o perdió (EE/LNG 0,6% y placebo 1,1%) lo que equivale aproximadamente al 10% del total de su peso corporal. La similitud entre los datos arrojados entre el placebo y EE/LNG pone en manifiesto que un evento de preocupación entre las usuarias de los anticonceptivos orales como lo es el aumento de peso puede estar más ligado a una percepción por parte de quien usa este método que directamente por este. Aunque es importante señalar que los estudio nos muestran que, aunque se presente un aumento considerable de peso, no es un factor de riesgo que pueda impedir el uso continuo de este medicamento. Otro de las investigaciones realizada por Heit y su grupo de investigadores en el año 2016, en donde se demostro la incidencia de los AO en la aparición de la trombosis venosa, de acuerdo con este estudio en donde se tuvo en cuenta factores como el indice de masa corporal se pudo de deteminar nuevamente el impacto de condiciones de salud como el sobrepeso sobre el consumo de estos medicamentos y la aparición de trombosis venosa. De acuerdo a los datos obtenido de este estudio a medida que aumentaba el indice de masa corporal, aumentaba la probabilidad de trombosis venosa; las mujeres con indice de masa corporal < 25 la probabilidad de TEV es del 4,1, aquellas con indice de masa corporal entre $26 < 30$ de 11,6 y > 30 de 23,8, es decir, que en mujeres usuarias de AO y con indice de masa corporal mayor a 30 tiene 4 veces mayores probabilidades de contraer un cuadro trombosis venosa que aquellas con un indice de masa corporal por debajo de 25. Por lo que es de vital importancia y de acuerdo con el estudio tener en cuenta condiciones físicas y hábitos de vida como el sobrepeso y el tabaquismo al momento de elegir un método de anticoncepción que asegure bajas probabilidades de embarazo, pero que a su vez garantice la seguridad de la paciente. Vale la pena aclarar que el investigador recomienda en su investigación realizar el seguimiento a las dosis de estrógeno (Ethinilestradiol) quien es el componente de la progestina que de acuerdo a estudios realizados afecta en cierta medida los factores de coagulación de la sangre. También recomienda una combinación adecuada de la EE, de acuerdo con el estudio la combinación del Ethinilestradiol y Drospirenona aumenta el riesgo que con combinaciones del EE con Norelgestromina (NGMN) y Etonogestrel (ETN), las últimas dos progestinas por sus propiedades

androgénicas contrarrestan mejor los efectos del EE que la Drospirenona. Por lo que es importante el seguimiento farmacológico y el acompañamiento del profesional en la prescripción y uso adecuado de este tipo de medicamentos.

En lo que respecta a los beneficios los anticonceptivos orales son importantes para el tratamiento del acné que se ha demostrado en estudios y/o ensayos doble ciego con placebo en donde se pudo determinar la viabilidad de estos fármacos en el tratamiento del acné vulgar y las heridas inflamatorias y no inflamatorias ocasionadas por esta patología. También se logró demostrar la importancia de los AO en la prevención del cáncer de ovario y endometrio en donde se evidenció una reducción hasta del 50% de padecer de estos tipos de cáncer cuando se habían utilizado en los últimos 10 años los anticonceptivos orales. Los beneficios son tan importantes en un estudio realizado en Italia se evidenció que el 70% reducción del riesgo de miomas (OR= 0,3; IC 95%, 0,3 a 0,6), en usuarias con antecedentes de consumo de anticonceptivos de observo la disminución de miomas al incrementar el tratamiento, incluso en un 50% cuando consumieron los fármacos por al menos durante 7 años o más.

Los anticonceptivos orales son método de planificación familiar seguro y efectivo siempre que su uso sea responsable y se haga bajo el seguimiento de un profesional, también es importante dar a conocer con estudios, investigación científica y argumentos sólidos la incidencia o no de los anticonceptivos orales en la aparición de eventos adversos. Al generar una guía y disipar de forma contundente todos los mitos que se han creado alrededor de este método, podemos brindarles a las mujeres como profesionales de la salud un método efectivo, económico y accesible para todas las mujeres que busquen la planificación segura y reversible. También ha sido muy importante en el tratamiento de patologías como el acné de carácter agresivo, que en los últimos años ha generado un gran impacto sobre todo en la población joven afectando en gran medida su estado de ánimo y su salud mental. También es importante tener como factor principal a la terapia con los AO la adherencia que se pueda presentar o no con el tratamiento de estos medicamentos, para ello se deberá utilizar las tecnologías y avances que se tenga sobre las moléculas, composición y variantes de medicación y así garantizar un uso seguro y efectivo.

9. Conclusiones

Los beneficios que ofrecen los anticonceptivos orales son mayores a sus riesgos por lo que es un método confiable y que toda mujer puede usar, siempre que se haga de forma responsable y bajo la supervisión de personal de la salud. Por tal razón, el personal de los servicios farmacéuticos, como el químico farmacéutico, regente y los técnicos en acompañamiento de los médicos prescriptores será importantes para brindar información oportuna y verídica a través de fuentes confiables de información sobre lo impactos reales que puede llegar a tener el consumo de los AOC en quien busque un método con un perfil de seguridad adecuado y de estar forma evitar el desapego a la terapia y abandono de esta. Por otro lado, es importante derribar todas las berreras que se han impuesto sobre estos medicamentos en lo que refiere a mitos sobre eventos indeseados que se han demostrado en este trabajo no son totalmente arraigados al uso de AOC y que derivan principalmente de la percepción en salud de las usuarias que han conocido información errónea de mano de sus allegados.

Conociendo toda esta información es importante realizar una elección adecuada de la combinación de progestina y estrógeno a la hora de prescribir este tipo de medicamentos, a pesar de que los riesgos sean bajos, no son nulos por lo que debe lograr disminuirlos aún más. Es trabajo del personal sanitario quien deberá establecer pautas y guías para realizar prácticas de prevención y promoción en planificación familiar e incluir de forma oportuna a las usuarias y no usuarias de estos métodos, sino también de todos los métodos hormonales que puedan comprometer la salud de las usuarias.

Bibliografía

- Adarve Hidalgo, E., Falguera, G., & Seguranyes Guillot, G. (2016). Adherencia y cumplimiento del método anticonceptivo hormonal oral. *Matronas Profesión*, 17(1), 28–34.
- Albarrán Juan, M. E., Santiago Sáez, A., Ruiz Abascal, R., Pera Bajo, F. J., & Perea Pérez, B. (2007). Intercepción postcoital: levonorgestrel, actualidad de un fármaco. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 33(5), 231–240. [https://doi.org/10.1016/s1138-3593\(07\)73885-6](https://doi.org/10.1016/s1138-3593(07)73885-6)
- Alejandro Hincapié-garcía, J., Quintero-agudelo, M., Gaviria, J., Estupiñán-cabrera, H., Amariles, P., de citar, F., & Causas, A. P. (2013). Causas de abandono, cambio o fallo terapéutico de la anticoncepción hormonal en mujeres universitarias. *CES Medicina*, 27(2), 153–162. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261129825003>
- Alosilla, A., Cáceres, E., & Sovero, I. (2017). *Dienogest y Endometrio*. 1(1), 1–15.
- Cardo Prats, E., & Baixauli Fernández, V. J. (2004). Anticonceptivos orales | Offarm. *Offarm*, 23(9), 81–86. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-anticonceptivos-orales-13067349>
- Coney, P. J., Washenik, K., Langley, R. G. B., DiGiovanna, J. J., & Harrison, D. D. (2001). Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: Two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception*, 63(6), 297–302. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00208-6](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00208-6)
- Cristóbal-García, I., Neyro-Bilbao, J. L., & Carrascoso, M. (2020). Myths and realities of combined hormonal contraception. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 88(Supl 1), S96–S108. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i-Supl1.3854>
- Dayal, M., & Barnhart, K. T. (2001). Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Seminars in Reproductive Medicine*, 19(4), 295–303. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18637>
- Dilla, T., Valladares, A., Lizán, L., & Sacristán, J. A. (2009). Treatment adherence and persistence: Causes, consequences and improvement strategies. *Atencion Primaria*, 41(6), 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.031>
- Dpto. de Farmacología. (2011). *Farmacocinética Y Far.*
- Garzón, A., & Páez, E. (2014). Reacciones adversas e intoxicaciones por anticonceptivos orales reportados en Bogotá D.C. 2008 - 2012. *UIN Maulana Malik Ibrahim*, 39(1), 1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025><http://dx.doi.org/10.1038/nature10402><http://dx.doi.org/10.1038/nature21059><http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127><http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2577>

%0Ahttp://

- Graham, D. J., Senior, F. D. A., Advisor, S., Staffa, J. A., Ph, D., Ph, R., Officer, F. D. A. P., Permanente, K., California, S., Cheetham, T. C., Investigator, S. P., & Blvd, B. (2000). Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints FDA Office of Surveillance and Epidemiology , Lead Site. In *Pediatrics*.
- Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *41*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
- Manene Cerrageria, L. M. (2013). Eficacia Eficiencia y Efectividad. *Actualidad Empresa*, 1–8. <http://actualidadempresa.com/eficacia-eficiencia-y-efectividad-en-el-desempeno-del-trabajo/>
- Ministerio de Salud de Colombia. (2015). *Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. Paquetes instruccionales. Guía técnica “buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud”*. Versión 2. 1–133. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social [MSPS], & Profamilia. (2015). Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) 2015 Tomo 1: Componente demográfico. *Situación de Los Niños y Niñas En Colombia, 1*, 3. [http://profamilia.org.co/docs/ENDS TOMO I.pdf](http://profamilia.org.co/docs/ENDS_TOMO_I.pdf)
- Moore K, Persaud T, T. M. (2018). Ciclo ovárico. *Embriología Clínica*, 26. [https://www.edu.xunta.gal/centros/ieschapela/gl/system/files/EL+CICLO+FEMENIN O.pdf](https://www.edu.xunta.gal/centros/ieschapela/gl/system/files/EL+CICLO+FEMENIN_O.pdf)
- Noboa, E., & Bucheli, R. (2021). Farmacología de las progestinas utilizadas en anticoncepción. In *Anticoncepción Hormonal* (Segunda, pp. 141–166). <https://codeser.org/w%0Ap-%0Acontent/uploads/2021%0A/05/2021-%0AAnticoncepcio%CC%0A%81n-Hormonal-%0ASegunda-%0AEdición-%0ABucheli-%0ANoboa.pdf#page=207>
- Orales, A. (2001). *tema central. II*, 80–90.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). *Organización Mundial de la Salud Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas*.
- Schwingl, P. J., Ory, H. W., & Visness, C. M. (1999). Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *180*(1 I), 241–249. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70182-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70182-1)
- Sigindioy, C., Velásquez, A., Escolme, C. D.-R. C., & 2021, U. (2021). Anticonceptivos hormonales y sus efectos adversos en mujeres de 18 a 25 años de la ciudad de Bogotá. *Escolme.Edu.Co*, 73–96.

<https://www.escolme.edu.co/revista/index.php/cies/article/view/353>

- Sitruk-Ware, R. (2016). Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and Sterility*, 106(6), 1289–1294. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>
- Stanczyk, F. Z., Hapgood, J. P., Winer, S., & Mishell Jr, D. R. (2013). Los progestágenos en la terapia hormonal en la posmenopausia: diferencias en sus propiedades farmacológicas, acciones intracelulares y efectos clínicos. *Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects.*, 16(93), 81–126. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90504513&site=ehost-live>
- Thiboutot, D., Archer, D. F., Lemay, A., Washenik, K., Roberts, J., & Harrison, D. D. (2001). A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertility and Sterility*, 76(3), 461–468. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01938-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01938-0)
- Vásquez-Awad, D, & Ospino, A. M. (2020). Combined oral contraceptives [Anticonceptivos orales combinados]. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 88(Supl 1), S13--S31. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090902648&doi=10.24245%2Fgom.v88i-Supl1.3843&partnerID=40&md5=1b816ee1cbfd9a0ae6d9a04aa4063ae5>
- Vásquez-Awad, David. (2020). *Beneficios de los anticonceptivos orales combinados*. 88(Supl 1), 47–56. <https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3849>