

guía de  
UTILIZACIÓN  
de medicamentos

# anticonceptivos HORMONALES

pilar gARCÍA delgado  
fernando martínez martínez  
antonio pintor mármol  
neus caelles franch  
josé ibañez fernández

EDITORES:  
fernando martínez martínez  
maría josé faus dÁDER



# Editores

## **Fernando Martínez Martínez**

Doctor en Farmacia. Director de la Cátedra Sandoz-Universidad de Granada de Docencia e Investigación en Atención Farmacéutica. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

## **M<sup>a</sup> José Faus Dader.**

Doctora en Farmacia. Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

# Autores

## Pilar García Delgado

Farmacéutica. Master en Atención Farmacéutica. DEA en Farmacia asistencial. Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

## Fernando Martínez Martínez

Doctor en Farmacia. Profesor titular de la Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

## Antonio Pintor Mármol

Farmacéutico. Master en Atención Farmacéutica. DEA en Farmacia asistencial. Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

## Neus Caelles Franch

Farmacéutica Comunitaria. Master en Atención Farmacéutica. Comprehensive Pharmaceutical Care Program for Pharmacist (Universidad de Minnesota). Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)

## José Ibañez Fernández

Farmacéutico Comunitario. Master en Atención Farmacéutica. Comprehensive Pharmaceutical Care Program for Pharmacist (Universidad de Minnesota). Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (GIAF-UGR)



# Índice

## Módulo 1. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO. Anatomía y fisiología

- 1.1. Anatomía
  - 1.1.1 Descripción
    - 1.1.1.1 Ovario
    - 1.1.1.2 Trompas de Falopio
    - 1.1.1.3 Útero
    - 1.1.1.4 Vagina
    - 1.1.1.5 Vulva
- 1.2. Fisiología
  - 1.2.1 Introducción al ciclo menstrual
  - 1.2.2 Regulación neuroendocrina
    - 1.2.2.1 Eje hipotálamo-hipofiso-ovárico.
    - 1.2.2.2 Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario
    - 1.2.2.3 Acciones de las hormonas ováricas.
  - 1.2.3 Ciclo menstrual
    - 1.2.3.1 Fases del ciclo menstrual
    - 1.2.3.2 Cambios cíclicos en los órganos del aparato reproductor femenino
      - 1.2.3.2.1 Ovario
      - 1.2.3.2.2 Útero
      - 1.2.3.2.3 Vagina
    - 1.2.3.3 Cambios de la temperatura basal en relación al ciclo menstrual. Días fértiles.
- 1.3 Fecundación
  - 1.3.1 Fecundación humana
  - 1.3.2 Fecundación del óvulo

## Módulo 2. GENERALIDADES DE LA TERAPIA ANTICONCEPTIVA HORMONAL

- 2.1 Composición.
- 2.2 Mecanismo de acción
- 2.3 Criterios de prescripción y control de uso.
- 2.4 Efectos beneficiosos
- 2.5 Efectos adversos y contraindicaciones
- 2.6 Interacciones
- 2.7 Clasificación y descripción
  - 2.7.1 Anticonceptivos hormonales combinados.
    - 2.7.1.1 Anticonceptivos orales hormonales combinados.
    - 2.7.1.2 Anillo vaginal.
    - 2.7.1.3 Parches transdérmicos.
    - 2.7.1.4 Inyectable intramuscular.
  - 2.7.2 Anticonceptivos solo de progestágenos.
    - 2.7.2.1 Anticonceptivo oral de progestágenos solo.
    - 2.7.2.2 Inyectable de progestágenos.
    - 2.7.2.3 Implantes de progestágenos
    - 2.7.2.4 Dispositivo intrauterino de progestágenos
  - 2.7.3 Anticoncepción postcoital o de emergencia.

## Módulo 3. EDUCACIÓN PARA LA SALUD: INFORMACIÓN BÁSICA PARA EL PACIENTE

- 3.1 Dispensación en pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales.
  - 3.1.1 Introducción a la dispensación
  - 3.1.2 Dispensación en usuarias de AH.
- 3.2 Consultas más frecuentes en el proceso de uso de anticonceptivos hormonales.
- 3.3 Eficacia y Efectividad de los AH. Cumplimiento.

durante 2 o 3 días. Más tarde este espermatozoide puede desplazarse hacia arriba y, atravesando el cuerpo del útero, entrar en las trompas de Falopio para fertilizar el óvulo; en consecuencia, el coito realizado 1 o 2 días antes de la ovulación puede acabar en un embarazo.

Histológicamente el útero tiene tres capas bien diferenciadas. Una capa externa serosa, una media muscular y una interna o endometrial. La capa muscular o miometrio forma la mayor parte de la pared uterina. Está compuesta de tres capas de músculo liso, que son más gruesas en el fundus y más finas en el cérvix, lo que le permite dilatarse aproximadamente 10 cm en el momento del parto. El endometrio o capa interna es un epitelio columnar muy vascularizado con glándulas secretoras sobre un estroma conectivo. Tiene dos capas, una funcional que se descama en la menstruación, y un estrato basal permanente a partir del cual se renueva mensualmente el estrato funcional. Esto hace que si la mujer no queda embarazada durante ese ciclo, la mayor parte del endometrio se desprende y tiene lugar una hemorragia, que constituye el período menstrual.

Durante el embarazo el útero se expande y alcanza un gran tamaño, hay un crecimiento considerable de las paredes y se encuentran lo suficientemente irrigadas como para cumplir con las siguientes funciones:

- Nutrir al embrión y al feto.
- Dar espacio para el crecimiento
- Expulsar al feto al término de la gestación.

#### > 1.1.1.4 Vagina

Es un conducto elástico de aproximadamente 10 cm de longitud, que comunica al útero con el exterior. Es un lugar de paso obligado del flujo menstrual, del semen durante las relaciones sexuales, y del niño durante el parto. Es un órgano tubular fibromuscular recubierto de una mucosa epitelial, situada entre la vejiga urinaria y el recto, que se abre por un extremo en el periné, en la vulva, y por el otro, se encuentra unido al cérvix uterino. Por su extremo vulvar en el denominado orificio vaginal, puede existir un pliegue fino de membrana mucosa, vascularizada, que lo cierra parcialmente llamado "himen", y que se suele romper en las primeras relaciones sexuales.

La mucosa vaginal contiene glucógeno que además da lugar a ácidos orgánicos que mantiene un pH ácido en la vagina, que hace difícil el crecimiento microbiano, pero que resulta también lesivo para los espermatozoides. El pH alcalino del semen tiende a neutralizar este efecto.

#### > 1.1.1.5 Vulva

Constituye la porción externa del sistema genital femenino y está compuesta de varias partes: el monte de Venus, los labios mayores y menores y el clitoris. El monte de Venus es una elevación de tejido adiposo, recubierto de vello que acolcha la sínfisis del pubis. A partir de éste aparecen dos pliegues cutáneos longitudinales (los labios mayores), que se encuentran también recubiertos de vello y contienen tejido adiposo y glándulas sebáceas y sudoríparas. Por dentro de estos pliegues, se encuentran otros más pequeños denominados labios menores que no tienen vello ni grasa, pero sí tienen abundantes glándulas sebáceas. En el lugar de unión de ambos labios menores, se encuentra una pequeña masa cilíndrica de tejido eréctil y nervios llamada clitoris, que es el homólogo femenino del pene masculino. Desempeña un papel en la excitación sexual.

## 1.2 FISIOLÓGÍA

### 1.2.1 Introducción al ciclo menstrual

La menstruación en términos generales, es un fenómeno propio del sexo femenino que consiste en la expulsión mensual de la envoltura del útero, debida a la descamación del endometrio, durante la vida reproductora de una mujer; esta pérdida sanguinolenta se denomina período o flujo menstrual. Su misión es preparar el organismo para conseguir un embarazo con éxito; preparar el cuerpo para la reproducción.

El primer día de la menstruación es el día 1 del ciclo menstrual. La duración media de la menstruación es de

5 ( $\pm 2$ ) d. Aunque la media de la duración del ciclo menstrual es de 28 d, sólo del 10 al 15% de los ciclos normales tiene exactamente 28 d de duración; el rango normal para un ciclo ovulatorio es de entre 25 y 36 d. La variación máxima de los intervalos inter menstruales se produce generalmente en los años que siguen a la menarquía y en los que preceden a la menopausia, cuando son más comunes los ciclos anovulatorios. La pérdida sanguínea es de unos 130 ml por ciclo (rango 13-300 ml), siendo normalmente más copiosa en el 2.º día.

El ciclo menstrual está sometido a una regulación neuroendocrina: por el Sistema Nervioso, a través del eje Hipotálamo-Hipófisis y por el Sistema Endocrino mediante distintas hormonas: Una hormona hipotalámica liberadora de Gonadotropinas (GnRH). Dos hormonas hipofisarias: la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Y hormonas ováricas: Principalmente estrógenos, progestágenos e inhibina. Basándose en estos acontecimientos neuroendocrinos, el ciclo menstrual se puede dividir en 2 fases: La primera fase denominada folicular, proliferativa o preovulatoria y la segunda fase lútea, secretora o postovulatoria. Ambas fases separadas por el fenómeno de la ovulación.

La primera fase, comienza el primer día de manchado y termina en el momento de la ovulación, y se denomina folicular porque es durante esta fase donde se produce el desarrollo del folículo que alberga el futuro óvulo. Se produce el reclutamiento folicular seleccionándose aleatoriamente un folículo, el folículo dominante, que crece hasta alcanzar una medida aproximada de 20 mm. El folículo maduro o folículo de Graaf se romperá y liberará oocito. En la fase folicular se producen cambios en la cavidad uterina, la mucosa endometrial prolifera. La salida del oocito del folículo maduro, en el día 14 ó 15 del ciclo, constituye la ovulación, posteriormente el oocito migrará por las trompas de Falopio hacia el útero.

Después de la ovulación comienza la fase lútea caracterizada por el aumento en la secreción de hormonas ováricas, principalmente progesterona a partir de los restos del folículo dominante tras la salida del oocito, denominado cuerpo lúteo o cuerpo amarillo. Esta fase finaliza con la fecundación o si no se produce ésta con la disminución en las concentraciones de esteroides ováricos, provocando un vasoespasmo intenso en las arteriolas espirales que aportan sangre al endometrio, seguido de necrosis isquémica, descamación endometrial y hemorragia, para iniciarse el próximo ciclo. En esta segunda parte del ciclo el útero se prepara para la posibilidad de un embarazo, transformándose en endometrio secretor, oponiéndose al crecimiento acelerado de la fase anterior.

## 1.2.2 Regulación neuroendocrina

### > 1.2.2.1 Eje hipotálamo-hipofiso-ovárico.

Las hormonas hipofisarias que regulan al ovario son la FSH que estimula el crecimiento folicular y la LH estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. La FSH se regula a su vez por los estrógenos y la inhibina producidos en el ovario a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Estrógenos y progesterona regulan a la LH. Ambas hormonas hipofisarias están estimuladas por la hormona hipotalámica GnRH, que necesita secretarse “a pulsos” para actuar. Los niveles de LH y FSH son más o menos estables durante el ciclo, pero presentan un “pico” muy marcado durante la ovulación.

La secreción pulsátil de LH y FSH está determinada por la secreción pulsátil de GnRH. La frecuencia y amplitud de los pulsos de LH y FSH está modulada por los esteroides ováricos y varía a lo largo del ciclo menstrual.

De los esteroides ováricos, el estradiol es el inhibidor más potente de la secreción de gonadotropinas, y actúa tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La inhibina, producida por las células de la granulosa del ovario, suprime específicamente la liberación de FSH. Para que se produzca la ovulación, el estradiol debe ejercer un efecto positivo sobre la secreción de gonadotropinas. Los efectos de retroacción del estradiol parecen depender del tiempo y de la dosis. Al inicio de la fase folicular, en la hipófisis anterior hay cantidades relativamente pequeñas de LH y FSH disponibles para ser liberadas. Los niveles de estradiol (producido por el folículo seleccionado) aumentan, estimulando la síntesis de LH y FSH pero inhibiendo su secreción. En la mitad del ciclo, los niveles elevados de estradiol ejercen una retroacción positiva; éstos, con la GnRH y las cantidades bajas, pero en aumento de progesterona, inducen la oleada de LH necesaria para que se produzca la ovulación.

### > 1.2.2.2 Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario

Las hormonas sexuales femeninas secretadas en el ovario son fundamentalmente el estradiol y la progesterona, aunque también se producen pequeñas cantidades de estrona, androstenodiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona y varias hormonas no esteroides, como la inhibina, la relaxina y algunos factores locales. Todos los esteroides ováricos se producen, fundamentalmente, en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo.

- Estradiol

Según la teoría más en boga actualmente, para la biosíntesis del estradiol se requiere la interacción de las células de la teca interna y las granulosa del folículo. La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bien no desempeña un papel importante durante el ciclo menstrual, se convierte en el estrógeno predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica del propio estradiol y de la androstenodiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales.

- Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono derivado de la pregnenolona y se produce a lo largo de todo el ciclo tanto en el ovario como en las glándulas suprarrenales. En la fase folicular, las concentraciones plasmáticas son muy bajas, pero durante la fase lútea se elevan 10-40 veces, siendo el cuerpo lúteo su principal productor. Este incremento comienza a observarse poco antes de la ovulación y es máximo cuando el cuerpo lúteo está en pleno apogeo, con células granulosa perfectamente luteinizadas.

El otro progestágeno producido en el ovario en cantidades significativas es la 17-alfa-hidroxiprogesterona. Procede del folículo en maduración y también del cuerpo lúteo, y su secreción determina unas concentraciones plasmáticas bastante paralelas a las de la progesterona, si bien presenta un pico simultáneo con el ovulatorio de hormona luteinizante (LH), que no se produce en el caso de la progesterona.

- Inhibinas

Las inhibinas son sustancias peptídicas heterodiméricas constituidas por dos cadenas a y b unidas por puentes disulfuro. En el ovario se producen fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, pero también se sintetizan en las células luteínicas. Su síntesis folicular se estimula precisamente por el estímulo de la hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que la luteínica lo hace por el estímulo de la LH. A su vez, su acción fisiológica más evidente consiste en la inhibición de la liberación de FSH por la hipófisis. Las inhibinas presentan una serie de oscilaciones características durante el ciclo menstrual que permiten suponer que desempeñan un papel importante en su regulación. Estimulan la producción de andrógenos por las células tecales y pueden ser un potente inhibidor de la proliferación celular ovárica.

### > 1.2.2.3 Acciones de las hormonas ováricas.

- Acciones del Estradiol

Estimula el desarrollo de los caracteres sexuales femeninos. Desarrolla las mamas, aumenta la grasa alrededor de las caderas y mantiene un desarrollo muscular poco evidente.

Sobre los genitales internos, estimula el crecimiento del epitelio vaginal, además, cada mes estimula el crecimiento del endometrio uterino, induciendo marcadamente su proliferación. Disminuye la viscosidad del moco cervical, siendo este más elástico y filante, para favorecer la movilidad de los espermatozoides en el tracto genital superior.

Estimula también el crecimiento de los huesos largos actuando sobre los cartílagos de crecimiento, pero también acelera su osificación, induciendo el cese del crecimiento. Sobre el hueso también favorece su mineralización.

Los estrógenos también ejercen acciones importantes sobre el aparato cardiovascular, como la modulación de la producción de factores vasoactivos y la mejora en el perfil lipídico.

Al igual que ocurre en el caso de los glucocorticoides, los estrógenos también pueden ejercer acciones

rápidas actuando sobre receptores de membrana específicos e induciendo la generación de segundos mensajeros intracelulares.

También parecen actuar uniéndose a canales iónicos, por ejemplo, induciendo la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^+$  en el músculo liso vascular o uniéndose a receptores para otros ligandos, como la modulación alostérica de receptores de neurotransmisores.

- Acciones de la Progesterona

La progesterona liberada durante la fase lútea del ciclo disminuye la proliferación endometrial impulsada por los estrógenos y conduce al desarrollo de un endometrio secretor, para posibilitar que éste pueda nutrir al huevo recién fecundado. Es fundamentalmente una hormona para “facilitar el embarazo”.

Aumenta la viscosidad del moco cervical, como consecuencia disminuyen la penetración de los espermatozoides en el cuello uterino.

Modifica la maduración (inducida por estrógenos) del epitelio vaginal hacia el estado propio de embarazo. También refuerza la acción de los estrógenos sobre la mama.

### 1.2.3 Ciclo menstrual

El conocimiento de los cambios fisiológicos que acontecen en el transcurso del ciclo menstrual facilita la comprensión tanto del mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales como de su composición y de los diferentes tipos que nos podemos encontrar en el mercado.

Así aunando los conocimientos desglosados con anterioridad, veremos los cambios fisiológicos divididos en dos fases del ciclo menstrual.

#### > 1.2.3.1 Fases del ciclo menstrual

Como previamente hemos comentado, el ciclo menstrual en función de su regulación neuroendocrina se divide en dos fase: La primera fase denominada folicular , proliferativa o preovulatoria y la segunda fase lútea, secretora o postovulatoria. Ambas fases separadas por el fenómeno de la ovulación.

La fase folicular (preovulatoria) comienza el primer día de sangrado y se extiende hasta el día anterior al aumento preovulatorio de la LH; es la fase más variable en cuanto a duración. En la primera mitad de esta fase, aumenta ligeramente la secreción de FSH, estimulando el crecimiento de un grupo de 3 a 30 folículos que han sido reclutados debido a su crecimiento acelerado durante los últimos días del ciclo precedente. Conforme descienden los niveles de FSH, se selecciona uno de estos folículos para ovular; éste madura y los demás sufren atresia. Los niveles circulantes de LH aumentan lentamente, a partir de 1-2 d tras la elevación de la FSH. La secreción de estrógenos y progesterona por los ovarios es relativamente constante y se mantiene baja en este período.

Unos 7-8 d antes de la oleada preovulatoria, la secreción estrogénica ovárica del folículo seleccionado, en particular estradiol, aumenta, lentamente al principio y luego con rapidez, hasta alcanzar su pico, generalmente en el día previo a la oleada de LH. Este aumento de estrógenos se acompaña de un aumento lento pero constante de los valores de LH y de una disminución de los de FSH. La divergencia entre los valores de LH y de FSH puede deberse a la acción inhibitoria sobre la FSH de los estrógenos (comparada con la liberación de LH) junto con la inhibición específica por la inhibina. Antes de la oleada de LH, los valores de progesterona empiezan a aumentar de forma significativa.

En la ovulación, una serie de complejos acontecimientos endocrinos culminan en la oleada de LH: la liberación masiva preovulatoria de LH por la hipófisis. La liberación ovulatoria de LH se produce, en parte, como consecuencia de una retroacción estrogénica positiva. Se produce simultáneamente un incremento menor de la secreción de FSH, cuyo significado se desconoce. Al aumentar los valores de LH, bajan los de estradiol, pero las concentraciones de progesterona siguen aumentando. La oleada de LH dura típicamente 36-48 h y consta de múltiples y amplias oleadas de LH liberadas de forma pulsátil. La oleada de LH, que da lugar a la completa madurez del folículo, es necesaria para la ovulación (liberación del oocito desde el folículo de De Graaf maduro) que ocurre de 16-32 h después del inicio de la oleada. Se desconoce el mecanismo que causa la ovulación.

Durante el aumento de la LH, el folículo preovulatorio se hincha y protruye en el epitelio ovárico. Aparece

un estigma o mancha avascular en la superficie del folículo. Se forma una pequeña vesícula en el estigma, la cual se rompe, y el agregado (oocito y algunas células de la granulosa que lo rodean) es expulsado. La producción de prostaglandinas por el mismo folículo, tal vez regulada por la LH y/o FSH, también parece esencial en el proceso ovulatorio. Las enzimas proteolíticas de las células de la granulosa y de las células epiteliales que se encuentran sobre el folículo preovulatorio, factores de crecimiento locales y citocinas parecen desempeñar un papel importante en la rotura del folículo. El oocito permanece frenado en la profase meiótica hasta el momento posterior al pulso de LH. Dentro de las 36 h siguientes a la oleada de LH, el oocito completa su 1.ª división meiótica, en la que cada célula recibe 23 cromosomas de los 46 originales y es expulsado el primer corpúsculo polar. En la segunda división meiótica, en la cual cada cromosoma se divide longitudinalmente en pares idénticos, no se completa ni se elimina el 2.º corpúsculo polar a menos que el huevo sea penetrado por un espermatozoide.

En la fase lútea (postovulatoria), las células de la teca y la granulosa, que constituyen el folículo, se reorganizan para formar el cuerpo lúteo (cuerpo amarillo), que da nombre a esta fase. La duración de esta fase es la más constante, un promedio de 14 d en ausencia de embarazo, finalizando con el 1.er día de la menstruación. La duración de esta fase proviene de la duración de la vida funcional del cuerpo lúteo, que segrega progesterona y estradiol durante unos 14 d, degenerando posteriormente si no se produce la fertilización. El cuerpo lúteo mantiene la implantación del óvulo fecundado, segregando progesterona en cantidades crecientes, alcanzando un pico de 25 mg/d en los 6 a 8 d posteriores a la oleada de LH. Debido a que la progesterona es termogénica, la temperatura basal aumenta entre 0.2 - 0.8°C en la fase lútea y se mantiene elevada hasta la menstruación.

Si se produce la fertilización, la gonadotropina coriónica humana (hCG) del óvulo fecundado mantiene al cuerpo lúteo hasta que la unidad fetoplacentaria puede mantenerse a sí misma endocrinológicamente. La hCG es estructural y funcionalmente similar a la LH; sin embargo, de forma típica, las pruebas de embarazo utilizan anticuerpos específicos para la hCG y tiene pocas reacciones cruzadas, o ninguna, con la LH. Durante casi toda la fase lútea, los niveles de LH y FSH circulantes disminuyen y se mantienen bajos durante la mayor parte de la fase lútea, pero comienzan a aumentar nuevamente con la menstruación. Al final de la fase luteínica los niveles de estradiol y progesterona disminuyen provocando que el estroma se vuelva edematoso, necrosis de los vasos sanguíneos y del endometrio y se produce la hemorragia endometrial, menstruación (ciclo siguiente).

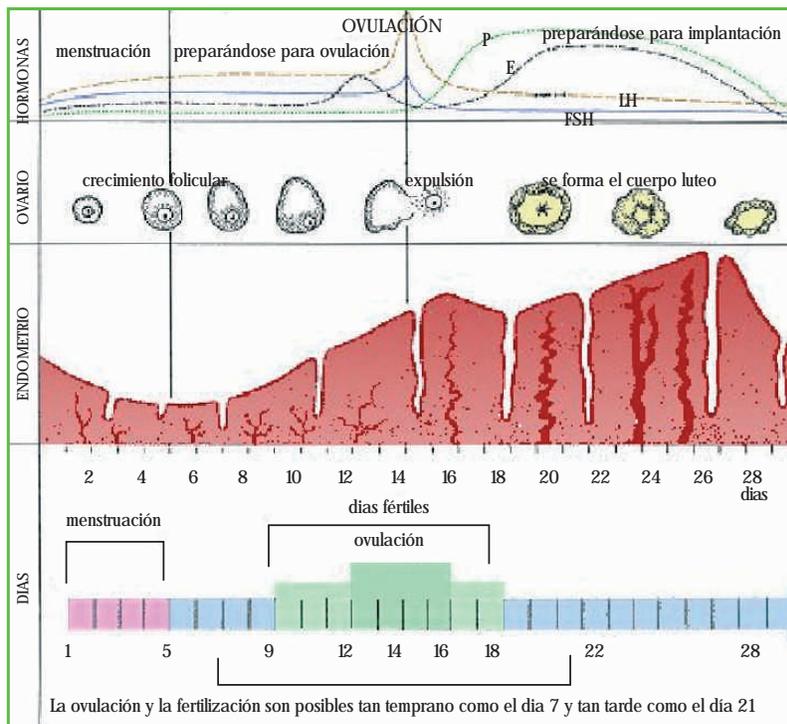


Gráfico tomado de [www.2.hu-berlin.de](http://www.2.hu-berlin.de)

### > 1.2.3.2 Cambios cíclicos en los órganos del aparato reproductor femenino

#### > 1.2.3.2.1 Ovario

El ovario, tiene una doble misión, por un lado la producción de oocitos, uno cada mes aproximadamente, y por otro la producción de las hormonas sexuales femeninas, fundamentalmente estradiol y progesterona.

Ambas funciones se llevan a cabo en las células que rodean a los oocitos formando los denominados folículos.

De los numerosos folículos que existen el ovario, solamente uno, el folículo dominante (folículo de De Graaf), llegará a la madurez en cada ciclo, desarrollando todas sus estructuras: una teca externa, una teca interna, varias capas de células de granulosa y un oóforo, donde se reconoce el oocito rodeado por las células de granulosa y la membrana pellucida. El complejo oocito-células granulosa rodeado por la lámina basal se denomina folículo primordial. Estos folículos, denominados "primarios", comienzan a incrementar sus capas de células granulosa aumentando su tamaño. Estas células secretan mucopolisacáridos que dan lugar a una capa translúcida que rodea al oocito y que se denomina membrana pellucida. A través de ella, las células de la granulosa emiten prolongaciones citoplasmáticas a través de las cuales mantienen estrecho contacto con la membrana del oocito. Es a través de dichas prolongaciones por donde al oocito le llegan gran cantidad de sustancias nutritivas y reguladoras incluyendo el denominado inhibidor de la maduración del oocito.

Una vez que comienza la proliferación de las células granulosa en los folículos primarios, pueden también observarse cambios en las células del estroma cortical por fuera de la lámina basal, que dan lugar a la aparición de una serie de capas concéntricas de células alargadas denominadas células tecales y a gran cantidad de vasos sanguíneos y linfocitos que las irrigan y que terminan todos ellos por fuera de la lámina basal. Las células tecales alargadas más cercanas a la lámina basal se van transformando en células epitelioides con abundante citoplasma y orgánulos característicos y dan lugar a la teca interna. Las células tecales más periféricas mantienen su estructura alargada y se unen a las células del estroma dando lugar a la teca externa.

Según va produciéndose el crecimiento y proliferación de las células granulosa y tecales el folículo va aumentando notablemente su tamaño y empieza a aparecer un acúmulo líquido entre las células de la granulosa, que van confluyendo a la vez que incrementan su cantidad y dan lugar a una cavidad central denominada antro. El desarrollo folicular dura aproximadamente 14 días.

Esta formación transforma el folículo primario en un folículo de De Graaf en el que el oocito ocupa una posición excéntrica rodeado de dos o tres capas de células granulosa dando lugar al denominado "cúmulo oóforo", que está unido al resto de las células granulosa por uno de sus lados.

En ese momento el folículo de De Graaf se rompe y libera el oocito a la cavidad abdominal. De allí es captado por las fimbrias de la trompa ipsilateral y transportado al interior del útero, donde podrá ser eventualmente fecundado por un espermatozoide.

A partir de los restos foliculares hemorrágicos que quedan en el ovario se forma, por transformación de las células granulosa y tecales, el cuerpo lúteo, que será el responsable de la secreción hormonal en la segunda fase del ciclo.

#### • Cuerpo Lúteo

Tras la rotura del folículo, las células granulosa murales sufren cambios morfológicos que, en su conjunto, determinan el proceso de luteinización y, junto con las células tecales y los vasos, se entremezclan para dar lugar al cuerpo lúteo, que será el responsable de la secreción de las hormonas sexuales durante la fase postovulatoria del ciclo.

#### > 1.2.3.2.2 Útero

Los cambios cíclicos que se producen en el endometrio culminan en la menstruación. El endometrio, compuesto de glándulas y estroma, tiene tres capas: la capa basal, la capa esponjosa intermedia y la capa superficial de células epiteliales compactas, que cubre la cavidad uterina. La capa basal no se pierde durante las menstruaciones y regenera las otras dos capas que si se pierden.

Los cambios en la histología del endometrio se deben fundamentalmente a la acción de los esteroides ováricos. Al inicio de la fase folicular, el endometrio es delgado (aproximadamente 2 mm), con glándulas endometriales estrechas y rectas con un epitelio columnar bajo. El estroma es denso. A medida que aumentan los niveles de estradiol, durante el final de la fase folicular, el endometrio crece rápida y progresivamente con extensas mitosis (es decir, regeneración a partir de la capa basal) hasta los 11 mm; la mucosa se engruesa, y las glándulas tubulares se alargan, transformándose en tortuosas.

Durante la fase lútea, y bajo la influencia de la progesterona, las glándulas tubulares se dilatan, se llenan con glucógeno y se transforman en secretoras con el aumento de la vascularización del estroma. A medida que los niveles de estradiol y progesterona disminuyen al final de la fase luteínica, el estroma se vuelve edematoso, hay necrosis de los vasos sanguíneos y del endometrio y se produce la hemorragia endometrial.

Cuello uterino. Durante la fase folicular se produce un aumento progresivo de la vascularización cervical, de la congestión, del edema y de la secreción de moco cervical. El orificio cervical externo se abre hasta alcanzar un diámetro de 3 mm en la ovulación, reduciéndose posteriormente a 1 mm. El incremento progresivo de los estrógenos provoca un aumento de 10-30 veces en la cantidad de moco cervical. Las características del moco cervical son útiles clínicamente para evaluar la etapa del ciclo y el estado hormonal de la paciente. La elasticidad (filancia) aumenta y la arborización se hace evidente justo antes de la ovulación. Esta imagen es el resultado de un aumento de NaCl en el moco cervical por la influencia estrogénica. Durante la fase luteínica, bajo la influencia de progesterona, el moco cervical se espesa, se hace menos acuoso y pierde su elasticidad y capacidad para formar arborizaciones en helecho.

#### > 1.2.3.2.3 Vagina

La proliferación y la maduración del epitelio vaginal también se ven influidas por los estrógenos y la progesterona. Cuando al inicio de la fase folicular la secreción de estrógenos ováricos es baja, el epitelio vaginal es delgado y pálido. A medida que aumentan los niveles de estrógenos en la fase folicular, las células escamosas maduran y se cornifican, engrosándose el epitelio. Durante la fase luteínica, el número de células intermedias precornificadas aumenta, y se incrementa el número de leucocitos y detritos a medida que se van desprendiendo las células escamosas maduras. Los cambios del epitelio vaginal pueden cuantificarse histológicamente y utilizarse como índice cualitativo de la estimulación estrogénica.

#### > 1.2.3.3 Cambios de la temperatura basal en relación al ciclo menstrual. Días fértiles.

Desde hace muchas décadas, los ginecólogos indican el registro diario de la temperatura corporal a fin de realizar en un gráfico la curva de la variación que la misma experimenta a lo largo del ciclo menstrual debido a la influencia de las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona.

El fundamento en el que se basa esta técnica es el efecto termogénico, de origen desconocido, de la progesterona que aumenta la temperatura normal del cuerpo en 0,2-0,8°C, así como el inverso provocado por altos niveles circulantes de estrógenos. Durante la primera fase del ciclo menstrual, antes de la ovulación (que ocurre en un ciclo estándar de 28 días alrededor de la mitad del mismo), predominan niveles crecientes de estrógenos, manteniéndose temperaturas más o menos estables. En el día previo a la ovulación, la producción de estrógenos alcanza su nivel máximo, produciendo un breve pero brusco descenso de la temperatura corporal. A las 24 horas de la ovulación, el cuerpo amarillo comienza a producir niveles crecientes de estrógenos y progesterona. Justamente, la elevación progresiva de los niveles circulantes de esa segunda hormona (la progesterona) determina un ascenso de la temperatura basal que ha de mantenerse hasta cerca de la siguiente menstruación, cuando la misma disminuye abruptamente. Si se ha producido un embarazo, la producción de progesterona continuará aumentando día a día, y la temperatura no descenderá.

Este método es útil tanto para buscar el embarazo como para evitarlo, comprendiendo que no es un método muy exacto, dado que las variaciones en los ciclos menstruales y la duración de los períodos fértiles son muy frecuentes.

Ahora bien, ¿Cómo ayuda el método de la temperatura basal a determinar la fecha ovulatoria?.

Se propone el registro de la misma diariamente durante tres meses. Luego, trasladar los valores diarios a tres gráficos, uno por cada mes, y determinar la curva. Observando el nadir pre-ovulatorio y el ascenso post-ovulatorio inmediato se puede calcular aproximadamente el momento ovulatorio.

## 1.3 FECUNDACIÓN

### 1.3.1 Fecundación humana

Durante la eyaculación, el varón aporta unos pocos centímetros cúbicos de semen que contienen varios cientos de millones de espermatozoides. Cuando el espermatozoide es depositado en el interior de la vagina de la mujer, sólo una de esas células fecundará el óvulo. El motivo de que se liberen tantos espermatozoides reside en la altísima mortalidad de ellos a lo largo de su viaje a través de aparato reproductor femenino.

### 1.3.2 Fecundación del óvulo

El espermatozoide es una célula germinal masculina dotada de movilidad, cuya misión es desplazarse dentro del aparato reproductor femenino, con objeto de alcanzar el óvulo y fusionarse con él para dar lugar al huevo o cigoto. Consta de una cabeza y cola; la cola es un flagelo recubierto por la membrana citoplasmática que le imprime movimiento mediante vibraciones; la cabeza contiene el núcleo con los cromosomas, y su cubierta (el acrosoma) tiene la forma de un caperuzón con capacidad para perforar la membrana del óvulo, introducir en él los cromosomas y fecundarlo.

Los espermatozoides se desplazan a través del cérvix uterino y las trompas de Falopio por efecto de la enérgica vibración de sus colas. Durante el coito, esta operación es favorecida por las contracciones musculares que se derivan de la estimulación sexual, siendo absorbidos más fácilmente hacia el interior del útero. Los espermatozoides antes de encontrarse en condiciones para fecundar, deben residir durante un periodo mínimo en el tracto genital femenino, en un proceso denominado capacitación, procesos químicos en la membrana de la cabeza del espermatozoide cuya finalidad es facilitar la entrada de uno sólo de esos espermatozoides a través de la membrana del óvulo (fecundación).

Una vez en su interior, para evitar que ningún otro espermatozoide lo alcance, la membrana se toma rápidamente en una barrera de fertilización, muy gruesa, permitiendo que sólo el espermatozoide que ha roto la barrera consiga finalmente alcanzar el núcleo del óvulo, negando el acceso a los demás. Ya juntos los dos núcleos se produce la formación del cigoto o célula huevo, el cual adquiere una dotación cromosómica diploide, es decir, adquiere los caracteres hereditarios procedentes del padre y de la madre, comenzando seguidamente a dividirse activamente, y a desplazarse por la trompa hasta su implantación definitiva en el útero.

El óvulo que abandona el ovario puede ser fecundado dentro de un periodo que se estima entre las 8 y 48 horas. Por su parte, un espermatozoide puede vivir en el interior del aparato reproductor femenino unos tres días, pero alcanza y fecunda el óvulo a partir de las 24 horas aproximadamente. Esto significa que el periodo eficaz para la fecundación es muy corto, y por tanto deben darse condiciones favorables y el momento oportuno para la fructificación.

## GENERALIDADES DE LA TERAPIA ANTICONCEPTIVA HORMONAL.

### 2.1 COMPOSICIÓN

La anticoncepción hormonal se basa en el aporte exógeno de las hormonas ováricas, que como vimos en el módulo anterior, juegan un papel fundamental en el ciclo menstrual. Por lo tanto los anticonceptivos hormonales están compuestos por una combinación de estrógenos y progestágenos o de progestágenos solos.

- Estrógenos

Se ha utilizado el mestranol (1 7-etinilestradiol-3-metilester) aunque actualmente se encuentra fuera del mercado. La parte estrogénica de los anticonceptivos hormonales comercializados en España corresponde al etinilestradiol (EE). A lo largo de estos años se ha ido reduciendo la dosis utilizada, desde preparados con 150 mcg/día hasta preparados de 30, 20 y 15 mcg/día. Esta disminución en la dosis de estrógeno, manteniendo la misma eficacia anticonceptiva, ha permitido mejorar la tolerancia y disminuir los efectos secundarios, sobre todo las repercusiones a nivel cardiovascular. La dosis puede mantenerse constante a lo largo del ciclo o ir variando, esto constituye una diferencia entre los distintos preparados comercializados vía oral. La evidencia científica disponible actualmente no muestra diferencias significativas entre los preparados de 30, 20 y 15mcg de EE. Sin embargo con los preparados de 15mcg el control del ciclo es peor.

- Progestágenos

Se han utilizado 2 tipos de progestágenos sintéticos: los derivados de la 17-hidroxiprogesterona y los derivados de la 19-nortestosterona.

De los primeros sólo se utiliza en la actualidad el acetato de ciproterona (para casos de hirsutismo y virilización, ya que es un potente antiandrógeno), el acetato de medroxiprogesterona (en inyectables de progestágenos solo) y el acetato de clomadinona (recientemente se ha comercializado un anticonceptivo hormonal oral combinado con este progestágeno; Belara®).

Los segundos son los más utilizados y de los que van apareciendo nuevos compuestos con menor dosis y con menos efecto androgénico y, por tanto, con menos repercusiones metabólicas. Disponiendo en la actualidad de tres generaciones: En una primera generación se incluye el linestrenol (Orgametril®, cuya principal indicación no es la anticoncepción hormonal) y la noretisterona. Posteriormente apareció norgestrel (retirado del mercado), y sobre todo levonorgestrel, y últimamente la tercera generación norgestimato (no comercializado en España), desogestrel, gestodeno, etonorgestrel y norelgestromina.

Recientemente se ha desarrollado un derivado de la espironolactona la Drospirenona (DRP) (la E.F comercializada que lo contiene es Yasmin®). Con propiedades antiandrogénicas y actividad progestacional y antiminerlocorticoide. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. Esto otorga a la DRP un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Esta actividad antiminerlocorticoide de la DRP compensa los efectos de los estrógenos. Ya que los estrógenos pueden estimular la síntesis de proteínas hepáticas como la sex-hormone-binding-globulin y el angiotensinógeno, se pueden producir pequeños incrementos de angiotensina II por el aumento de angiotensinógeno, estimulando la secreción de aldosterona con la consiguiente retención de sodio y retención de agua, puede haber incremento de la tensión arterial en mujeres susceptibles. La DRP podría incrementar las concentraciones de potasio si se utiliza con medicamentos ahorradores de potasio (inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio, aines...). La DRP no aumenta la eliminación de agua (no es un diurético), la pérdida de peso que se observa es debida a una menor retención de agua y no de pérdida de grasa.

Se han publicado dos ensayos clínicos abiertos aleatorizados donde se ha demostrado una disminución de peso significativa en las usuarias que tomaban Yasmin® frente a Microdiol®.

CLASIFICACIÓN DE LOS PROGESTÁGENOS UTILIZADOS EN LOS AH COMERCIALIZADO EN ESPAÑA.			
GESTÁGENO SINTÉTICO	PROGESTÁGENO		PREPARADOS DISPONIBLES
Derivados de la 17-hidroxiprogesterona	Acetato de medroxiprogesterona		AH de progestágeno (Inyectable i.m)
	Acetato de ciproterona		ACO
	Acetato de clormadinona		ACO
Derivados de la 19-nortestosterona	1ª generación	Linestrenol	ACO
	2ª generación	Levonorgestrel	ACO Postcoital DIU Implante
	3ª generación	Gestodeno	ACO
		Desogestrel	ACO
		Etonorgestrel	Anillo vaginal Implante
		Norelgestromina	Parche transdérmico
Derivados de la espironolactona	Drospirenona		ACO

Los anticonceptivos hormonales más utilizados actualmente son los anticonceptivos orales compuestos por estrógenos y progestágenos, en su forma combinada, ya sean preparados monofásico (dosis constante) o ir variando en los bi y trifásicos. No todos los preparados tienen la misma eficacia. La eficacia anticonceptiva se mide en ensayos clínicos y se expresa con el Índice de Pearl, este dato nos indica el número de embarazos por cada 100 mujeres usuarias del anticonceptivo en un año. En función de su composición los AH se clasifican en:

- Preparados con estrógenos y progestágenos

- I. Forma clásica o combinada monofásica

Administración vía oral, durante 21-24 días, de un preparado con estrógenos y progestágenos, con una dosificación igual en todos los comprimidos. Entre los que nos encontramos una composición variable:

- Dosis altas de estrógenos y un progestágeno de 2ª generación (levonorgestrel).

- Dosis bajas de estrógenos y un progestágeno de 2ª generación (levonorgestrel) o de 3ª generación (desogestrel ó gestodeno) o derivado de la espironolactona (drospirenona). Existen también preparados con acetato de ciproterona y clormadinona. Sólo los preparados infradosificados de EE (Melodene® y Mínesse®), tienen la duración de administración de los comprimidos activos durante 24 días finalizando el ciclo con 4 comprimidos placebo

## II. Forma combinada bifásica.

Administración vía oral durante 22 días, de un preparado de estrógeno y progestágeno, a distinta dosis según los comprimidos. Los primeros siete comprimidos tienen una dosis determinada de estrógenos y un progestágeno de 3ª generación (desogestrel), disminuyendo la dosis de ambas hormonas en los siguientes quince comprimidos. En este AH el intervalo libre de toma es de 6 días.

## III. Forma combinada trifásica.

Administración vía oral, de un preparado de estrógeno y progestágeno, a distinta dosis según los comprimidos, ajustándose más al ciclo fisiológico de la mujer. Así, se parte de una determinada dosis de estrógeno y progestágeno en los 6 primeros días, que aumenta en los 5 comprimidos siguientes, para finalizar, en los 10 últimos disminuyendo la dosis de estrógeno y aumentando la del gestágeno. Todos ellos con dosis bajas de estrógenos y un progestágeno de 2ª generación (levonorgestrel) o de 3ª generación (gestodeno).

- Pastilla trimestral. No está comercializado en España. Se basa en la administración vía oral de EE y LNG de forma continua durante 84 días y 7 días libres de toma, por lo que se reducen el número de hemorragias menstruales a 4 por año. Se han estudiado dos tipos de concentraciones con 30 o 20 •'5fg de EE y 100 •'5fg de LNG. Se encuentra comercializado en EEUU.

- Pildora mensual. En desuso por su menor eficacia (I. Pearl= 6.3). Consistía en la administración oral de altas dosis de estrógeno y progestágenos, el día 26 del ciclo.

### - Forma de absorción intramuscular

Inyección intramuscular profunda, mensual, de un preparado depot con estrógeno y progestágeno el día 7-10 del ciclo. Actualmente su uso se centra casi exclusivamente en mujeres con enfermedades psiquiátricas o con déficit mental, que no pueden hacerse cargo correctamente de su natalidad, o en mujeres que viajan mucho y tienen grandes cambios de horarios.

### - Forma de absorción vaginal

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

### - Forma de absorción transdérmica

Parches compuestos por dosis bajas estrógenos y un progestágeno de 3ª generación (norelgestromina). El parche se aplica una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana libre de parche, manteniendo niveles sostenidos en sangre durante el ciclo menstrual.

## • Preparados con progestágenos solos

I. Vía oral (minipildora). Administración oral de bajas dosis de progestágenos, durante todo el ciclo. Poco usado por su menor eficacia (I. Pearl= 2) y peor regularización del ciclo. Está indicado en la lactancia y en mujeres con fertilidad disminuida o en caso de existir contraindicaciones para la toma de estrógenos.

## II. Forma de absorción intramuscular.

Inyección intramuscular de un progestágeno de depósito que asegura la eficacia anticonceptiva durante tres meses. Tiene una eficacia menor que los AH combinados orales y produce más alteraciones del ciclo.

## III. Implantes subdérmicos

Liberación sostenida de un gestágeno de 2ª generación (LNG) o de 3ª generación (etonorgestrel) que ofrecen protección anticonceptiva durante 5 ó 3 años respectivamente. Es un método de alta eficacia y seguridad, de larga duración y reversible.

## IV. Dispositivos intrauterinos con progesterona

Contiene un reservorio de proprogestágenos de 2ª generación (LNG), que libera 14mcg/día de

manera continuada. Ofrece protección anticonceptiva durante 5 años. Es un método anticonceptivo de larga duración y reversible.

- **Tratamientos postcoitales.**

Existe un preparado hormonal con indicación autorizada como contracepción de emergencia, es la llamada y comúnmente conocida como "Píldora del Día Después" (PDD), Píldora Postcoital (PP) o Pastilla Anticonceptiva de emergencia (PAE) y su objetivo es la prevención del embarazo después de un coito desprotegido.

Su utilización es exclusiva cuando se ha utilizado incorrectamente el anticonceptivo habitual, o para situaciones de excepción. Consiste en la administración de dos comprimidos de 750 µg de levonogestrel con un intervalo de separación en la toma de 12 horas. Debe administrarse en las primeras 72 horas después del coito no protegido y tiene un I. de Pearl de 1'8. El tratamiento es más eficaz cuanto más cercana es su administración al coito de riesgo. Actualmente existe una píldora de acción antiprogestacional, la RU 486, (Mifepristona) no comercializada en España, de efecto abortivo si se utiliza en los 10 primeros días de amenorrea.

- **Otras sustancias.** Existen otras sustancias menos utilizadas como anticonceptivos como análogos de la hormona liberadora luteinizante (LHRH), sustancias luteolíticas, píldoras precoitales, métodos inmunológicos, etc.

## 2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

La acción central de los anticonceptivos hormonales es impedir la ovulación.

La eficacia anticonceptiva de estos fármacos hormonales se debe a su acción conjunta sobre la función: hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración.

El efecto anovulatorio de los anticonceptivos hormonales combinados se debe al notable efecto bloqueante ejercido sobre la producción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-Rh), que suele ser transitoria y revierte al suspender el tratamiento, aunque en un 10 % de las pacientes esto puede persistir más tiempo (amenorrea postpíldora) y requerir tratamiento específico.

Centrándonos en la fisiología del ciclo menstrual, al inicio de éste se encuentran elevadas las concentraciones de FSH, siendo bajas las de etinilestradiol y progestágenos. Sin embargo, dosis exógenas de etinilestradiol al inicio del ciclo menstrual provocarán una fuerte inhibición en la producción de FSH impidiendo la diferenciación y maduración del folículo dominante. La administración de etinilestradiol y progestágenos en la primera fase del ciclo inhibe el pico de estrógenos que tiene lugar a la mitad del ciclo, por lo que el estímulo necesario para que ocurra el pico de LH que desencadena la ovulación desaparece (en sangre los niveles de estrógenos sintéticos están por debajo de las concentraciones necesarias para producir este efecto). Al impedir la ovulación, no se produce tampoco el cuerpo lúteo ni se segrega progesterona en la segunda mitad del ciclo. Por ende, la administración de anticonceptivos combinados inhibe el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Esta inhibición se ve reflejada en una marcada reducción de la secreción de estradiol ovárico y la ausencia de la producción de progesterona.

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

El tratamiento con ACO combinados también impide la penetración de los espermatozoides por alteraciones en el cérvix. El orificio uterino externo y el conducto cervical se estrechan como consecuencia del efecto gestagénico. El moco cervical se mantiene viscoso, que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De manera que se forma un tapón sólido de moco espeso dentro del conducto cervical.

Por último, provoca la modificación de la contractilidad uterina y de la motilidad y secreción de las trompas, que disminuye la posibilidad de fecundación.

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

En la anticoncepción postcoital se combina la acción sobre la implantación en el endometrio con la modificación de la motilidad tubárica.

### 2.3 CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN Y CONTROL DE USO

Aun siendo una guía dirigida a farmacéuticos, el conocer los criterios de prescripción de los anticonceptivos hormonales permite evaluar la necesidad de estos tratamientos, enriqueciendo la visión global del estudio de la farmacoterapia del paciente.

No debe hablarse de criterios imprescindibles, indispensables o mínimos ante una prescripción de anticonceptivos hormonales, sin embargo los profesionales que atienden una demanda de anticoncepción deben verificar el objetivo del control previo:

- I. Descartar las contraindicaciones.
- II. Valorar factores de riesgo o patologías que puedan afectarse por la AH y condicionar los controles posteriores.
- III. Conocer el perfil de la usuaria.

En situaciones especiales (mujeres muy jóvenes o sin relaciones sexuales) se puede comenzar la administración de anticonceptivos hormonales sin más requisitos que la anamnesis orientada y la información adecuada; en la población general es recomendable:

- De forma básica y fundamental realizar una anamnesis orientada a:
  - I. Búsqueda de factores de riesgo que contraindiquen el uso de los anticonceptivos hormonales (tabaco, obesidad, HTA).
  - II. Investigar antecedentes familiares de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso en familiares directos <50 años.
- Exploración clínica:
  - I. Exploración física:
    - Control de peso: si hay cambios durante el uso de los AH.
    - Control de TA.
    - Inspección de piel.

## II. Estudio analítico:

- Glucemia, colesterol y sus fracciones si está indicado determinarlas, triglicéridos, GOT, GPT.
- Exploración ginecológica: Exploración genital, exploración mamaria Integrada en las actividades preventivas.

- Exploraciones complementarias: (a realizar en algún momento cercano al inicio de la toma y siempre que la mujer no las tenga recientes)

Actualmente se considera que las mujeres sanas, sin factores o marcadores de riesgo asociados, pueden tomar AH (de baja dosis estrogénica y progestágenos de 2ª o 3ª generación) sin limitación de tiempo ni edad, propugnándose por algunos autores su uso hasta la menopausia si la paciente lo desea. No obstante, en mujeres sanas menores de 20 años es recomendable utilizar preparados de 30mcg de EE, dado que dosis menores de estrógenos podrían afectar al desarrollo de la masa ósea.

No hay consenso entre los distintos autores, ni evidencia científica, con adecuados estudios prospectivos, sobre cuál debe ser la periodicidad de los controles clínicos y analíticos de estas pacientes, ni sobre qué determinaciones se deben realizar en cada control. Nos hemos basado en el documento consenso de la Sociedad Española de Contracepción (SEC) en la cual se recomienda realizar los siguientes controles en una mujer en tratamiento con anticonceptivos hormonales:

### Mujer que toma AH < 35 años

- Primer control a los 3-6 meses:
  - Valorar efectos secundarios.
  - Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.
  - Información sanitaria fomentando autocuidados. Medida de TA.
- Anualmente:
  - Actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
  - Medida de TA y peso.
  - Valoración de hábitos sexuales.
- Cada 3-5 años:
  - Control analítico: colesterol total, HDL, TG y glucosa.
  - Palpación abdominal.
  - Exploración pélvica y citología.

### Mujer que toma AH > 35 años

- Primer control a los 3-6 meses:
  - Valorar efectos secundarios.
  - Comprobar la toma correcta, aclarar dudas y resolver problemas imprevistos.
  - Información sanitaria fomentando autocuidados.
  - Medida de TA.
- Anualmente:
  - Actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo.
  - Medida de TA.
  - Valoración de hábitos sexuales.
  - Control analítico: colesterol total, HDL, TG y glucosa.
  - Suspender tratamiento si tabaquismo.
- Cada 3 años:
  - Palpación abdominal.
  - Exploración pélvica y citología.
- Es recomendable realizar una primera mamografía a los 40 años sobre todo si:
  - Existen antecedentes familiares en primer grado.
  - Son mujeres que iniciaron la toma antes de los 20 años y por un período de más de 5 años en esta etapa.

## 2.4 EFECTOS BENEFICIOSOS

Debido a los distintos efectos farmacológicos de los AH, estos pueden ser prescritos para otras indicaciones que la mera anticoncepción. Además el uso de AH se asocia con beneficios para la salud, de manera que las usuarias deben estar informadas de estos efectos dado que constituyen un aliciente para mejorar el cumplimiento. Entre ellos se encuentran:

- Ciclos menstruales más regulares.
- Reducción del volumen menstrual: como consecuencia disminuye el riesgo de anemia ferropénica.
- Alivian el síndrome de tensión premenstrual
- Dismenorrea: En el 90% de los casos induce una mejoría, desapareciendo la sintomatología en casi la mitad de las pacientes. Son más efectivos los AH a altas dosis y la minipíldora.
- Manifestaciones hiperandrogénicas: Los preparados que contienen acetato de ciproterona mejoran el acné y el hirsutismo moderado, este efecto solo persiste durante la toma de AH.
- Quistes de ovario: disminución del riesgo del 80% en quistes luteínicos y del 50% para quistes funcionales. La protección solo es para usuarias actuales y está relacionada con la dosis estrogénica.
- Enfermedad inflamatoria pélvica: El riesgo menor estimado es del 50 al 60%. El beneficio parece limitado a las usuarias actuales de 12 o más meses y no se mantiene tras el cese de la toma . La enfermedad requiere menos ingresos hospitalarios en las usuarias y presenta menos gravedad.
- Embarazo ectópico: con una protección superior al 90%.
- Patología benigna de mama: disminuye el riesgo de 50 al 75% tanto de enfermedad fibroquística como fibroadenomas. La protección aumenta con la duración del uso y se limita a las usuarias actuales o que lo utilizasen en el último año.
- Cáncer de endometrio: Usar AH durante 12 meses supone una reducción del 50% del riesgo potencial de los tres principales tipos histológicos de cáncer, este porcentaje aumenta tras 3 o más años de uso y protege especialmente a mujeres de riesgo como las nulíparas. Este efecto se mantiene al menos durante 15 años tras el tratamiento.
- Cáncer de ovario: hay estudios que señalan una reducción media del riesgo en un 40-50% que se mantiene tras la finalización de la toma al menos durante 10 – 15 años. La protección se presenta a partir de los 6 meses y su grado está en relación directa con el tiempo de uso.
- Endometriosis: Los AH no parecen modificar la aparición de implantes, aunque si impedirían su evolución, permaneciendo las células endometriales ectópicas en estado quiescente, con la consiguiente reactivación tras el cese de la toma. Tras la intervención quirúrgica , los AH evitan la aparición de los síntomas asociados y posiblemente la reactivación de focos no visualizados o no accesibles.
- Miomas uterinos: Disminución del riesgo de un 20-30% en las usuarias de 10 o más años.
- Osteoporosis: En las mujeres que han tomado AH aparece más tarde y tiene una evolución más lenta, existiendo una relación directa entre el grado de protección y el tiempo de exposición.

## 2.5 EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

El papel del farmacéutico como profesional sanitario es informar a la paciente sobre los beneficios y riesgos a corto y largo plazo.

Los estudios sobre efectos adversos mejor conocidos se refieren a los anticonceptivos de primera generación, que utilizaban dosis altas de estrógenos y progestágenos con efectos androgénicos. En la actualidad, los AH han evolucionado hacia preparados con dosis de estrógenos mucho más bajas, progestágenos que carecen de efectos androgénicos o incluso tienen efectos antiandrogénicos, por lo que las complicaciones reales de los anticonceptivos actuales ha disminuido la incidencia de complicaciones graves.

Las reacciones adversas más frecuentes, aunque menos graves, que en general desaparecen tras las primeras administraciones son:

- Náuseas, que a veces llegan a vómitos, especialmente con los AH que contienen altas dosis de estrógenos, este síntoma mejora al cabo de los 2-3 primeros meses. Para paliar sus molestias puede recomendarse un cambio en el horario de la toma.
- Mastalgias transitorias, si persiste se debe recomendar la remisión al ginecólogo con el fin de modificar el AH a un preparado de menor dosis o con otro progestágeno.
- Aumento de peso, retención de líquidos que se puede explicar por el aumento del cortisol plasmático y disminución de la excreción de 17-OH y 17-cetoesteroides y aldosterona, que producen los estrógenos.
- Cefaleas, desencadenadas por el efecto de los estrógenos sobre la aldosterona.
- Mareo o aturdimiento.
- Manchados irregulares (Spotting); Si aparece al inicio del tratamiento debe ceder espontáneamente tras los primeros meses. Sin embargo, la aparición de sangrado tras meses o años de uso obliga a descartar una infección subyacente, embarazo o patología de cérvix.

En la mayoría de los casos estos problemas de inseguridad son los responsables del abandono del tratamiento. Estos efectos secundarios menores se detallan en la siguiente tabla:

	ESTRÓGENOS	PROGESTÁGENOS
EXCESO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Edema</li> <li>• Calambres musculares</li> <li>• Hinchazón</li> <li>• Extrofia cervical</li> <li>• Cambios visuales</li> <li>• Cefaleas cíclicas</li> <li>• Telangiectasias</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Ganancia de peso cíclica</li> <li>• Flujo vaginal claro (Leucorrea)</li> <li>• Cambios mamarios quísticos</li> <li>• Hiperpigmentación(Cloasma)</li> <li>• Hipermenorrea</li> <li>• Menorragia, dismenorrea</li> <li>• Síndrome premenstrual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganancia de peso no cíclica</li> <li>• Cansancio</li> <li>• Aumento del tamaño de las mamas</li> <li>• Dilatación venosa en piernas</li> <li>• Menor duración de la regla</li> <li>• Piel y pelos grasos</li> <li>• Hirsutismo</li> <li>• Prurito</li> <li>• Síndrome premenstrual</li> <li>• Aumento del apetito</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Cambios de la libido</li> <li>• Síndrome de congestión pélvica</li> <li>• Moniliasis</li> <li>• Acné</li> <li>• Erupción cutánea</li> <li>• Ictericia colostática</li> </ul>

	ESTRÓGENOS	PROPROGESTÁGENOS
DÉFICIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spotting en los días 1º al 9º.</li> <li>• Ausencia de hemorragia.</li> <li>• Nerviosismo.</li> <li>• Disminución de la libido.</li> <li>• Disminución de la regla (Hipomenorrea).</li> <li>• Vaginitis atrófica.</li> <li>• Disminución del tamaño de las mamas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spotting en los días 10º al 21º.</li> <li>• Disminución del tamaño de las mamas.</li> <li>• Pérdida de peso.</li> <li>• Hipermenorrea, coágulos sanguíneos.</li> <li>• Mayor duración de la regla.</li> </ul>

Las contraindicaciones de los anticonceptivos hormonales orales han estado sometidas a diversos criterios, se pretende establecer aquellas situaciones en las que si se elige AH, la usuaria deberá ser estrictamente controlada.

De la revisión de las contraindicaciones reales de estos preparados, se ha llegado a la conclusión que los dos aspectos más importantes que influyen en la seguridad de los mismos son los factores de riesgo cardiovascular y el tabaquismo, por lo que la mayor parte de las intervenciones de salud irán encaminadas a detectar precozmente estos problemas y evitar su utilización cuando se considere que las mujeres que los solicitan, o los usan, no reúnen los criterios de seguridad requeridos.

Anteriores limitaciones para su uso como eran la edad, la diabetes mellitus no complicada o la presencia de venas varicosas, en la actualidad no son consideradas, pero en cambio se ha pasado a conceder más importancia a los antecedentes de cefaleas migrañosas o a las hepatopatías agudas.

Las contraindicaciones absolutas de los anticonceptivos hormonales orales combinados estarían basadas en las modificaciones que pueden producir en la población general sana y en las que en caso de una patología preexistente, su uso pueda agravarla.

ABSOLUTAS	RELATIVAS
• Antecedentes de tromboflebitis, embolia o accidente cerebrovascular o patología coronaria	• Depresión
• Hepatopatías en actividad	• Jaquecas
• Antecedentes de Ictericia o prurito grave durante el embarazo	• Epilepsia
• Tumores Hormono-dependientes	• Miomatosis Uterina
• Cáncer de Mama	• Otosclerosis
• Estenosis Mitral Descompensada	• Varices
• Hemorragia genital no diagnosticada	• Obesidad
• Embarazo	• Nefropatías
• Diabetes insulino-dependientes con afectación vascular	• Diabetes gestacional o prediabetes
• Hiperlipoproteinemias	• Colitis Ulcerosa, enfermedad Crohn
• Discrasias sanguíneas	• Interacciones Medicamentosas
• Tumores hepáticos	• Lactancia
• Cirugía Mayor Electiva o inmovilización prolongada	• Galactorrea
• Anemia de células falciformes*	• Adenomas hipofisarios
• Lupus Eritematoso*	
• Hipertensión Arterial grave o no controlada y/o asociada a dos o más factores de riesgo cardiovascular	
• Fumadoras de más 35 años*	

\* Dependiendo de los autores pueden ser consideradas como contraindicaciones relativas.

## A) Situaciones clínicas en las que los anticonceptivos hormonales orales tienen riesgos probados para la Salud.

### Tabaquismo

El tabaquismo incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular grave, y esto hace que se deba de aconsejar a las futuras usuarias que dejen de fumar.

Algunos estudios sugieren que el riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos orales y grandes fumadoras, comparado con no fumadoras y no usuarias de anticonceptivos orales, es significativamente más alto, indicando una interacción multiplicativa del riesgo relativo.

En la práctica clínica, esto indica que el desaconsejar el uso de anticonceptivos orales en mujeres fumadoras, podría evitar, y de hecho evita los excesos de riesgo de enfermedad cardiovascular asociados a los anticonceptivos orales. En opinión de algunos autores, desde el punto de vista de la salud pública, estas recomendaciones para la prescripción selectiva, probablemente han jugado un papel más relevante en la reducción del riesgo cardiovascular que todos los cambios en la composición de los nuevos preparados, incluida la reducción del contenido estrogénico.

### Hipertensión arterial y otros problemas cardiovasculares no isquémicos.

Los resultados procedentes del «WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception» son llamativos a este respecto, ya que demostraron que el riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebro vascular se incrementó en las mujeres a las que no se les había controlado la tensión arterial previamente a la prescripción del anticonceptivo oral. De este modo, la hipertensión arterial actuaría, a su vez, como un factor de riesgo encubierto para las usuarias de anticonceptivos orales y como una contraindicación para su uso.

En mujeres normotensas antes del inicio de la toma de anticonceptivos, con todos los preparados actuales, se producen incrementos de la tensión arterial que no son significativos desde el punto de vista clínico.

Algunos estudios indican que los antecedentes de preeclampsia no permiten predecir si una mujer experimentará hipertensión con los anticonceptivos orales, y otros apuntan que en mujeres que los habían tomado durante 8 o más años se observaba un mayor riesgo de preeclampsia, aunque este riesgo no se encontró en usuarias recientes, pero de menor duración.

La hipertensión arterial, en las usuarias de anticonceptivos orales, parece ser fruto del aumento del angiotensinogeno, en parte compensado por una disminución de la renina, cambios ambos relacionados con la dosis de estrógeno, y que afectan tanto a la tensión sistólica como a la diastólica. Si aparece hipertensión, los cambios de la renina-angiotensina revierten generalmente a los 3-6 meses tras la interrupción del tratamiento.

Teniendo siempre en cuenta que la hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes asociados al uso de anticonceptivos orales, se podría seleccionar un anticonceptivo de baja dosis en mujeres con hipertensión moderada, si se garantiza el control médico de la tensión arterial y el seguimiento cuidadoso (por lo menos cada 3 meses), que se haría extensivo a mujeres con enfermedad renal preexistente o con importantes antecedentes familiares de hipertensión o enfermedad cardiovascular.

Se sugiere que las mujeres con reserva cardíaca marginal usen otros métodos anticonceptivos, para evitar descompensaciones originadas por la retención de líquidos. Se han registrado aumentos significativos del gasto cardíaco y del volumen plasmático con los anticonceptivos orales de alta dosis, probablemente originados por esta retención.

En resumen, las mujeres con hipertensión grave o no controlada no deben usar anticonceptivos orales

combinados, porque las evidencias epidemiológicas apuntan hacia ésta como uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importantes.

#### Diabetes mellitus

Los anticonceptivos orales interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono, por su efecto antiinsulínico pueden aumentar la glucemia. Sin embargo, los de baja dosis de estrógenos y de progestágenos de 2ª y 3ª generación, monofásicos y multifásicos, producen cambios en la insulina y la glucosa tan mínimos que actualmente no se les atribuye significación clínica, incluso en estudios a largo plazo determinando la hemoglobina A1c.

Los anticonceptivos orales no incrementan el riesgo de diabetes mellitus y la hiperglucemia que inducen, ni es perjudicial ni es irreversible, incluso en mujeres con factores de riesgo de diabetes, como son quienes han desarrollado una diabetes gestacional reciente, en las que tampoco se puede demostrar un impacto significativo sobre la tolerancia a la glucosa. No se ha constatado que el uso de anticonceptivos orales aumente la incidencia de diabetes tipo II.

A veces, en la práctica clínica, es necesario prescribir anticonceptivos orales a mujeres con diabetes y algunos estudios han demostrado que la utilización de microdosificados, no altera de forma significativa, el control de la glucemia.

El uso de anticonceptivos orales combinados puede aumentar el riesgo de trombosis en mujeres con diabetes mellitus insulino-dependiente, pero en mujeres menores de 35 años, por lo demás sanas, probablemente este efecto sea mínimo con los AH de baja dosis, y la protección fiable contra el embarazo, puede ser un beneficio que supere el riesgo menor.

Actualmente la diabetes mellitus no constituye una contraindicación absoluta para la prescripción de anticonceptivos orales, siendo posible su utilización en mujeres diabéticas que estén bajo control médico.

#### Enfermedad cardiovascular

El estudio «WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception» uno de los objetivos fue determinar si los anticonceptivos hormonales orales modernos, que contenían dosis más bajas de estrógenos y progestágenos, conllevaban algún riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o tromboembolismo venoso.

El incremento de riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebro vascular se asociaba a la edad y el tabaquismo, y también a la hipertensión arterial, detectada o no previamente.

En relación con el tromboembolismo venoso, este comité de expertos de la OMS, concluyó que las usuarias de AH, tienen un mayor riesgo que las no usuarias, desde el primer año manteniéndose elevado. Dado que los estrógenos pueden aumentar la actividad de los factores II, VII y X de la coagulación, disminuir la antitrombina III y aumentar el fibrinógeno, el plasminógeno y la actividad fibrinolítica, alterando también la capacidad de agregación de las plaquetas; todo esto produce un estado de hipercoagulabilidad y favorece una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica, sobre todo en pacientes fumadoras con antecedentes de enfermedad vascular previa. Sin embargo el riesgo absoluto, es bajo, con un incremento sobre el riesgo basal de 2-3 personas sobre 10.000.

El riesgo era más alto en las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales combinados que contenían progestágenos de tercera generación (desogestrel o gestodeno), más que si utilizaban levonorgestrel. Hay que señalar que, un análisis crítico de algunos de los estudios publicados, pone de manifiesto desigualdades en las mujeres que utilizan estos preparados, o lo que es lo mismo, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, y que no depende de lo que en principio se ha dado en llamar prescripción selectiva de preparados de tercera generación a mujeres con trastornos de la coagulación que no habían sido expresados con anterioridad.

Así, los anticonceptivos de baja dosis no aumentan el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebro vascular si las mujeres, de cualquier edad, están sanas y no fuman, aunque el efecto protector de los preparados microdosificados está aun por aclarar.

La incidencia de accidente cerebro vascular isquémico, es baja, en mujeres en edad reproductiva, pero se incrementa en aquellas que padecen migraña, especialmente si además son usuarias de anticonceptivos orales.

El estudio de la OMS sobre enfermedad cardiovascular, también analizó si las cefaleas migrañosas eran un factor de riesgo de accidente cerebro vascular en las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales, y concluyó que las migrañas representaron un factor de riesgo de trombosis cerebral. Los resultados de este estudio confirmaban la sospecha de que, en las mujeres con historia de migraña, y no para las mujeres sin esta historia, los anticonceptivos orales incrementaban el riesgo de trombosis cerebral, al que se podían sumar otros factores, como el tabaquismo o la hipertensión, pero que en cambio, ni el tipo ni la frecuencia de las migrañas que aparecen después de haber comenzado la ingesta de estos preparados predicen el riesgo de trombosis cerebral en el futuro.

#### Sangrado vaginal anormal

Los patrones irregulares de sangrado son frecuentes entre las mujeres sanas, no debe interrumpirse la toma de anticonceptivos hormonales orales, en ausencia de una razón que haga sospechar alguna enfermedad subyacente.

Si la mujer tiene sangrado vaginal y no esta embarazada, se derivará al ginecólogo para descartar una patología pélvica maligna o el cambio del preparado a otros de dosis mayores de estrógenos o progestágenos.

#### Cáncer de mama

En la actualidad, la mayoría de los estudios indican que los AH no aumentan, o lo hacen muy discretamente, el riesgo de padecer cáncer de mama.

Queda por esclarecer, si el mayor número de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias de AH, se debe a un mejor control de estas pacientes o a la acción directa de estos fármacos sobre la mama. Se debe estar atento a los estudios que puedan ir apareciendo en usuarias menores de 20 años y que tarden al menos 4 años en tener su primer embarazo, también sería conveniente tener en cuenta los años de toma de anticonceptivos puesto que podría tener un mayor riesgo relativo.

No se prescriben anticonceptivos hormonales orales a mujeres que han sido diagnosticadas y tratadas de un cáncer de mama, al igual que sucede con el tratamiento hormonal de los síntomas menopáusicos, como consecuencia del temor a que propicien una recidiva. Sin embargo, la práctica ausencia de publicaciones sobre el particular puede ser indicativa de la actitud de los profesionales hacia las necesidades de las mujeres que padecen este problema en edades jóvenes, en las que una de las metas a conseguir puede ser la de mantener la calidad de vida sin reducir su esperanza de supervivencia, y así, aunque el cáncer de mama constituye una contraindicación absoluta, o lo que es lo mismo, la mujer no debe utilizar los anticonceptivos combinados por el riesgo inaceptable que conllevan para su salud, la OMS considera que cuando han pasado cinco años desde que la mujer fue tratada de cáncer de mama y este no ha recidivado, se podrían utilizar bajo estricto control.

#### Enfermedades del hígado y vesícula biliar

Los estrógenos administrados por vía oral pueden asociarse a colostasis canalicular intrahepática, entidad a la que los progestágenos pueden contribuir incrementando en cierta medida el efecto estrogénico, y esto que en mujeres sanas puede ser un efecto adverso no significativo, en mujeres predispuestas conduce a la aparición de ictericia clínica.

Los estrógenos poseen algunas propiedades litogénicas, incrementando la secreción biliar de colesterol y el índice de saturación del colesterol (proporción entre colesterol y ácidos biliares), lo que comporta una menor solubilidad del colesterol, y un incremento en la incidencia de formación de cálculos biliares.

Algunos autores consideran que durante un episodio de hepatitis vírica aguda no siempre es necesaria la retirada de los anticonceptivos orales combinados y que, en caso de que se proceda a su retirada, durante la convalecencia podría la mujer volver a utilizarlos, sin peligro de lesión hepática. No obstante, la OMS considera que no se debe usar este método y la IPPF recomienda que en caso de enfermedad hepática aguda, los AH constituyen una contraindicación hasta que las pruebas de función hepática sean normales o hasta que hayan transcurrido tres meses desde la curación clínica del proceso.

La relación causal entre la anticoncepción hormonal oral y el adenoma hepático es bastante convincente. Además, existen algunos casos documentados de mujeres en las que un adenoma hepático se transformó en carcinoma. Los adenomas de células hepáticas no son premalignos y pueden convertirse en reversibles al eliminar los agentes causales, pero la displasia de células hepáticas es un proceso premaligno, irreversible, que finalmente progresará hacia un carcinoma hepatocelular.

Estos casos de aparente transformación carcinomatosa pueden justificar la recomendación de un seguimiento a largo plazo de las mujeres que desarrollaron un adenoma hepático, incluso en aquellas situaciones en las que la retirada del esteroide anticonceptivo se ha seguido de una disminución del tamaño o de la resolución del adenoma. La relación entre carcinoma hepatocelular y el uso de anticonceptivos hormonales combinados sigue siendo especulativa.

En resumen, tanto la patología activa de la vesicular biliar como las enfermedades hepáticas, tumorales o no, son una contraindicación para el uso de anticonceptivos orales combinados, por el riesgo de que se agraven durante su uso.

Depresión.

Las mujeres con antecedentes personales de depresión clínica, si deciden tomar anticonceptivos combinados deberán ser cuidadosamente instruidas acerca de los signos de alarma que pueden presentarse, en cuyo caso deberán interrumpir su administración. Actualmente se admite que entre el 10 y el 15% de usuarias del método pueden presentar sintomatología depresiva, fundamentalmente si tenían antecedentes previos.

## B) Situaciones clínicas sobre las que existe controversia sobre los riesgos para la salud de los anticonceptivos hormonales orales

Perfil lipídico

Los estudios más recientes ponen en evidencia que los progestágenos son los responsables principales de las alteraciones indeseables de los AH sobre el metabolismo de los lípidos y que son los responsables del aumento del riesgo cardiovascular en usuarias de AH. Los estrógenos, sobre todo en dosis inferiores a 50 mcg (2), producen efecto cardioprotector y antiaterogénico global por favorecer la lipólisis de los adipocitos, disminuir la actividad de la lipo-protein-lipasa y aumentar el colesterol HDL, VDL y disminuir el LDL; como efecto desfavorable, producen aumento de los triglicéridos. Los progestágenos, producen inhibición de la lipólisis y estimulan la lipo-protein-lipasa, con aumento de LDL y disminución del HDL; este efecto aterogénico es mayor cuanto mayor sea la acción androgénica del gestágeno.

La evidencia del impacto del uso de contraceptivos orales en los lípidos es de calidad "regular", y proviene en general de estudios de duración de seguimiento de no más de 6 ciclos.

En general se acepta que hay un aumento estadísticamente significativo de algunos parámetros bioquímicos, pero dentro de valores normales.

Si son mujeres con hipercolesterolemia sintomática, en las que no se asocian otros factores de riesgo cardiovascular, no hay una contraindicación absoluta para la anticoncepción hormonal oral, si bien deberían prescribirse preparados de bajas dosis de etinilestradiol.

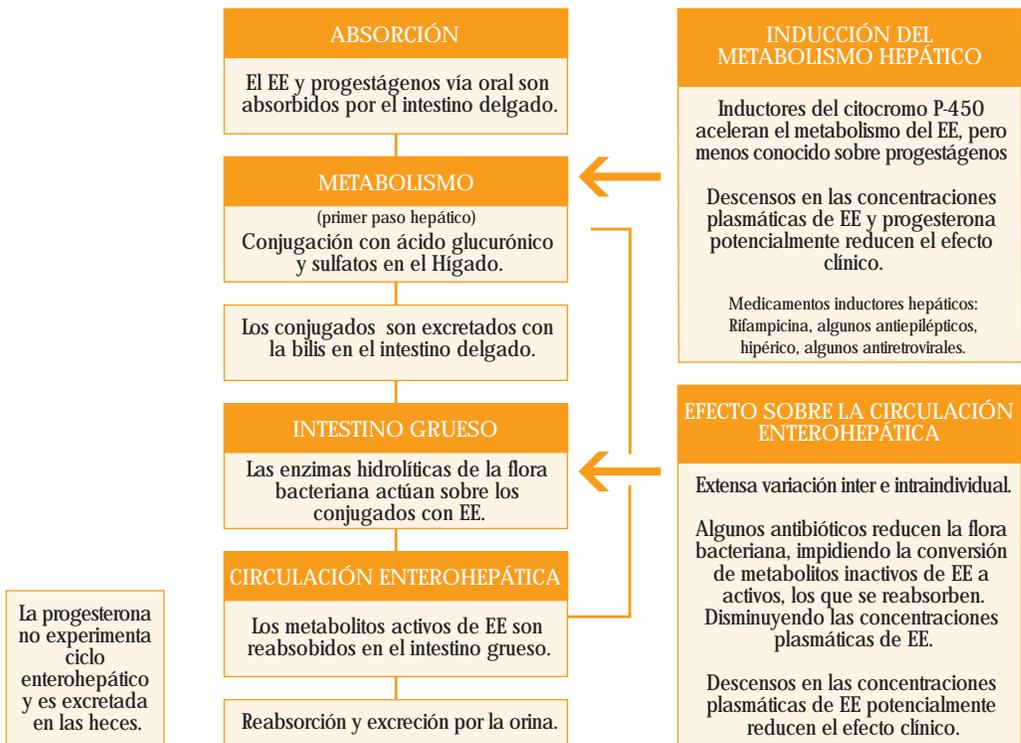
Infecciones del tracto urinario.

Estudios recientes establecen una relación entre el uso continuado de anticonceptivos hormonales y los episodios recurrentes de infecciones del tracto urinario (ITU). Esta relación se basa en los efectos que provoca el déficit de estrógenos (característicos de la menopausia) sobre el aparato genitourinario, tales como atrofia, disminución de flora microbiana vaginal, disminución del pH. Todo ello hace lo hace más vulnerable para la colonización bacteriana, aumentando el riesgo de ITU. La hipótesis que se sostiene es que en mujeres usuarias de AH que contienen menos de 50mcg de EE o progestágenos solo, han de provocarse los mismos síntomas que en mujeres posmenopáusicas, es decir, tienen mayor riesgo de ITU.

## 2.6 INTERACCIONES

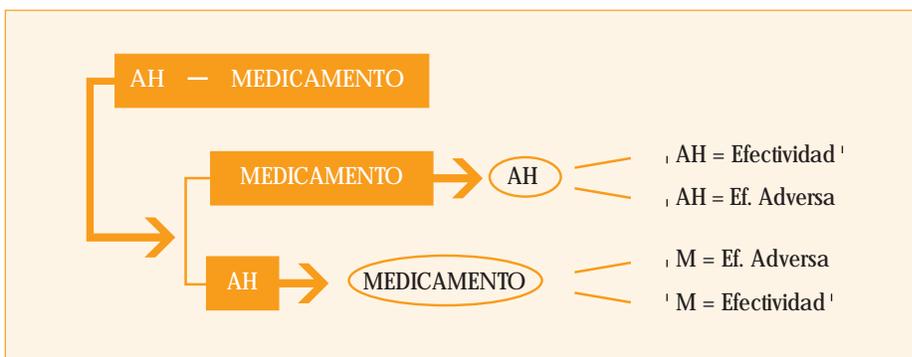
A pesar de que la evidencia de los estudios encontrados en cuanto a las distintas interacciones medicamentosas con los AH es de calidad buena/regular, es necesario conocer el sentido, significación clínica y mecanismo de acción de estas a fin de minimizar los problemas en el proceso de uso.

Las interacciones medicamentosas pueden resultar de alteraciones en la farmacodinamia o farmacocinética del medicamento. La interacciones farmacodinámicas (cuando un medicamento influye directamente en la acción del otro por sinergismo o antagonismo) no son relevantes con los anticonceptivos hormonales. Por tanto nos centraremos en las interacciones farmacocinéticas (interacciones que ocurren durante los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación). Debemos tener en cuenta que existe una extensa variación inter- e intra-individual en la biodisponibilidad del EE y progestágenos y que ésta depende fundamentalmente de la absorción (incluyendo la absorción secundaria a la circulación enterohepática) y el metabolismo.



Las interacciones farmacocinéticas entre los AH y otros compuestos pueden ser de dos tipos:

- El medicamento puede actuar sobre el AH:
  - Disminuyendo las concentraciones plasmáticas del AH, afectando con ello la efectividad del AH.
  - Aumentando los niveles séricos del fármaco pudiendo desencadenar la aparición de efectos adversos.
- También es posible que el AH interfiera en el la absorción o metabolismo de otros compuestos, incrementando o disminuyendo su efecto.



La evolución en las composiciones de los AH a dosis cada vez más bajas de estrógenos y progestágenos hace que, a nivel de interacciones, los de más baja dosificación puedan presentar disminución de la efectividad con más facilidad cuando se toman con fármacos inductores enzimáticos o antibióticos de amplio espectro, esta disminución de la efectividad se puede evidenciar por sangrado intermenstrual y spotting. Por contrapartida para los AH de menores concentraciones no tendrán significación clínica las interacciones en la acción de hipoglucemiantes o antihipertensivos o en resultados de algunas pruebas de laboratorio.

Existe muy poca información directa con respecto a las interacciones que trata únicamente de los anticonceptivos a base de progestágeno solo o de los implantes anticonceptivos, de modo que es poco sensato asumir indiscriminadamente que las interacciones que se sabe que tienen lugar con el primer grupo de anticonceptivos se produzcan también con estos últimos. Sin embargo, es probable que el riesgo de fracaso con los anticonceptivos sólo a base de progestágeno sea mucho mayor con aquellos fármacos que causan una inducción enzimática.

#### Inductores hepáticos y AH

Los fármacos que actúan como inductores enzimáticos en el hígado pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados. Tales fármacos, son antibióticos del tipo de la rifampicina, la griseofulvina, o antiepilépticos (fenitoína, carbamazapina, oxcarbamazapina, fenobarbital, primidona, topiramato), antiretrovirales (lopinavir, ritonavir) entre otros (ver tabla). Deben recomendarse métodos anticonceptivos alternativos a las mujeres que estén bajo tratamiento con cualquiera de ellos. Pero si la mujer decide utilizar anticonceptivos orales habrá que recomendar un método de refuerzo, o bien preparados que contengan 50 µg de etinil estradiol y si la mujer presenta sangrado intermenstrual y spotting, deberá sospecharse una interferencia con su mecanismo de acción (pueden controlarse a dosis entre 80 y 100 µg de EE). Estas interacciones también podrían presentarse en los anticonceptivos de progestágenos (minipildora) aunque, están peor documentadas.

Al retirar un medicamento con propiedades de inductor enzimático, se debe tener en cuenta que ese efecto puede persistir durante un periodo aproximado de 4 semanas.

La mayoría de los fabricantes de anticonceptivos incluyen la epilepsia entre las precauciones especiales que

deben tenerse en cuenta, porque en ocasiones el control anticonvulsivo puede empeorar, aunque puede darse también el caso de que no resulte afectado o, incluso mejore. Las variaciones en el control de las convulsiones se han atribuido a los cambios en la retención de líquidos que pueden influir en la frecuencia de las convulsiones.

Se han observado fracasos de los AH y sangrados intermenstruales en mujeres que estaban tomando hipérico (hierba de San Juan). También han sido notificados casos de fracaso en la anticoncepción hormonal de emergencia atribuidas al uso del hipérico. Se cree que el hipérico puede inducir el metabolismo de los esteroides anticonceptivos por el citocromo P-450 y reducir sus concentraciones séricas y sus efectos. Esto es coherente por el modo en el que el hipérico parece disminuir las concentraciones séricas de otros fármacos. Las recomendaciones al respecto son que se debería evitar el hipérico o utilizar un método anticonceptivo adicional.

MEDICAMENTOS QUE INDUCEN EL METABOLISMO HEPÁTICO DE LOS AH		
GRUPO TERAPÉUTICO	MEDICAMENTO	EFECTO
Antiepilépticos	Carbamacepina Oxycarbamacepina Fenitoína Fenobarbital Primidona Topiramato	Reducción de las concentraciones plasmáticas del EE y progesterona.
Antiepilépticos	Rifampicina Rifabutina	Reducción de las concentraciones plasmáticas del EE y progesterona. Sangrados interciclos.
Antiepilépticos	Griseoflúvina	Conocido inductor hepático. Existen comunicaciones de embarazos.
Antiepilépticos	Amprenavir Atazanavir Nelfinavir Lopinavir Saquinavir	Reducción de las concentraciones plasmáticas del EE y progesterona. Se aconsejan métodos contraceptivos alternativos a la anticoncepción hormonal.
	Ritonavir	Reducción de las concentraciones plasmáticas del EE.
	Efavirenz Nevirapine	Reducción de las concentraciones plasmáticas del EE y progesterona. Se aconsejan métodos contraceptivos alternativos a la anticoncepción hormonal.

Gastrointestinal	Lansoprazol	Puede inducir el metabolismo hepático pero no reduce las concentraciones plasmáticas de EE.
Inmunosupresor	Tacrólimus	Puede inducir el metabolismo pero no existen evidencias publicadas sobre la reducción en la eficacia anticonceptiva.
Respiratorio	Bosentan	Inductor hepático pero no existen evidencias publicadas sobre la reducción en la eficacia anticonceptiva.
Sistema Nervioso Central	Modafinil	Inducción enzimática.

#### RECOMENDACIONES ANTICONCEPTIVAS EN MUJERES QUE TOMAN INDUCTORES HEPÁTICOS

TIPO DE AH	RECOMENDACIONES
AH Combinados Orales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tomar diariamente un ACO que contenga por lo menos 50mcg de EE. También se pueden tomar un ACO de 30mcg de EE más otro de 20mcg o dos ACO de 30mcg de EE.</li> <li>- Utilizar un método anticonceptivo barrera (preservativo) durante el tratamiento con inductores enzimáticos y hasta cuatro semanas después de haber finalizado éste.</li> <li>- Se debe dar información sobre el uso de métodos contraceptivos alternativos que no se afectan por los inductores enzimáticos.</li> <li>- Si se produce un fallo en el método barrera o no se ha utilizado, se puede aconsejar contracepción de emergencia.</li> </ul>
Anillo vaginal de AH Combinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuar con el anillo vaginal durante las tres semanas de forma habitual.</li> <li>- Utilizar un método anticonceptivo barrera (preservativo) durante el tratamiento con inductores enzimáticos y hasta cuatro semanas después de haber finalizado éste.</li> <li>- Se debe dar información sobre el uso de métodos contraceptivos alternativos que no se afectan por los inductores enzimáticos.</li> <li>- Si se produce un fallo en el método barrera o no se ha utilizado, se puede aconsejar contracepción de emergencia (2.25mg LNG).</li> </ul>
Parches de AH Combinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicar un parche a la semana como si no estuviese en tratamiento con medicamentos inductores hepáticos.</li> <li>- Utilizar un método anticonceptivo barrera (preservativo) durante el tratamiento con inductores enzimáticos y hasta cuatro semanas después de haber finalizado éste.</li> <li>- Se debe dar información sobre el uso de métodos contraceptivos alternativos que no se afectan por los inductores enzimáticos.</li> <li>- Si se produce un fallo en el método barrera o no se ha utilizado, se puede aconsejar contracepción de emergencia (2.25mg LNG).</li> </ul>

ACO de Progestágenos	- Aconsejar métodos contraceptivos alternativos.
Implantes de Progestágenos	- Debe continuar con el implante y utilizar un método anticonceptivo barrera (preservativo) durante el tratamiento con inductores enzimáticos y hasta cuatro semanas después de haber finalizado éste. - Si la paciente tiene un tratamiento de larga duración con inductores hepáticos, se le debe dar la información sobre métodos contraceptivos alternativos no afectados por estos.
Inyectables de Progestágenos	- Los inductores hepáticos no afectan la eficacia del acetato de medroxiprogesterona depot.
DIU de proprog estágenos	- No necesita protección anticonceptiva adicional.
Píldora postcoital (LNG)	- Tomar una dosis de 2.25mg de LNG en una única dosis antes de la 72 h.

#### Antibióticos y AH.

El mecanismo de la interacción entre los AH y antibióticos de amplio espectro como la ampicilina, bacampicilina, amoxicilina, cloranfenicol y tetraciclinas no está muy claro. Podrían disminuir la eficacia de los AH como se señala en algunas publicaciones (no esta del todo demostrado, faltan estudios) actuando a nivel del ciclo enterohepático. El etinil-estradiol se conjuga en el hígado y es cíclicamente secretado con la bilis en forma de conjugados de sulfato y glucurónido, siendo a continuación hidrolizados por las bacterias intestinales y reabsorbido como fármaco activo. Los antibióticos de amplio espectro, por la reducción de la población bacteriana, pueden afectar la circulación enterohepática de los estrógenos, resultando una disminución del estrógeno circulante.

La cantidad total de fracasos debidos a esta interacción es sumamente pequeña con respecto a la cantidad de mujeres en todo el mundo que utilizan AH. Sin embargo, las consecuencias personales y éticas de un embarazo no deseado pueden ser muy graves. De manera generalizada se recomienda utilizar un método de barrera que complemente la AH durante la toma de uno de estos antibióticos y prolongar su uso hasta siete días después de la finalización del tratamiento antibiótico. Si el tratamiento coincidiese con el intervalo libre de la ingesta del AH (semana de descanso) lo recomendable sería prescindir de esta semana libre de toma.

Aquellas mujeres bajo un régimen antibacteriano a largo plazo (como por ejemplo para acné), necesitan tomar únicamente precauciones especiales durante las primeras dos semanas, ya que, la flora intestinal se vuelve resistente al antibacteriano.

La opinión general es que los antibacterianos de amplio espectro no afectan la fiabilidad de los anticonceptivos basados exclusivamente en progestágenos (éstos no participan en el ciclo enterohepático), y que no es de esperar que se produzca ninguna interacción con los implantes anticonceptivos.

#### AH y vitaminas.

Se ha informado de que los AH aumentan las concentraciones séricas del retinol (vitamina A) y disminuyen los niveles de ácido fólico, ac. Ascórbico, de la cianocobalamina y de la piridoxina. El tratamiento del déficit de piridoxina ha demostrado aliviar el humor del estado depresivo en mujeres que toman AH.

Existen datos contradictorios con respecto al efecto de la vitamina C sobre los AH, sin embargo un estudio demostró que la ingesta superior a 1g/día de ac. Ascórbico aumentaba sustancialmente las concentraciones plasmáticas de EE en mujeres que tomaban AH, y por tanto podría aumentar su toxicidad.

El zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad del EE, pero es poco probable que esto tenga importancia clínica.

AH y tabaquismo.

El riesgo de padecer enfermedades tromboembólicas en mujeres que utilizan AH aumenta, si fuman.

Se ha demostrado que el nivel de lipoproteínas de alta densidad es menor en mujeres fumadoras y usuarias de AH. La importancia de este hallazgo es que los niveles bajos representan un factor de riesgo mayor en el desarrollo de enfermedades coronarias y otras enfermedades trombóticas relacionadas. (ver apartado reacciones adversas)

AH y semillas de Ispagula (Plantado ovata)

La ispagula reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, por lo que podría disminuir la absorción oral y la biodisponibilidad de los estrógenos. Se puede producir una disminución de la eficacia anticonceptiva. Se debe distanciar la administración de ambos medicamentos al menos 2 horas.

AH y Goma Guar (Cyamopsis Tetragonolobus)

Se ha comprobado en algunas pacientes que la administración conjunta de goma guar con anticonceptivos orales puede retrasar la absorción de éstos, debido a la presencia de mucílagos que pueden retrasar o disminuir la absorción oral de estos principios activos. Aunque no se han descrito casos de embarazos no deseados, se aconseja distanciar la administración de ambos medicamentos al menos 2 horas.

DISMINUYEN EFECTO ANTICONCEPTIVO	AUMENTAN EFECTOS ADVERSOS DE AH
Ampicilina Bacampicilina Cloranfenicol Dihidroergotamina Aceite mineral Inductores de enzimas hepaticos Neomicina oral Fenoximetilpenicilina Sulfamidas Tetraciclinas Barbituricos Antifungicos: itraconazol, ketoconazol, fluconazol Griseofulvina Hiperico Rifampicina Carbamacepina Fenilbutazona Difenilhidantoina Fenitoina Etosuximina Nelfinavir Ritonavir Nevirapine Fibra soluble (administración conjunta)	Tabaco (cardiovasculares) Vitamina c ( nivel de estrógenos)

DIU de progestágenos y fármacos antiinflamatorios.

Existen indicios de que, en muy raras ocasiones el fallo de un DIU pudo ser debida a la utilización concomitante de un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

Las pruebas de las interacciones al respecto no son concluyentes, si bien es necesario más estudios que determinen que los fármacos que afectan a las prostaglandinas pueden interferir la acción anticonceptiva del DIU.

AH y otros medicamentos.

Los AH también pueden afectar la efectividad o aumentar la toxicidad de otros fármacos. Los compuestos que experimentan un metabolismo oxidativo pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas por inhibición de este. Por otra parte los AH puede que induzcan la glucuronidación de algunos compuestos con la consiguiente reducción de las concentraciones plasmáticas. También pueden antagonizar la acción de algunos fármacos.

MEDICAMENTOS CUYO EFECTO SE PUEDEN AUMENTAR O DISMINUIR POR EL USO DE AH	
MEDICAMENTO	EFEECTO CLÍNICO
Antihipertensivos Antidiabéticos Anticoagulante Warfarina Antidepresivos tricíclicos	Disminuyen el efecto - El efecto hipotensor puede ser antagonizado por los AH combinados. - El efecto hipoglucemiante puede ser antagonizado por los AH combinados. - El efecto anticoagulante se ve reducida por el EE y progestágenos. - El efecto antidepresivo puede verse reducido por el EE, sin embargo se observan aumento en las concentraciones plasmáticas de antidepresivos. No existe evidencia.
Inmunosupresores Ciclosporina Corticoides Broncodilatadores Teofilina Diuréticos ahorradores de potasio. IECA ARAII AINE Benzodiazepinas Alprazolam Diazepam	Aumenta el efecto - Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina aumentan debido al EE pudiendo aumentar su toxicidad (hepatotoxicidad) - Las concentraciones plasmáticas de corticoides aumentan debido al EE y progestágenos, pero no tiene relevancia clínica. - Las concentraciones plasmáticas de teofilina aumentan debido al EE pudiendo aumentar su toxicidad. Especial atención por ser un medicamento de estrecho margen terapéutico. - Potencial riesgo de hipercalemia cuando el progestágeno es la drospirenona. Se recomienda monitorizar los niveles de potasio en sangre. - Pueden ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de la benzodiazepina.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE DIAGNOSTICO Y VALORES FISIOLÓGICOS ANALÍTICOS.	
AUMENTA	DISMINUYE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agregación plaquetaria inducida por norepinefrina</li> <li>- Prueba de sulfobromoftaleina(BSP)</li> <li>- Prueba de función tiroidea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>T4 ligada a proteínas</li> <li>T3 concentración serica</li> </ul> </li> <li>- Proteínas sericas</li> <li>- Ceruloplasmina</li> <li>- Cortisol</li> <li>- Glucosa</li> <li>- Lipoproteína de alta densidad</li> <li>- Fosfolípidos</li> <li>- Protrombina y factores de coagulación VII, VIII, IX, X</li> <li>- Sodio</li> <li>- Triglicéridos</li> <li>- Fosfatasa alcalina sérica</li> <li>- Nitrogeno en orina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de la metirapona</li> <li>- Excreción de pregnandilol</li> <li>- Antitrombina III</li> <li>- Piridoxina</li> <li>- Folato</li> <li>- Aminoácidos (concentraciones séricas)</li> <li>- Triglicéridos</li> <li>- Fosfatasa alcalina sérica</li> <li>- Nitrogeno en orina</li> </ul>

Ante una mujer en tratamiento farmacológico por cualquier patología que no constituya una contraindicación absoluta para la toma, hay que considerar la posibilidad de existencia de interacciones farmacológicas, y sería recomendable, en aquellos casos en los que no exista evidencia sobre las posibles interacciones, la utilización complementaria de un método de barrera mientras dure el tratamiento y hasta siete días después de finalizado éste.

## 2.7 CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN

Los anticonceptivos hormonales los podemos clasificar en función de su composición y vía de administración:

1. Anticonceptivos hormonales combinados.
  - 1.1. Anticonceptivos orales hormonales combinados. (ACO)
    - 1.1.1. Forma clásica o combinada monofásica.
    - 1.1.2. Bifásicos.
    - 1.1.3. Trifásicos
  - 1.2. Anillo vaginal.
  - 1.3. Parches transdérmicos.
  - 1.4. Inyectable intramuscular
2. Anticonceptivos sólo de progestágenos.
  - 2.1. Anticonceptivo oral de progestágenos solo.
  - 2.2. Inyectable de progestágenos.
  - 2.3. Implantes de progestágenos
  - 2.4. Dispositivo intrauterino de progestágenos
3. Anticoncepción postcoital o de emergencia.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS AH COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA:				
	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	PAUTA DE ADMINISTRACIÓN	NOMBRE COMERCIAL
ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA	Oral	grageas	diaria	Varios*
	Vaginal	anillo vaginal	mensual	Nuvaring®
	Transdérmica	parche	semanal	Evra®
	Intramuscular	inyectable	mensual	Topasel®
ANTICONCEPCIÓN HORMONA DE PROGESTÁGENOS	Oral	grageas	diaria	Cerazet® Orgametril®
	Intramuscular	inyectable	trimestral	Depo-progevera®
	Subdérmica	implantes	3 años/5 años	Implanon® Jádelle®
	Intrauterina	DIU	5 años	Mirena®
ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL	Oral	grageas	2/0/2 (2 únicas tomas)	Norlevo® Postinor®
			1/0/0 (una única toma)	Postinor 1.5®

\* Ver tabla de clasificación de los ACO.

A continuación desarrollaremos brevemente cada tipo de anticonceptivo.

### 2.7.1. Anticonceptivos hormonales combinados.

Como su nombre indica en su composición se encuentran ambos componentes hormonales; estrógenos y progestágenos.

En términos generales la composición de estos preparados ha evolucionado a especialidades con bajas dosis de etinilestradiol y progestágenos de segunda o tercera generación (ver epígrafe 2.1.1), manteniéndose la eficacia y reduciéndose considerablemente sus efectos adversos.

La eficacia de los anticonceptivos se mide con el Índice de Pearl ( que muestra el número de fallos, embarazos, por cada 100 mujeres usuarias de un determinado anticonceptivo, en un año). Este dato obtenido tras ensayo clínico y población seleccionada, nos permitirá comparar la fiabilidad de cada tipo de anticonceptivo.

#### > 2.7.1.1 Anticonceptivos orales hormonales combinados. (ACO)

Los anticonceptivos orales, conocidos comúnmente como “píldoras” son los más utilizados en la actualidad, tanto por su comodidad debido a las características propias de la vía oral, como por su eficacia (con un Índice de Pearl que oscila entre 0.12 y 0.34).

Sin embargo, esta vía de administración presenta como desventajas el riesgo de alteraciones gastrointestinales que puedan disminuir la biodisponibilidad del fármaco y el riesgo de olvidos en las tomas. Lo que constituye una disminución de la efectividad de estos anticonceptivos en la población en general.

Normas de uso:

- El inicio del tratamiento ha de coincidir con el primer día de sangrado menstrual.
- Si el inicio se produce entre los días 2-5 del ciclo, se ha de tomar otras medidas anticonceptivas no hormonales durante siete días.
- Se ha de tomar un comprimido diario durante 21, 22 ó 24 días consecutivos a la misma hora (no es aconsejable retrasos en la toma de más de tres horas).
- Cada envase posterior se empezará después de un intervalo libre de toma de comprimidos de 7, 6 ó 4 días (dependiendo del preparado), durante el cual suele producirse una hemorragia por privación (habitualmente ésta comienza en los días 2-3 después de la toma del último comprimido, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase). En los preparados que contienen comprimidos placebo no es necesaria esta pausa, pero igualmente ha de aparecer el sangrado.
- Si el medicamento posee un blister-calendario y/o comprimidos de distintos colores se ha de tomar de la píldora adecuada para cada día, tal como se indica en el envase (siguiendo las flechas).

Actualmente se está utilizando en EEUU un ACO que introduce una novedad en la pauta de administración: Seasonale® (30mcg de EE, 150 mcg de Levonorgestrel), basado en la toma diaria de un comprimido activo durante 84 días seguidos de un comprimido inactivo durante 7 días de manera que el número de sangrados anuales se reduce a 4. Su eficacia es similar a los ACO convencionales, pero su seguridad a largo plazo aún no está establecida. Esta especialidad no se encuentra comercializada en España. En función de la composición de EE y progestágenos de cada comprimido podemos clasificar los ACO en:

#### I. Forma clásica o combinada monofásica.

Todos los comprimidos tienen la misma cantidad de EE y progestágenos. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos, cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos.

Los ACO con dosis de 15mcg de EE; Minesse® y Melodene® se han de tomar durante 24 días consecutivos y el intervalo libre de toma es de 4 días, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. Encontramos en el mercado dos grandes grupos: los preparados con dosis altas de estrógenos (EE: 0.05 mg) y un gestágeno de segunda generación y, los preparados con dosis bajas de estrógenos y un gestágeno de segunda o tercera generación; existe también un preparado con acetato de ciproterona.

#### II. Bifásicos.

Los comprimidos tienen distintas dosis hormonal en los primeros comprimidos que en los últimos, ajustándose más a las fluctuaciones hormonales del ciclo menstrual. Los 7 primeros comprimidos tienen una determinada cantidad de EE y gestágeno para aumentar la dosis de gestágeno y disminuir la de EE en los 15 comprimidos siguientes.

Se tomará 1 comprimido al día durante 22 días consecutivos. Los envases sucesivos se inician inmediatamente después de dejar un intervalo libre de toma de 6 días.

#### III. Trifásicos.

Los comprimidos presentan distintas dosis de ambos componentes, dependiendo de la fase del ciclo menstrual, ajustándose más al ciclo fisiológico de la mujer. Así, se parte de una determinada dosis de estrógeno y progestágeno en los 6 primeros días, que aumenta en los 5 comprimidos siguientes, para finalizar, en los 10 últimos disminuyendo la dosis de estrógeno y aumentando la del gestágeno. Todos los preparados de este grupo presentan dosis bajas de EE y un gestágeno de segunda o tercera generación. La seguridad de estos preparados es similar a los monofásicos.

El tratamiento consiste en ciclos de 21 días de toma diaria de un comprimido recubierto, separados por intervalos de 7 días de descanso.

La siguiente tabla muestra los distintos anticonceptivos orales combinados comercializados en España:

TIPO	COMPOSICIÓN	NOMBRE	PRESENTACIÓN
MONOFASICOS	EE+CIPROTERONA	Diane 35®* Diane 35diario®*	35mcg (EE)+2 mg(C) 21 comprimidos activos/ 21 activos + 7 placebos
		EE + C Gineservice 21®*	35mcg (EE)+2 mg(C) 21 activos
	EE+CIORMADINONA	Belara 21® Belara 21x 3®	30mcg (EE) ) + 2mg (Cl) 21 activos
	EE+DESOGESTREL	Microdiol®	30mcg(EE)+150 mcg (D) 21 activos
		Suavuret 21® Suavuret 21x 3®	20mcg(EE)+150 mcg (D) 21 activos
	EE+GESTODENO	Gynovin 21® Gynovin 21x 3®	30mcg(EE)+75 mcg (G) 21 activos
		Minulet 21® Minulet21x 3®	30mcg (EE) + 75 mcg (G) 21 activos
		Harmonet® Harmonet21x 3®	20mcg(EE)+75mcg (G) 21 activos
		Meliane 21® Meliane21x 3® Meliane 28® Meliane28 x 3®	20mcg(EE)+75mcg (G) 21 activos/ 21 activos + 7 placebos
		Melodene 28® Melodene28x 3®	15mcg(EE)+60mcg (G) 24 activos + 4placebo
		Minesse 28® Minesse28x 3®	15mcg(EE)+60mcg (G) 24 activos + 4placebo
	EE+LEVONORGESTREL	Microgynon 21®	30mcg(EE)+150 mcg (L) 21 activos
		Ovoplex30/150®	30mcg(EE)+150 mcg (L) 21 activos
		Ovoplex 21® Ovoplex 21 x 3®	50mcg(EE)+250 mcg (L) 21 activos
		Neogynona21® Neogynona21x 3	50 mcg(EE)+250 mcg (L) 21 activos
		Loette 21® Loette 21x 3® Loette 28® Loette 28 x 3®	20 mcg (EE)+100mcg(L) 21 activos/ 21 activos + 7 placebos
	EE+DROSPIRENONA	Yasmin 21® Yasmin 21x 3® Yasmin 28®	30 mcg (EE)+3 mg (D) 21 activos/ 21 activos + 7 placebos

TIPO	COMPOSICIÓN	NOMBRE	PRESENTACIÓN
BIFASICOS	EE+DESOGESTREL	Gracial 22® Gracial 22 x 3®	40/30 mcg (EE) 250/125 mcg (D) 22 activos (7 azules+15 blancos)
TRIFASICOS	EE+GESTODENO	Trigynovin 21® Trigynovin21x 3	30/40/30 mcg (EE) 50/70/100 mcg(G) 21 activos (6 beige/ 5 marrón / 10 blancos)
		Tri-minulet 21® Tri-minulet 21x 3	30/40/30 mcg(EE) 50/70/100 mcg(G) 21 activos (6 beige/5 marrón/ 10 blancos)
	EE+LEVONORGESTREL	Triagynon 21®	30/40/30 mcg (EE) 50/75/125 mcg(L) 21 activos (6 marrón/ 5 blancos /10 ocre)
		Triciclor 21®	30/40/30 mcg (EE) 50/75/125 mcg(L) 21 activos (6 pardas/5 blancas / 10 amarillas)

\*El Diane 35® y su genérico por estar compuestos por un progestágeno con actividad antiandrogénica, tienen un trato especial; están financiados por la Seguridad Social para las siguientes indicaciones:

- Virilización: Tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes en mujeres, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico)
- Alopecia Androgenica y formas leves de Hirsutismo.
- Anticoncepción: en pacientes con las manifestaciones androgénicas arriba señaladas. No deberá ser empleado en mujeres solamente con fines anticonceptivos. No está autorizado como anticonceptivo oral combinado.

### > 2.7.1.2 Anillo vaginal

El anillo vaginal es un nuevo sistema de liberación en anticoncepción hormonal combinada. Consiste en un anillo flexible, transparente hecho de evanate.

La única marca comercial disponible en España es Nuvaring®

Cada anillo contiene 2.7mg de EE y 11.7mg de etonogestrel. La membrana de evanate controla la liberación uniforme de 15mcg de etinilestradiol y 120 mcg de etonogestrel diarios durante tres semanas.

El EE y etonogestrel se absorben rápidamente por la mucosa vaginal, sin embargo las concentraciones séricas máximas no se alcanzan hasta tres días después en el caso del EE y siete días para el etonogestrel, por ello usuarias que utilizan por primera vez un anticonceptivo hormonal es necesario que utilicen un método barrera adicional para asegurar la eficacia anticonceptiva.

Presenta las mismas indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos que los ACO. En el estudio de 13 ciclos en más de 1000 mujeres el Índice de Pearl fue 0.65.

No se han observado alteraciones de los niveles hormonales cuando el anillo se utiliza conjuntamente con tampones, espermicidas o antifúngicos.

Normas para el uso correcto:

- El anillo vaginal puede insertarse y extraerse por la propia paciente.
- Se puede comenzar el tratamiento cualquier día entre el 1º y el 5º de sangrado menstrual. Este margen de días, es para evitar que la mujer tenga que insertarse el anillo durante el sangrado menstrual.
- Para la inserción, se debe escoger la posición que sea más cómoda, por ejemplo de pie con una pierna levantada, en cuclillas, o echada. Debe comprimir el anillo e insertarlo en la vagina hasta que se sienta cómoda (la posición exacta del anillo en la vagina no es crítica en cuanto al efecto anticonceptivo del anillo).
- Una vez insertado el anillo, se dejará en la vagina durante 3 semanas seguidas.
- Si se expulsa accidentalmente, puede lavarse con agua fría o tibia (no caliente) y reinsertarse inmediatamente.
- El anillo debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. El anillo podrá retirarse estirándolo con el dedo índice en forma de “gancho” o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación.
- Después de un periodo de una semana de descanso se inserta uno nuevo (el mismo día de la semana y a la misma hora que se retiró).
- El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.
- Hasta su utilización el anillo se ha de conservar entre 2-8º C, en nevera. Tiene una caducidad de 28 meses.

Ventajas:

- Capacidad de liberar uniformemente el fármaco
- Ausencia de primer paso hepático
- Garantía de mejor cumplimiento
- Absorción no condicionada a procesos gastrointestinales
- No afectado por la intolerancia a la lactosa

Inconvenientes:

- Por su vía de administración intravaginal, no es el método más adecuado para mujeres reticentes a la manipulación de genitales, ya que es la propia paciente la que insertará y extraerá el anillo.
- Inadecuado para mujeres con prolapso o estreñimiento, por su mayor riesgo de expulsión.

### > 2.7.1.3 Parches transdérmicos.

El parche transdérmico es un sistema de liberación tipo matriz, en el cual la matriz de polímeros contiene el EE y el gestágeno y la piel regula el ritmo al cual estos se absorben y pasan a la circulación sistémica. El único AH combinado de absorción transdérmica comercializados en España es: Evra®.

Cada parche mide 4.5cm de lado y menos de 1mm de grosor. Contiene 6mg de norelgestromina (NGMN) y 0,6mg. de EE y libera diariamente 20mcg de EE y 150mcg de NGMN.

La NGMN es el principal metabolito activo del norgestimato (NGT), gestágeno de tercera generación con mínima capacidad androgénica. Estas dosis no son equivalentes a las dosis de 20mcg de EE de los ACO, debido a las diferencias entre la absorción oral y la transdérmica. El parche ha demostrado en numerosos estudios clínicos una supresión de la ovulación y una eficacia comparable a la de los ACO que contienen 35mcg de EE.

En un estudio multicéntrico comparativo con una muestra de 812 mujeres que utilizaron el parche durante 13 ciclos, el Índice de Pearl fue 1.24.

Numerosos estudios han demostrado que los efectos adversos del parche son los mismos que los de los ACO. Los únicos que aparecen más frecuentemente con el parche son las mastalgias ( disminuyen al tercer ciclo), la dismenorrea y la irritación cutánea en el lugar de aplicación del parche.

Es importante poner de manifiesto que en las mujeres con peso superior a 90Kg, la efectividad del parche puede verse disminuida por lo que deberá utilizar otro método anticonceptivo.

Se estudió la absorción de la NGMN y del EE tras la aplicación del parche en condiciones tales como las encontradas en un gimnasio (sauna, jacuzzi, cinta para correr y otros ejercicios de aeróbic) y en un baño de agua fría. Sin encontrarse efectos significativos que se desviaran de los valores de referencia en condiciones normales.

Normas de uso:

- La duración del ciclo es de 4 semanas, 3 con parches de cambio semanal y una semana libre de parches.
- El inicio del tratamiento se ha de realizar el primer día de la regla.
- Cortar el sobre de aluminio por el borde y sacar el parche junto con la capa de plástico que lo cubre. Retirar la capa de plástico y evitar tocar con los dedos la superficie del parche que queda expuesta. Colocar el parche en la zona elegida y retirar la otra mitad del plástico. Presionar firmemente con la palma de la mano durante 10 segundos pasando los dedos por los bordes del parche para asegurar que está bien adherido.
- El parche se coloca sobre la piel sana, limpia, intacta, seca, sin vello ni cremas de las siguientes zonas anatómicas : Nalgas – parte superior externa del brazo– Hombro– Abdomen - parte superior del torso menos en los senos. Cada parche ha de colocarse en diferente sitio para evitar la irritación de la zona.
- Se cambia el parche cada 7 días coincidiendo siempre en el mismo día de la semana, hasta un total de 3 parches por ciclo.
- Se quita el último parche y se deja una semana de descanso.
- Pasados 7 días de descanso se coloca un nuevo parche para iniciar otro ciclo.
- Siempre coincidirá la colocación y la retirada del parche el mismo día de la semana.
- Los parches siguientes se colocaran en diferente sitio sin que sea necesario cambiar la zona anatómica.

Excepciones al uso habitual:

- Se puede prolongar el uso de los parches hasta 6 semanas enlazando un ciclo con otro sin realizar descanso.
- No deben de pasar más de 7 días sin parche.

Ventajas:

- Capacidad de liberar uniformemente el fármaco
- Ausencia de primer paso hepático
- Mejor cumplimiento
- Absorción no condicionada a procesos gastrointestinales
- No afectado por la intolerancia a la lactosa

Inconvenientes:

- Indiscreción del parche
- No apto para mujeres con problemas dermatológicos
- No apto para mujeres con peso superior a 90 Kg.

#### > 2.7.1.4 Inyectable intramuscular

Estos preparados combinan estrógenos y progestágenos en forma de inyectable. La esterificación del estradiol (enantato) aumenta la solubilidad en vehículos lipídicos por lo que se utilizan para elaborar preparados intramusculares de acción prolongada.

El único AH combinado de vía intramuscular disponible en España es Topasel®. Cuya composición es 10 mg de estradiol enantato y 150 mg de algestona acetofenido en solución oleosa, que permite una liberación progresiva a partir de su incorporación al tejido graso corporal, con lo que se consigue un efecto terapéutico mensual.

Vía de administración especialmente útil en caso de dificultades para el cumplimiento de los otros anticonceptivos hormonales combinados.

Normas de uso:

- Se administra una ampolla por vía intramuscular profunda, el 7º u 8º después del comienzo de la menstruación.
- Administración mensual.
- En los ciclos siguientes, se administrará la ampolla ocho días después del comienzo de la menstruación (aún cuando la duración de los ciclos no fuese de 28 días)
- En caso de retraso en la inyección se deberá poner lo antes posible y utilizar preservativo durante 7 días.

Excepciones al uso habitual:

- Se puede poner la inyección 3 días antes o 3 días después del día que le corresponde.

Ventajas:

- Capacidad de liberar uniformemente el fármaco
- Ausencia de primer paso hepático
- Mejor cumplimiento
- Absorción no condicionada a procesos gastrointestinales
- No afectado por la intolerancia a la lactosa

Inconvenientes:

- Necesidad de asistencia especializada para implantar el método.

## 2.7.2 Anticonceptivos solo de progestágenos

### > 2.7.2.1 Anticonceptivo oral de progestágenos

También conocidos como “minipildora”.

La única especialidad farmacéutica perteneciente a este grupo, comercializada en España es el Cerazet®.

Su efecto anticonceptivo se basa en la administración de dosis bajas de un progestágeno de tercera generación (75mcg Desogestrel) durante 28 días consecutivos. Por lo que no existen periodos de descanso entre los ciclos.

Debido a que poseen menor eficacia que los AH combinados (Índice de Pearl=2), su uso se limita a:

- En mujeres con fertilidad disminuida.
- En caso de existir contraindicaciones para la toma de estrógenos.
- Puede estar indicado en la lactancia, ya que no la afecta.

Normas de uso:

- El primer comprimido se tomará el primer día de la menstruación (también puede comenzar entre los días 2 y 5, en cuyo caso se aconseja un método anticonceptivo de barrera durante los 7 primeros días de tratamiento).
- Posteriormente, se toma 1 comprimido al día de forma continua, independientemente de que se puedan producir sangrados.
- Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas.
- Se empezará directamente un nuevo envase el día siguiente del anterior.

Ventajas:

- La toma diaria, sin descansos, favorece la adherencia al tratamiento.
- Puede ser utilizado en mujeres con limitaciones para la toma de estrógenos.

Inconvenientes:

- Mala control de los ciclos, por la presencia de manchados irregulares.
- Limitado por la posible aparición de patología gastrointestinal.
- Olvidos.
- Contraindicados en intolerancia a la lactosa.

Existe comercializado un preparado de progestágenos solo (Linestrenol, gestágeno de 1ª generación) Orgametril®, con distintas indicaciones: Amenorrea primaria y secundaria. Endometriosis. Dismenorrea. Síndrome premenstrual. Dolor ovulatorio. Enfermedad fibroquística de la mama. Polimenorrea. Hipomenorrea e hipermenorrea: Hemorragias disfuncionales. Cáncer de endometrio y sus metástasis. Y Anticoncepción: Supresión de la ovulación, supresión o retraso de la menstruación.

#### > 2.7.2.2 Inyectable de progestágenos

La única especialidad comercializada en España es Depo-Progevera®

Ampolla de administración intramuscular compuesta por 150 mg de medroxiprogesterona. El acetato de medroxiprogesterona es una suspensión cristalina, que en inyección intramuscular se libera lentamente debido a su poca solubilidad acuosa, siendo su periodo de actividad de tres meses.

Su eficacia es elevada teniendo un Índice de Pearl= 0.5, pero inferior a la de los ACO.

Su principal indicación es mujeres con incapacidad para cumplir el tratamiento con otros AH.

Normas de uso:

- Para su administración es necesaria la intervención de un profesional cualificado.
- Se ha de iniciar el tratamiento durante los cinco primeros días del ciclo menstrual.
- La eficacia anticonceptiva es trimestral, de manera que la paciente deberá repetir la inyección cada tres meses.
- Se puede poner la inyección 15 días antes o 15 días después del día que le corresponde.
- Por lo general, el ciclo menstrual normal es reemplazado por periodos de sangrado menstrual o pequeñas pérdidas, de diversa duración y aparición irregular. El sangrado tiende a disminuir a medida que se prolonga el tratamiento.
- Al suspender este método no es raro que se produzca un retraso en el inicio de los ciclos siguientes.

Ventajas:

- Es muy eficaz.
- Sencillo de uso, por lo que se asegura el cumplimiento.
- No interfiere en el acto sexual
- No interfiere en la lactancia materna.

Inconvenientes:

- Trastornos del ciclo menstrual, que puede originar abandonos del tratamiento.
- Con este método se puede producir un aumento ligero de peso (de 1.5 a 2Kg el primer año de uso)
- La fertilidad tarda en regresar (un promedio de nueve meses a partir de la fecha de la última inyección)

#### > 2.7.2.3 Implantes de progestágenos.

Son sistemas que permiten una difusión o liberación gradual de progestágeno.

Actualmente disponemos de dos tipos de implantes comercializados en España Jadelle® e Implanon®. Están catalogados como Diagnóstico Hospitalario (DH), se suministran directamente en el hospital en caso de la prescripción de este método anticonceptivo.

#### Jadelle®

Consiste en dos cilindros flexibles para inserción subdérmica, de una mezcla de cristales de esteroide y polímero que liberan levonorgestrel durante 5 años. Cada implante contiene 75 mg de levonorgestrel. Se consigue una tasa de liberación 100mcg al día el primer trimestre para disminuir a 40mcg al cabo de un año 30mcg después de 3 años, y 25mcg después de 5 años.

Es un método eficaz con un Índice de Pearl= 0.17

Los niveles de liberación van declinando durante los 5 años. La tasa de liberación de levonorgestrel es de aproximadamente de 100 mcg/día en el primer mes siguiente a la inserción, para disminuir a aproximadamente 40 µg/día al cabo de 1 año, 30 mcg/día después de 3 años y alrededor de 25 mcg/día después de 5 años.

La masa corporal influye significativamente en las concentraciones séricas de levonorgestrel, la cuales son inversamente proporcionales al peso corporal, con diferencias aproximadas de 2 veces entre las mujeres que pesan 50 kg y 70 kg. Por ello se recomienda que la duración máxima del implante en usuarias con un peso superior a 60 Kg sea de 4 años.

Los implantes modifican el patrón menstrual de la mayoría de las usuarias. Se han descrito hemorragias intermenstruales irregulares y prolongadas, manchado intermenstrual (spotting) y amenorrea. En general, estos trastornos disminuyen con el uso continuado de los implantes.

Normas de uso:

- Para los procesos de inserción y extracción se requiere cirugía menor y ha de ser realizado por un profesional sanitario.
- Los implantes se insertan mediante el aplicador a nivel subdérmico. Debe mantenerse una asepsia estricta. La inserción debe hacerse en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y del brazo derecho en las zurdas, aproximadamente a 8 cm por encima del pliegue del codo. Los implantes se introducen hasta su posición subdérmica, de forma que adopten forma de V abierta hacia el hombro. Una inserción correcta facilitará su posterior extracción y producirá una cicatrización mínima. Tras la inserción del segundo implante, la piel se cierra presionando uno contra otro los bordes de la incisión, con puntos adhesivos y apósito.
- Se recomienda que la paciente mantenga seca el área de inserción durante 3 días y se le proporcione una copia del prospecto informativo, en el que habrá anotado la fecha de inserción y la de la primera visita de control.

- El vendaje se puede quitar en cuanto se haya curado la incisión, normalmente al cabo de 3-5 días.
- La inserción deberá realizarse en los 7 días siguientes al comienzo de la hemorragia menstrual. Si la inserción se realiza en cualquier otro momento, deberá descartarse de forma fiable la existencia de gestación y se recomendará el uso de un método anticonceptivo adicional, no hormonal, durante al menos los 7 días siguientes.
- La usuaria podrá extraerse los implantes en cualquier momento, si así lo desea. Pero ha de utilizar otro método anticonceptivo dado que la pérdida de la eficacia anticonceptiva es prácticamente inmediata.
- El límite de eficacia de los implantes es de 5 años, 4 años en usuarias con un peso mayor a 60Kg. Tras este tiempo se ha de proceder a la extracción.
- Si la paciente desea continuar utilizando este método, podrá insertarse unos nuevos implantes a través de la misma incisión.

#### Ventajas:

- Administración a largo plazo.
- Método reversible.
- Elimina problemas de incumplimiento

#### Inconvenientes:

- Necesidad de asistencia sanitaria para la inserción y extracción.
- Trastornos del ciclo menstrual, que puede originar abandonos del tratamiento.
- Posible aumento de peso

#### Implanon®

Implante monovarilla de inserción subdérmica, con una protección anticonceptiva de tres años. Es una varilla flexible de 40mm de longitud y 2mm de diámetro que contiene 68 mg de etonogestrel, gestágeno de 3ª generación. El ritmo de liberación del etonogestrel varía de 70mg a 25mg día, desde el día de la inserción hasta el final del tercer año.

Es un método eficaz con un Índice de Pearl= 0.08.

Tras la inserción, etonogestrel se absorbe rápidamente en la circulación. Se alcanzan concentraciones de inhibición de ovulación en el intervalo de 1 día.

Su acción anticonceptiva es reversible, lo que es evidente por la rápida recuperación del ciclo menstrual normal tras la extracción del implante.

Se han observado variaciones en las concentraciones séricas que pueden atribuirse parcialmente a diferencias en el peso corporal. Sin embargo esto no limita su eficacia.

#### Normas de uso:

- El implante se inserta subcutáneamente en condiciones asépticas, y por un profesional sanitario especializado.
- Debe insertarse entre los días 1 al 5 del ciclo natural de la mujer.

## APARATO REPRODUCTOR FEMENINO. Anatomía y fisiología.

### 1.1 ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

#### 1.1.1 Descripción

Está formado por los ovarios o gónadas femeninas, las trompas de Falopio, que transportan los óvulos al útero, donde anida el huevo fecundado y donde se produce el desarrollo embrionario y fetal, y la vagina, que comunica el útero con el exterior, que es por donde entran los espermatozoides durante las relaciones sexuales. El espermatozoide puede recorrer todo el aparato en dirección ascendente hacia los ovarios y los óvulos en sentido contrario. También se consideran parte del sistema reproductor femenino a las mamas.

##### > 1.1.1.1 Ovario

Los ovarios son un par de glándulas localizadas en la pelvis, desarrollados al lado de los riñones, una a cada lado del útero, del tamaño y forma de almendras. Los ovarios tienen una doble misión, formar células aptas para la reproducción y secretar hormonas sexuales femeninas: estrógenos y progesterona, que controlan el ciclo menstrual, el desarrollo de los órganos sexuales secundarios y de las glándulas mamarias. Cada ovario está formado de fuera adentro por un epitelio germinal, una túnica albugínea y el estroma. El epitelio es monoestratificado y recubre la casi totalidad de la superficie del mismo. La túnica albugínea es una capa de tejido conectivo localizada por debajo del epitelio germinal. El estroma tiene dos partes, una corteza externa donde se encuentran alojados los folículos en distintas etapas de desarrollo y los cuerpos lúteos, y una médula interna que contiene una rica red vascular y tejido conectivo. En la corteza existen también un tejido conectivo de sostén y células intersticiales.

##### > 1.1.1.2 Trompas de Falopio

Son dos tubos que se extienden lateralmente desde el útero y transportan los óvulos desde los ovarios hacia el útero. Se denominan también oviductos y miden 10 cm de longitud. El extremo de cada trompa se ensancha y adopta una forma de embudo, constituyendo un orificio de mayor diámetro para facilitar la caída del óvulo en su interior cuando éste es liberado por el ovario. Los ovarios no están unidos a las trompas de Falopio, pero se encuentran suspendidos muy cerca de ellas gracias a un ligamento o prolongaciones digitiformes llamadas fimbrias. Las trompas tienen dos partes: la ampolla, o parte libre más ancha, y el istmo, con gruesas paredes por donde se une al útero.

##### > 1.1.1.3 Útero

El útero o matriz, es un órgano con forma y tamaño de pera invertida, entre la vejiga urinaria por delante y el recto por detrás. Es lugar de paso para los espermatozoides y de implantación y desarrollo posterior del embrión. También donde se produce la menstruación. Mide 7,5 cm de diámetro mayor y 5 cm de ancho. Sus divisiones anatómicas incluyen una porción por encima de las inserciones de las trompas denominado fundus, la parte principal llamada cuerpo y la porción estrecha que se une a la vagina llamada cuello uterino o cérvix.

El cuello uterino contiene un canal que permite la entrada del espermatozoide en el útero y la salida de la secreción menstrual al exterior. Excepto durante el período menstrual o la ovulación, el cuello uterino es en general una buena barrera contra las bacterias.

En el cérvix existen células secretoras que producen el denominado moco cervical, que está compuesto de agua, glicoproteínas, sales inorgánicas, enzimas y proteínas séricas. Dependiendo de las hormonas femeninas a lo largo del ciclo menstrual, el moco modifica sus características haciéndose más o menos permeable a los espermatozoides. En el momento en que los ovarios liberan un óvulo (ovulación), el moco que secretan estas glándulas del cuello uterino tiene la capacidad de mantener el espermatozoide vivo

- La inserción se hará en la cara interna de la parte superior del brazo (en el brazo no dominante) aproximadamente a 6-8 cm por encima del ángulo de flexión del codo, en el surco entre el bíceps y el tríceps.
- Se ha de aplicar un vendaje compresivo con una gasa estéril para prevenir la aparición de hematomas.
- Se recomienda que la paciente mantenga seca el área de inserción durante 3 días y se le proporcione una copia del prospecto informativo, en el que habrá anotado la fecha de inserción y la de la primera visita de control.
- La usuaria que puede solicitar la extracción del implante en cualquier momento, pero no debe permanecer implantado más de 3 años.
- Tras la extracción del implante, la inserción inmediata de un nuevo implante mantendrá una protección anticonceptiva continuada

Ventajas:

- Administración a largo plazo.
- Método reversible.
- Elimina problemas de incumplimiento

Inconvenientes:

- Necesidad de asistencia sanitaria para la inserción y extracción.
- Trastornos del ciclo menstrual, que puede originar abandonos del tratamiento.
- Posible aumento de peso.

#### > 2.7.2.4 Dispositivo intrauterino de progestágenos

##### Mirena®

Este sistema intrauterino contiene un reservorio de 52mg de Levonorgestrel (LNG), progestágeno de segunda generación, que se va liberando en el útero con una tasa media de 20 mcg/día, durante 5 años.

Se basa en una estructura de polietileno, alrededor de cuyo brazo vertical se dispone un cilindro que contiene una mezcla de polidimetilsiloxano y levonorgestrel. El cilindro está cubierto por una membrana de polidimetilsiloxano que regula la liberación de levonorgestrel.

Usualmente, tras su implantación, durante el primer mes puede aumentar el manchado—debido al proceso de inactivación de la proliferación del endometrio— reduciéndose con posterioridad la cantidad de sangrado (oligomenorrea o amenorrea); si bien, la función ovárica permanece normal.

Hay que hacer mención a las posibles reacciones adversas derivadas del uso de éste dispositivo: Infección pélvica, dismenorrea, sangrado irregular, embarazo ectópico, perforación y expulsión del dispositivo.

Durante los tres a seis primeros meses de uso puede haber un aumento transitorio de la frecuencia de irregularidades menstruales, spotting o sangrado; pero a los 12 meses la mayoría de las mujeres tiene un día de sangrado mensual (en las que persisten las irregularidades debe retirarse el DIU y estudiar la causa).

Las reacciones adversas derivadas del progestágeno fueron tratadas en el apartado 2.1.5

#### Normas de uso:

- La inserción ha de ser realizada por un profesional sanitario cualificado, y hasta entonces ha de permanecer en su envase esterilizado. (si el sellado del envase estuviera dañado, debe desecharse y eliminarse)
- Dado que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, debe enfatizarse la formación en una técnica de inserción correcta.
- El inicio de la inserción del DIU, está condicionado a:
  - Paciente no utiliza método anticonceptivo: durante la menstruación.
  - Con AH o DIU: Puede iniciarse con o sin menstruación.
- El sistema debe retirarse transcurridos 5 años como máximo, aunque se puede retirar en el momento que la paciente lo desee.
- Si la usuaria deseara continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema en ese momento.
- La Extracción del DIU depende de:
  - Si desea embarazo: en cualquier momento del ciclo.
  - Si no desea embarazo:
    - Durante la menstruación.
    - Si no coincide con la menstruación, al menos 4 días después del último coito.
    - Si existiera riesgo de embarazo se puede implantar un nuevo sistema inmediatamente después de la retirada del anterior.

#### Ventajas:

- Administración a largo plazo.
- Método reversible.
- Elimina problemas de incumplimiento

#### Inconvenientes:

- Posibles reacciones adversas derivadas del dispositivo.
- Oligomenorrea o amenorrea, alteraciones del ciclo menstrual
- Necesidad de asistencia sanitaria para la inserción y extracción

### 2.7.3. Anticoncepción postcoital o de emergencia

La contracepción postcoital tiene como objetivo prevenir el embarazo en aquellas mujeres que han tenido un coito sin protección anticonceptiva, mediante el uso de un medicamento o dispositivo (DIU). En este apartado nos centraremos en la anticoncepción hormonal postcoital, por ello no profundizaremos en el uso del DIU de cobre como contraceptivo de emergencia.

El riesgo de embarazo tras un coito no protegido oscila en torno a un 8% por término medio, reduciendo la contracepción postcoital hormonal esta proporción hasta un 2%.

La anticoncepción hormonal de emergencia consiste en ingerir dosis específicas de anticonceptivos hormonales orales lo más cerca posible al coito de riesgo. En un principio el límite se estableció en 72 horas después del coito, pero estudios recientes de la OMS han demostrado que este régimen puede usarse también dentro

de las 120 horas posteriores a la relación desprotegida, aunque la eficacia anticonceptiva es menor en el quinto día. A pesar de ello, se sigue reflejando ampliamente en la literatura científica 72 horas como límite de administración.

Desde los años 70 se han venido empleando varios métodos hormonales, a dosis superiores a las empleadas para la anticoncepción convencional, como contracepción postcoital (es decir, las mismas hormonas que contienen los anticonceptivos hormonales orales de uso regular, en dosis más altas y en un plazo de tiempo definido).

Inicialmente, se utilizaron estrógenos solos a dosis muy altas, hasta la introducción del método Yuzpe, consistente en la administración de 4 comprimidos de 50 mcg de etinilestradiol y 250 mcg de levonorgestrel (Neogynona® u Ovoplex®) en pauta de dos comprimidos juntos en dos tomas, separadas por un intervalo de 12 horas (2/0/2), el inicio debe realizarse dentro de las 72 horas posteriores a la relación no protegida.

Durante los años 90 comenzó a investigarse comparativamente la contracepción postcoital con levonorgestrel (LNG) solo, frente al método combinado, con el objetivo de disminuir los efectos adversos asociados a los estrógenos (náuseas y vómitos, entre otros). En el mes de mayo del año 2001, la Agencia Española del Medicamento, aprueba la venta y por tanto el uso de los preparados comerciales cuya única indicación médica es la prevenir un embarazo después de una relación de riesgo en un plazo no superior a 72 horas. Por tanto, los únicos medicamentos comercializados con este fin en España son Norlevo® Postinor® 750 mcg (LNG). A diferencia del método Yuzpe en el cual las EF utilizadas no cuentan con el respaldo legal para tal indicación.

Distintos ensayos clínicos a doble ciego han comparado la eficacia y seguridad de la contracepción con LNG solo frente al Método Yuzpe, demostrándose un porcentaje de embarazos menor en el grupo de LNG solo y una disminución en algunos de los efectos adversos inducidos (náuseas, vómitos, vértigos y fatiga) en el grupo de LNG solo frente al Método Yuzpe.

El IGN para contracepción postcoital, o “píldora del día después” como comúnmente se denomina, se presenta en forma de 2 comprimidos de 750 mcg. Al igual que en el método Yuzpe, la primera dosis ha de administrarse dentro de las 120 h posteriores al coito no protegido, y la segunda 12 h después. Si la paciente experimenta vómitos dentro de las 2-3 h siguientes a la administración de una dosis, ésta tendrá que volver a repetirse lo antes posible; de modo que, si el vómito ocurre después de la primera dosis, habrá de administrarse una dosis adicional, y la segunda dosis a las 12 h. Debido a la alta frecuencia de aparición de náuseas y vómitos como efectos adversos a estas dosis de LNG, se prescribe casi rutinariamente la administración de antieméticos (1 h antes del LNG) lo que disminuye la incidencia y gravedad de los vómitos.

Con respecto a la eficacia se ha estimado que evita un 85% de los embarazos esperados. Aunque es inversamente proporcional al tiempo tras el coito, es menor cuanto mayor es el tiempo transcurrido tras el coito (95% dentro de las primeras 24 horas; 85% entre las siguientes 24-48 horas; y 58% si se emplea entre las 48 y 72 horas).

Una nueva modalidad es el uso de una dosis única de 1500 mcg (1,5 g) de LNG, esta pauta es igualmente efectiva que el uso de dos dosis de 750 mcg y puede ser mucho más conveniente para aquellas usuarias que no puedan completar el tratamiento. Para esto, se pautaba dos pastillas del producto registrado en una única toma, sin embargo en febrero de 2006 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha autorizado la comercialización de “Postinor® 1500mcg comprimido” la nueva píldora anticonceptiva de emergencia en un solo comprimido de LNG.. La nueva presentación facilita la administración, al reducir la toma de dos a un solo comprimido y asegura así un mejor cumplimiento y, por tanto, una mejora en la eficacia en la prevención de embarazos no deseados. Además según un estudio de la OMS asegura que es tan bien tolerado como la píldora postcoital en dos tomas.

Estos regímenes y composiciones han sido ampliamente estudiados durante los últimos años por múltiples investigadores y estudios multicéntricos coordinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su seguridad y eficacia han sido demostradas.

Es importante destacar que no es tan eficaz como los métodos anticonceptivos convencionales y sólo está indicado como medida de emergencia.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia es complejo porque el efecto de las hormonas administradas depende del día del ciclo menstrual en que se usan, y de la fertilidad de la mujer, que varía de acuerdo a la etapa del ciclo en que se encuentre. Si se usa antes de la ovulación, las píldoras anticonceptivas de emergencia pueden impedir la liberación del óvulo (en torno al 50%). También puede alterar el transporte de los espermatozoides (ya que el levonorgestrel produce la alteración del moco cervical) y la motilidad tubárica. Ambos mecanismos impiden la fecundación.

La evidencia científica reciente muestra que el levonorgestrel no altera el endometrio en la mujer. Los estudios realizados en ratas y monas muestran que la administración de LNG después que se ha producido la fecundación no interfiere con el desarrollo del embrión ni con la implantación. El LNG interfiere con el proceso reproductivo alterando la ovulación, tanto en la rata y la mona como en la mujer.

Este método impide la implantación del óvulo fecundado al comenzar ésta a los cinco días tras la fertilización, el LNG –al igual que el resto de AH- es ineficaz una vez iniciada la implantación. No es efectivo en un embrión implantado.

Tanto la OMS como la mayoría de las comunidades científicas, consideran el comienzo de un embarazo, no en el momento de la fecundación, sino cuando ha ocurrido la implantación del huevo fecundado en la cavidad endometrial del útero materno, circunstancia ésta que se produce unos siete días más tarde. Por tanto, basándonos en esta definición la contracepción hormonal de emergencia no se puede considerar un método abortivo. Por su mecanismo de acción es incapaz de interrumpir un embarazo establecido.

En resumen, cuando la mujer toma este anticonceptivo de emergencia en un momento de su ciclo menstrual en que aún puede interferir con la ovulación o el transporte de los espermatozoides, previene la fecundación. Si las toma cuando ya es demasiado tarde para impedir estos eventos, el método falla y la mujer puede quedar embarazada.

#### Indicaciones de la anticoncepción de emergencia

- Coito sin protección contraceptiva, incluyendo retiro incompleto antes de la eyaculación o eyaculación en genitales externos.
- Métodos de barrera insertados incorrectamente, desgarrados durante el coito o retirados tempranamente.
- Expulsión inadvertida o expulsión parcial del DIU.
- Falta de ingesta de la píldoras anticonceptivas (3 o más dosis) en las 2 semanas precedentes al coito (ver AH y anticoncepción postcoital)
- Exposición a posibles agentes teratogénicos, como ser vacunas con agentes vivos, drogas citotóxicas, exposición prolongada a rayos X.
- Violación sexual.

#### Normas de uso. **Norlevo® Postinor®**

- Administración de dos comprimidos en una sola toma. O un comprimido cada 12 horas (1/0/1)
- Debe iniciarse lo antes posible después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección. Por lo tanto, debe tomarse preferiblemente dentro de las primeras 12 horas.
- Puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual, a menos que se haya producido un retraso de la hemorragia menstrual.
- Tras la utilización de la anticoncepción oral de emergencia se recomienda utilizar un método de

barrera (preservativo, diafragma) hasta el inicio del siguiente ciclo menstrual. La utilización de este medicamento no contraindica la continuación de la anticoncepción hormonal regular.

- En caso de vómito durante las 2-3 horas siguientes a la toma de los dos comprimidos, se deberá comprobar la presencia de los comprimidos en el vómito, y en este caso y sólo entonces, se recomienda la toma de otros dos comprimidos inmediatamente.
- Si se mantiene una relación sexual sin protección durante el tratamiento, la prevención del embarazo puede no ser eficaz.
- Tras la ingesta de este medicamento los periodos menstruales suelen ser normales y aparecen en la fecha prevista. Algunas veces se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista.
- Si no aparece la menstruación, debe verificarse un posible embarazo.

Anticoncepción postcoital hormonal en usuarias de anticoncepción hormonal:

La píldora postcoital puede ser un tratamiento de elección en pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales, mal cumplimiento del método y coito con riesgo de embarazo.

En las siguientes situaciones es necesario derivar a la paciente a su ginecólogo, dado que estos medicamentos requieren la prescripción de un facultativo.

MÉTODO	SITUACIONES		ACTUACIÓN
	Días de retraso al empezar con el método	Días de retraso al empezar el siguiente ciclo	
ACO	> 5 días	> 8 días	Derivación al ginecóloga por ser susceptible de anticoncepción postcoital. (continuar el ciclo tras ésta)
Nuvaring®	> 1 día	> 8 días	
Evra®	> 1 día	> 7 días	
Topasel®	> 8 días	> 3 días	
Cerazet®	> 1 día		
Depo-progevera®	> 5 días	> 15 días	
Jadelle®	> 5 días		
Implanon®	> 5 días		

MÉTODO	SITUACIONES		ACTUACIÓN
	Días u horas sin método	Semana del ciclo	
ACO	AOC > 2 días	Primera	Postcoital y continuar el ciclo
		Segunda	No indicada postcoital
Nuvaring® Evra®	Nuvaring® > 3h. Evra® > 1 día	Tercera	No postcoital, suspender envase e iniciar nuevo ciclo el primer día de la menstruación.
Cerazet®	> 12 días		Postcoital y continuar el ciclo.
Cerazet® y lactancia materna	> 12 días		No indicada postcoital si no han pasado más de 6 meses del parto.

### Efectos Adversos:

Los efectos adversos suelen ser leves y transitorios, normalmente desaparecen a las 48 horas tras la administración. Los más frecuentes son:

- Molestias gastrointestinales: Náuseas (14-24.3%), gastralgia (15%), vómitos (1-7.8%), diarrea (4%).
- Neurológicas/psicológicas: Astenia(14%), cefalea(10-21.3%), mareo(10-12.6%).
- Ginecológicas: Aumento de la sensibilidad mamaria (8-12.9%), pérdidas interciclo (hasta 31%), trastornos del ciclo menstrual (retraso de la menstruación del 5 al 19.9%, menstruaciones abundantes 15.5%).
- El aumento de la sensibilidad mamaria y el manchado y sangrado irregular se han reportado hasta en un 30% de las mujeres tratadas y pueden manifestarse hasta el siguiente periodo menstrual, el cual puede retrasarse.

## EDUCACIÓN PARA LA SALUD: INFORMACIÓN BÁSICA PARA EL PACIENTE

### 3.1 DISPENSACIÓN EN PACIENTES USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

#### 3.1.1 Introducción a la dispensación

La dispensación es una de las funciones definidas en la Ley 16/1997 (de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia), y es el servicio que más tiempo ocupa en la labor cotidiana del farmacéutico comunitario, debido a que es la “actividad” más demandada y reconocida socialmente por los usuarios que acuden a la farmacia comunitaria. En este sentido, cuando se indaga por la distribución del tiempo de los farmacéuticos, se encuentran los siguientes porcentajes: dispensación: 56%, consejo e información: 19%, gestión: 16% y seguimiento farmacoterapéutico: 9%. Por ello, en el documento de “Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo”, la dispensación es la actuación con mayor distribución porcentual entre las diferentes funciones que el farmacéutico comunitario debe realizar.

Sólo si la entrega de medicamentos se realiza como un servicio centrado en el paciente, se considerará ésta como dispensación diferenciándola de la simple venta de medicamentos e incluyéndola dentro del concepto de Atención Farmacéutica.

Concepto y Objetivos:

En esencia, la dispensación es la actuación clínica del profesional farmacéutico, por la cual éste proporciona, a un paciente o a sus cuidadores, además del medicamento y/o producto sanitario, los servicios clínicos que acompañan a la entrega del mismo, con el objetivo de mejorar su proceso de uso y proteger al paciente de posibles resultados negativos asociados a la medicación (RNM), causados por problemas relacionados con medicamentos (PRM).

En la dispensación la actuación del farmacéutico debe superar la entrega del medicamento, acompañando dicha actividad con la discriminación de posibles PRM y con las instrucciones de uso que precisa el medicamento. En este sentido, con la entrega del producto, lo fundamental es garantizar que éste va a ser utilizado correctamente por el paciente y que hay ausencia de posibles causas prevenibles de RNM. Dado que con la mera dispensación no se puede garantizar de manera sistemática que ello se está alcanzando, hay que establecer unos objetivos que sí puedan conseguirse de manera universal.

- a) Entregar el medicamento y/o producto sanitario en condiciones óptimas y de acuerdo con la normativa legal vigente.
- b) Garantizar que el paciente posee la información mínima necesaria que le ayude a optimizar el uso de los medicamentos. Es decir, que el paciente conozca el proceso de uso del medicamento y esté dispuesto a asumirlo.
- c) Proteger al paciente frente a la posible aparición de RNM (detectar y corregir causas prevenibles).

El concepto detallado de la dispensación como proceso clínico comprende al menos los siguientes aspectos:

- Complejidad del proceso farmacéutico.
- Orientación al paciente.
- Agilidad y cobertura a todos los usuarios de la farmacia.
- Incorporación en la rutina diaria del ejercicio profesional del farmacéutico.
- Flujo de información: paciente-farmacéutico y farmacéutico-paciente.

- Cumplimiento de los tres objetivos centrales: entrega del medicamento, garantizar su uso correcto y proteger al paciente frente a RNM.
- Entrega del medicamento, derivación del paciente al médico u oferta de otros servicios de Atención Farmacéutica, como resultado final.

La elaboración y utilización de protocolos normalizados de trabajo favorecen la eficacia y eficiencia del proceso de dispensación, contribuyendo a la agilidad, oportunidad y continuidad del servicio en la práctica habitual de la farmacia. En este sentido, se pretende desarrollar y presentar aspectos metodológicos, útiles a todos los farmacéuticos y factibles de ser realizados a todos sus pacientes.

Los aspectos claves para la elaboración de protocolos de actuación farmacéutica en la dispensación son:

- En el diseño del proceso de dispensación se debe asegurar el cumplimiento de tres requisitos básicos:
  - a) El proceso debe ser realizado por un farmacéutico (o bajo la supervisión de este profesional),
  - b) Se debe verificar que el medicamento no es inadecuado para el paciente.
  - c) Asegurar de que el paciente, como mínimo, conoce el objetivo y la forma de utilización del producto.
- Hay que actuar como una fuente de información:
 

Garantizando un grado mínimo de información al paciente, que asegure que sabe cómo utilizar los medicamentos que toma (lo que se ha denominado IPM). Es de especial interés el manejo de los dispositivos de administración de medicamentos, en el caso de especialidades farmacéuticas complejas.
- Hay que actuar de filtro para detectar PRM y, por tanto, riesgo de sufrir resultados negativos asociados a la medicación (RNM):

Si durante la dispensación el farmacéutico identifica alguna incidencia que conlleve la necesidad de paralizar el proceso, se deberá plantear si se trata de un PRM o de un RNM. Para ello es preciso derivar al paciente a otro servicio de Atención Farmacéutica; el Seguimiento Farmacoterapéutico.

### 3.1.2 Dispensación en usuarias de anticonceptivos hormonales

De acuerdo con estas generalidades del proceso de dispensación, los dos aspectos centrales que nos planteamos en la dispensación de anticonceptivos hormonales son:

- a) Garantizar que la paciente posee la información necesaria para optimizar el uso del anticonceptivo.
- b) Detectar situaciones en las que hay un riesgo de sufrir resultados negativos de su farmacoterapia.

Para ello es básico que se produzca un flujo de información: Paciente-Farmacéutico, Farmacéutico-Paciente. De manera que el farmacéutico reciba toda la información que posee el paciente acerca del AH y le transmita los conocimientos ausentes y necesarios para garantizar un correcto uso del medicamento. Con esta comunicación bidireccional, el farmacéutico no dará información redundante ni omitirá información importante. Es decir, el farmacéutico conociendo la demanda de información del paciente, le aportará los conocimientos que requiere ese paciente en ese momento particular, información personalizada del medicamento (IPM) para cada paciente. Además con esta información podremos detectar los posibles factores de riesgos de un resultado negativo de la medicación (PRM) o sospechar de un RNM.

Para obtener una información fiable en un proceso que ha de ser ágil, es necesario conocer el perfil de las usuarias de anticonceptivo hormonales. Con ello se pueden acortar distancias y facilitar la comunicación. Sin caer en estereotipos se podrían dividir a las usuarias de AH en dos grupos; Adolescentes (cuya fuente

de información suelen ser amigas, con miedos sociales y más abierta a recibir información) y la mujer adulta (que cree saber todo sobre el AH, ha perdido el respeto al uso, es muy consciente de que puede haber interacciones y con ciertos miedo a efectos adversos a largo plazo).

Como norma general, las preguntas utilizadas en los diagramas de flujo de los protocolos de dispensación deben ser abiertas y sin condicionantes, tratando de favorecer que la paciente proporcione información suficiente y adecuada (por ejemplo, se puede obtener menos información si se pregunta ¿Conoce cómo tiene que tomar el anticonceptivo? que si preguntamos ¿Cómo toma el anticonceptivo?)

Un primer aspecto a discernir en el proceso de dispensación, es si se está ante una primera dispensación (inicio de un tratamiento nuevo) o una dispensación repetida (continuación de tratamiento). Para ello, se debe preguntar a la paciente si es la primera vez que utiliza el medicamento o si se ha producido algún cambio de anticonceptivo. Si la respuesta es afirmativa se trata de una primera dispensación, por el contrario si la respuesta es negativa, se trata de una dispensación repetida.

Los objetivos que nos planteamos ante una primera dispensación son:

1. Ausencia de criterios farmacológicos o clínicos que indiquen que la dispensación no debe realizarse, debido a que el medicamento afecta o genera un riesgo importante para la salud del paciente, como puede ser la presencia de alergia (a estrógenos, progestagénos a alguno de los excipientes como la lactosa en ACO), contraindicaciones absolutas con el uso de AH, teratogenia, duplicidades y algunas interacciones de relevancia clínica. La identificación de alguno de esos criterios sugiere la necesidad de derivar el paciente al médico.

2. Conocimiento y aceptación del proceso uso del AH por el paciente. Esto incluye dos grandes componentes:

- a) Conocimiento relacionado con las características farmacoterapéuticas del AH (qué es, para qué, qué precauciones tiene que considerar durante su uso, interacciones relevantes). Consiste en facilitar al paciente toda la información útil y de manera accesible de las características técnicas del medicamento; indicación, compatibilidad de uso con alimentos y con otros medicamentos, precauciones ante olvidos de tomas y cualquier aspecto de educación sanitaria o advertencia que sea necesaria realizar en función del AH concreto.

- b) Conocimiento relacionado con el proceso de uso del AH. Consiste en proporcionar al paciente toda la información necesaria relativa a: la manipulación del medicamento (especialmente importante en la utilización del anillo vaginal, parche, inyectable y el DIU), la posología, la pauta de administración (de especial importancia en los ACO trifásicos) el inicio del tratamiento la duración del tratamiento y las condiciones de conservación. El proceso de uso es de vital importancia dado que la eficacia anticonceptiva depende de las normas de utilización de estos.

- c) Conocimiento de indicadores y controles de la evolución del tratamiento. Es necesario cerciorarse que la paciente conoce la relevancia de las revisiones ginecológicas, para comprobar que se realiza la vigilancia adecuada del tratamiento tanto en términos de efectividad como de seguridad. Hay que asegurarse de que el paciente realiza o realizará los controles necesarios que permiten establecer el cumplimiento de los objetivos terapéuticos esperados. (ver apt 2.3. control de uso)

En este punto también es necesario que el farmacéutico insista en la importancia de la adherencia al tratamiento.

Todos estos conocimientos forman parte de la Información Personalizada del Medicamento (IMP) que el farmacéutico debe aportar al paciente durante la primera dispensación.

Ante una dispensación repetida nos centraremos en la percepción del paciente sobre la efectividad y seguridad del medicamento, lo que permite tener una idea general relacionada con el cumplimiento de los

objetivos terapéuticos deseados, es decir de la efectividad del tratamiento (control o remisión de signos y síntomas de patologías, por ejemplo pequeños sangrados intermenstruales...) así como de su seguridad. Estos eventos pueden ser: posibles reacciones adversas que el paciente relacione con el uso de los medicamentos, y dificultades en la administración de éstos que pudieran comprometer el objetivo a conseguir (efectividad), dificultad de insertar el anillo vaginal, miedo a las efectos secundarios, complejidad de uso, olvidos reiterados en las tomas, etc.

Este principio es crucial en la dispensación repetida, y si existe percepción de ineffectividad o de inseguridad es necesario verificar el conocimiento del proceso de uso del medicamento. Si este fuera correcto el farmacéutico se ha de plantear la posibilidad de ofrecer otros servicios, en especial el de Seguimiento Farmacoterapéutico o derivar al médico. En el caso de sospechas de reacciones adversas relacionados con los medicamentos que toma el paciente se procederá a su notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

En ambos tipos de dispensación hay que asegurarse que no existen criterios para la no dispensación:

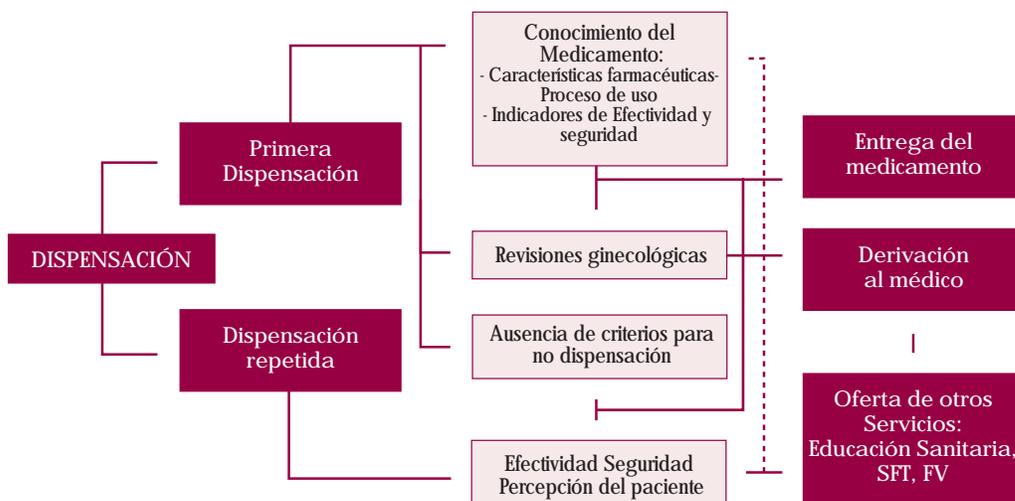
- Que la paciente no esté tomando otro/s medicamentos que puedan interactuar con los AH.
- Verificar que la paciente no presenta ninguna situación fisiológica o patológica que pueda contraindicar la toma del anticonceptivo.

La dispensación tiene como resultado final la entrega o no del medicamento. En ambos casos el farmacéutico también puede decidir la derivación del paciente al médico o la oferta de otros servicios de Atención Farmacéutica. La decisión de entregar el medicamento o producto sanitario o no entregarlo dependerá siempre de la información obtenida de la interacción con el paciente. En aquellos casos en que el farmacéutico decida derivar el paciente al médico siempre se proporcionará al paciente información adecuada sobre el posible problema detectado, teniendo presente que nunca se ha de cuestionar la actuación de otros profesionales sanitarios.

Adicionalmente, durante la dispensación el farmacéutico también valorará la posibilidad o necesidad de ofertar otros servicios de Atención Farmacéutica (seguimiento farmacoterapéutico, farmacovigilancia y/o educación sanitaria).

No obstante, el farmacéutico podrá derivar al paciente al médico sin ofertarle ningún otro servicio, e incluso suspender la entrega de los medicamentos al paciente, en aquellos casos que identifique la necesidad de la evaluación de la situación por dicho profesional, al igual que en los que juzgue que la utilización del fármaco, sin una reconsideración previa de la situación, puede ser un riesgo para la salud o la vida del paciente.

Diagrama de flujo de la dispensación.



### 3.2 CONSULTAS MÁS FRECUENTES EN EL PROCESO DE USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Son muchas las dudas que se plantean con el uso de anticonceptivos hormonales y su resolución es fundamental, dado que en numerosas ocasiones comprometen la efectividad anticonceptiva. Los farmacéuticos comunitarios, debido a la accesibilidad del servicio, son mayoritariamente los receptores de estas consultas. Por tanto, es necesario disponer de una información fiable, contrastada y actualizada para poder resolverlas.

Las consultas más frecuentes se pueden clasificar en:

1. Uso incorrecto del AH.
2. Inicio de la efectividad del AH.
3. Situaciones especiales.
  - 3.1 Alteraciones del ciclo menstrual.
  - 3.2 Vómitos o diarreas.
  - 3.3 Trastorno gastro-intestinal.
  - 3.4 Intervención quirúrgica.
  - 3.5 Cambio de AH.
  - 3.6 Lactancia.
  - 3.7 Embarazo.
  - 3.8 Aborto en el primer trimestre.
  - 3.9 Postparto o aborto en el segundo trimestre.
4. Anticoncepción postcoital.
5. Otras.

1. Uso incorrecto del AH. Clasificaremos estas preguntas en función del tipo de AH.

#### 1.1 Anticonceptivos hormonales combinados orales (ACO).

- Olvido de 1 píldora activa.

En caso de olvido no superior a 12 h., tomar la píldora tan pronto como se recuerde y seguir con la siguiente toma a la hora habitual. No es necesaria ninguna medida adicional.

En caso de olvido superior a 12 h.: la protección anticonceptiva puede verse reducida. Se debe tener siempre en cuenta que:

Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En consecuencia, y siguiendo las indicaciones anteriores, en la práctica diaria puede aconsejarse lo siguiente:

- Semana 1: La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde (aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez). A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerar la posibilidad de haber quedado embarazada.

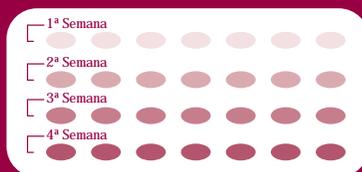
- Semana 2: La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde (aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez). A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Si en los 7 días anteriores al del comprimido olvidado ha tomado los comprimidos correctamente, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, debe aconsejarse la adopción de precauciones adicionales durante 7 días.

- Semana 3: El riesgo de reducción de la eficacia es inminente debido a la proximidad de la semana en que empieza la toma de los comprimidos de placebo. Sin embargo,

se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva, si sigue una de las dos opciones siguientes, y no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales (siempre que en los 7 días anteriores al primer olvido haya tomado todos los comprimidos correctamente).

- La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde (aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez). A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo) deben ser desechados. Debe empezar el siguiente envase blister directamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragias por disrupción aun tomando los comprimidos a diario.
- También se puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos activos del envase blister actual. Debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo) durante 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar los comprimidos y seguir posteriormente con el siguiente envase blister. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación durante la fase de toma de comprimidos placebo, hay que considerar la posibilidad de que haya quedado embarazada.

**1ª Semana:** Tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde (aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez). Continuar tomando el resto de comprimidos a su hora habitual, además durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo.



**3ª Semana:** Se pueden seguir dos pautas: 1. Tomar el comprimido tan pronto como lo recuerde (unque tome 2 a la vez) y continuar el resto a la hora habitual, cuando termine los comprimidos comenzar el siguiente blister directamente, sin hacer el descanso. 2. Dejar de tomar los comprimidos de ese ceelo y adelantar los 7 días de descanso (deberá aparecer hemorragia). Tras el descanso empezar un nuevo blister. (En ambos casos, si tomó correctamente los 7 comprimidos anteriores a la píldora olvidada, no será necesario usar preservativo.)

**2ª Semana:** Tomar la píldora en cuanto se recuerde (aunque tome 2 la vez). Continuar el resto de comprimidos de forma habitual. Si tomó correctamente los 7 comprimidos anteriores a la píldora olvidada. No necesitará usar preservativo.

**4ª Semana:** Tire el comprimido que olvidó tomar. Siga tomando el resto de comprimidos placebo. No debe pasar más de 7 días tomando comprimidos inactivos.

- Olvido de 2 o más píldoras activas. Se pueden tomar dos medidas:

1. Suspender la medicación y utilizar otro método para el control de natalidad hasta que comience el periodo o se descarte un posible embarazo; empezar un nuevo ciclo de comprimidos.
2. Tomarse el comprimido que le tocaba más recientemente tan pronto como se acuerde y desechar los comprimidos que no se han tomado. A continuación debe reanudar la pauta diaria de toma

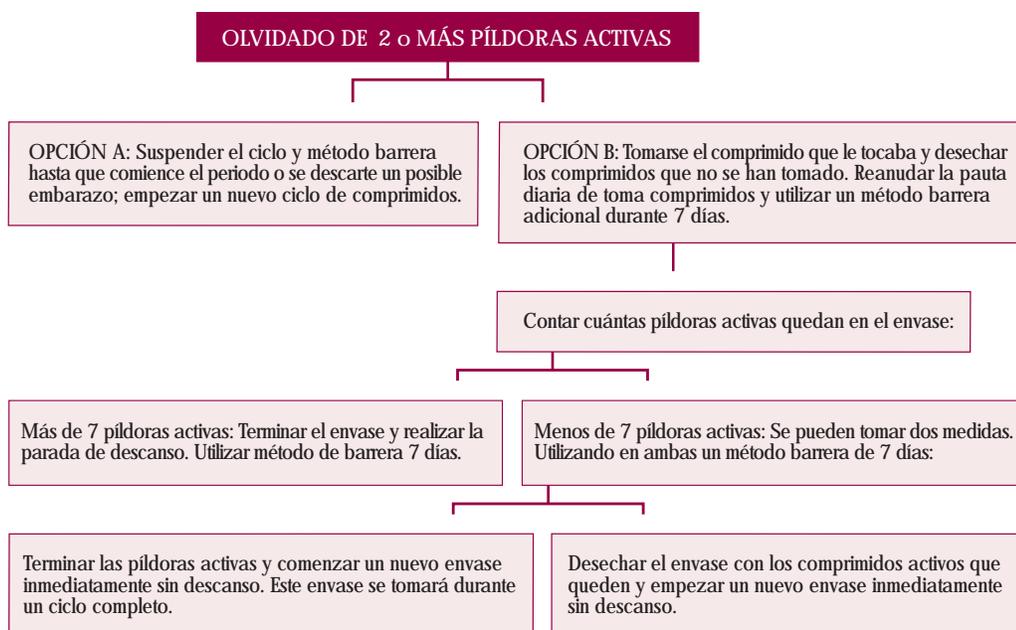
comprimidos y utilizar un método barrera adicional durante 7 días. Deberá contar cuántos comprimidos activos quedan en el envase;

a) Si quedan más de siete comprimidos activos: Debe terminar el envase y realizar la parada de descanso. Utilizar método barrera 7 días.

b) Si quedan menos de siete comprimidos activos: Se pueden tomar dos medidas. Utilizando en ambas un método barrera 7 días:

b1) Terminar las píldoras activas y comenzar un nuevo envase inmediatamente sin descanso. Este envase se tomará durante un ciclo completo (en este caso no habrá sangrado hasta el periodo de descanso del siguiente ciclo).

b2) Desechar el envase con los comprimidos activos que queden y empezar un nuevo envase inmediatamente sin descanso.



- Empezar el método anticonceptivo con más 5 días de retraso. Iniciar el ciclo utilizando un método barrera (preservativo) durante menos 7 días.

- Retraso de más de 8 días al comenzar el siguiente ciclo. Es decir, el periodo de descanso es mayor a 7 días. La eficacia anticonceptiva no está asegurada, por lo que se deberá utilizar método barrera durante 7 días.

- Toma de dos comprimidos el mismo día. Se debe continuar tomando un comprimido diario hasta terminar el envase y se adelantará un día el inicio del envase siguiente.

### 1.2 Anillo vaginal

- Retraso de inicio del ciclo. Periodos de descanso mayores a siete días.

Se deberá insertar un nuevo anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera complementario tal como un preservativo durante los 7 días siguientes. Si ha tenido relaciones sexuales durante el intervalo de descanso debe considerarse la posibilidad de embarazo. Cuanto más se haya alargado el intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Expulsión accidental del anillo vaginal.

- Si el anillo se expulsa accidentalmente y se deja fuera de la vagina durante menos de 3 horas, no se reduce la eficacia anticonceptiva, las medidas a seguir en este caso sería lavar el anillo con agua tibia o fría (nunca caliente) y volver a insertar el anillo continuando con su uso normal, sin medidas complementarias.

- Si el dispositivo ha estado fuera de la vagina durante más de 3 horas, puede reducirse la eficacia anticonceptiva. La mujer debe volver a insertarse el anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera complementario tal como un preservativo hasta que este anillo vaginal permanezca en la vagina durante 7 días consecutivos. Si el primero de estos 7 días tiene lugar en la tercera semana de uso del anillo, esto significa que el anillo deberá utilizarse durante más de tres semanas. Seguidamente, se extraerá el anillo e insertará uno nuevo después de un intervalo de descanso de una semana. Si se retira el anillo durante más de 3 horas durante la primera semana de uso del anillo, y se han mantenido relaciones sexuales, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

- Retraso en retirar el anillo. Más de tres semanas con el anillo vaginal.

Siempre que este anillo vaginal se haya utilizado durante un máximo de 4 semanas, la eficacia anticonceptiva todavía es adecuada. La mujer puede mantener su intervalo de una semana sin anillo y posteriormente insertarse uno nuevo. Si se deja en la vagina durante más de 4 semanas, puede reducirse la eficacia anticonceptiva y debe excluirse un embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

### 1.3 Parche transdérmico

- Se despegó el parche durante menos de 24 horas.

Si el parche se encuentra mal colocado y por tanto queda despegado parcial o completamente, no se libera cantidad suficiente de medicamento. En caso de que esto suceda durante menos de 1 día (hasta 24 h) debe volverse a poner en el mismo sitio o cambiarse de inmediato por un nuevo parche. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas. El siguiente parche debe ponerse el día de cambio correspondiente.

- Se despegó el parche durante más de 24 horas

Si el parche permanece despegado más de un día (24 h o más) o si desconoce cuándo se despegaron los bordes o se despegó el parche, la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Deberá parar el ciclo anticonceptivo actual y comenzar inmediatamente un nuevo ciclo colocándose un parche nuevo, a partir de lo cual habrá un nuevo día de inicio y un nuevo día de cambio. Deberá usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal sólo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. El parche no debe volverse a poner si ya no pega; debe ponerse otro parche nuevo de inmediato. No debe utilizar ningún tipo de adhesivo o venda para sujetar el parche en su sitio.

- Se retrasa el cambio del parche menos de 48 horas. Si el retraso ocurre en la segunda o tercera semana se coloca uno nuevo y se continúa el método normalmente.

- Se retrasa el cambio del parche más de 48 horas. Se pone uno nuevo y se comienza un nuevo ciclo utilizando otro método 7 días.

- Retraso en el inicio del ciclo. Si el retraso es al inicio del tratamiento (Semana uno/Día 1), la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. Deberá colocarse el primer parche del nuevo ciclo en cuanto se acuerde. A partir de ahora habrá un nuevo "Día de Cambio" y un nuevo "Día 1". Deberá usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin parche, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

- Retraso en quitar el último parche. Quitarlo y respetar el día de inicio del ciclo. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.

#### 1.4 Inyectable hormonal combinado

- Retraso de la reinyección de más de 3 días. Poner la inyección lo antes posible y utilizar otro método anticonceptivo barrera durante 7 días.

#### 1.5 Anticonceptivos hormonales oral de proprogestágenos solo

- Olvido de menos de 12 horas en la toma de un comprimido. El comprimido debe tomarse tan pronto como la usuaria lo recuerde, y continuar con el ciclo normalmente (a la hora habitual).
- Olvido de más de 12 horas en la toma de un comprimido. Tomar el comprimido lo antes posible y utilizar un método anticonceptivo adicional durante los 7 días siguientes.
- Olvido en la toma de los comprimidos durante la primera semana. Si mantuvo relaciones sexuales en la semana anterior a la que se olvidaron los comprimidos, debe considerarse la posibilidad de embarazo. Descartar esta posibilidad y volver a tomar la minipíldora utilizando otra medida anticonceptiva durante siete días.

#### 1.6 Inyectable de progestágenos solos

- Retraso mayor a 15 días en la inyección. Ponerla inmediatamente y utilizar otro método anticonceptivo durante 7 días.
- Se desconoce el tiempo transcurrido desde la última inyección. Descartar embarazo, poner inyección inmediatamente y utilizar otro método 7 días.

#### 1.7 Implante de proprogestágenos. Jadelle®

- ¿Cuánto tiempo como máximo se puede estar en tratamiento con Jadelle®? Si el peso de la usuaria es menor a 60Kg se ha de cambiar el parche a los 5 años. Las concentraciones hormonales que libera van disminuyendo con el tiempo. En mujeres de más de 60 Kg hay que sustituirlo a los cuatro años.

#### 2. Inicio de la efectividad del AH

- ¿Cuándo empiezan a ser efectivos los anticonceptivos hormonales orales? Si el inicio en la toma del anticonceptivo se realiza el primer día del ciclo menstrual (primer día de sangrado) existe protección anticonceptiva desde ese día durante todo el ciclo. Si se inicia la toma del ACO durante los cinco primeros días del ciclo será necesario utilizar un método barrera durante 7 días para asegurar la efectividad.
- ¿Cuándo empiezan a ser efectivo el anillo vaginal? Siete días después del inicio del método. El anillo se puede insertar del 1 al 5 del inicio del ciclo menstrual, pero es necesario utilizar un método barrera durante los siete primeros días de uso.
- ¿Cuándo empieza a ser efectivo el parche anticonceptivo? Si la terapia comienza después del primer día del ciclo menstrual, se deberá usar al mismo tiempo un anticonceptivo no hormonal sólo durante los primeros 7 días del primer ciclo de tratamiento.
- ¿Es efectivo el anticonceptivo hormonal durante el periodo de descanso? Sí, si se han tomado correctamente todos los comprimidos del ciclo.

#### 3. Situaciones especiales

##### 3.1 Alteraciones del ciclo menstrual.

- En ACO: El control del ciclo se puede alterar en forma de sangrados irregulares, hemorragia por disrupción y ausencia de hemorragia por privación.
- Sangrado = sangrado esporádico y escaso, lo refiere la mujer como “flujo sanguinolento” también llamado “spotting”.
- Hemorragia por disrupción = Sangrado que lo describen en cantidad similar a una menstruación.
- Ausencia de hemorragia por privación = coincidiendo con los 6-7 días de descanso o con la toma de las píldoras placebo. Si la paciente refiere estos síntomas es necesario conocer:

1. Si ha habido un cumplimiento adecuado del método preguntando.

- ¿Ha realizado la toma diariamente?
- ¿Ha habido olvidos durante el ciclo?
- ¿Ha habido vómitos y/o diarrea durante el ciclo?
- ¿Ha tomado alguna medicación durante el ciclo?

2. El tiempo que lleva tomando la píldora: Si la alteración ocurre durante los tres primeros meses o después de un tiempo de estar tomando la píldora es normal.

3. La composición del preparado que toma: con los preparados de 15µg y 20µg de EE pueden ser más frecuente, sobre todo durante los tres primeros meses.

4. La frecuencia con la que se presenta el efecto secundario.

Se debe actuar de la siguiente manera:

1. Si existen situaciones de riesgo de embarazo y no se produce la hemorragia por privación en ese ciclo hay que hacer un test de embarazo y derivar al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de suspender la AOC.

2. Si ocurren durante los tres primeros meses y sobre todo con preparados de 15 y 20µg de EE hay que tranquilizar.

3. Si no hay riesgo de embarazo y es poco frecuente hay que tranquilizar a la mujer.

4. Si no hay riesgo de embarazo y es frecuente hay que derivar al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de cambiar de preparado:

- Cambiar a preparados de dosis mayor de etilnilestradiol.

- Si le ocurre con preparados de 30µg de EE, cambiar a un preparado de gestágeno diferente o cambiar a Gracial. Si a pesar del cambio de preparado, persisten los sangrados y la hemorragia por disrupción, es necesario derivar al especialista para que realice un estudio ginecológico (descartar posible patología pélvica maligna) y valore la indicación de la anticoncepción hormonal.

- Parches transdérmicos.

Si presenta sangrados intermenstruales o hemorragia por disrupción hay que conocer:

1. Si ha habido un cumplimiento adecuado del método preguntando.

- ¿Ha comenzado el ciclo en el día correcto?
- ¿Ha estado sin parche más de 1 día durante el ciclo?
- ¿Ha retrasado el cambio de un parche por otro más de 2 días?
- ¿Ha tomado alguna medicación durante el ciclo?

2. El tiempo que lleva utilizando el método (más frecuente en los 3 primeros meses).

Se debe actuar de la siguiente manera:

- Si existe riesgo de embarazo y no ha habido hemorragia por privación en la semana de descanso, hay que hacer test de embarazo y remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de suspender la anticoncepción.

- Si no existe riesgo de embarazo, es poco frecuente y ocurre en los tres primeros meses hay que tranquilizar a la mujer.

- Si los sangrados intermenstruales o la hemorragia por disrupción persisten y resultan molestos remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de cambiar de método hormonal.

- Anillo vaginal.

Si presenta sangrados intermenstruales o hemorragia por disrupción hay que conocer:

1. Si ha habido un cumplimiento adecuado del método preguntando.

- ¿Ha colocado el anillo el día que le correspondía durante el ciclo?

- ¿Ha estado sin anillo más de 3 horas durante el ciclo?

- ¿Ha retrasado la extracción del anillo más de 2 días durante el ciclo?

- ¿Ha tomado alguna medicación durante el ciclo?

descanso, hay que hacer test de embarazo y remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de suspender la anticoncepción.

- Si no existe riesgo de embarazo, es poco frecuente y ocurre en los tres primeros meses hay que tranquilizar a la mujer.

- Si los sangrados intermenstruales o la hemorragia por disrupción persisten y resultan molestos, remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de cambiar de método hormonal.

- Inyectable combinado.

Si presenta sangrados intermenstruales o hemorragia por disrupción hay que conocer:

1. Si ha habido un cumplimiento adecuado del método preguntando:

- ¿Le han puesto la inyección el día correcto del ciclo?

- ¿Ha tomado alguna medicación durante el ciclo?

2. El tiempo que lleva utilizando el método (más frecuente en los 3 primeros meses).

Se debe actuar de la siguiente manera:

- Si existe riesgo de embarazo y no ha habido hemorragia por privación, hay que hacer test de embarazo y remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de suspender la anticoncepción.

- Si no existe riesgo de embarazo, es poco frecuente y ocurre en los tres primeros meses hay que tranquilizar a la mujer.

- Si los sangrados intermenstruales o la hemorragia por disrupción persisten y resultan molestos, remitir al ginecólogo para que evalúe la posibilidad de cambiar de método hormonal.

- AH de progestágenos solo.

Los cambios en el patrón de sangrado si no son aceptados, obligan a cambiar de método anticonceptivo (recordar que durante los tres primeros meses es más frecuente).

- Inyectable de progestágeno solo.

Al suspender este método no es raro que se produzca un retraso en el inicio de los ciclos siguientes.

- Si la mujer presenta amenorrea en un solo ciclo, primero hay que descartar un posible embarazo (si el cumplimiento del método no ha sido correcto). Si el test fuese negativo se puede iniciar ACO en cualquier momento, utilizando otro método (preservativo) durante 7 días.

Si la ausencia de hemorragia por privación ocurre por 2ª vez consecutiva hay que suspender la toma del ACO y remitir al especialista.

### 3.2 Vómitos o diarreas.

Los vómitos y diarreas pueden impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales de vía de administración oral, disminuyendo su eficacia anticonceptiva. Si aparece el vómito o diarrea durante las 2 horas posteriores a la toma del comprimido se debe tomar otra píldora de un envase nuevo.

Si la alteración es severa (más de 24 horas) Suspender la anticoncepción hasta que cese el proceso.

### 3.3 Trastorno gastro-intestinal.

En caso de trastornos gastrointestinales (por ejemplo, episodio de gastroenteritis) se puede continuar la toma de la píldora y utilizar un método adicional, mientras dure el proceso y al menos durante 7 días más. Si éstos coinciden con la pausa mensual, iniciar el siguiente envase de inmediato sin realizarla.

### 3.4 Intervención quirúrgica.

- ¿Debe interrumpirse el tratamiento ante una intervención quirúrgica?

Si la intervención está planificada durante bastante tiempo antes debe interrumpirse la terapia de anticonceptivos orales. Si es posible, se suspenderá cuatro semanas antes para disminuir el riesgo de accidentes tromboembólicos.

En caso de ser una operación urgente debe comunicarse al cirujano para que pueda valorar la conveniencia de establecer un tratamiento anticoagulante preventivo.

- ¿Cuándo se ha de reiniciar el tratamiento tras la intervención quirúrgica?

Al menos dos semanas después de que la paciente se someta a cirugía, si la paciente ya está deambulando. No se debe iniciar el tratamiento durante una inmovilización prolongada por el incremento del riesgo de trombosis.

### 3.5 Cambio de AH.

- De manera general:

- De un AH de mayor dosis hormonal a otro de menor, para asegurar la eficacia anticonceptiva se debe comenzar el nuevo tratamiento el primer día de sangrado por privación, o no realizar periodo de descanso e iniciar el nuevo AH al día siguiente de finalizar el ciclo del AH anterior.

- De un AH de menor o igual dosis hormonal a otro de mayor, puede comenzarse el nuevo envase tras los siete días de descanso del AH anterior.

- Cambio de anticonceptivo hormonal combinado a parche transdérmico.

- Se comenzará con los parches el primer día de la hemorragia por privación. En caso de que no haya hemorragia por privación en un plazo de 5 días desde la toma de la última píldora activa (que contiene hormonas), deberá descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con los parches.

- Si la terapia comienza después del primer día de la hemorragia por privación, deberá usar al mismo tiempo otro método anticonceptivo no hormonal durante 7 días.

- Si pasan más de 7 días desde la última toma de la píldora anticonceptiva oral activa, la mujer puede haber ovulado y se le deberá advertir que consulte con un médico antes de iniciar el tratamiento con los parches. Si ha mantenido relaciones sexuales durante este período prolongado sin píldora, debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo.
- Cambio de anticonceptivo oral de progestágenos solo a parche transdérmico.
  - Si se utilizaba la minipíldora, la mujer puede cambiar de tratamiento cualquier día.
  - Si se trataba de un implante, iniciará el tratamiento el día de la extracción del implante.
  - Si se trataba de un inyectable, comenzará con el parche el día que le toque la siguiente inyección.
  - Pero en todos los casos, deberá utilizar simultáneamente un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días.
- Cambio de anticonceptivo hormonal combinado a anillo vaginal.
  - Debe insertarse el anillo vaginal como más tarde al día siguiente después del periodo de descanso o del intervalo de comprimidos inactivos de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.
- Cambio de anticonceptivo oral de progestágenos solo a anillo vaginal.
  - Se podrá cambiar cualquier día en el caso de la píldora con progestágeno solo (minipíldora).
  - En caso de un implante, se puede cambiar el mismo día de la extracción del implante.
  - En caso de inyectable, cambiar el día en que se debe aplicar la siguiente inyección.
  - En todos estos casos, la mujer debe utilizar un método de barrera complementario durante los primeros 7 días.
- Cambio de anticonceptivo oral de progestágenos solo a anticonceptivo hormonal combinado oral (ACO).
  - La usuaria puede cambiar en cualquier día de la toma de la minipíldora.
  - Si se trata de un implante o un DIU de progestágenos, la usuaria puede cambiar el mismo día de su retirada.
  - Si se trata de un inyectable, cambiará de método anticonceptivo cuando corresponda la siguiente inyección.
  - En todos los casos anteriores se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.
- Cambio de anticonceptivo hormonal combinado oral (ACO) a anticonceptivo oral de progestágenos solo (minipíldora).
  - La mujer empezará a tomar desogestrel al día siguiente del último comprimido activo de su anticonceptivo oral combinado. En este caso, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.
- Cambio de anticonceptivo hormonal de progestágenos solo (Implante, inyectable, DIU) a anticonceptivo oral de progestágenos solo (minipíldora).

- En caso de un implante o DIU con progestágeno puede cambiar el mismo día de su extracción.
- En el caso del inyectable, cambiar el día en que se debe aplicar la siguiente inyección.

### 3.6 Lactancia.

- ¿Se pueden tomar AH durante la lactancia? ¿Puede afectar al niño?

Los estrógenos se excretan en pequeñas cantidades con la leche materna. Pudiendo reducir el volumen de la leche y su contenido proteico si se administran en los primeros estadios del puerperio.

La última revisión sistemática realizada en 2005, concluye que: Las pruebas a partir de los ensayos controlados aleatorios sobre el efecto de los anticonceptivos hormonales durante la lactancia son limitadas y de calidad insuficiente; los resultados deben interpretarse con cautela.

Los ensayos controlados aleatorios existentes no son suficientes para establecer un efecto de la anticoncepción hormonal, de haber alguno, sobre la calidad y la cantidad de leche. Las pruebas no son suficientes para hacer recomendaciones con respecto al uso de anticonceptivos orales para las mujeres que amamantan.

Sin embargo, las precauciones que se toman actualmente son; esperar hasta que la lactancia esté plenamente establecida (6-8 semanas) para administrar AH, siendo los AH de progestágenos solo, tratamiento de elección frente a los AH combinados.

Comienza a utilizarse a nivel internacional, (en España aún no está comercializado), un anillo vaginal cuya indicación es anticoncepción en la lactancia: Progering® (Cada anillo contiene: Progesterona 2,074g que libera un promedio de 10 mg de progesterona al día, durante 3 meses). Los anillos se administran a los 30/90 días del postparto, según la necesidad que tenga la mujer de comenzar con un método anticonceptivo, y como muy tarde cuando la mujer presenta el primer sangrado postparto. Deben ser reemplazados a intervalos de  $90 \pm 10$  días.

### 3.7 Embarazo.

No se recomiendan durante el embarazo (FDA categoría X), sin embargo amplios estudios epidemiológicos han revelado que no hay un mayor riesgo de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres que utilizan AH antes del embarazo. Si se toman de manera inadvertida durante los primeros meses de embarazo, la mayoría de estudios epidemiológicos no sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas o defectos de reducción de extremidades. Los estudios en animales de laboratorio han registrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos; han mostrado toxicidad reproductora, incluyendo efectos adversos sobre el desarrollo del sistema urogenital femenino, tras exposición a dosis de drospirenona superiores a las terapéuticas humanas, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata pero no en monos.

Antes de comenzar el tratamiento, debe descartarse el embarazo. Si se produce un embarazo durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Si la paciente ha experimentado dos faltas de periodos menstruales consecutivos durante el uso de AH, debe suspender el tratamiento y usar un método anticonceptivo no hormonal alternativo hasta haberse descartado el embarazo. Si la usuaria no ha seguido la pauta de dosificación, se debe descartar el embarazo después de la primera falta de la menstruación. No debe utilizarse durante el embarazo.

### 3.8 Aborto en el primer trimestre.

Se puede empezar a tomar este medicamento inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

### 3.9 Postparto o aborto en el segundo trimestre.

Se ha de empezar a tomar AH tras 21- 28 días del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar que utilice un método de barrera adicionalmente durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha tenido relaciones sexuales, debe excluirse un posible embarazo antes de empezar a usar este medicamento o bien la mujer tendrá que esperar a su primer periodo menstrual. Tanto el uso de AH combinados como el periodo de postparto inmediato se asocian a un mayor riesgo de tromboembolismo. Aunque la mujer no esté amamantando no se deben prescribir anticonceptivos combinados hasta que no hayan transcurrido como mínimo 21 días del parto, que es cuando se considera que el riesgo de trombosis ha disminuido. Si el parto fue por cesárea se recomienda esperar a que transcurran 6 semanas.

#### 4. Anticoncepción postcoital.

- ¿Se puede utilizar el método Yuzpe en una única dosis?

La dosis única del método combinado (200 mcg de EE + 1000 mcg de LNG) no se ha probado porque se estima que los efectos secundarios pueden ser severos. La pauta ha de ser de dos comprimidos juntos en dos tomas, separadas por un intervalo de 12 horas (2/0/2).

- ¿Se puede utilizar la píldora postcoital de Levonorgestrel solo en una única dosis?

Sí, de hecho en febrero de 2006 se comercializó un preparado que contiene 1500 mcg de LNG en una única píldora (Postinor® 1500mcg comprimido) que ha de tomarse lo más cerca posible del coito sin protección, como máximo 72 horas (3 días) después del coito no protegido.

La toma única de LNG mantiene la eficacia anticonceptiva sin aumentar los posibles efectos adversos y presenta la ventaja de eliminar los problemas de incumplimiento.

- ¿Cuánto tiempo después de tomar la píldora postcoital (método Yuzpe) ha de aparecer el sangrado? Hasta 5 días después, si no apareciese en ese intervalo descartar posible embarazo.

- ¿Cuánto tiempo después de tomar la píldora postcoital (LNG solo) ha de aparecer el sangrado?

Aparecerá la hemorragia menstrual el día que corresponda según el ciclo menstrual de la mujer, es decir, ha de aparecer el mismo día que se esperaba si no se hubiese tomado la píldora de emergencia.

#### 5. Otras.

- ¿Deben realizarse periodos de descanso periódicos?

Los descansos periódicos consisten en abandonar el tratamiento con AH durante unos meses. No son necesarios. Es más, con los preparados actuales los riesgos son mayores que los beneficios, ya que se favorecen posibles embarazos no deseados y el organismo debe realizar una doble adaptación al dejar y volver a empezar la toma de ACO.

- ¿Debo utilizar método barrera durante los 7 días libres de la toma de píldoras activas?

No, si el AH se ha utilizado de manera correcta durante todo el ciclo ofrece cobertura anticonceptiva durante los 28 días, incluyendo el periodo de descanso. Por lo que no es necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo adicional.

- ¿Es posible retardar el día de la regla?

En determinados casos (viajes programados, competiciones deportivas, exámenes...) puede interesar retrasar la fecha de la regla, esto se puede hacer tomando dos envases seguidos sin periodo de descanso.

- Ingesta excesiva de ACO. Sobredosis.

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en adolescentes, ligera hemorragia vaginal.

No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

- ¿Es útil la terapia hormonal sustitutiva (TSH) como método anticonceptivo?

No, el objetivo de la TSH es modificar la disminución en la concentración hormonal, para alcanzar

las cantidades fisiológicas de estrógeno, por lo que no se consiguen concentraciones suprafisiológicas necesarias para inhibir la ovulación.

- ¿Se pueden utilizar AH durante la adolescencia?

La opinión popular es que los AH impiden el crecimiento, sin embargo a pesar de que los estrógenos producen inhibición del crecimiento por cierre de las epífisis, este efecto no es inducido por AH debido a las bajas dosis de estrógenos. Los estudios demuestran que, generalmente las adolescentes tienden a cumplir menos las pautas de dosificación. Para su utilización en la adolescencia se debe hacer un asesoramiento completo de la paciente teniendo en cuenta los factores psicosociales implicados.

### 3.3 EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LOS AH. CUMPLIMIENTO

La eficacia de los AH es la capacidad que tiene el fármaco para alcanzar su objetivo terapéutico, es decir, impedir el embarazo en una población seleccionada y controlada (ensayos clínicos). Se mide como veíamos en apartados anteriores con el Índice de Pearl, cuya cifra indica el número de embarazos por cada 100 mujeres usuarias de un determinado AH al año.

Para los AH combinados orales este índice teórico de fallos es muy bajo del 0,12% al 0,34% años/mujer. Es necesario resaltar que este dato se obtiene de ensayos clínicos controlados con un uso correcto del método.

Cuando extrapolamos este índice a la población general (mujeres polimedizadas, con varias patologías, con problemas de memoria...) medimos la Efectividad, capacidad del método para impedir el embarazo en un paciente de manera individualizada. Por lo tanto, en la práctica, el índice de fallos es más alto y se llega al 3-8% años/mujer de fallos en la población general durante el primer año de uso, pudiendo llegar al 16-20% años/mujer de fallos en poblaciones de riesgo.

Esta discordancia entre el índice teórico y el real se atribuye al fallo en el cumplimiento del método o incumplimiento no deseados son uno de los problemas de salud pública que afectan tanto a los individuos que lo padecen como a la sociedad en general. Es por tanto de máxima importancia, la dispensación, la educación sanitaria y el seguimiento de los tratamiento AH para contribuir a paliar este problema de salud pública.

El análisis de los resultados que se obtienen con los tratamientos anticonceptivos, están por debajo de lo que cabría esperar en los estudios de eficacia. El cumplimiento en el uso de ACO, como en el tratamiento de muchas enfermedades se ha definido como una circunstancia común, por ello se plantea como un factor fundamental a corregir, si se quiere mejorar los resultados de control de embarazos no deseados.

El cumplimiento de la toma es uno de los mayores problemas que presenta la anticoncepción hormonal oral. Esta circunstancia deriva de una falta de información y de educación y de las dificultades para mantener la rutina que requiere la toma diaria de la píldora. Las consecuencias en forma de embarazos no deseados y repercusiones sociales, psicológicas y económicas son muy grandes. Especialmente si damos por buenas las cifras que indican que un 20% de los abortos se producen por fallos en el cumplimiento.

Se puede definir cumplimiento como la utilización correcta del método de forma regular y continuada, tal y como lo hizo el grupo Daphne. El incumplimiento significaría el uso no correcto del método y, consiguientemente, su interrupción en forma de descansos, abandonos u olvidos.

Hablando de ACO, se puede entender que un cumplimiento pobre implica píldoras olvidadas, toma de pastillas sin respetar el orden y empezar una nueva caja antes o después de lo indicado.

Según el estudio Daphne, "Análisis del incumplimiento en anticoncepción hormonal", el 30% de las mujeres usuarias de anticonceptivos orales en España olvidan alguna toma, especialmente entre las más jóvenes los olvidos son más frecuentes. Además, el 28% de ellas no siguen las instrucciones de uso, lo que multiplica aun más el riesgo de embarazo.

Rosemberg y Waugh consideran que uno de los riesgos para el cumplimiento es que la paciente no haya

sido capaz de establecer una rutina en la toma. También la aparición de manchado y sangrado intermenstrual, junto a una inadecuada lectura de los prospectos informativos. Otras razones son el hirsutismo, cambios de humor, la dureza del pecho y las náuseas. Un último factor es la falta de confianza en su médico.

En el estudio del Grupo Daphne, se llegó a la conclusión que los olvidos y las pausas incorrectas son los factores más importantes de uso incorrecto. En España cabe destacar el alto índice de abandonos debido sobre todo, al aumento de peso y a la aparición de otros efectos adversos. Sin embargo el 80% de las mujeres adultas acuden anualmente al ginecólogo, para revisiones rutinarias y tan solo el 2,5% solicitan una revisión de su tratamiento.

Todos los pacientes son incumplidores en potencia, variando incluso el comportamiento de un mismo paciente en diferentes condiciones o circunstancias.

Es importante identificar aquellos factores que puedan relacionarse con el incumplimiento, de tal modo que el profesional pueda orientar sus actuaciones a la evitación de dichos factores y pueda adoptar medidas o diseñar intervenciones encaminadas a mejorarlo. Para la mayoría de los autores, el cumplimiento viene definido por tres factores: aceptación, motivación y continuidad.

La mujer debe ser consciente de que no hay ninguna razón científica para realizar descansos y que los ACO se pueden utilizar durante toda su vida fértil.

En un estudio realizado en Jamaica con clientas simuladas, ningún profesional sanitario les explicó todas las ventajas, desventajas y efectos secundarios de la píldora combinada. Solo la mitad de los sanitarios explicaban que debían tomarse todos los días, y que debían seguirse la secuencia indicada por las flechas. Rara vez les dijeron que tenían que hacer si olvidaban tomarse una. Sin embargo la percepción que tienen los proveedores de salud acerca de su servicio no coinciden con los informes de las pacientes. Los proveedores manifestaban que dedicaban 20 minutos a cada paciente, sin embargo en el estudio se registró un promedio en la mitad de las entrevistas inferior a 10 minutos.

En algunos estudios las pacientes manifestaban que los proveedores de salud eran demasiado autoritarios, decantándose por un método anticonceptivo y poca tendencia a dejarlas escoger.

Para alentar al cumplimiento se establece la comunicación como un aspecto de gran importancia. Se debe crear un ambiente de confianza, dedicar un tiempo a respaldar los aspectos positivos de los ACO, explicar los efectos beneficiosos y los efectos adversos especialmente aquellos que pueden ser transitorios o aquellos que se pueden solucionar con facilidad. Repasar algunos de los mitos de la anticoncepción hormonal, y las instrucciones de uso.

Killick resume en cinco puntos el papel del profesional de la salud para mejorar el cumplimiento:

- Dedicar más tiempo al cumplimiento en la primera consulta.
- Ofrecer consejo escrito y verbal.
- Dar a conocer los beneficios de los ACO.
- Crear un ambiente más acogedor y que garantice la intimidad.
- Utilizar los medios de comunicación.

Desde un punto de vista práctico, la mejor medida para la usuaria es establecer una rutina en la toma del método que evite olvidos e intervalos, el grupo Daphne en este sentido incluyó lo siguiente:

- Crear hábitos de rutina
- Asociar la toma a un acto cotidiano.
- Tomar la pastilla a la misma hora
- Involucrar a la pareja en la rutina.
- Tener la píldora en un sitio visible.
- Disponer de varios envases.
- Adoptar un blister calendario

1. Navarro Gótiiez H, Morera Montes J. Los anticonceptivos orales: criterios de selección, utilización y manejo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 1994 Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. A. F. Tresguerres, Salazar Nussio V. Endocrinología reproductiva. Plan nacional de formación continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2003; 6: 151-192.
3. PRODIGY Guidance - Contraception
4. Bonacho Paniagua I. Guía clínica de contracepción Fisterra. 2004; 4 (52). <http://>
5. Lozano Burgos A. Beneficios de la contracepción hormonal. Medicina Integral 1999; 33 (4).
6. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, et al. Farmacología humana. 4ª edición. Masson, S.A. Barcelona 2003.
7. Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª edición. McGraw Hill 2003.
8. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales. Conferencia de Consenso. Sociedad Española de Contracepción 2004.
9. Wertheimer RE. Emergency Postcoital Contraception. Am Fam Physician 2000;62:2287-92.
10. LaValleur J. Emergency contraception. Obstet Gynecol Clin North Am 2000 Dec;27(4):817-39.
11. Raine T, Harper C, Leon K, Damey P. Emergency contraception: advance provision in a young, high-risk clinic population. Obstet Gynecol 2000 Jul;96(1):1-7
12. Gemmar-M. Pinggeraa, Gudrun Feuchtnerb et al. Effects of Local Estrogen Therapy on Recurrent Urinary Tract Infections in Young Females under Oral Contraceptives. European Urology 47 (2005) 243-249.
13. Dudley R, Linda D.C. The Role of Estrogens in female Lower Urinary Tract Dysfunction. UROLOGY 62 (Suppl 4A): 45-51, '03.
14. Contracepción postcoital con levonorgestrel solo. Bol Ter ANDAL 2001; 17 (4).
15. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Family Health International, NC 27709.
16. Elliman A. Interactions with Hormonal Contraception. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care of The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Review No. 2000/02.
17. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. Am J Obstet Gynecol 1996;174(2):628-632.
18. Schragger M.D. Abnormal Uterine Bleeding Associated with Hormonal Contraception. Am Fam Physician 2002;65:2073-80,2083.
19. Martínez F, Parena N. Panorama anticonceptivo 2004. Rev Iber Fertilidad. 2004; vol 21: 41-52.
20. Lopez Castro F, Lombardia Prieto J. Novedades en Anticoncepción Hormonal. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005. Vol 29; 3: 57-68
21. Ortayli N. Users' perspectives on implantable contraceptives for women. Contraception 2002; 65 (1): 107-111.
22. Grupo de trabajo del Programa DAPHNE, Análisis del cumplimiento en anticoncepción hormonal oral. Madrid: Grupo Aula Médica SA. 1996.
23. Análisis y recomendaciones para mejorar el cumplimiento de la anticoncepción hormonal. Grupo CELSAM.
24. González Merlo J. Control de la fertilidad. En: Ginecología (6ª ed). Barcelona: Masson-Salvat Medicina SA. 1993: 581-601
25. Barry D, Dickinson et al. Drug Interactions Between Oral Contraceptives and Antibiotics. Obstet Gynecol 2001;98:853-60.
26. FFRHC Guidance. Drug interactions with hormonal contraception. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2005; 31(2): 139-151
27. Anticoncepción hormonal combinada versus no hormonal versus anticoncepción con sólo progestina en la lactancia. Cochrane Plus. 2005 nº 2. Oxford, Update Software Ltd. Página consultada el 14/02/2006. <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab003988.html>
28. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Pharma editores. 2003: 1474-1484
29. Stockley IH (ed.). Stockley's Drug Interactions (6th edn). London, UK: Pharmaceutical Press, 2002.
30. Elliman A. Interactions with hormonal contraception. J Fam Plann Reprod Health Care 2000; 26: 109-111.
31. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFRHC Guidance (October 2003). First prescription of combined oral contraception. J Fam Plann Reprod Health Care 2003; 29(4): 209-223.
32. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GI, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. Epilepsia 1999; 40: 783-787.
33. Back DJ, Bates M, Bowden A, Breckenridge AM, Hall MJ, Jones H, et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. Contraception 1980; 22: 495-503.
34. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. Epilepsia 1997;38: 317-323.
35. Wyeth Pharmaceuticals. Microval. 2003. <http://www.medicines.org>.
36. Janssen-Cilag Ltd. Micronor Oral Contraceptive Tablets. 2001.
37. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 2000; 355: 548-549.
38. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's Wort. Lancet 2000; 355: 547.
39. Fujisawa Limited. Tacrolimus Prograf Capsules. 2002. .
40. Hendrix CW, Jackson KA, Whitmore E, Guidos A, Kretzer R, Liss CM, et al. The effect of isotretinoin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinyl estradiol and norethindrone. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 464-475.
41. Rosenberg MJ, Waugh MS: Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998; 179(31):577-582.
42. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE: Use and misuse of oral contraceptives: Risk indicators of poor pill taking and discontinuation. Contraception 1995; 51:283-288.





Grupo de Investigación en  
Atención Farmacéutica (GIF-131)  
Universidad de Granada

ISBN 84-690-2739-5  
Depósito legal XXXXXXX

Cátedra **SANDOZ** - Universidad de Granada  
de Docencia e Investigación en Atención Farmacéutica

Patrocinado por:  **SANDOZ**  
Una decisión saludable