**Contracepción Hormonal**

**Sexo esteroides femeninos, estrógenos sintéticos y progestágenos sintéticos (progestinas) o progestinas solas.**

**Pueden ser administrados en forma de ACO, parches, implantes e inyectables (sin olvidar los DIUS liberadores de progestinas) Los más empleados son los ACO combinados.**

ACO: monofásica, o multifásica.

Típicamente son dadas por 21 días, comenzando entre el primer y el quinto día siguiente al período menstrual, se suspenden siete días para permitir el sangramiento por deprivación que simula el sangramiento del ciclo menstrual. Alternativamente, los ACO pueden se iniciados el primer día de la menstruación. La versión de 28 días incluye 7 tabletas de placebo para que la paciente tome una píldora diaria y comience el nuevo paquete tan pronto el paquete en uso se complete.

Las formulaciones de progestinas solo no contienen estrógenos. Se toman diariamente sin interrupción.

Otras formas de contracepción hormonal incluyen la administración transdérmica con parches, inyectables de progestina y combinaciones de estrógenos progestinas, implantes subdérmicos que liberan progestinas y los anillos vaginales que liberan estrógenos y progestinas, o progestinas solas.

**Acción de las Hormonas Esteroideas**

Los esteroides se absorben rápidamente en el intestino, pero van directamente al hígado, por la circulación portal, donde son rápidamente metabolizados e inactivados.

Por tanto, se necesitan grandes dosis de esteroides cuando se administran por vía oral. La adición de un grupo etinil al carbono 17 de la molécula del esteroide obstaculiza la degradación por la enzima hepática 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

***Progestinas***

Las progestinas son compuestos sintéticos que semejan los efectos de la progesterona, pero difieren de esta estructuralmente. Las progestinas difieren entre ellas por su afinidad por receptores estrogénicos, androgénicos o progestágenos, su capacidad de inhibir la ovulación y su capacidad de sustituir la progesterona y antagonizar los estrógenos. Algunos se unen directamente al receptor (*levonorgestrel, noretindrona*), mientras que otros necesitan bioactivación como el desogestrel, que se convierte en el cuerpo en su metabolito activo, etonogestrel. Los 17-acetoxi progestinas (ej., acetato de *medroxiprogesterona*) se unen al receptor de la progesterone. El *Norgestrel*existe como dos isómeros esteroideos identificados como dextronorgestrely levonorgestrel. Solo el levonorgestreles biológicamente activo. Tres progestinas nuevas (*norgestimato, desogestrel*, y*gestodeno*) son vistos como más selectivos que los otros 19-nor progestinas, tienen muy poco o ningún efecto androgénico a las dosis que inhiben la ovulación. La FDA ha aprobado los ACO que contienen *norgestimato y desogestrel. El gestodeno*está disponible en Europa. El*gestodeno*es un derivado del levonorgestrel y es más potente que otros preparados.

De manera similar, el*norelgestromin*es un metabolito activo del*norgestimato*y más potente que su predecesor. Es usado en parches transdérmicos.

*Drospirenona*, una progestina introducida recientemente en EUA es un derivado del diurético espironolactona. Tienen una alta afinidad por los receptores de mineralocorticoides y los androgénicos. Actúa como un agonista de la progesterona; pero es antagonista mineralocorticoide y androgénico. Estudios comparativos sugieren una ligera disminución del peso corporal y la TA con control del ciclo equivalente y eficacia contraceptiva en mujeres tomando ACO que contienen 3 mg de drospirenona/30 µg de etinilestradiol, comparado con las que toman 150 μg*levonorgestrel*/30 μgetinilestradiol. Un estudio piloto de mujeres con SOP ha mostrado buen control de los ciclos y reducción de los niveles de andrógenos sin cambios en el peso corporal, TA, o metabolismo de los carbohidratos.

***Estrógenos***

En EUA los ACO contienen uno de los siguientes estrógenos: *mestranol*o *etinil estradiol*

(*EE*). El *Mestranol*es *EE con un grupo metilo extra.* Necesitabioactivación en el hígado, donde el grupo metilo es eliminado liberándose el agente activo, EE. Los ACO con 35 μgde*EE* proporcionan los mismos niveles hormonales que ACO que contienen 50 μgde mestranol.

**Mecanismo de acción**

**Efectos Antifertilidad**

***Contraceptivos combinados de estrógenos y progestina***

**La ovulación puede ser inhibida por los estrógenos y por la progesterona, por lo que existe un sinergismo farmacológico y la ovulación es inhibida con dosis mucho más bajas de cada agente.**

Los anticonceptivos hormonales, parces, y elNuvaRingsuprimen la liberación de FSH y LH. Al no madurar los folículos ováricos se produce poco estradiol y se inhibe el pico de LH. No ocurre la ovulación y no se forma el cuerpo lúteo y no se produce progesterona.

Este bloqueo de la ovulación está en relación con la dosis. Los nuevos anticonceptivos con dosis bajas de no producen un bloqueo tan marcado y los niveles basales de FSH y LH son más altos. Esto hace que la ovulación sea más probable si se deja de tomar una tableta o si la paciente toma algún medicamento que reduce los niveles sanguíneos de los esteroides anticonceptivos.

***Preparaciones de progestinas solo***

**El modo de acción está muy relacionado a la dosis. Con bajos niveles de progestina en sangre, la ovulación ocurrirá en algunas oportunidades.**Con la minipíldora, que suministra 0.3 mg de*norethindrone*diario (*Micronor*), 40% de los ciclos son ovulatorios, 25% tienen una función lútea adecuada, 18% tienen maduración folicular y 18% tienen complete supresión del desarrollo folicular. Niveles moderados de progestina en sangre, se encuentran niveles normales de FSH y LH, y ocurre maduración de algunos folículos.

Niveles más altos de progestinas en sangre reducen los niveles de FSH y la actividad folicular es menor, menor producción de estradiol y no hay pico de LH.

***Contracepción hormonal transdérmica***

El parche (*OrthoEvra*), y el vaginal (*NuvaRing),* ambos contienen combinaciones de EE y progestinas potentes. Ambos proveen una liberación sostenida y relativamente constante de ambas sustancias resultando en niveles séricos constantes a diferencia de los niveles en pico que se ven con los ACO, aunque son suficientes para evitar la ovulación.

***Implantes hormonales***

Los que liberan*levonorgestrel*puede haber cierta maduración folicular y producción de estrógenos, pero los niveles del pico de LH son generalmente bajos y se inhibe la ovulación con frecuencia.

**La liberaciónmantenida ofrecida por los implantes permite una alta efectividad.**

**Eficacia de la anticoncepción hormonal**

**Cuando se usan constantemente tienen un índice de 2 a 3 por1,000 mujeres por año.**

**Efectos metabólicos y seguridad**

**Trombosis Venosa**

**Investigaciones antiguas relacionan el uso de ACO con trombosis venosa y embolismo, pero estudios más recientes han encontrado un riesgo mucho menor.**

El riesgo absoluto de trombosis en usuarias de ACO de 30 a 35 μg*EE* is 3por 10,000 por año, comparado con un 1 por 10,000 de las mujeres en edad reproductiva que no usan ACO.

**Trombofilia**

Los cambios en el Sistema de coagulación son detectables en todas las mujeres incluyendo las que toman AC de baja dosis, sin embargo, algunas mujeres están predispuestas genéticamente a trombosis con el embarazo y el uso de estrógenos.

**Usar con precaución y monitorizar.**

**Trombosis y las nuevas progestinas**

Modesto increment del riesgo de trombosis venosa en ususarias de AC con *desogestrel* o *gestodene*combinadocon 20 a 30 μgde*EE* al comparer con usuarias de levonorgestrel con la misma dosis de EE.

**Cardiopatía isquémica**

La cardiopatía isquémica y los ictus fueron la mayor causa de muerte atribuida al uso de ACO en el pasado.Coincidencia con riesgo aterogénico.

**Tensión arterial**

**ACO tienen efecto relacionado con la dosis sobre3 la TA.**

**Las tabletas de baja dosis tienen muy poco efecto sobre la TA, aunque debe monitorizarse.**

**Metabolismo de los glúcidos**

Los estrógenos orales no afectan el metabolismo de la glucosa, pero las progestinas, aunque altas dosis de progestinas sí parecen producir alteraciones de la tolerancia a la glucosa.

**Metabolismo lipídico**

Los estrógenos deprimen las LDL y eleven las HDL, cambios que se espera que reduzcan el riesgo aterogénico.

**Otros efectos metabólicos**

ACO pueden producir cambios en amplia variedad de proteínas sintetizadas en el hígado.

Los estrógenos aumentan las globulinas ligada a la hormona tiroidea.

**ACO y Neoplasias**

**Cáncer endometrial y cáncer de ovario**

**ACO reducen riesgo de cáncer endometrial y de ovario**

**Cáncer Cervical**

**Débil asociación.**

**Cáncer de mama**

Estudios han demostrado que no hay incremento del riesgo de cáncer de mama con el uso actual o previo de ACO. La controversia sobre el riesgo con el uso de ACO continuará, pero la literatura muestra pobre o ninguna relación.

**Tumores de hígado**

El uso prolongado de ACOse ha implicado como causa de adenomas benignos del hígado. Estos tumores que responden a hormonas pueden causar hemorragias fatales. Al descontinuar el uso de ACO estos tumores regresan. Estudios grandes en Europa no han encontrado relación con cáncer de hígado co ha sido propuesto en otra literatura.

***Beneficios para la salud del uso de anticonceptivos orales***

**Beneficios Contraceptivos**

***Beneficios Establecidos***

**Relacionados con la menstruación**

Aumentan la regularidad del ciclo menstrual

Disminuyen las pérdidas sanguíneas

Disminuyen la anemia por déficit de hierro

Reducen la dismenorrea

**Inhibición de la ovulación**

Menos quistes de ovario

Menos embarazos ectópicos

**Otros**

Reducción de los fibroadenomas y cambios fibroquísticos

Reducción de EPI

Reducción del cáncer endometrial

Reducción del cáncer de ovario

***Nuevos beneficios***

Incremento dela masa ósea

Reducción del acné

Reducción del cáncer colorectal

Reducción del leiomioma

Reducción de la Artritis reumatoide

Tratamiento del sangrado uterino

Tratamiento de la anovulación hiperandrogénica

Tratamiento de la endometriosis

Tratamiento de los cambios perimenopáusicos.

***Fertilidad después del uso de ACO***

**El retorno de los ciclos ovulatorios puede tardar algunos meses. Las mujeres que tienen amenorrea por más de seis meses deben ser estudiadas por el riesgo de tumores hipofisarios productores de prolactina.**

Este riesgo no se relaciona con el uso de AC sino, que puede haber tenido un tumor pequeño de crecimiento lento.

***Interacción de ACO con otras drogas***

**Algunas drogas (ej., *rifampicina*) reducen la efectividad de los ACO;** por el contrario, los ACO pueden aumentar o reducir la efectividad de otras drogasej., los benzodiacepinas.)Es posible que el mayor significado clínico lo tengan seis antiepilépticos: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato y topiramato. Estos medicamentos al igual que la rifampicina, inducen la síntesis hepática de la enzima citocromo P450 y reducen los niveles de EE en mujeres que toman ACO, aumentando la posibilidad de fallo del anticonceptivo. Otros anticonvulsivantes no afectan los niveles de EE.

Los antimicóticos *griseofulvina*, *ketoconazole y elitraconazol*también induce la sintesis de esta enzima hepática y reducen la eficacia de los ACO.

El*Ampicillin*y la*tetracycline*han sido implicados en numerosos casos de fallos de los ACO, por matar bacterias intestinales encargadas de hidrolisis de los esteroides en el intestino, aunque realmente no se han demostrado diminuciones de los niveles plasmáticos de los EE.

No obstante, las mujeres que usan ACO y requieren antibioticoterapia, se3 les recomienda el uso del condón.

**Ciertas drogas en realidad parecen incrementar los niveles plasmáticos de esteroides contraceptivos. El ácido ascórbico y el acetaminophen, parecen aumentar los niveles de los esteroides.**

**Certain drugs actually appear to increase plasma levels of contraceptive steroids.**

**Ascorbic acid (vitamin C) and *acetaminophen* may elevate plasma *EE*.**

ACO reducen el catabolismo por lo que aumentan la vida media del diazepam y productos relacionados(*clorodiazepoxido,alprazolam, diazepam*, y*nitrazepam). La Cafeina y la teofilina* son metabolizadas por dos de los P450 isozimas, y su aclaramiento también está reducido en usuarias de ACO.

Los niveles plasmáticos de algunos analgésicos disminuyen (ácido salicílico, morfina)por lo que podría necesitarse dosis más altas.

**Contracepción hormonal transdérmica**

El parce*OrthoEvra*y el anillo vaginal*NuvaRing*proporcionan una combinación de progestinas ultrapotentes con EE.

Ambos proporcionan niveles constants de los esteroides más bajos que los picos de los ACO. Ambos son más convenientes y su uso es más aceptado.

Los parches son de 20 cm2 y liberan diariamente 150 μgnorelgestromin, el metabolism active del norgestimato, y 20 μg de EE. El parche se usa por una semana, tres semanas consecutivas con una pausa de una semana.

**Las usuarias de parces pueden presenter manchas con más frecuencia en los primeros dos ciclos, pero después de estos, la frecuencia no difiere de las de los ACO.**

El*NuvaRing*tienen 54 mm en su diámetro externo con un grosor de 4 mm. Libera una dosis diaria de 120 μgde*etonogestrel*, metabolite active del *desogestrel*, con 15 μgde*EE*. Son blandos, flexibles y se usan por tres semanas, se descansa luego una semana.

**Las usuarias tienen menor incidencia de sangrado irregular.**

Algunas mujeres prefieren quitarse el anillo durante el coito aunque esto no es necesario. Debe ser reinsertado antes de las tres horas para evitar pérdida de la eficacia.

**Contraceptivos inyectables**

***Acetato de Depomedroxiprogesterona***

El *acetate de Depomedroxiprogesteronaacetate*(*DMPA*), es una suspension de microcristales de progestinas sinteticas aprobado como contraceptive en 1992.

Una dosis simple de 150-mg intramuscular suprimirá la ovulación por 14 semans o más.

**Es un régimen altamente efectivo con un índice de embarazos de 0,3 en 100 por año.**

Generalmente se produce amenorrea y en los primeros ciclos puede aparecen sangrado en forma de manchas que se trata con dosis adicional de estrógenos.

Los niveles en sangre pueden persistir meses en mujeres que lo han usado mucho tiempo por lo que el retorno a la fertilidad puede tardar hasta 12 meses. El 90 % de las mujeres lograron concebir en los primeros 24 horas.

**Seguridad**

*DMPA* suprime la producción ovárica de estrógenos lo que podría afectar la densidad ósea. La recuperación se produce después de descontinuar el tratamiento. Una perdida de masa ósea similar ocurre en la lactancia. Las adolescentes son la preocupación, pues la mayoría de la masa ósea de la adultez es ganada durante la adolescencia. El uso de Gestágenos solos en adolescentes (implantes, inyectables) pueden bloquear el rápido incremento de masa ósea en la adolescencia, esto se evita con la inyección de estrógenos. La FDA ha emitido una alerta de no usar por más de dos años a menos que no haya otra opción de anticoncepción.

No hay evidencias de alteraciones del metabolismo lipídico.

No se asocia con el IMA, aunque se han reportado alteraciones de la tolerancia a la glucosa.

No hay cambios en los parámetros hemostáticos.

Su uso no está asociado a teratogénesis. Es seguro su uso durante la lactancia y al igual que otras progestinas, parece incrmentar la producción de leche.

***Inyectablesmensuales***

Contienen solo 25 mg de*DMPA* combinado con 5 mg de un estrógeno de larga duración (cipionato de estradiol). Dejaron de producirse por problemas con el empaquetamiento. Muy aceptadas, con alta efectividad, no se sabe si se produzcan nuevamente.

***Implantessubdérmicos***

Los implantes de *Levonorgestrel*ya no estándisponiblesen EEUU. El implante original consistía en seis bastoncillos (*Norplant*). Una nueva versión de dos bastoncillos (*Jadelle*™, *Norplant II*) es tan efectivo como el *Norplant*y más fácil de insertar y retirar.

Actualmente en EEUU se utiliza el *Implanon*que es un simple bastoncillo y contienen *etonogestrel*, el metabolito activo del desogestrel.

No se han reportado embarazos en el período de prueba.

**Anticoncepción de Emergencia**

**La implantación del huevo fertilizado se cree que ocurre seis días después dela fertilización. Este intervalo nos da la oportunidad de evitar el embarazo aún después de que se haya producido la fecundación. La prevención del embarazo se puede lograr con agentes hormonales, solos o combinados o con DIUs.**

***Estrógenos***

**El principio de la anticoncepción de emergencia fue demostrado con altas dosis de inicialmente con el uso de altas dosis de estrógenos en las primeras 72 horas del coito que evita el embarazo.**

El mecanismo de ación del estrogenopscoital puede involucrar alteración de la motilidad tubárica, interferencia con el cuerpo lúteo mediada por prostaglandinas, o alteraciones del endometrio.

***Combinación de estrógenos y progesterona***

Las altas dosis de estrogenso fueron sustituidas por combinación de *EE* 0.200 mg (200µg) y *levonorgestrel*2 mg(2 tabletas de *Ovral*seguidas de dos más a las 12 horas), como describiera por primera vez Yuzpe. Los mejores resultados se obtienen iniciando el tratamiento en las primeras 12 horas.

***Levonorgestrel Solo***

*Levonorgestrel*0.75 mg dosis inicial seguido por otros 0.75 mg 12 horas más tarde, es más efectivo que la combinación con EE y menor dosis de *levonorgestrel*.

Comenzar las primeras 72 horas después del coito.

***DIU medicado con cobre***

La inserción poscoital de un DIU con cobre en los 7 días siguientes parece ser aún más efectivo que los esteroides, Es possible que los DIU liberadores de levonorgestrel también sirvan a este propósito con la misma efectividad.

***Danazol***

Un andrógeno débil, también se ha usado como anticoncepción de emergencia. El *Levonorgestrel*esmajor opción por ser más barato y tener menos efectos secundarios.

***Mifepristone***

Un antiprogesterona, el *mifepristone*(*RU486*) es también altamente efectivo en anticoncepción de emergencia.

**Anticoncepción para mujeres con enfermedades crónicas**

Es importante evitar un embarazo que puede empeorar una condición maternal.

Debemos hacer una correcta elección y de usar anticoncepción hormonal, evitar el uso de estrógenos, tratar de usar siempre Gestágenos solos.

***Trastornos Psiquiátricos***

• ACOs, implantes, *DMPA,* y DIU son una buena opción.

• Se debe promover los métodos de barrera para evitar ITS.

***Trastornos de coagulación***

• Trastornos hemorrágicos ACOs para evitar folículos hemorrágicos y trastornos hemorrágicos.

• Trastornos trombóticos: evitar los que contengan estrógenos.

***Dislipidemia***

• Usar ACO combinados de baja dosis si el proceso está controlado, lipidograma periódico.

• Evitar ACO si hay aumento de los triglicéridos.

• Elegir los ACO menos androgénicos.

• Progestágenos solos son aceptable.

***Hipertensión***

• Mujer jóvenes usar baja dosis bajo supervisión.

• Mujeres mayores, fumadoras, pobre control de TA, debería evitar ACO.

• *DMPA, Norplant,* DIUs, son buenas alternativas.

***Diabetes***

• Mujer diabética jóven, sin daño vascular, pueden usar combinados de baja dosis.

• Mujeres diabéticas con daño vascular no deberían usar ACO combinados.

• *DMPA, Norplant,* IUDs, y progestina-solo son Buena alternativa.

***Dolor de cabeza***

• La migraña sin aura, sin sintomas neurológicos, no descartan el uso de ACOs bajo estrecha supervisión.

• *Norplant*y*DMPA* pueden usarse con seguridad.

***Epilepsy***

• Los ACO no aumentan el riesgo de convulsión, pero las drogas antiepilépticas disminuyen la eficacia de los ACOs y*Norplant.*

• Pueden usarse ACO combinados con alta dosis de estrógenos (50 μg), también*DMPA.* DIUs.

**AnticoncepciónHormonal para hombres**

El mismo mecanismo de retroalimentación hipotalámica suprimirá la espermogénesis, pero produce pérdida de la libido y deprime la potencia sexual.

La combinación con estrógenos y Gestágenos permiten disminuir la dosis de testosterona.

Producen grandes alteraciones del metabolismo lipídico y el uso prolongado puede provocar trastornos cardiovasculares y cáncer de hígado.