



A.M.A.d.A.

Asociación Médica Argentina de Anticoncepción

REVISTA DE LA  
ASOCIACIÓN  
MÉDICA ARGENTINA  
DE ANTICONCEPCIÓN

*Vol. 11 - N°2 - 2014*

## **Comisión Directiva** 2014 - 2015

### **Presidente:**

Dra. Silvia Bonsergent  
Vicepresidente:  
Dra. Silvia Ciarmatori  
Secretaria:  
Dra. Marisa Labovsky  
Tesorera  
Dra. Gabriela Kosoy

### **Vocales Titulares:**

Dra. Analía Tablado  
Dra. María Susana Moggia  
Dra. Silvina Pradier  
Dra. Dora Daldevich  
Dr. Damián Branca  
Dra. M. E. Escobar de Fernández  
Dra. Lía Arribas  
Dra. Patricia Riopedre  
Dra. Laura Ricover  
Dra. Elina Coccio

### **Vocales Suplentes:**

Dra. Andrea Sampere  
Dra. María Elisa Moltoni  
Dra. María Alejandra Martínez

### **Comisión Revisora de Cuentas:**

#### *Titular:*

Dra. Stella Maris Silva

#### *Suplente:*

Dra. Claudia Diez Beltran

### **Comisión Científica:**

#### *Coordinadora:*

Dra. Carlota Lopez Kaufman  
Dra. Lucía Katabian  
Dra. Silvia Oizerovich  
Dra. Eugenia Trumper  
Dra. Inés de la Parra  
Lic. Gabriela Perrotta  
Lic. Hilda Santos  
Dr. Julio Seoane  
Dr. Enrique Bagnati  
Lic. Ana Tropp  
Dra. Graciela Ortiz

### **Comité Editorial:**

Directora de Publicaciones  
Dra. Lía Arribas  
Sub Directora Publicaciones  
Dra. Silvina Pradier

### **Diseño Gráfico y Editorial:**

DoxaDesign Studio  
[www.doxadesign.com.ar](http://www.doxadesign.com.ar)

## **ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA DE ANTICONCEPCIÓN**

Miembro Adherente de la  
Federación Argentina de  
Sociedades de Ginecología  
y Obstetricia

Miembro Adherente de la  
Confederación Iberoamericana de  
Contracepción



**Dra. Silvia Bonsergent**  
*Presidente*



**Dra. Marisa Labovsky**  
*Secretaria General*

Secretaría: Paraná 326 . 9º Of. "36"  
Buenos Aires . Argentina. Tel/fax: 4373-2002  
Web: [www.amada.org.ar](http://www.amada.org.ar)  
E-mail: [amada@amada.org.ar](mailto:amada@amada.org.ar)

# ÍNDICE

Editorial: Dra Silvia Bonsergent

## *Artículo Original*

---

- Derechos sexuales y reproductivos en adolescentes escolarizados desde una perspectiva de género. *Dra. Carpineta M, Lic. Volz F, Prof. Pages L, Lic. Luro V, Lic. Vázquez E..* **PÁG. 5**

## *Actualizaciones*

---

- Anticonceptivos orales y riesgo oncológico. *Dra Silvia Bonsergent* **PÁG.12**
- Novedades en anticoncepción de emergencia. *Dra Laura Rago, Dra Lía Arribas* **PÁG. 22**

## *Novedades*

---

- 13ro Congreso Internacional de la Sociedad Europea de Anticoncepción y Salud Reproductiva. Lisboa 2014. "Multipurpose prevention technologies (MPT s) for sexual and reproductive health: one product to meet multiple needs". *Dra. Gabriela Kosoy* **PÁG. 33**

## *Comentarios bibliográficos*

---

- Anticoncepción en la adolescencia. Traducción y comentarios: *Dra. Laura Cesarato* **PÁG. 36**
- Riesgo de cáncer en mujeres usuarias de SIU, Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, en Finlandia. Traducción y comentarios: *Dr. Juan José Sardi* **PÁG. 41**
- Uso prolongado del dispositivo intrauterino: revisión de la literatura y recomendaciones para la práctica clínica. Traducción y comentarios: *Dra Elina Coccio* **PÁG. 44**

# EDITORIAL

## *Estimados colegas y amigos:*

Comenzamos un nuevo año y con él numerosos proyectos a nivel nacional que nos permitirán difundir y actualizar los avances en el campo de la anticoncepción y la salud reproductiva.

Continuaremos con los talleres sobre Criterios de Elegibilidad en el interior del país que tuvieron tan buena repercusión en el marco de las jornadas realizadas en las ciudades de Córdoba y Buenos Aires durante el 2014 y que nos permitió compartir numerosas experiencias con colegas de distintas instituciones. En 2015 se realizarán en las ciudades de Bahía Blanca y Rosario así como en las provincias de Neuquén y Chubut.

En el mes de Abril se realizarán unas Jornadas conjuntas con la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) cuyo temario abarca la repercusión metabólica de la anticoncepción hormonal desde la visión del endocrinólogo y del ginecólogo, a realizarse en el Hotel Panamericano de Buenos Aires.

Asimismo en el mes de junio comenzará nuestro segundo curso online: "Anticoncepción en patologías crónicas: ¿Cuál es la mejor opción?" de tres meses de duración con 12 módulos que abarcarán la problemática de la salud reproductiva en la paciente con afecciones crónicas.

Los días 17 y 18 de Septiembre se realizará en el Hotel Sheraton Libertador de Buenos Aires nuestro VIII Congreso Internacional AMAdA 2015: "Enfoque integral de la Salud Sexual y la Salud Re-

productiva" con la participación de importantes invitados extranjeros, entre ellos el Profesor Johannes Bitzer y el Dr. Luis Bahamondes.

También nos seguimos comunicando a través de nuestra página web y nuestra revista online.

Será un gusto compartir con todos ustedes estos nuevos desafíos, los invito a disfrutar del segundo número de nuestra revista,

¡Feliz 2015!



*Silvia Bonsergent.*



---

# DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS

---

Derechos sexuales y reproductivos en adolescentes escolarizados desde una perspectiva de género .

Dra. Carpineta M, Lic. Volz F, Prof. Pages L, Lic. Luro V, Lic. Vázquez E.  
mcarpineta@buenosaires.gob.ar  
Bolívar 191, 2º piso Oficina 6. CABA.  
Ministerio de Educación de la Ciudad de Buenos Aires  
Argentina.

## RESUMEN

**Objetivos:** Indagar diferencias por género respecto de los niveles de conocimiento y acceso a los derechos sexuales y reproductivos, e Identificar diferencias por género en los niveles de acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva.

**Métodos:** Se realizaron 1056 encuestas autoadministradas a alumnos/as de segundo y cuarto año de 9 escuelas técnicas, realizadas en dos años consecutivos 2012-2013.

**Resultados:** Las mujeres tienen mayor conocimiento sobre sus derechos: exigir información (79%M-70%V), acceder a los métodos anticonceptivos gratuitamente (64%M-57%V) y colocación gratuita de DIU en hospitales públicos (41%M-30%V). Respecto de la Anticoncepción Hormonal de Emergencia, las mujeres saben más sobre su uso ocasional (58%M-42%V) y que evita un embarazo no deseado (49%M-32%V) si se toma dentro de los

cinco días de la relación sexual sin protección (60%M–51%V).

**Conclusiones:** Si bien el acceso a la información y a las prestaciones en salud sexual y reproductiva son un derecho establecido, en este estudio se destaca que existen patrones de cuidado condicionados según el género. La perspectiva de género como estrategia inherente a la vulnerabilidad de la mujer deja por fuera a los varones como destinatarios de políticas y programas específicos, reproduciendo situaciones de inequidad en el acceso.

## Introducción

En nuestro país hay un conjunto de normas legales que garantizan la información y el acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva con especial énfasis en la población adolescente considerando la autonomía como eje central de la demanda (1,2,3)

Sin embargo existe una brecha entre el marco legal y los niveles de acceso a las prestaciones que garantizan. Los derechos están entramados en una historia y en un conjunto de procesos sociales y políticos que es necesario comprender. Uno de los desafíos de las escuelas es trabajar para la comprensión de estos procesos para lo cual los lineamientos curriculares (4,5,6) ofrecen propuestas para formar ciudadanos activos, que puedan tomar

decisiones libres y responsables conociendo sus derechos y obligaciones.

El concepto de género se refiere a la construcción social y cultural que se organiza a partir de la diferencia sexual. La inclusión de esta perspectiva permite visibilizar la tensión entre los derechos y los patrones de conducta culturalmente establecidos que determinan lo que significa ser hombre y ser mujer en una sociedad.

Por ello, los objetivos de esta investigación son:

a- Indagar diferencias según género respecto de los niveles de conocimiento y acceso a los derechos sexuales y reproductivos,

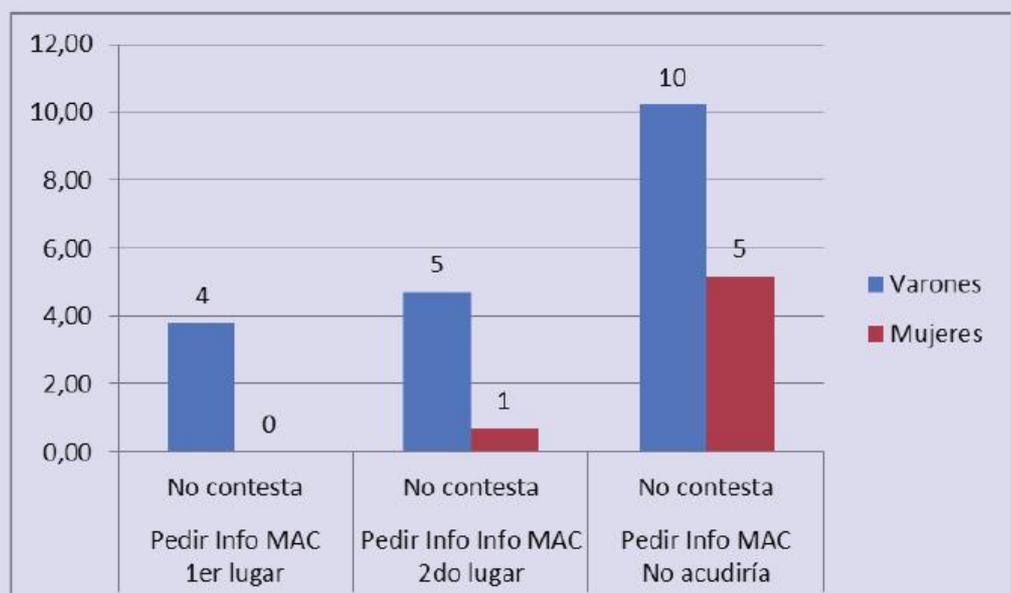
b- Identificar diferencias según género en los niveles de acceso a las prestaciones en salud sexual y reproductiva.

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, cuantitativo y exploratorio, en la que se analizaron los datos provenientes de 1056 encuestas autoadministradas y asistidas entre octubre y noviembre de los años 2012 y 2013. Se seleccionaron 9 escuelas de diferentes regiones de la Ciudad para abarcar distintos perfiles socioeconómicos y culturales.

Los cuestionarios fueron editados y se realizó la carga de datos con el paquete de análisis de datos estadísticos SPSS. Los porcentajes utilizados son sólo sobre

Gráfico 1



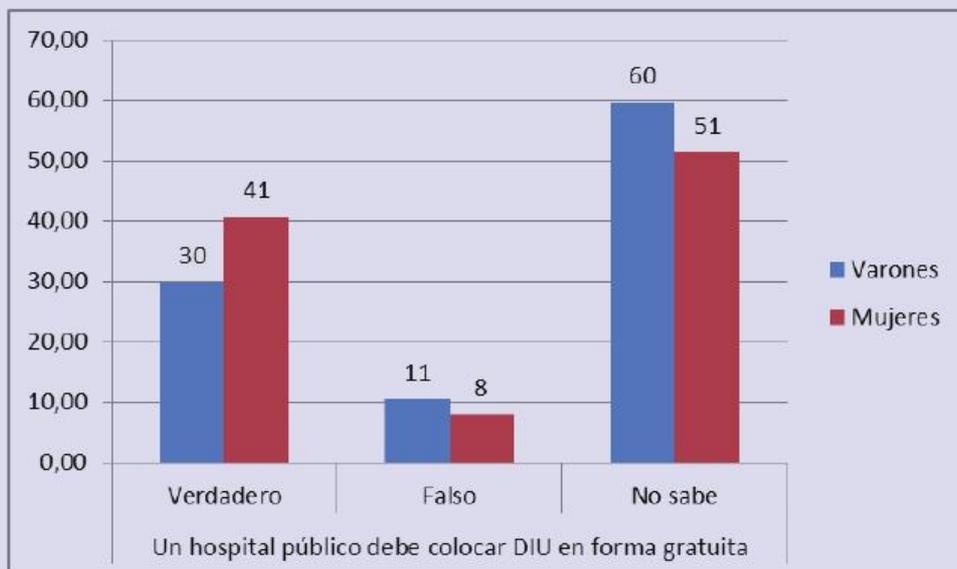


Gráfico 2

respuestas válidas. Se utilizó el cálculo de diferencia significativa (DS) para cada una de las categorías de respuestas. Los ítems analizados son aquellos cuyo valor de DS es del 95%.

## Resultados

Al ser preguntados sobre a quién acudirían en primer lugar a solicitar información sobre **métodos anticonceptivos** (MAC) (Gráfico 1) la totalidad de las mujeres dan alguna respuesta mientras que un 4% de los varones no lo hace.

A su vez, las mujeres saben más que los varones que en los hospitales públicos se colocan **DIU** en forma gratuita (30%V–41%M) (Gráfico 2). Asimismo, los varones manifiestan en un 60% desconocimiento sobre esta cuestión frente a un 51% de las mujeres.

Estas diferencias ponen de manifiesto que la temática de los MAC está atravesada por una diferencia cultural de género que hace recaer en las mujeres una mayor responsabilidad a la hora de estar informadas sobre los distintos métodos en general.

Respecto de a quién no acudirían a pedir **preservativos** se destaca una diferencia estadísticamente significativa a favor de las mujeres en el caso de la familia (28%V–34 %M). Teniendo en cuenta esta diferencia se podría pensar que la cuestión relativa a la provisión de preservativos en el ámbito familiar está más legitimada en

los varones que en las mujeres.

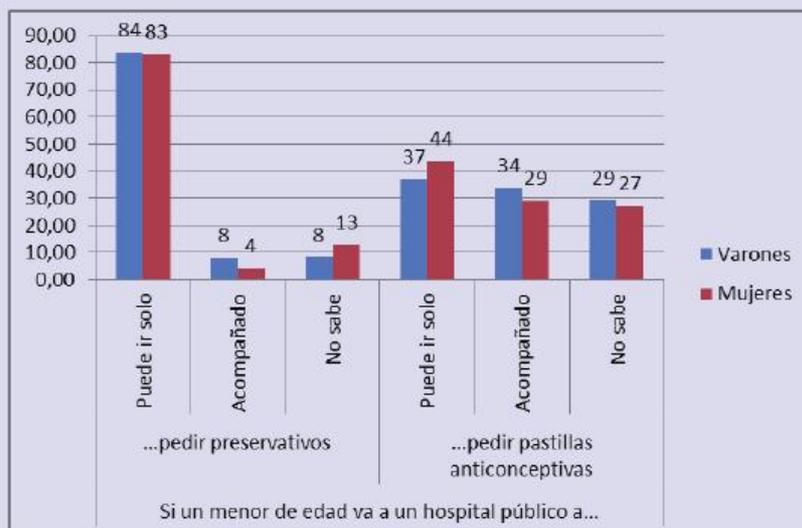
Al indagar acerca de qué prácticas pueden realizar en hospitales en forma autónoma aparece como un tema masculino las cuestiones referidas a poder solicitar **preservativos** en hospitales en forma gratuita y sin la compañía de un adulto. En este caso, las mujeres presentan mayores niveles de desconocimiento siendo 8% el valor para la respuesta "no sabe" en varones y 13% en mujeres.

Por otro lado, en lo referido a solicitud de **anticoncepción oral** un 44% de mujeres sabe que pueden solicitarla sin compañía de un adulto frente a un 37% de varones (Gráfico 3). Las mujeres conocen más que los varones (45%M–34%V) acerca de la solicitud autónoma de **anticoncepción hormonal de emergencia** (Gráfico 4).

En el apartado referido al conocimiento sobre los **derechos** las mujeres presentaron niveles más altos tanto en la pregunta acerca del derecho a acceder a métodos anticonceptivos en forma gratuita (57%V–64%M), siendo los valores para la categoría "no sabe" del 28%V-19%M) (Gráfico 5).

Por último, en el bloque sobre **Anticoncepción Hormonal de Emergencia** (AHE) el nivel de desconocimiento en ambos sexos es muy alto (Gráficos 6 y 7). Aún así, se presentan diferencias significativas por género en la categoría de respuesta "no sabe": uso ocasional de la AHE (58%V–42%M); evita un embarazo frente a una relación sexual no protegida

Gráfico 3



da (49%V–32%M) y que debe ser utilizada dentro de los cinco días de la relación sexual de riesgo (60%V–51%M).

### Discusión

En esta investigación la proporción de adolescentes iniciados sexualmente es del 40%. Para el mismo rango etáreo, en los estudios realizados por Fundación Huésped y UNICEF Argentina (7) este valor fue del 50% y un estudio reciente del INDEC del 46%. Nuestros datos revelan que la relación por sexo de adolescentes iniciados es de 1 a 1, aunque en otras investigaciones (8) la proporción entre varones y mujeres iniciados es de 2 a 1. Según Jones (9), la primera relación sexual es un acontecimiento condicionado a nivel cultural, social y personal en donde operan una serie de valores y expectativas de género tradicionales. Las mujeres

difieren el inicio de las relaciones sexuales por temor a quedar embarazadas; enlazándolo automáticamente con la maternidad y el derrumbe del proyecto de vida. Sin embargo, ningún varón deja de tener relaciones por miedo a embarazar a su pareja.

Respecto a la edad de iniciación sexual, algunos estudios señalan que ellos se iniciaban a los 14 y ellas a los 16 años (10, 11, 12). Datos más recientes indican un promedio de 14,5 para los varones y 15,3 años para las mujeres (13). Nuestros hallazgos coinciden en una edad de inicio similar en ambos sexos con un promedio de 14,42 años. Se podría pensar que este comportamiento, no diferenciado por sexo, puede deberse a que el universo de estudio pertenece a escuelas técnicas donde la proporción de varones y mujeres es de 70% y 30% respectivamente.

En lo relativo al conocimiento de los métodos anticonceptivos este estudio señala

diferencias significativas por sexo, según si el método está culturalmente asociado a lo femenino o a lo masculino. Coincidentemente el INDEC destaca que el 94% de las mujeres entrevistadas mencionó en primer lugar las pastillas anticonceptivas frente a un 95% de varones que ubican en ese lugar al preservativo.

Las diferencias sexo-genéricas se evidencian en las prácticas de

Gráfico 5

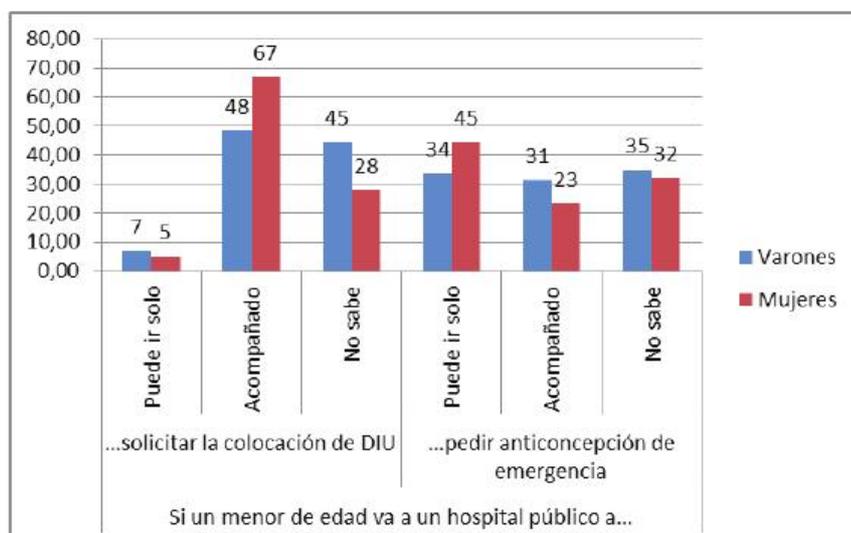
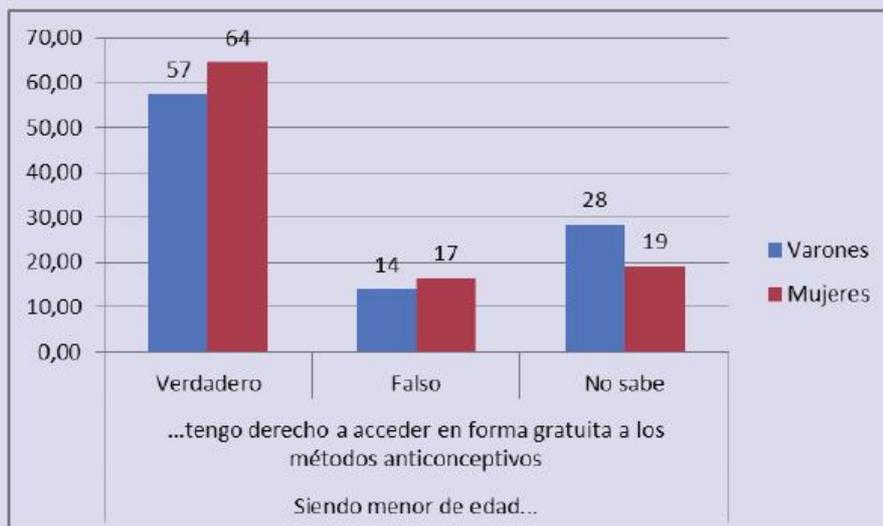


Gráfico 4



cuidado que asumen varones y mujeres en la primera vez. El varón tomaría la responsabilidad del preservativo ya que no sería genéricamente correcto que la mujer demostrara interés, posteriormente la mujer será la responsable del uso de pastillas anticonceptivas (14).

Finalmente, en lo relativo al conocimiento

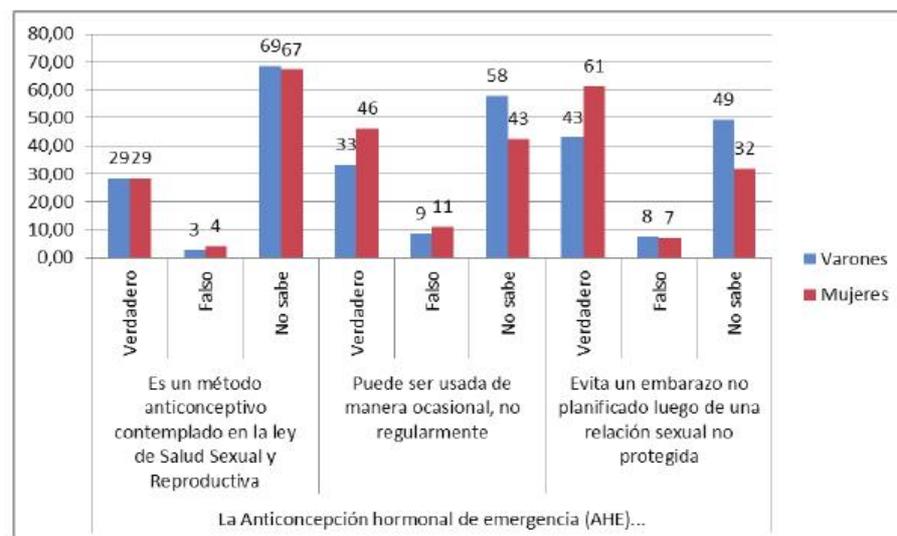
sobre AHE, nuestra indagación muestra que si bien el alto nivel de desconocimiento es compartido en ambos sexos, las mujeres contestaron "no sabe" en menor proporción que los varones. El estudio INDEC acuerda con los bajos niveles de información sobre el tema, destacando que sólo un 20 % de las mujeres mencionó conocerla. Según Szames (15) en su trabajo realizado con adolescentes de 15

a 18 años, un 77% de los encuestados pudieron definir correctamente la AHE pero sólo el 28% tenía conocimientos adecuados. Asimismo, coincidimos con Pecheny (14) en afirmar que la AHE es un asunto femenino y los varones no se identifican como usuarios de la misma; son ellas las que conocen en mayor proporción la AHE (70%M-60%V) y la opción de su uso frente a la potencialidad de un embarazo (41%M-26%V).

## Conclusiones

Esta investigación parte de la hipótesis de que el acceso a la información y a las prestaciones tiene un condicionante de género. Los resultados indicaron que las

Gráfico 6



y los adolescentes no están lo suficientemente informados en general sobre sus derechos y en particular se aprecian diferencias significativas que demuestran la existencia de patrones de cuidado condicionados según el género.

Los dispositivos para la divulgación de los derechos sexuales deben contemplar los condicionantes culturales y biológicos ya que la perspectiva de género como estrategia inherente a la vulnerabilidad de la mujer desplaza a los varones como destinatarios de políticas y programas,

reproduciendo y perpetuando situaciones de inequidad. Por ello entendemos que es necesario trabajar en el desarrollo de acciones que tengan en cuenta esta perspectiva planteando condiciones de igualdad para los destinatarios.

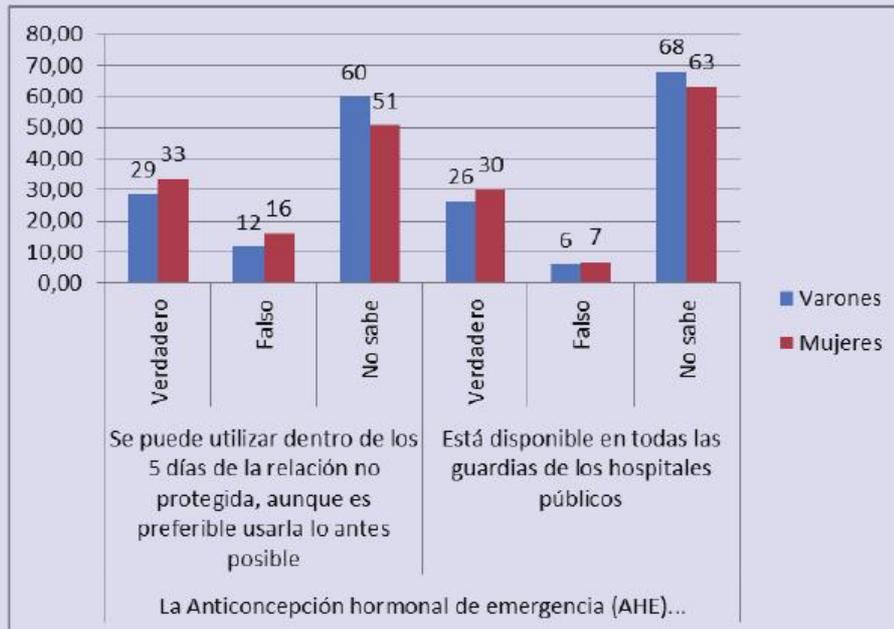


Gráfico 7

## Referencias bibliográficas

1. Gogna M.; Estado del Arte. Investigación sobre sexualidad y derechos en la Argentina (1990-2002). CEDES, 2005.
2. Ley Nacional N° 25.673. Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, 2003, Buenos Aires, Argentina. (29/09/2014, disponible en: <http://www.msal.gov.ar/saludsexual/ley.php>)
3. Ley 418 sobre Salud Reproductiva y Procreación Responsable de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2000. (1/12/2014, disponible en [http://www.buenosaires.gob.ar/areas/des\\_social/mujer/observatorio\\_genero/pdf/ley418\\_saludreproductiva.pdf](http://www.buenosaires.gob.ar/areas/des_social/mujer/observatorio_genero/pdf/ley418_saludreproductiva.pdf))
4. Ley N° 26.150. Programa Nacional de Educación Sexual Integral. Boletín Oficial de la República Argentina N° 31017; 2006, Buenos Aires, Argentina (28/09/2014, disponible en: <http://portal.educacion.gov.ar/files/2009/12/ley26150.pdf>)
5. Ley 2110 de Educación Sexual Integral. Publicación: BOCBA N° 2569 del 20/11/2006. (1/12/2014, disponible en: <http://www.cedom.gov.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley2110.html>)
6. Lineamientos curriculares para la Educación Sexual Integral en el Nivel Medio/ coordinado por Sandra Di Lorenzo. - 1a ed. 1a reimp. - Buenos Aires: Ministerio de Educación - Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, 2011
7. Fundación Huésped y UNICEF Argentina. Conocimientos, actitudes y prácticas en VIH y Salud Sexual y Reproductiva (SSR) y uso de tecnologías de la información y la comunicación (tic) entre adolescentes de Argentina, 2011. (29/09/2014, disponible en: <http://www.slideshare.net/unicefargentina/encuesta-unicefhuesped-9182240>)
8. Necchi S. y Schufer M.; Adolescente varón: iniciación sexual y anticoncepción (Argentina) en Revista chilena de pediatría 2004, v.72 n.2, Santiago de Chile.
9. Jones, D.; Sexualidades adolescentes. Amor, placer y control en la Argentina contemporánea. Buenos Aires: CICCUS/CLACSO. 2010.

**10.** Bianco M. y Pagani L.; Género y sexualidad adolescente: problemas frente a la reproducción y la prevención del VIH/SIDA en Avances en la Investigación Social en Salud Reproductiva y Sexualidad, AEPA / CEDES / CENEP, Buenos Aires, Argentina, 1998.

**11.** Oizerovich, S. (Coord); Investigación exploratoria sobre características de crecimiento desarrollo y cuidados de la salud sexual y reproductiva en población adolescente Sociedad Argentina de Ginecología Infanto-Juvenil, Buenos Aires, 2003.

**12.** Pasqualini, D. y Llorens, A.; "Adolescencia y Sexualidad" en Pasqualini, D. (Comp.) en Salud y Bienestar de los Adolescentes y Jóvenes: Una Mirada Integral, Buenos Aires, 2010.

(28/09/2014 disponible en: <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/SaludBienestarAdolescente%20Diana%20Compiladores.pdf>)

**13.** INDEC, Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013.

(29/09/2014, disponible en: [https://www.entrerios.gov.ar/dec/publicaciones/SALUD/2014\\_enssy\\_13.pdf](https://www.entrerios.gov.ar/dec/publicaciones/SALUD/2014_enssy_13.pdf))

**14.** Pecheny, M.; Anticoncepción después de...Barreras en la accesibilidad a la anticoncepción hormonal de emergencia en la Argentina.

Ed. Teseo, Argentina, 2010.

**15.** Szames, C.; Conocimiento, utilización y obtención de la Anticoncepción Hormonal de Emergencia por adolescentes en Rauch, Provincia de Buenos Aires. Revista Argentina de Salud Pública, 2012.



---

# ANTICONCEPTIVOS ORALES Y RIESGO ONCOLÓGICO

---

*Silvia Bonsergent*

## *Introducción*

En el último medio siglo los anticonceptivos orales (ACO) han sido un punto de inflexión en la vida de millones de mujeres permitiéndoles tomar decisiones propias acerca de cuándo y cómo planificar la maternidad, disminuyendo las cargas personales y sociales que significaba un embarazo no deseado. Estas drogas poseen además numerosos beneficios no contraceptivos por todos conocidos que permitieron además, mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Sin embargo los anticonceptivos orales no están exentos de riesgos. Uno de los más importantes, por sus implicancias, es el riesgo trombótico que puede favorecer, en ciertos casos, la producción de trombos venosos o arteriales, desencadenando procesos agudos como tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular (ACV) o infarto agudo de miocardio (IAM). Este riesgo ha descendido mediante la disminución de las dosis de sus componentes a través de las últimas décadas.

Asimismo se ha involucrado a estas drogas con un aumento del riesgo de cierto tipo de cánceres como el cáncer de mama o el cáncer de cuello uterino. Por otro lado los ACO también se han asociado a una disminución de riesgo de cáncer de ovario, cáncer de endometrio y cáncer colorrectal. La relación entre la etiopatogenia del Cáncer y los ACO no es fácil de establecer

debido a que el cáncer es una enfermedad multifactorial, de base genética, heterogénea y con un largo período de latencia. Además las variaciones temporales en las dosis y composición de las múltiples formulaciones disponibles a través de los años hacen difícil las investigaciones epidemiológicas a largo plazo. Además una misma paciente puede haber utilizado distintos tipos de ACO a lo largo de su vida reproductiva. Otros factores tales como el embarazo, parto, lactancia, variaciones en el peso y antecedentes familiares, así como la duración de uso o el tiempo desde la suspensión hasta la aparición del cáncer tornan dificultosa la investigación en las distintas poblaciones. A pesar de estas dificultades, trataremos de responder a las siguientes preguntas: ¿Cuál es el mecanismo por el que las hormonas pueden favorecer la carcinogénesis?

¿Los anticonceptivos orales se asocian a un aumento en la aparición de cánceres ginecológicos?

¿Cuál es la evidencia disponible?

## Carcinogénesis:

Aunque extensamente estudiado, la comprensión exacta del mecanismo de acción de los esteroides sexuales (principalmente los Estrógenos) continúa siendo un desafío tanto para la investigación

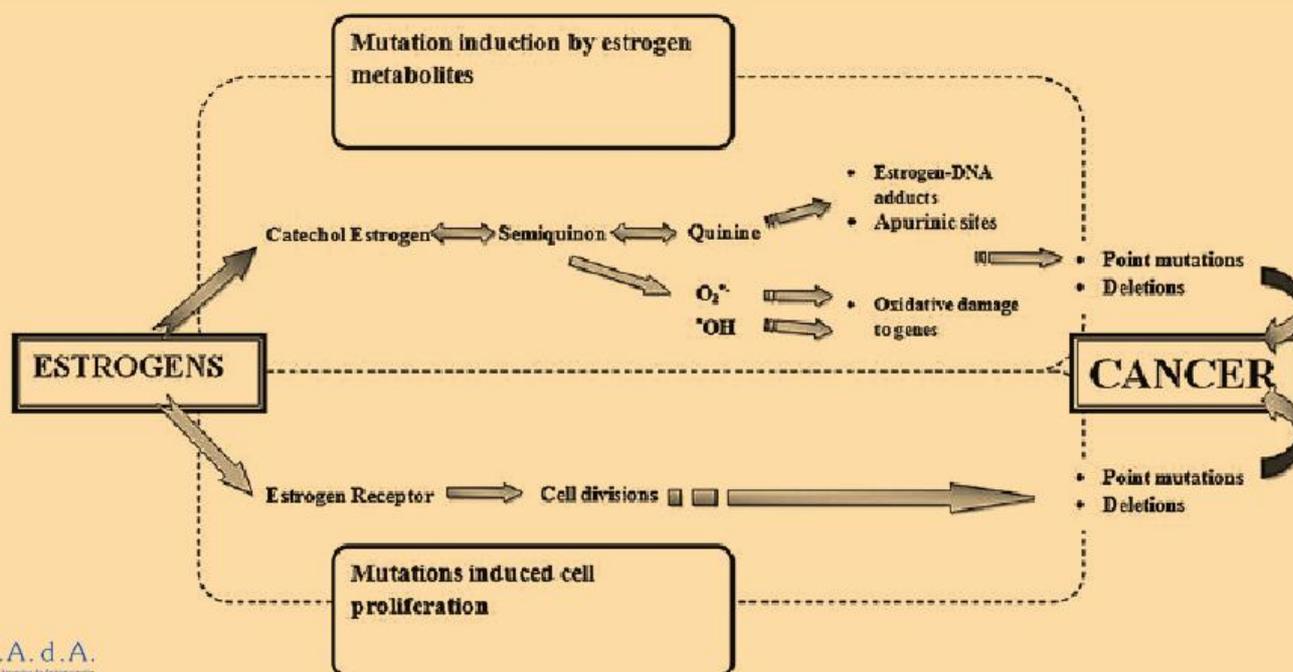


básica como para su aplicación clínica. Esto se debe no solo a la complejidad de sus receptores ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), a su distribución en los diferentes tejidos, sino también a sus diferentes mecanismos de acción (efectos genómicos y no genómicos) y a la presencia de distintos co-factores que pueden favorecer o inhibir determinadas acciones a nivel celular. Además si esto es complejo para las hormonas producidas por el organismo, tanto más lo es para los distintos componentes de los ACO (estrógenicos y progestagénicos) con sus diferentes acciones agonistas, agonistas parciales o antagonistas.<sup>1, 7, 15.</sup>

Hipótesis de la génesis de tumores por los estrógenos:

1. Promueven la proliferación celular (efecto genómico).
2. Promueven modificación de las histonas en los genes promotores del ER, receptor de estrógenos (efecto no genómico).
3. Promueven el daño oxidativo y la producción de radicales libres a través de sus metabolitos.

**Fig. 1: Estrógenos y carcinogénesis. Extraído de Krolik M y col.7**



## Cáncer de Mama:

La relación entre el Cáncer de mama (Ca de mama) y los ACO ha sido extensamente estudiada a través de los años. Como las dosis de estrógeno han disminuido a lo largo del tiempo y han aparecido nuevas progestinas debemos dividir los estudios publicados entre los realizados antes del 2000 y luego de esta fecha, debido a que antes de ese año, en estudios retrospectivos, debemos considerar a las primeras formulaciones con dosis elevadas de etinilestradiol (EE). Los primeros ACO tenían un promedio de 56µg de EE por píldora en los años '70, 34µg EE en los '90 y de 30µg en la actualidad. Asimismo debemos recalcar que no existen estudios randomizados debido al largo período de latencia de esta entidad. Los estudios disponibles son estudios de Cohorte o Casos y Controles donde los sesgos son más difíciles de balancear. Existen grandes variaciones en las diferentes poblaciones con respecto a la raza, las edades, tiempo de seguimiento, etc.

En 1996 el Collaboratory Group on Hormonal Factors in Breast Cancer publicó un análisis de cerca del 90% de la evidencia disponible en esa fecha, con 53.297 casos de Ca de mama y 100239 mujeres sin Ca de mama. La conclusión fue un aumento de riesgo en las usuarias actuales con respecto a las no usuarias, disminuyendo el riesgo con la suspensión del uso, siendo igual a las no usuarias a los 10 años de la cancelación.<sup>2</sup> El riesgo fue máximo en

las usuarias de ACO durante el último año (RR: 1,24; 95% IC;1,15-1,33). Hubo poco impacto en la duración de uso, sugiriendo que el uso reciente es el período de mayor relevancia. No hubo diferencias significativas en el riesgo según las diferentes formulaciones; sin embargo 74% de los casos fueron diagnosticados durante los años 80, con formulaciones menos utilizadas en la actualidad, además solo en el 50% de los casos pudo determinarse que ACO se utilizó.<sup>2</sup>

El Nurses' Health Study II reportó un aumento de riesgo para Ca de mama en las usuarias actuales (RR: 1,3; 95% IC: 1.0-1.7), y un marcado aumento de riesgo en las usuarias de ACO trifásicos (OR: 3,1, 95% IC: 2-4,7).<sup>5</sup>

El Womens' Contraceptive and Reproductive Experiences (CARE) Study no encontró aumento significativo de riesgo en las usuarias actuales (RR: 0,9 95% IC: 0,8-1) independientemente de la dosis de estrógeno y de la duración de uso.<sup>9</sup>

El Oxford Family Planning Association Contraceptive Group investigó la incidencia de cáncer en las usuarias de ACO. Este estudio de Cohorte incluyó 170.000 mujeres entre 25 y 39 años reclutadas entre 1968 y 1974 y seguidas hasta 2009. Sobre 1087 casos de Ca de mama no hubo diferencias significativas entre usuarias y no usuarias (OR: 1.0, 95% IC: 0,9-1.1).<sup>14</sup> Solo hubo un pequeño aumento en las mujeres mayores de 35 años usuarias actuales o en los 48 meses previos (RR: 1.1, 95% IC: 0,9-1.4). Los resultados son



importantes ya que las usuarias de los años en que fueron reclutadas utilizaban dosis altas (50µg EE) para los estándares actuales.

Asimismo el Royal College of General Practitioners realizó un estudio entre 1968 y 2004, sobre 23377 usuarias y 23796 no usuarias; no observó diferencia significativa ni en la incidencia ni en la mortalidad por Ca de mama entre ambos grupos.

En 2003, Althuis y colaboradores examinaron el riesgo de Ca de mama en mujeres de 20 a 44 años de acuerdo al contenido y la potencia de los ACO. Los autores concluyeron que las nuevas formulaciones con baja dosis de estrógenos pueden asociarse a un menor riesgo de Ca de mama que las de mayor contenido de estrógeno.<sup>12</sup>

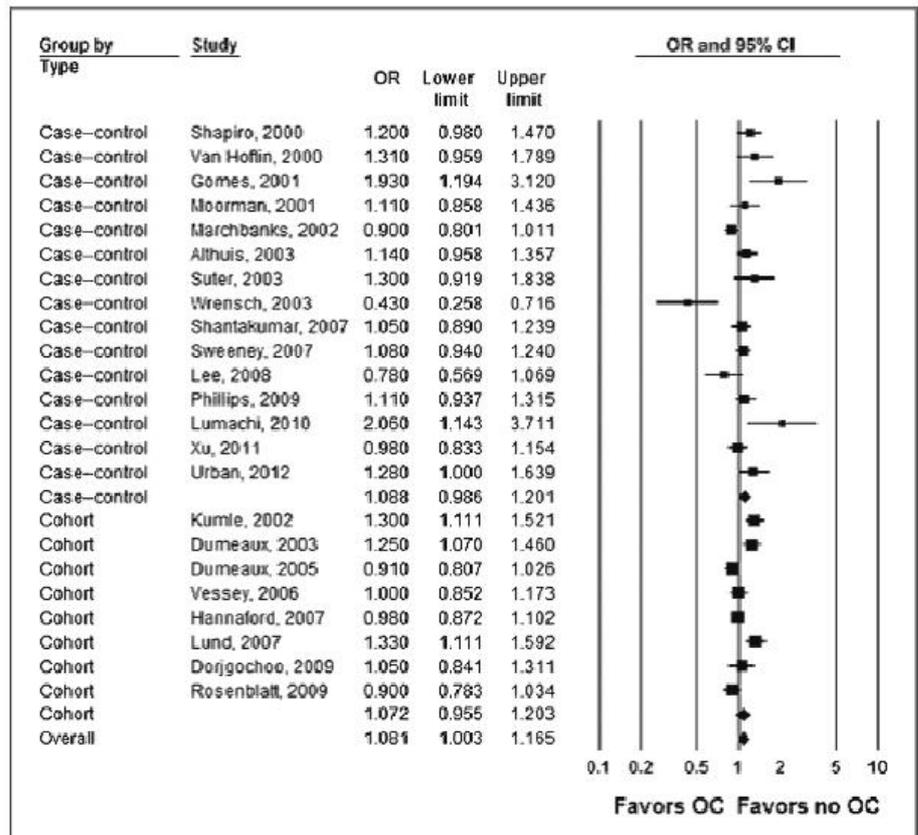
En la revisión sistemática realizada por Gierisch y colaboradores<sup>4</sup> publicada en noviembre de 2013, fueron incluidos 44 estudios sobre la relación entre la incidencia de Ca de mama y el uso de ACO. De estos, 29 fueron estudios de casos y controles, 14 fueron estudios de cohorte y 1 pool análisis, como puede verse en la **figura 2**. En este meta-análisis los resultados sugieren que el uso de ACO aumenta ligeramente, aunque en forma significativa, la incidencia de Ca de mama (OR: 1.08 95% IC: 1.0-1.17), la fortaleza de la evidencia es moderada, debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas. Según este análisis el aumento aproximado en el riesgo absoluto para las usuarias de ACO es del 0,89%. No hubo diferencias significativas con el tiempo de uso, con un mayor riesgo asociado al uso reciente, aunque la fortaleza de la evidencia en este punto es baja.

En los estudios de Cohorte analizados por Zhu<sup>16</sup> en su meta-análisis no hubo un au-

mento significativo entre usuarias de ACO vs no usuarias. Sin embargo sí se registro un aumento del 14% en la incidencia cada 10 años de uso.

En un estudio de Cohorte publicado por Poosari y col<sup>13</sup>, sobre 11414 mujeres tailandesas el RR de Ca de mama en usuarias fue de 1,31 (IC: 0,65-2,65) siendo esta diferencia NO significativa. No hubo relación en cuanto al tipo de anticonceptivo ni al tiempo de uso de los mismos.

Otro meta-análisis (37 estudios) reciente sobre pacientes con Ca de mama en la pre-menopausia encontró un riesgo aumentado (OR: 1,19, IC:1,09-1,29); con el mayor riesgo asociado con el uso de ACO antes del primer embarazo a término (OR: 1,44). Esto sugiere que el uso reciente (< de 5 años) se asocia con un riesgo mayor. Las mujeres que postergan su primer embarazo suelen ser usuarias recientes de ACO. Sin embargo debemos tener en cuenta que este meta-análisis se restringe a mujeres con Ca de mama en la pre-menopausia (< de 50 años) donde



**Fig. 2: Trabajos incluidos en el meta-análisis de Gierisch y col. sobre incidencia de Ca de mama en usuarias vs no usuarias de ACO.<sup>4</sup>**

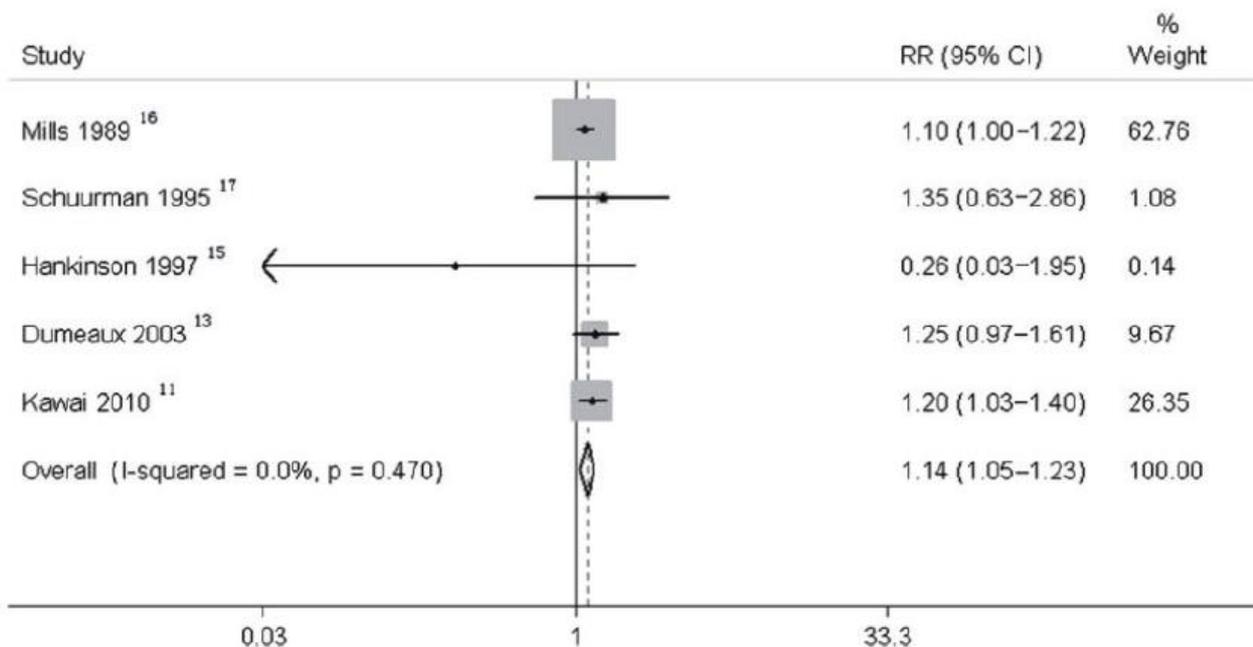
otros factores como los genéticos pueden desempeñar un rol fundamental. Otra explicación podría ser que las pacientes que utilizan ACO suelen estar más controladas con mayor screening mamográfico que el resto de la población.

En cuanto al riesgo asociado a las distintas formulaciones existen dos publicaciones recientes. Según Polly y colaboradores<sup>12</sup> en un análisis multivariable con 10 formulaciones diferentes utilizadas por al menos 50 pacientes entre 35 y 64 años, el riesgo de Ca de mama no varió con los distintos tipos de ACO y ninguna de estas formulaciones se asoció con un significativo aumento de riesgo. Beaber y colaboradores<sup>2</sup> en un estudio de casos y controles anidado, realizado en USA sobre los archivos farmacéuticos de 1102 mujeres entre 20 y 49 años con diagnóstico de Ca de mama y controles randomizados y pareados, entre 1990 y 2009, encontraron un aumento del riesgo de Ca de mama en las usuarias recientes (en el año previo), OR: 1,5, 95%IC: 1,3-1,9 con respecto a las no usuarias o a las usuarias previas. Esta asociación fue más fuerte para los cánceres receptores E+ (OR: 1,7, 95%IC: 1,3-2,1) que para los cánceres receptores E- (OR: 1,2 95%IC: 0,8-1,8), aunque la diferencia

no fue significativa. El uso de ACO con altas dosis de estrógeno (OR: 2,7), con acetato de etinodiol (OR:2,6) o formulaciones trifásicas con un promedio de 0,75 mg de Noretindrona (OR:3,1) se asoció con un riesgo particularmente elevado en comparación con otras formulaciones con menor dosis y otros progestágenos (OR:1.0).<sup>2</sup> La fortaleza de este estudio se basa en archivos farmacéuticos donde están consignadas las fórmulas de los ACO lo que permitió comparar ACO con baja dosis de EE (20µg) así como el impacto de las distintas progestinas. Las que se asocian con mayor riesgo son las derivadas del estrano. Los autores concluyen que estos resultados deben tomarse con cautela hasta poder replicarlos en mayores poblaciones.

Si bien el uso de ACO puede ser un factor de riesgo para Ca de mama, sobre todo para las usuarias recientes o con uso prolongado (más de 10 años), la magnitud del riesgo NO es clara. Sí podemos afirmar que el aumento de riesgo es leve y que en el estado actual de los conocimientos, son mayores los beneficios a corto plazo que los presuntos riesgos a largo plazo.

**Fig 3: Riesgo Relativo de la incidencia de Ca de mama en usuarias de ACO según el meta-análisis de Zhu.<sup>16</sup>**



## Cáncer de cuello uterino:

El estudio publicado por la International Agency for Research Cancer en el año 2002 mostró una asociación positiva entre el Ca de cuello en las usuarias de ACO HPV+, con respecto a las no usuarias, que aumenta con el mayor tiempo de uso.<sup>4</sup>

Las usuarias de ACO se asociaron con un aumento no significativo en Ca invasor (OR: 1,29, IC: 0,88-1,91) y Ca in situ (OR: 2,54, CI: 0,95-6,78). Sin embargo esta diferencia fue significativa con el mayor tiempo de uso:

Estos hallazgos coinciden con lo publicado recientemente por el reporte final del *Oxford Family Planning Association Contraceptive Study*<sup>14</sup> cuya fortaleza consiste en el seguimiento de una misma población por más de 4 décadas.

Asimismo el Grupo Colaborativo de Estudios Epidemiológicos de Cáncer de Cuello Uterino<sup>6</sup> publicó un análisis sistemático de 24 estudios incluyendo 16573 mujeres con Ca de Cuello y 35509 mujeres sin Ca de cuello observando un aumento

del riesgo con mayor tiempo de uso de ACO: más de 5 años RR: 1,90 (95% IC: 1,69-2,13) en comparación con las no usuarias. Este riesgo se revierte a los 10 años de interrumpida la toma de ACO. Se estima que

### Riesgo de cáncer de cuello en usuarias de ACO comparado con no usuarias (Estudio IARC)

- **Uso 5 a 9 años** RR 2,82 (IC 95% 1,46- 5,42)
- **Uso > 10 años** RR 4,03 (IC 95% 2,09-7,79)

Asimismo el meta-análisis publicado por Smith JS en 2003 analizando 28 estudios con 12000 mujeres con Ca de cuello, halló un aumento de riesgo, aún después de ajustar otros factores de riesgo como tabaquismo, parejas sexuales, infección por HPV, métodos de barrera, etc. Esta tendencia es mayor en mujeres HPV + y con mayor tiempo de uso.

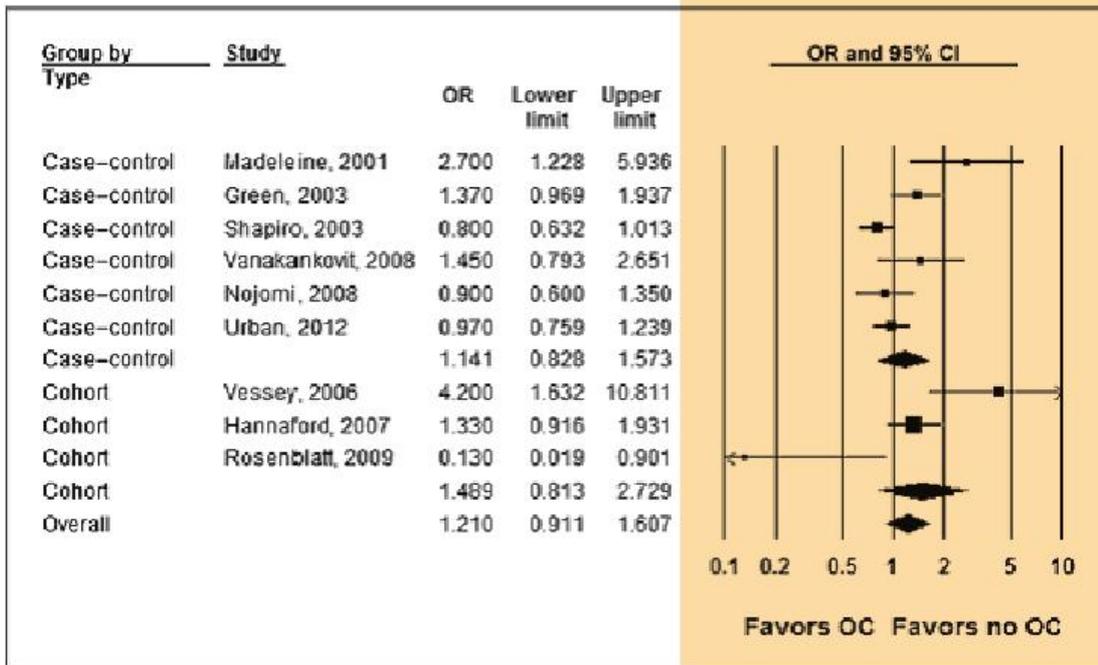
el uso de ACO por 10 años en usuarias entre 20 y 30 años aumenta la incidencia de ca de cuello a los 50 años de 7,3 a 8,3/1000 en países en desarrollo y de 3,8 a 4,5/1000 en países desarrollados. El aumento de riesgo en pacientes HPV + podría estar relacionado con el metabolito del estradiol 16- alfaestrona que actuaría como co-factor del HPV oncogénico para promover la proliferación celular.

### Cuadro 2:

### Riesgo de cáncer de cuello en usuarias de ACO comparado con no usuarias (Smith JS)

	Todas	HPV (+)
Uso < 5 años	RR 1,1 (IC 95% 1,1-1,2)	RR 0,9 (IC 95% 0,7-1,2)
Uso 5 a 9 años	RR 1,6 (IC 95% 1,4- 1,7)	RR 1,3 (IC 95% 1,0- 1,9)
Uso > 10 años	RR 2,2 (IC 95% 1,9-2,4)	RR 2,5 (IC 95% 1,6-3,9)

En el meta-análisis de Giersch<sup>4</sup> se incluyen 12 estudios que evalúan la asociación de los ACO con la incidencia de Ca de cuello, como vemos en la **figura 4**:



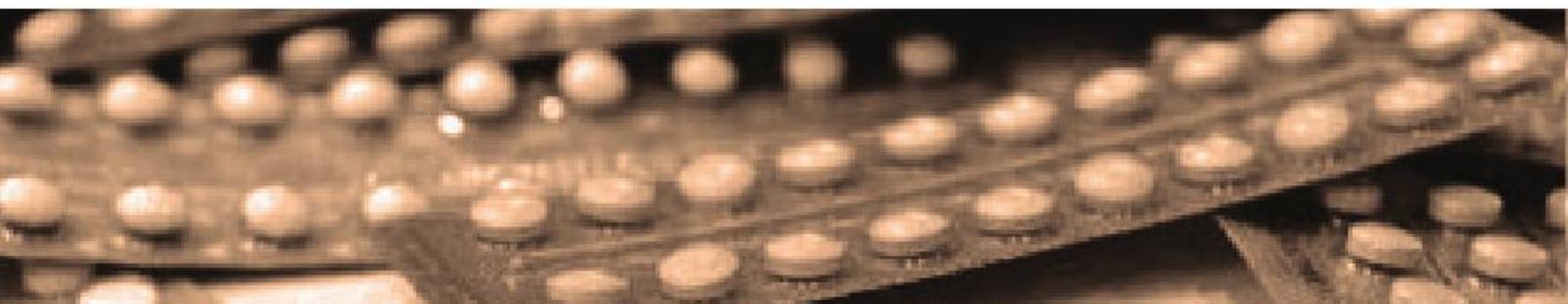
**Fig 5: Ca colorrectal y uso de ACO, Gierisch<sup>4</sup>**

Si bien la mayoría de los estudios muestran un aumento de riesgo de Ca de cuello en las usuarias de ACO con respecto a las no usuarias, sobre todo en las pacientes con infección por HPV, y con el mayor tiempo de uso, estos autores concluyen que la fortaleza de la evidencia es insuficiente debido a la gran heterogeneidad de las poblaciones en los diferentes estudios. De manera que con respecto al Ca de cuello uterino y los ACO debemos tener en cuenta el tiempo de uso (+ de 5 años), y los factores de riesgo. Por lo tanto debemos preconizar el uso del preservativo, desalentar el tabaquismo y considerar el tiempo de uso en las pacientes con infección persistente por HPV.

### **Cáncer de endometrio:**

Todos los estudios publicados que incluyen más de 15 Casos y Controles y 4 grandes estudios de Cohorte coinciden en el efecto protector de los ACO con respecto al carcinoma de endometrio. Este efecto es tanto mayor cuanto mayor es la duración del uso de los ACO y persiste por lo menos 2 décadas luego de la suspensión.<sup>3, 4, 6, 11</sup> El efecto beneficioso es independiente de la dosis o la composición del ACO; aunque los ACO con progestinas de mayor potencia parecieran tener mayor efecto.<sup>10, 11</sup>

El efecto protector parece estar relacionado con la atrofia endometrial, la dis-



minución de la inflamación, así como la disminución del sangrado y la disminución de estrógenos a nivel endometrial.<sup>8</sup>

de 10 años de uso. La protección persiste por más de 20 años luego de la discontinuación. En mujeres portadoras de la

mutación BRCA1 (45% de riesgo de padecer Ca de ovario) o BRCA2 (25% de riesgo) la reducción del riesgo con el uso de ACO es del 40% comparadas con las no usuarias. Este efecto protector se debería a la disminución de gonadotrofinas que lleva a la reducción del estímulo sobre el ovario con una disminución de la tasa de división celular ovárica.

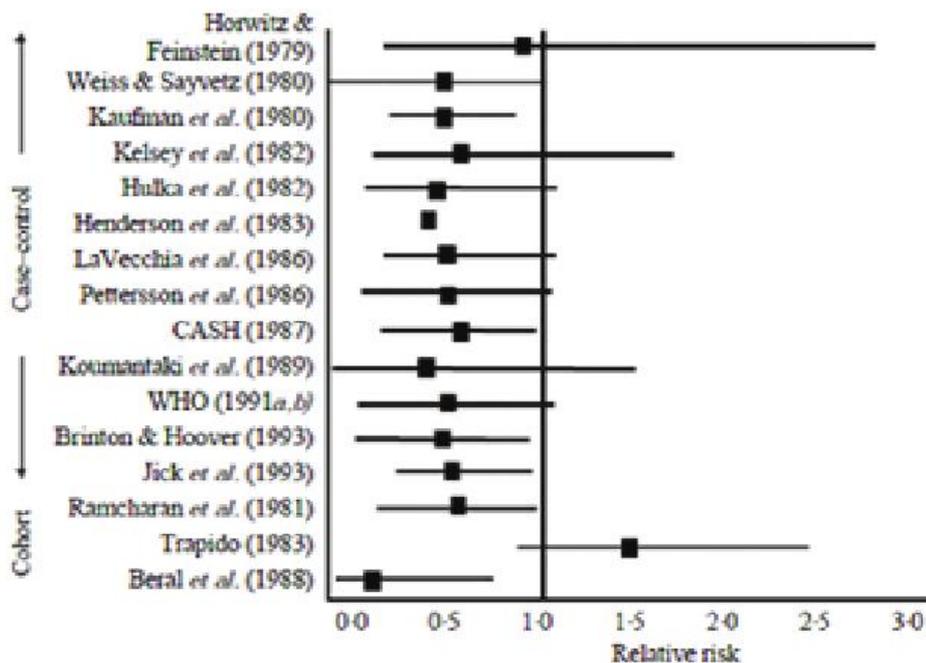


Fig 5: Riesgo de Ca de endometrio en las usuarias de ACO modificado de American Journal of Obstetric and Gynecology.<sup>11</sup>

Según el meta-análisis de Mueck la reducción del riesgo con el tratamiento a largo plazo es de 56% a los 4 años de uso, 67% a los 8 años de uso y 72% a los 12 años de uso continuo.

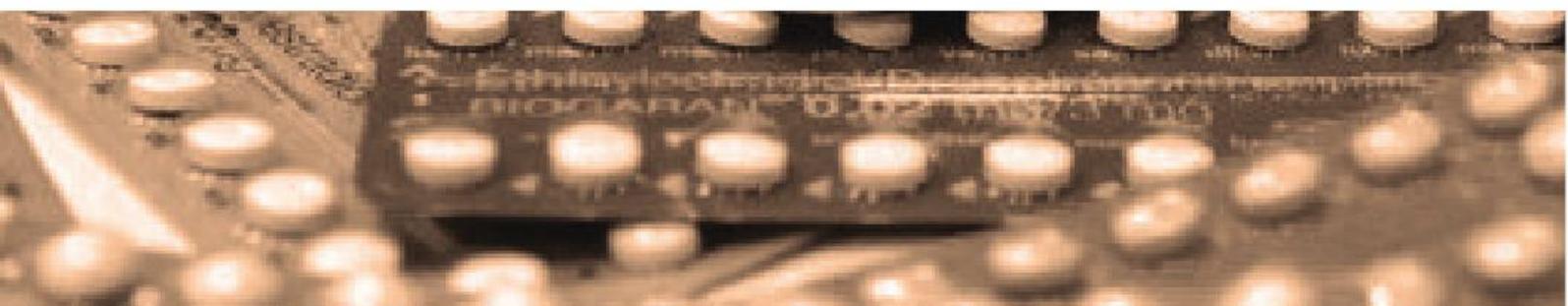
### Cáncer de Ovario:

Tanto el reporte final del Oxford Family Planning Association Contraception Study como la publicación de Maia y col<sup>8, 14</sup> entre otros, coinciden en la reducción de riesgo de cáncer de ovario para la población general, con el uso de ACO a largo plazo. Esta reducción es del 40% a los 4 años, 54% a los 8 años y 80% con más

### Cáncer colo-rectal:

En el meta-análisis de Gierisch<sup>4</sup> se analizaron 11 estudios que mostraron una disminución del riesgo de cánceres colo-rectales en las usuarias de ACO con respecto a las no usuarias como se observa en la **figura 6**.

**OR:** 0,86, CI 0,79-0,75. La disminución aproximada en riesgo absoluto en las usuarias de ACO es de 0,76%. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de uso. Según Gierisch los últimos meta-análisis sugieren que los ACO confieren una protección significativa para el Ca colorrectal, lo cual abre un camino de investigación para utilizarlos en un futuro para la quimio-prevención de esta entidad. Si bien el grupo del Oxford



Family Planning no pudo llegar a una conclusión tan contundente también observaron una disminución del riesgo en las usuarias (RR:0,9 95% IC: 0,7-1,2).

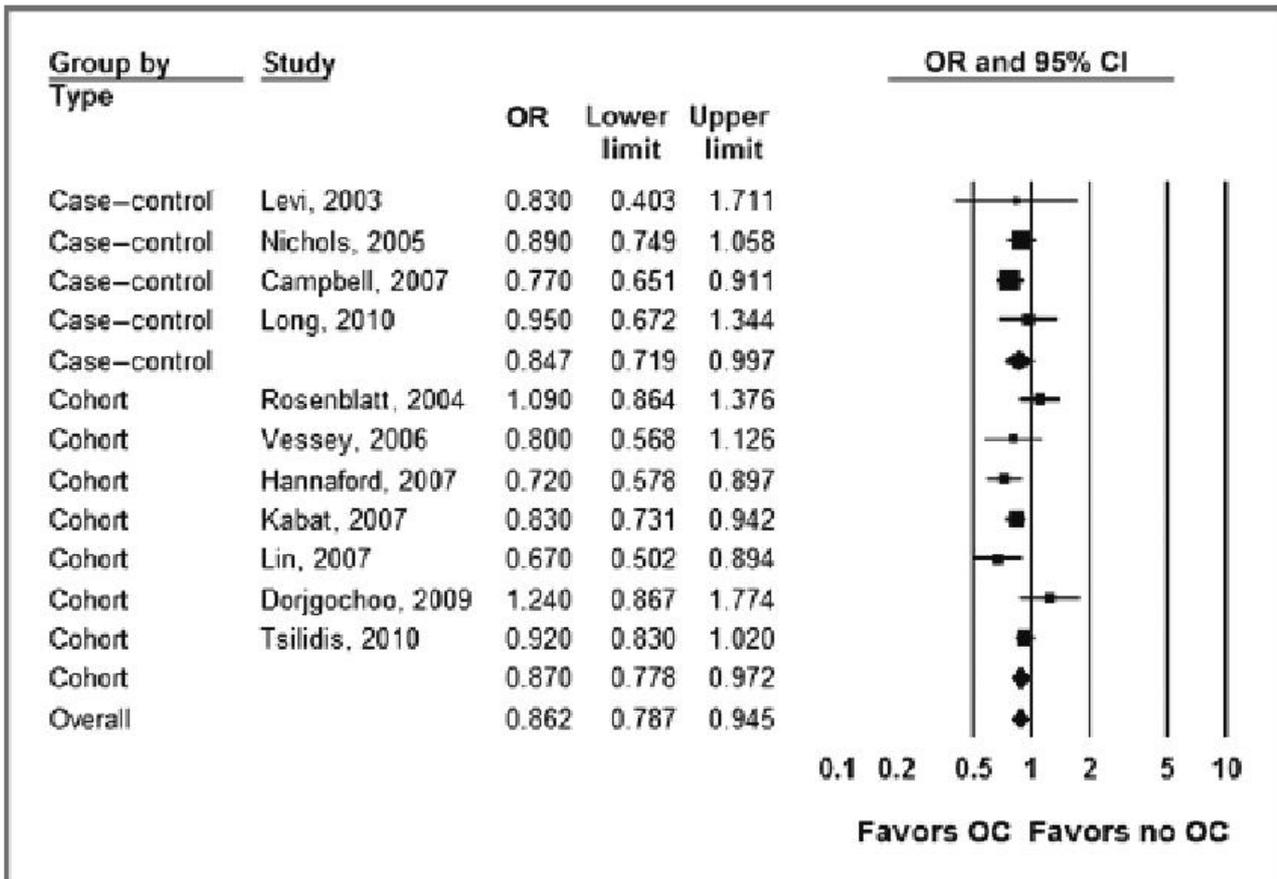


Fig 6: Ca colorrectal y uso de ACO, Gierisch<sup>4</sup>

## Cáncer hepático:

En el reporte final del Oxford Family Planning Association Contraceptive Study los autores concluyen que el uso de ACO aumentaría el riesgo de Ca hepático en poblaciones con baja prevalencia de infección por Hepatitis B (como la de Reino Unido). Este riesgo estaría limitado a las usuarias actuales o recientes, aunque la información es limitada.<sup>14</sup> Asimismo en el meta-análisis publicado por Maheshwari, sobre 12 estudios analizados no halló diferencia significativa con el uso de ACO. Seis de estos estudios informaron un posible aumento de riesgo con el uso a largo plazo, pero tenían limitaciones metodológicas importantes. Por lo tanto las conclusiones con respecto al Ca hepático no son concluyentes.

## CONCLUSIONES:

En general la mayoría de los autores coinciden que el uso de ACO aumenta levemente el riesgo de Ca de mama y de Ca de cuello uterino mientras que tienen un efecto protector sobre el Ca de endometrio y el Ca de ovario. Estos efectos aumentarían con el tiempo de uso y disminuirían a mayor intervalo desde la suspensión.

Asimismo existiría un efecto protector con el uso de ACO para el Ca colorrectal. Podemos concluir entonces que en términos generales los beneficios no contraceptivos superan a los riesgos (incluyendo el riesgo oncológico) con respecto al uso de ACO.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albin A, et al. "Exogenous Hormonal Regulation in Breast Cancer Cells by Phytoestrogens and Endocrine Disruptors." *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21:1129-1145.
2. Beaver EF, et al. "Recent Oral Contraceptive Use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age." *Cancer Res* 2014; 74:4078-4089.
3. Cook LS, et al. "Hormone Contraception Before the First Birth and Endometrial Cancer Risk." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014; 23:356-361.
4. Gierisch JM, et al. "Oral contraceptive use and risk of Breast, Cervical, Colorectal and Endometrial Cancers: A systematic Review." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013; 22:1931-1943.
5. Hunter DJ, et al. "Oral Contraceptive use and Breast Cancer: a prospective study of young women." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010,19:2496-502.
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Applebay P, et al. "Cervical Cancer and hormonal Contraceptive Collaborative Reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer for 24 epidemiological studies." *Lancet* 2007 Nov, 10; 370(9599):1609-21.
7. Krolik M, Milnerowicz H. "The effect of using strogens in the Light of Scientific Research." *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21, 4, 535-543.
8. Maia HJ, Casoy J. "Non-Contraceptive Health Benefit of oral contraceptives." *Eural J Contracept Reprod H Care*, 2008, 13 (1):17-24.
9. Marchbanks PA, et al. "Oral Contraceptive formulation and Risk of Breast Cancer." *Contraception* April 2012;85 (4):342-350.
10. Maslow BS L, et al. "Contraceptive use and the role of Contraceptive counseling in reproductive- aged women with cancer." *Contraception* 90, 2014; 79-85.
11. Mueck AO, et al. "Hormonal Contraception and risk of endometrial Cancer: A systematic review." *Endocrine-Related Cancer*, (2010), 17 R263-R271.
12. Polly A, et al. "Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer." *Contraception* april 2012. 85 (4): 342-350.
13. Poosari A, et al. "Hormonal Contraceptive use and Breast Cancer in Thai Women." *J Epidemiol*, 2014; 24 (3):216-220.
14. Vessey M, Yeates D. "Oral Contraceptive Use and Cancer: final report from the Oxford Family Planning Association Contraceptive Study." *Contraception* 88 (2013): 678-683.
15. Zhou W, Zhu X. "Estrogens as Jekyll and Hide: regulation of cells death." *F1000 Research*, 2014, 3:161.
16. Zhu H, et al. "Oral Contraceptive use and risk of Breast cancer: a meta-análisis of prospective cohort studies." *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012 Dec; 17 (6): 402-14.



---

# NOVEDADES EN ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

---

Autores: Dra Laura Rago. Dra Lía Arribas  
Email: laura-rago@hotmail.com

## *Introducción*

La anticoncepción de emergencia representa el último recurso disponible para evitar un embarazo no planificado luego de relaciones sexuales sin cuidados anticonceptivos. Los dos motivos más frecuentes por los que se utiliza son la falla en los métodos de barrera, usualmente el preservativo, y el uso incorrecto de cualquier otro método anticonceptivo.

## *Métodos disponibles*

- **DIU**
- **Píldoras de emergencia:**
  - Levonorgestrel
  - Yuspe
  - Ulipristal
  - Mifepristona

La **Mifepristone**, también denominado RU 486 es un modulador de los receptores de progesterona, se utiliza en dosis de 10 a 25 mg. Si bien se utiliza en el protocolo de interrupción del embarazo junto con el Misoprostol, se encuentra disponible como anticonceptivo de emergencia solo en algunos países como China,

Vietnam o Rusia.

El **método de Yuspe** consiste en un régimen hormonal combinado, que consta de dos píldoras que contienen 100 microgramos de Etinilestradiol asociado a 0.5 mg. de Levonorgestrel cuya toma debe espaciarse por un lapso de 12 hs. Si bien no se comercializa como tal, se puede utilizar cualquiera de las píldoras anticonceptivas combinadas con dichos componentes que están ampliamente disponibles, inclusive en nuestro país.

## *Investigación en anticoncepción de emergencia*

### **Inhibidores de la COX 2 Meloxicam**

Debido a que la activación de la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) afecta la producción de prostaglandinas necesarias para el desarrollo folicular y la ovulación se ha postulado que los antiinflamatorios no esteroides, que inhiben la actividad de dicha enzima, serían capaces de inhibir o retrasar el desarrollo folicular, principalmente la ruptura del folículo. Podrían ser utilizados solos como anticoncepción de emergencia o junto con Levonorgestrel con el objetivo de aumentar su eficacia.

Como ventajas asociadas, se mantienen las oscilaciones fisiológicas de los esteroides ováricos y se preserva el ciclo menstrual normal.

Otros beneficios son su bajo costo, su accesibilidad y la baja frecuencia de efectos adversos asociados a su uso por cortos períodos de tiempo.

Un estudio randomizado, doble ciego cruzado se llevó a cabo en el Instituto Chileno de Medicina Reproductiva para evaluar los efectos del Meloxicam y comparar la eficacia de las diferentes dosis. Se reclutaron 27 mujeres entre 18-40 años de edad, esterilizadas quirúrgicamente, con ciclos menstruales regulares, a quienes se les administró 15 o 30 mg / día de Meloxicam por vía oral durante cinco

días consecutivos durante la fase folicular tardía, comenzando cuando el folículo principal alcanzó 18 mm de diámetro. Las voluntarias fueron sometidas a dos ciclos de tratamiento separados por un ciclo de descanso, con la aleatorización de la dosis recibida. Los resultados evaluados fueron: la ruptura folicular; los niveles séricos de LH, los niveles de progesterona y estradiol (E2); y la incidencia de eventos adversos

Los resultados de este estudio piloto confirman que la administración de Meloxicam durante la fase folicular tardía interfiere con el proceso ovulatorio, ya sea previniendo la ruptura folicular o causando disfunción ovulatoria; las diferencias entre ambas dosis fueron significativas en relación a este efecto, pero no se encontraron diferencias en las otras variables biológicas estudiadas, tales como la duración del ciclo o la modificación de los perfiles endócrinos.

Con estos resultados se concluyó que, independientemente del tiempo de administración del Meloxicam en relación al pico de LH, el tratamiento fue más eficiente para retrasar la ruptura folicular y provocar disfunción ovulatoria con la dosis de 30 mg / día .

<i>Dosis</i>	<i>Inhibición</i>	<i>Disfunción ovulatoria</i>
<i>15 mg</i>	<i>50%</i>	<i>27%</i>
<i>30mg</i>	<i>91%</i>	<i>45%</i>

### **Inhibidores de la endoperoxidasa Celecoxib**

Dado que el Meloxicam es un inhibidor moderadamente selectivo para COX2, se planteó la hipótesis de que el tratamiento con el inhibidor de la COX2 más altamente selectivo, el Celecoxib, sería más eficaz en términos de causar disfunción ovulatoria. Se desarrolló un estudio prospectivo cruzado, doble ciego aleatorizado que se llevó a cabo en la Oregon Health & Science

University (OHSU) en Portland, Oregón para evaluar en mayor profundidad el mecanismo de acción de Celecoxib y su ventana de eficacia mediante la evaluación de sus efectos antes y después del pico de LH. Se reclutaron 20 mujeres sanas en edad reproductiva (18-35 años) con ciclos regulares que no utilizaban anticonceptivos hormonales. Se requería un solo nivel de progesterona (P) de al menos 3 ng / ml durante la fase lútea (días 18-25) del ciclo menstrual antes de la entrada en el estudio. Las mujeres se asignaron al azar a uno de dos regímenes de dosificación usando un diseño cruzado para 4 ciclos menstruales [ciclo de control, el tratamiento 1, el ciclo de lavado, tratamiento 2]. En cada ciclo de tratamiento, los sujetos recibieron la medicación del estudio, tanto "pre pico-LH" (iniciada el día 8 del ciclo y continuaron hasta la ruptura del folículo o hasta el inicio de la siguiente menstruación) y de carga "post pico-LH" (iniciado en el momento de pico de LH determinado por LH en pruebas de orina y durante un total de 6 días).

Cuarenta y dos mujeres se incluyeron en el estudio, 20 asignadas al azar recibieron tratamiento. Todos menos un sujeto demostraron evidencia de ovulación normal durante el ciclo de control. En comparación con el grupo control, en los ciclos de tratamiento se evidenció un aumento significativo de disfunción ovulatoria [administración de Celecoxib pre-LH: 30% (6/20),  $p = 0,04$ ; post-LH 25% (5/20),  $p = 0,04$ ]. El momento de la administración del fármaco en relación al pico de LH, no pareció afectar las tasas de respuesta al fármaco.

El promedio del diámetro folicular máximo no fue significativamente diferente entre los ciclos de tratamiento y de control. Sin embargo, los ciclos de tratamiento con disfunción ovulatoria debido a folículos no rotos mostraron un diámetro folicular máximo significativamente mayor en comparación con los ciclos de tratamiento con disfunción ovulatoria con ruptura folicular o con ovulación normal.

En general, no hubo diferencias en los patrones o los niveles pico de LH, E2 o P. Como era de esperar, los niveles pico

de LH y P fueron significativamente diferentes en los ciclos de tratamiento con y sin disfunción ovulatoria. Los niveles máximos de E2 fueron similares entre los ciclos de tratamiento con y sin disfunción ovulatoria.

Se concluyó que, si bien el Celecoxib produce disfunción ovulatoria cuando se administra antes del pico de LH, algunas mujeres ovularon normalmente por lo que su utilidad como anticonceptivo de emergencia es limitada<sup>2</sup>.

### **Anillo vaginal con Meloxicam: estudio en FASE 1**

Se trata de un estudio en FASE 1 doble ciego, randomizado y aleatorizado realizado en el Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER) desde el mes de Diciembre del 2012 para evaluar la absorción de un agente no hormonal (Meloxicam) por vía vaginal y observar el efecto en el desarrollo folicular. Este estudio incluye 3 ciclos menstruales, comenzando con un ciclo de control menstrual, seguido por un ciclo menstrual con administración de anillo vaginal conteniendo Meloxicam en dos dosis (2,4 y 3 g/anillo) y terminando con otro ciclo menstrual control. Se incluyen mujeres entre 18 y 40 años, sanas, esterilizadas quirúrgicamente, con ciclos menstruales regulares, que no se hallen en período de lactancia.

Se evaluarán como medidas de resultado primarias: número de participantes con retraso en la ruptura folicular, la dosis efectiva segura que provoque la mayor proporción de retrasos en la ruptura folicular cuando se administre de forma continua, comenzando en el día 5 +/- 1 del ciclo hasta la siguiente menstruación.

Las medidas de resultado secundarias a evaluar consisten en: características de la farmacocinética de Meloxicam por vía vaginal y los patrones de sangrado.

No hay conclusiones disponibles hasta la actualidad<sup>3</sup>.

### **DIU como anticoncepción de emergencia**

El DIU (TCU380A) es un método anticon-

ceptivo de los denominados LARCs (long acting reversible contraceptives ) y uno de los más eficaces, con un índice de Pearl de 0,6. Su uso es habitual en nuestro medio como método anticonceptivo de uso regular. A pesar de ser el método anticonceptivo de emergencia disponible de mayor eficacia, continúa siendo subutilizado.

Puede utilizarse hasta los cinco días siguientes a una relación sexual no protegida y hasta cinco días después de la fecha estimada de ovulación. Su efectividad no declina con el tiempo y su duración es de 10 años, evitando la problemática de las relaciones sexuales no protegidas subsiguientes.. ,

### **Mecanismo de acción**

Los iones de cobre liberados del DIU incrementan la respuesta inflamatoria en el fluido luminal del tracto genital. Esto afecta la función y viabilidad de los gametos previniendo la fertilización. Estudios in vitro han demostrado que el cobre, a concentraciones similares a las liberadas por el DIU, afecta la motilidad, viabilidad, la reacción acrosomal y la capacidad fecundante de los espermatozoides humanos, en medio de cultivo y en el moco cervical.

La recuperación de ovocitos de las trompas de Falopio en mujeres que utilizan DIU de cobre es menor que en los controles, así como también se ha demostrado una baja recuperación de ovocitos en el útero de estas mujeres, lo que sugiere

que el Tcu-DIU ejerce una acción antes de que el ovocito alcance la cavidad uterina. El DIU-Cu estimula la actividad contráctil del miometrio, tanto in vitro e in vivo, en modelos animales, así como en humanos. La presencia de un DIU de cobre en la cavidad uterina no interfiere con el desarrollo del endometrio durante el ciclo menstrual, pero, tras el uso continuo, genera un aumento gradual de la reacción inflamatoria.

### ***Crterios de elegibilidad de la OMS para la utilización del DIU como anticonceptivo de emergencia (ver Tabla N°2)<sup>8</sup>***

En el año 2012 se realizó y publicó un metanálisis, donde se incluyeron 42 estudios publicados entre los años 1979 y 2011; 29 de ellos publicados en chino y otros 13 en inglés, donde se evaluó la eficacia del DIU utilizado como anticonceptivo de emergencia.

En total, estos estudios documentan la experiencia de más de 7.000 mujeres, y demuestran una baja tasa de embarazos luego de haber colocado un DIU de emergencia.

Un hallazgo interesante es que todos los embarazos en la literatura en idioma Inglés se encuentran en un estudio realizado en Egipto en el año 1987. En este estudio, ocurrieron cuatro embarazos entre 200 mujeres, arrojando una tasa de falla del 2% (IC del 95% = 0,69-5,03%). Aún

**Tabla 2**

Los DIU para anticoncepción de emergencia no protegen contra ITS/VIH. Si existe riesgo de ITS/VIH (incluso durante el embarazo o posparto) se recomienda el uso correcto y consistente de condones, ya sea solos o en combinación con otro método anticonceptivo. Se ha comprobado que los condones masculinos de látex protegen contra ITS/VIH.		
CONDICIÓN * Consulte también los comentarios adicionales al final de la tabla	CATEGORÍA	ACLARACIONES/EVIDENCIA
EMBARAZO	4	<b>Aclaración:</b> El DIU no está indicado durante el embarazo y no debe ser usado debido al riesgo de infección pélvica grave y aborto séptico espontáneo.
<b>VIOLACIÓN*</b> a) Alto riesgo de ITS b) Bajo riesgo de ITS	3 1	

más sorprendente es el hecho de que este estudio es el único estudio randomizado, doble ciego con grupo control empleando placebo que se conoce en anticoncepción. Trescientas mujeres que habían mantenido relaciones sexuales sin protección alrededor del momento de la ovulación fueron asignadas al azar a la inserción poscoital de un Cu-T 200 o a ningún tratamiento. Las tasas de embarazo fueron de un 2% entre el grupo de tratamiento y un 22% en el grupo de manejo expectante. La tasa de falla en el brazo de tratamiento de este estudio es sorprendentemente alta y significativamente mayor que la tasa en todos los demás países juntos ( $p = 0,0001$ ). En contraste, los resultados entre los cinco países con exclusión de Egipto son homogéneos ( $p = 1$ ). Esta alta tasa de fracaso posiblemente se explica por el hecho de que fueron seleccionadas específicamente aquellas mujeres que habían tenido relaciones sexuales alrededor del momento de la ovulación. Si se excluyen los resultados inusuales del estudio de Egipto, **la tasa global de fracaso del DIU como anticonceptivo de emergencia sería de alrededor de 0,09%** (IC del 95%: 0,04 a 0,19 %) <sup>9,10</sup>

ción de emergencia (ICEC) publicó en el año 2012 la "Guía ICEC para el uso de DIU como anticonceptivo de emergencia" que está disponible en su página web y reúne la evidencia científica disponible para la utilización del DIU como anticonceptivo de emergencia <sup>11</sup>

### Efectos adversos

El DIU como anticonceptivo de emergencia puede presentar los mismo efectos adversos que para su uso regular: menstruaciones más abundantes y dolorosas; discomfort durante la colocación, presentándose dolor o sangrado, aumento del flujo vaginal, entre otros. La expulsión del dispositivo es menor al 10% y más frecuente los primeros meses y durante el sangrado menstrual. La perforación uterina, ya sea durante la inserción o migración ocurre con una frecuencia de 1 de cada 1000 inserciones.

### Levonorgestrel

El anticonceptivo hormonal de emergencia más ampliamente difundido es el Levonorgestrel de 1.5mg VO utilizado hasta 72 hs. después de la relación sexual, pre-

vinando al menos el 50 al 80% de los embarazos que podrían ocurrir en ausencia de método anticonceptivo.

Los productos disponibles en Argentina, tanto en comprimidos de 0,75 mg. y de 1,5 mg. son <sup>12</sup>:

- Norgestrel max/unidosis
- Ovulol/UD
- Secufem 0,75/1,5
- Segurite 0,75/1,5
- Levonorgestrel TRBpharma

país	n	embarazos	tasa	95% CI
China*	5629	6	0.11%	(0.05%- 0.23%)
UK	496	0	0.00%	(0.00%- 0.70%)
US	401	0	0.00%	(0.00%- 0.85%)
Italia	253	0	0.00%	(0.00%- 1.38%)
Egipto	200	4	2.00%	(0.69%- 5.03%)
Países bajos	55	0	0.00%	(0.00%- 5.93%)
<b>Total</b>	<b>7,034</b>	<b>10</b>	<b>0.14%</b>	<b>(0.08%- 0.25%)</b>
<b>Total s/Egipto</b>	<b>6,834</b>	<b>6</b>	<b>0.09%</b>	<b>(0.04%- 0.19%)</b>

La conclusión de esta revisión es que el DIU de cobre es el anticonceptivo de emergencia más eficaz. Se suma a esto la posibilidad de continuar con su uso regular.

El consorcio internacional de anticoncep-

- Marplan 1,5
- LNG Blipack 0,75/1,5

### Mecanismo de acción

Está científicamente comprobado que el

principal mecanismo de acción es la interferencia con el proceso ovulatorio. Puede inhibir el pico de LH si la toma se realiza previa al inicio del mismo, impidiendo el desarrollo folicular y la maduración del ovocito.

**No altera la receptividad endometrial ni impide la implantación uterina de un ovocito fertilizado.**

Si se toma luego de que la implantación haya ocurrido no tiene efecto sobre un embarazo en curso y no aumenta las tasas de aborto<sup>13</sup>. Y así se encuentra aclarado en los prospectos de los productos disponibles de nuestro país.

En un estudio realizado se demostró que la administración poscoital de 400 microgramos de LNG afectó la migración del esperma entre 3 - 10 horas después del tratamiento, redujo el número de espermatozoides recuperados de la cavidad peritoneal y aumentó el pH del fluido uterino, lo cual inmovilizó a los espermatozoides e incrementó la viscosidad del moco del cuello uterino, impidiendo el paso de más espermatozoides a la cavidad uterina.<sup>14</sup>

**Efectividad**

La mayoría de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia no están en real riesgo de embarazo. Las chances de concebir luego de un solo coito aleatorio está dentro del rango de 4 a 6% y si la relación sexual ocurre en el momento más fértil del ciclo, es de hasta un 30%. La efectividad del LNG depende de dos variables: el día del ciclo menstrual en que sucede el coito no protegido y el día de la toma del método.

Se analizaron datos de 6794 mujeres participantes de 4 ensayos randomizados que recibieron LNG 1,5 mg en una o dos dosis a las 24, 48, 72 y 120 hs. posteriores a la relación sexual no protegida. Se calcularon las tasas de embarazos de los días 2, 3, 4 y 5 comparando con el día 1. El riesgo de embarazo en los días 2, 3 y 4 no fue significativamente diferente del riesgo en el día 1, sin embargo, el ries-

go de embarazo en el día 5 fue 6 veces mayor que el riesgo en el día uno.

Día	1	2	3	4	5
Odd ratio	1	0,68	1,74	0,87	5,81
(CI)		(0,36-1,28)	(0,94-3,19)	(0,26-2,89)	(2,87-11,76)

*Los autores concluyeron que el LNG sería igualmente efectivo hasta dentro de las 96 hs posteriores a una relación sexual no protegida; sin embargo el porcentaje de mujeres que se embarazó luego de administrar el LNG en el día 5 no fue estadísticamente diferente al que esperaría encontrar sin medicación (6 a 8%). Esto refuerza el concepto de que cuanto antes se toma mayor será la posibilidad de inhibir la ovulación y así evitar un embarazo.<sup>15</sup>*

**Efectos adversos**

Los más frecuentemente reportados son dolor de cabeza, náuseas y alteración del patrón de sangrado habitual. Las náuseas son reportadas en menos del 20% de las mujeres que usan LNG y el vómito ocurre en sólo el 1%. De acuerdo con las recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos del Reino Unido, si una mujer vomita dentro de las 2 horas de la toma, debe tomar una nueva dosis tan pronto como sea posible.

La mayoría de las mujeres experimentan un sangrado dentro de los 7 días de la fecha esperada de menstruación. No hay cambios significativos en la duración del sangrado.

Otros efectos secundarios reportados incluyen dolor abdominal y dismenorrea.<sup>16</sup>

**Recomendaciones a la usuaria**

Se debe aconsejar que consulten al médico si se producen vómitos dentro de las 2 horas de haber tomado el LNG. Puede ofrecerse una dosis repetida del mismo método o un DIU de cobre. Las mujeres

deben ser advertidas acerca de los trastornos menstruales después del uso oral. Si existe alguna duda sobre si se ha producido la menstruación, se debe realizar una prueba de embarazo a partir de las tres semanas de ocurrida la relación sexual no protegida.<sup>16</sup>

### **Crterios de elegibilidad/contraindicaciones**

No existen contraindicaciones para el uso de LNG como anticonceptivo de emergencia.

Se puede utilizar más de una vez en el mismo ciclo o puede ser utilizado para un episodio reciente de coito no protegido, incluso si ha habido un episodio anterior fuera de la ventana de tratamiento (> 120 horas). No existen datos con respecto a un intervalo de tiempo mínimo entre sucesivas tomas de LNG, sin embargo, si una nueva relación sexual no protegida

se produce dentro de las 12 horas de la toma de LNG, no se requiere tratamiento adicional.<sup>8</sup>

### **Acetato de Ullipristal**

Es un esteroide sintético derivado de 19-norprogesterona. Es un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM), una clase de compuestos que tienen efecto agonista y antagonista parcial sobre el receptor de progesterona. Se comercializa en comprimidos de 30 mg en dosis única. Ha sido estudiado para su uso como anticoncepción de emergencia y se ha encontrado que es altamente eficaz y bien tolerado.

Se comenzó a comercializar en Europa desde Octubre de 2009 y fue aprobado por la FDA en agosto de 2010. En USA requiere para su venta prescripción médica y se comercializa bajo la marca EllaOne.

### **PÍLDORAS ANTICONCEPTIVAS DE EMERGENCIA (PAE)**

**(incluidas las píldoras anticonceptivas de levonorgestrel y las píldoras anticonceptivas orales combinadas)**

Las PAE no protegen contra ITS/VIH. Si existe riesgo de ITS/VIH (incluso durante el embarazo o posparto) se recomienda el uso correcto y consistente de condones, ya sea solos o en combinación con otro método anticonceptivo. Se ha comprobado que los condones masculinos de látex protegen contra ITS/VIH.

CONDICIÓN * Consulte también los comentarios adicionales al final de la tabla	CATEGORÍA	ACLARACIONES/EVIDENCIA
<b>EMBARAZO</b>	NA	NA = No aplica <b>Aclaración:</b> Aunque este método no está indicado ante la sospecha de embarazo o en mujeres con embarazo comprobado, no se conoce ningún daño para la mujer, el curso de su embarazo o el feto si las PAE son usadas accidentalmente durante el embarazo.
<b>LACTANCIA MATERNA</b>	1	
<b>HISTORIA DE EMBARAZO ECTÓPICO</b>	1	
<b>HISTORIA DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES GRAVES*</b> (cardiopatía isquémica, ataque cerebrovascular u otros trastornos tromboembólicos)	2	
<b>ANGINA DE PECHO*</b>	2	
<b>MIGRAÑA*</b>	2	
<b>ENFERMEDAD HEPÁTICA GRAVE*</b> (incluso ictericia)	2	
<b>USO REPETIDO DE LAS PAE</b>	1	<b>Aclaración:</b> El uso recurrente de las PAE es una indicación de que la mujer requiere más orientación sobre otras opciones de anticonceptivos. La repetición frecuente de las PAE puede ser dañina para mujeres con condiciones clasificadas como 2, 3 o 4 para el uso de AHC o APS.
<b>VIOLACIÓN*</b>	1	

## Mecanismo de acción

El mecanismo primario de acción consiste en la inhibición o retraso de la ovulación. La administración justo antes o, en algunos casos, inmediatamente después del pico de LH puede inhibir la ruptura folicular.

## Eficacia

Se llevó a cabo un estudio doble ciego diseñado para comparar la eficacia del acetato de Ullipristal con el LNG, que incluyó 1696 mujeres, las cuales fueron randomizadas para recibir Ullipristal o LNG. Se sumó otro estudio similar y se realizó un metanálisis.

Los resultados obtenidos demuestran mayor cantidad de embarazos evitados en el grupo de Ullipristal ( $p=0.037$ ); ésto puede deberse a la nula eficacia del LNG para prevenir la ovulación cuando el folículo dominante llega a los 18 a 20 mm (12% vs 13% en placebo). En cambio con Ullipristal se previene la ruptura folicular en folículos de 18-22 mm en el 60% de los ciclos vs 0% con placebo. En conclusión: el Ullipristal resultó más efectivo en posponer la ovulación inminente. También se demostró una mayor efectividad que la de LNG cuando es administrado entre las 96 y 120 hs posteriores a la relación sexual no protegida.<sup>18</sup>

## Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes son dolor abdominal y trastornos mens-

truales (sangrado irregular, síndrome premenstrual o calambres uterinos).

La longitud del ciclo post-tratamiento es en promedio de 2,9 días más largo que el esperado. Un 7% de las mujeres reportaron un ciclo acortado, y el 19,2% informó un aumento en la duración del ciclo de más de 7 días.<sup>17</sup>

## Contraindicaciones

Está contraindicado en el embarazo o sospecha de embarazo, así como ante la presencia de hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave o asma grave. Se desconoce su excreción en la leche materna, por lo que se aconseja a las mujeres que amamantan no hacerlo durante 36 horas después del tratamiento.

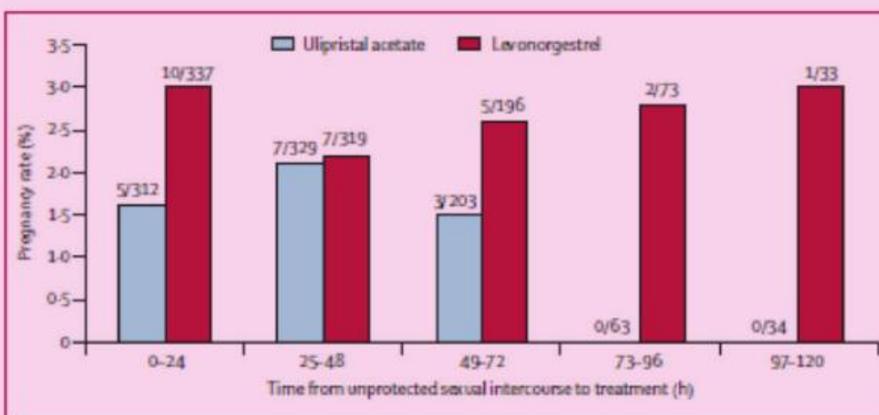
## Riesgo de embarazo: Levonorgestrel y obesidad

### Metanálisis comparativo Ullipristal vs LNG<sup>19</sup>

En el año 2011 investigadores de la Universidad de Edimburgo, Escocia; del National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD, EEUU y HRA Pharma, París, Francia realizaron un metanálisis utilizando datos de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan la eficacia del acetato de Ullipristal y Levonorgestrel para identificar los factores asociados con el fracaso de la anticoncepción de emergencia.

Un ensayo reclutó a 1.672 mujeres que solicitaron anticoncepción de emergencia dentro de las 72 hs siguientes al coito sin protección, mientras que en el segundo ensayo, se incluyeron 2.221 mujeres que realizaban la solicitud dentro de las 120 hs luego del coito. En ambos ensayos, se administró LNG 1,5 mg por vía oral o UPA 30 o 50 mg.

Se incluyeron mujeres



mayores de 16 años, con ciclos menstruales regulares, que no utilizaran anticoncepción hormonal, ni esterilizadas quirúrgicamente (ellas mismas o su pareja), que no utilizaran DIU, que no se encontraran en período de lactancia.

El objetivo fue investigar potenciales factores que podrían explicar la falla de la anticoncepción de emergencia. Se evaluaron de 6 covariables:

- Índice de masa corporal (BMI)
- Edad
- Tiempo transcurrido entre la relación sexual no protegida y la toma del anticonceptivo de emergencia
- Relaciones sexuales no protegidas subsecuentes en el mismo ciclo
- Antecedentes de embarazos previos
- Posibilidad de concepción de acuerdo al momento del ciclo

Tres de las variables estudiadas tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo de embarazo:

**I.** *Posibilidad de concepción de acuerdo al momento del ciclo*

El riesgo de embarazo es cuatro veces mayor en las mujeres que tuvieron relaciones sexuales el día previo a la ovulación comparado con las que tuvieron relaciones sexuales cinco días previos a la ovulación. OR: 4,42 (95% IC: 2,33-8,2) Sin diferencias en ambos grupos de tratamiento.

**II.** *Relaciones sexuales no protegidas subsecuentes en el mismo ciclo*

Las mujeres que mantenían más relaciones sexuales sin protección luego del tratamiento presentaban cuatro veces más riesgo de embarazo comparado con las que no tenían más relaciones sexuales en el mismo ciclo. OR: 4.64 (95% IC: 2.22-8.96)

Sin diferencias en ambos grupos de tratamiento.

**III.** *Índice de masa corporal (BMI)*

Constituye la variable de mayor impacto sobre el riesgo de embarazo. El riesgo de embarazo fue más de 3 veces mayor en las mujeres obesas (BMI mayor de 30) comparadas con las de BMI normal tanto

con Ullipristal como con LNG. OR: 3.60; (95% IC: 1.96-6.53)

Cuando se evaluaron las tasas de embarazos con los dos tratamientos el efecto del BMI fue más pronunciado en el grupo tratado con LNG.

Las mujeres obesas que recibieron LNG tenían un riesgo 4 veces mayor de embarazo que las de peso normal:

- LNG: OR = 4.41, (95%IC 2.05-9.44)
- Ulipristal: OR = 2.62, (95%IC 0.89-7.00)

Esto permitiría concluir que el LNG disminuye la eficacia con el aumento del BMI; a partir de un BMI mayor de 26 LNG no hace efecto. Existe un impacto, aunque menor, del BMI en la eficacia del Ullipristal, ya que a partir de un BMI mayor de 34 su efecto se ve suprimido.

Cuando se toma la variante peso el límite de la eficacia se encuentra cuando la mujer pesa más de 70 kg para el LNG y más de 88 kg para Ullipristal.

## *Consecuencias de este estudio: Cambios en los prospectos*

En noviembre de 2013 la información contenida en el prospecto del producto Norlevo, un anticonceptivo de emergencia a base de Levonorgestrel, se actualizó sobre la base de los resultados de dos ensayos clínicos. El prospecto informa la disminución de la eficacia en mujeres que pesan 75 kg o más, así como la nula eficacia en mujeres que pesan más de 80 kg.<sup>20</sup>

A continuación, se inició una revisión en toda la Unión Europea para evaluar si dicha información debe ser incluida en el prospecto de los productos que contienen Levonorgestrel, y para EllaOne, el anticonceptivo de emergencia que contiene acetato de Ullipristal.<sup>21</sup>

En Junio de 2014 la Agencia Europea de Medicamentos ha concluido su revisión de los anticonceptivos de emergencia que contienen Levonorgestrel o acetato de Ullipristal para evaluar si el aumento de peso corporal afecta a la eficacia de estos medicamentos en la prevención del embarazo no deseado después de una relación sexual sin protección. Tras evaluar toda la evidencia disponible sobre la efec-

tividad de los anticonceptivos de emergencia, el CHMP considera que los datos son demasiado limitados y no lo suficientemente fuertes como para concluir con certeza que el efecto anticonceptivo se reduce con el aumento del peso corporal. El CHMP recomienda que los resultados de estos estudios se incluyan en la información del producto de los anticonceptivos de emergencia, pero que las declaraciones actuales sobre el impacto del peso corporal en la ficha técnica de Norlevo deben ser suprimidas.

El CHMP consideró que debido al perfil de seguridad favorable y a los efectos secundarios generalmente leves de los anticonceptivos de emergencia pueden seguir tomándose sin tener en cuenta el peso corporal de la mujer.<sup>22</sup>

Aún no existe un consenso acerca de la relación entre el índice de masa corporal y la eficacia de las píldoras de emergencia. De estar disponible se debería indicar como primera elección en pacientes obesas el DIU o el acetato de Ullipristal. En países donde éste no estuviera disponible se debe seguir indicando el Levonorgestrel en dosis habituales.



## REFERENCIAS

<sup>1</sup> Jesam C, Salvatierra A, Schwartz J, Croxatto H. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Human Reprod* 2010;25(2):368-373

<sup>2</sup> Edelman AB, Jensen JT, Doom C, Henebold JD. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2013;87(3):352-357.

<sup>3</sup> Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839643?term=meloxicam&rank=14>. Disponibilidad comprobada hasta el día 30/10/14

<sup>4</sup> Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf> Disponibilidad comprobada hasta el día 30/10/14

<sup>5</sup> Trussell J, Raymond EG. Emergency

Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy. November 2011. Disponible en <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf> Disponibilidad comprobada hasta el día 30/10/14

<sup>6</sup> Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar P. Emergency contraception mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300-308

<sup>7</sup> Disponible en <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf> Disponibilidad comprobada hasta el 30/10/14

<sup>8</sup> Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/es/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/es/). Disponibilidad comprobada hasta el 04/10/14

<sup>9</sup> Cleland K, Hoaping Z, Goldstruck N, et

al. The efficacy of IUDs for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod.* 2012 Jul; 27 (7): 1994-2000

<sup>10</sup> Askalani AH, Al-Senity AM, Al-Agizy HM, et al. Evaluation of copper T-200 as a post-coital contraceptive. *Egypt Soc Obstet Gynecol* 1987; 13:63-66

<sup>11</sup> The intrauterine device (IUD) for emergency contraception; ICEC. September 2012. Disponible en [http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC\\_IUD-FactSheet\\_Sep-2012.pdf](http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_IUD-FactSheet_Sep-2012.pdf) Disponibilidad comprobada hasta el día 30/10/14

<sup>12</sup> Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp). Disponibilidad comprobada hasta el día 04/10/14

<sup>13</sup> Emergency contraceptive pills Medical and Service Delivery Guidelines. 3ª edición 2012. Disponible en: [http://www.sexualityandu.ca/uploads/files/Medical\\_and\\_Service\\_Delivery\\_Guidelines\\_Eng\\_2012.pdf](http://www.sexualityandu.ca/uploads/files/Medical_and_Service_Delivery_Guidelines_Eng_2012.pdf) Disponibilidad comprobada hasta el 30/10/14

<sup>14</sup> Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-24.

<sup>15</sup> Piaggio G, Kappb N, von Hertzen H; Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials; *Contraception* 2011; 20: 102-108

<sup>16</sup> Disponible en <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf> Disponibilidad comprobada hasta el 30/10/14

<sup>17</sup> Disponible en: <http://www.fsrh.org/pdfs/ellaOneNewProductReview1009.pdf> Disponibilidad comprobada hasta el 30/10/14

<sup>18</sup> Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis.

*Lancet.* 2010; 375:555-62

<sup>19</sup> Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011; 84: 363-7

<sup>20</sup> Disponible en: <http://www.medicines.ie/medicine/11933/SPC/Norlevo+1.5mg+tablet>. Disponibilidad comprobada hasta el día 05/10/14.

<sup>21</sup> European Medicines Agency, Review of emergency contraceptives started. January 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/01/news\\_detail\\_002010.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002010.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1).

Disponibilidad comprobada hasta el 30/10/14

<sup>22</sup> European Medicines Agency, Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. July 2014. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/07/news\\_detail\\_002145.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002145.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

Disponibilidad comprobada hasta el día 05/10/14.



---

# 13TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH

---

Lisboa, Portugal.  
Dra. Gabriela Kosoy. gabriela.kosoy@hotmail.com

Del 28 al 31 de Mayo de 2014 se desarrolló en Lisboa el 13º Congreso de la Sociedad Europea de Contracepción y Salud Reproductiva, "Desafíos en Salud Sexual y Reproductiva", cuyo propósito según las autoridades del mismo fue presentar y discutir lo último en información científica y conocimientos sobre anticoncepción, así como promover los derechos de las personas a Servicios de Salud adecuados y a ser informados acerca de los diferentes métodos anticonceptivos.

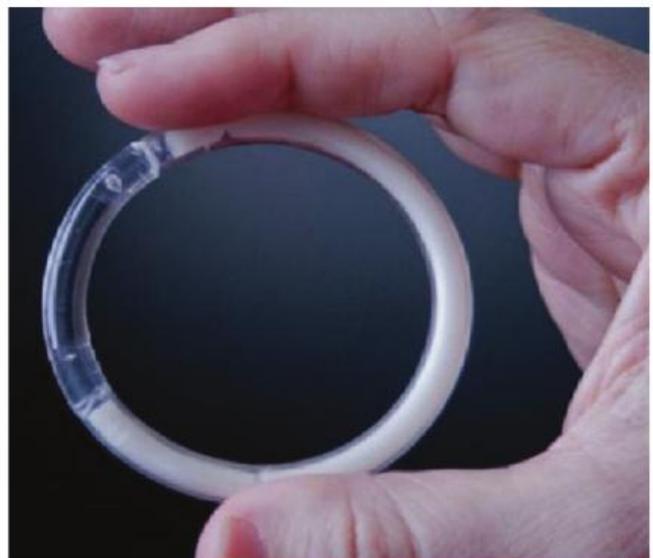
A través de numerosos Simposios, Conferencias, Work Shops, etc. se fueron desarrollando los diferentes temas. Una de las Conferencias que me pareció interesante fue la de: "Multipurpose prevention technologies (MPT s) for sexual and reproductive health: one product to meet multiple needs" a cargo de Judy Manning, PhD. Research, Technology & Utilization, Division Office of Population & Reproductive Health. US Agency for International Development, Washington, DC, USA.

*Tecnologías multipropósito para prevención en Salud Sexual y Reproductiva: un producto para múltiples necesidades.*

---

## *Anillo Vaginal*

---



La Dra Manning refiere que uno de los principales desafíos es como direccionar las preocupaciones de las mujeres en relación a la atención Primaria en Salud sexual y reproductiva.

- 1) Prevención en embarazos no planificados.
- 2) Intervalos intergenésicos saludables entre embarazos planificados.
- 3) Partos seguros para la madre y el hijo.
- 4) Protección para VIH y otras ITS.

Existen 54 millones de embarazos no planificados en el Mundo y 26 millones de abortos, el 70% de las mujeres que no utilizaron métodos anticonceptivos refieren que fue por preocupaciones acerca de los métodos, efectos adversos y sobre la salud, sexo infrecuente, Post-parto, oposición de la pareja, etc. Cada año 450.000 mujeres mueren por complicaciones relacionadas a partos y embarazos. (WHO data. Singh and Darroch 2012. Gutmacher Institute.)

Según estudios en 2010, 1.8 millones de mujeres en el mundo por año mueren por SIDA, y 2.7 millones se infectan, así como anualmente 275.000 mueren por cáncer cervical. Si bien estas cifras alarmas, sabemos que los estudios y la ciencia avanzan como para prevenir estas situaciones.

Uno de los campos que más crecieron dentro de la Salud Sexual y Reproductiva (SSy R) son las **Tecnologías de Prevención Multipropósito (MPT s)**, que simultáneamente previene el embarazo no planificado, el VIH y otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).

Los productos MPTs, podrían contribuir al concepto de "green contraception" (anticoncepción verde), ya que las mujeres tendrían la prevención en SSyR en un solo producto, al alcanzar alta eficiencia en prevención por la distribución de productos y servicios, influenciando en los canales existentes y al satisfacer así la demanda en SS y R.

La comparación de mapas de datos en Salud Pública, claramente revela la confluencia de altas tasas de embarazo no

planificado, VIH y otras ITS que ocurren en el África Subsahariana, Sur de Asia y otras regiones del planeta. Estos MPTs podrían mejorar la salud de las mujeres en general y específicamente en estas regiones.

La iniciativa MPTs, fue concebida en 2009, entre los estados que tienen como objetivo común, la necesidad del uso de MPTs. Esta iniciativa tuvo buenos progresos a través de inversionistas y el desarrollo colaborativo de los productos. Se creó el CAMI: Coalition Advancing Multipurpose Innovations, cuya página WEB es [www.mpts101.org](http://www.mpts101.org). Sus objetivos son proveer un foro neutral de colaboración para el desarrollo de MPTs, dar soporte a la investigación de estos métodos y la expansión internacional.

Estos MPTs podrían alcanzar resultados eficientes en términos de costo-beneficios en servicios en poblaciones de riesgo alrededor del mundo. Sin embargo el desarrollo de estos productos pueden ser técnicamente complejos y de alto costo. Para alcanzar el desarrollo efectivo y eficiente de productos MPTs, la Iniciativa MPTs usó un proceso formal para establecer productos específicos.

Hay tres productos en estudios avanzados:

- 1) Anillo vaginal más un contraceptivo hormonal que varía en duración y efectividad.
- 2) Un nuevo tipo de diafragma combinado con un gel antirretroviral (ARV).
- 3) Gel MZL.

1º Generación MPTs de anillos vaginales.

- 90 días Tenofovir (TFV) + Levonorgestrel (anillo vaginal) Conrad

Combina Levonorgestrel con un antirretroviral, Tenofovir, primer antirretroviral local que muestra ser efectivo para prevenir VIH (39%) y Herpes virus HSV2 en 51 % de las mujeres. Formulación y testeo completos.

Los estudios clínicos de TFV + Levonorgestrel comenzaron a mediados de 2014.

- 60 días Dapivirine (DPV)+ Levo-

### norgestrel (anillo vaginal)

Combina Levonorgestrel con el antirretroviral DPV en un anillo vaginal. El estudio en Fase 3 aun no está completo, pero parecería que este potente antirretroviral podría ser más costo-efectivo que el Tenofovir.

1º Generación de MPTs de barrera y Gels. (A demanda, previo a la relación sexual)

- Es un diafragma más un gel de Tenofovir (antirretroviral). Es un método no hormonal para prevenir embarazo, VIH y HSV2. Efectiva protección por 24 hs. Estudios Clínicos iniciados en 2014.

- MZL gel tópico  
Combina MIV 150 más Acetato de Zinc más Levonorgestrel que inhibe la ovulación en un gel. Es un método a demanda previo a la relación sexual. Previene embarazo, VIH, HSV2 y HPV. Basado en estudios in vivo. Protección efectiva por 24 hs.

### *¿Porqué el desarrollo e introducción de los MPTs?*

Ya que son seguros, efectivos y aceptables. Estos productos podrían ser la llave de la prevención necesaria en las regiones de alto riesgo, así como también en otras regiones de más altos recursos como EEUU y Europa, y proveer diversidad de opciones que podrían ser críticas en la introducción satisfactoria de los MPTs.



### *Gel Vaginal*



*Diaphragma*



---

# ANTICONCEPCIÓN EN LA ADOLESCENCIA

---

## Contraception for Adolescents

PEDIATRICS vol 134, Number 4, October 2014. (Committee on adolescence)

**Traducción y comentarios:** Dra. Laura Cesarato. Médica de planta. Jefa de Sección de Ginecología Infanto Juvenil. Servicio de Ginecología. Hospital Italiano de Buenos Aires.  
E-mail :laura.cesarato@hospitalitaliano.org.ar

La Academia Americana de Pediatría hace un llamado a los médicos de la especialidad a la participación activa en la consulta de ANTICONCEPCIÓN en los adolescentes.

Se sabe, en Estados Unidos que la mitad de los jóvenes entre los 15-19 años son sexualmente activos, que hay 7500000 embarazos por año de esta población y que el 80 % de los mismos, son no planificados.

La CONFIDENCIALIDAD es una condición básica y esencial en la consulta con los más jóvenes, donde el Estado, tiene legislado como manejarlo y el médico está amparado para proteger dicho derecho. En aquellos Estados donde no está legislado, el médico tiene el poder de decidir de no dejar participar al adulto acompañante.

La historia clínica, en formato electrónico, debe ser elaborada a solas con los pacientes y sus contenidos y los análisis de laboratorio que se soliciten, quedan fuera del contacto del mayor responsable.

El médico, debe trabajar en lograr la confianza de su paciente y de buscar una persona adulta de confianza que pueda participar de sus cuidados.

Los métodos anticonceptivos propuestos son:

### **1-Implante de Progesterona**

Es muy efectivo, con un porcentaje de falla del 1%. Se coloca en el brazo, permanece colocado durante 3 años y la progesterona que libera lleva en general a la amenorrea. Se puede colocar en el post parto inmediato. La paciente debe tener en cuenta que debe usar otro método la semana después de la colocación. Es un anticonceptivo reversible de acción prolongada (LARC)



### **2- Dispositivo Intrauterino DIU de Cobre y Liberador de Levonorgestrel (Mirena)**

Se coloca intraútero y ambos proveen también anticoncepción reversible de larga duración, 5 años en el Mirena y 10 años en la T de cobre.

No hay contraindicación de colocarlos en nulíparas y el DIU de cobre puede usarse como anticoncepción de Emergencia.

La posibilidad de una Infección Pelviana si bien es muy baja solo puede suceder en el momento de su colocación. Una infección activa por Chlamydia o Gonococo son contraindicación de colocación. Se puede colocar en post parto y post aborto inmediato.



### **3- Inyección de Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito**

Es considerado junto con el Implante y el DIU un método reversible de largo efecto. La inyección en este caso se coloca trimestral, si bien se sabe que el efecto dura 15 semanas. La tasa de falla es del 3% con un uso típico durante el primer año de aplicación.

Se puede colocar el día de la consulta, (inició rápido o Quick Start), caso en el que se recomienda una semana de uso de otro método hasta que esté cubierta por el inyectable.

Puede traer irregularidades menstruales, cefaleas, mastalgia, pérdida de la libido y ganancia de peso. La reducción de masa ósea se recupera al discontinuar su uso.



#### **4- Anticoncepción Hormonal Combinada (estrógeno y progesterona )**

Son el método anticonceptivo más difundido. No requiere de examen ginecológico previo, al igual que los demás métodos hasta ahora descriptos.

Pueden ser comenzados al día de la consulta, asesorando a la paciente el cuidado posterior de 7 días.

Tiene algunas contraindicaciones como la hipertensión severa, la migraña con aura, el tromboembolismo, la trombofilia, la diabetes con complicaciones vasculares, etc.

Los efectos adversos deben ser prevenidos. Esto sin lugar a dudas disminuye el índice de abandono. El porcentaje de falla en la mujer adulta es del 8% con lo cual se estima más alto en la población adolescente. Es importante promover formas de adherencia al método como el uso de alarmas recordatorias.

La paciente debe ser instruida sobre qué hacer ante el olvido de una pastilla.

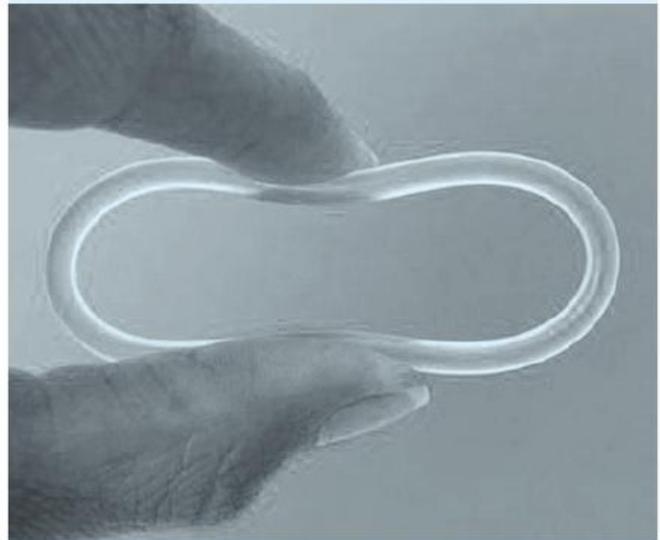
Los regímenes extendidos, con la eliminación de la semana de placebo pueden ser una estrategia útil en aquellas mujeres con dismenorrea o anemia para evitar el sangrado menstrual.



#### **5- Anillo Vaginal**

Se coloca en vagina y se recambia mensualmente. Es un combinado Estrógeno-Progestínico. Su modo de inicio, al igual que los otros, es idealmente el día de la consulta. Se deja durante 3 semanas, se descansa una y se recoloca a los 28 días. Tiene suficiente medicación para dejarlo

colocado 35 días, es decir 5 semanas. Las contraindicaciones y efectos adversos son iguales al resto.



#### **6- Parche transdérmico**

De colocación semanal, son tres semanas de principio activo combinado de estrógeno y progesterona y una semana de placebo. El porcentaje de falla es de 0.9-0.3 en los primeros doce meses de uso.

No se recomienda en mujeres con un peso superior a 90 kg.



#### **7- POP ( Píldora de progesterona o Minipíldora)**

Su mecanismo de acción es modificando el moco cervical. Especialmente indicado en aquellas pacientes con contraindicación para los estrógenos.

## 8- Preservativos

Es el método más conocido y más accesible.

Además del control de natalidad, es el único que provee una protección contra todas las enfermedades de contagio sexual.

A pesar de esto, la adhesión al método no es la esperada, presentando un 18% de falla con uso típico, en toda usuaria y se cree que es aún mayor en adolescentes. Por este motivo el preservativo va asociado a algún otro método

Las propuestas para los médicos pediatras en la consulta de anticoncepción son:

-Estar preparado para dar la información adecuada sobre métodos anticonceptivos ayudándoles a elegir el más efectivo y apropiado para cada caso.

-Estar informados sobre los métodos anticonceptivos de acción prolongada (LARC) como el Implante, los DIU y el inyectable



## 9- Anticoncepción de Emergencia

Levonorgestrel, en dosis de 1.5 mg dosis única o en dos dosis de 0.75 mg cada una. Su mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación. Esta indicado hasta 5 días después del sexo no protegido.

de Depoprovera, para poder dar información sobre ellos, y además además poder colocarlos.

-Deben saber sobre las leyes que rigen en cada estado, tomando una conducta activa en la protección del menor haciendo valer la CONFIDENCIALIDAD de la consulta

-Deben conocer que no necesitan examen pélvico previo a la prescripción de ningún método.

-Deben insistir y educar a sus pacientes para el uso del preservativo.

-Deben recordar que los pacientes con enfermedades crónicas o mentales tienen que recibir los mismos cuidados anticonceptivos que los demás.



-Deben proveer el tiempo adecuado a la consulta para investigar cuales son las necesidades anticonceptivas para cada caso.

El entrenamiento del profesional siempre es necesario y valorado por todos.

### *Comentario final*

---

Creo que hay en general por parte de los pediatras, mucho temor en la prescripción de la anticoncepción. Esto no puede generalizarse, dado que los que se dedican de algún modo a colaborar con la salud del adolescente en general, han perdido este pudor y se vieron de a poco cada vez más comprometidos en la tarea.

Si bien cuanto más informados estemos los médicos, mejor es para el paciente, no creo que el entrenamiento del pediatra sea la única solución al problema.

No sé si a más oferta necesariamente va a haber más protección por parte de los jóvenes. No me parece que el único evento a tener en cuenta sea el temor o la desinformación médica. Los que trabajamos con ellos desde hace años, sabemos que la falta de continuidad en el cuidado es una constante en este grupo poblacional. Además del entrenamiento adecuado por parte del profesional, se deberían implementar nuevas políticas que los motiven a la continuidad en el cuidado iniciado. El uso de los LARC, métodos de larga acción, que no requiera la toma diaria o semanal, podría ser una muy buena estrategia contra los olvidos. Probablemente, de este modo, se podría bajar la tasa de falla. Para esto, se requiere del entrenamiento del médico para facilitar los trámites hasta llegar a la colocación del mismo (donde muchas veces en el ínterin vienen embarazadas) y recién entonces, evaluar los resultados.



---

# RIESGO DE CÁNCER EN MUJERES USUARIAS DE SIU

---

## Riesgo de cáncer en mujeres usuarias de SIU, Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, en Finlandia

Traducción y comentarios: Dr. Juan Jose Sardi. Médico de planta del Hospital Británico de Buenos Aires. Sección Ginecología Oncológica y uroginecología.

Cancer Risk in women using the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Finland. *Obstetrics & Gynecology* Vol.124, NO 2, Part 1, August 2014. Tuuli Soini, MD

Globalmente el cáncer de mama es la enfermedad oncológica más frecuente con 1.68 millones de nuevos casos diagnosticados anualmente. El cáncer de endometrio es en frecuencia el cuadro gineco-oncológico más frecuente en países del primer mundo con 319000 nuevos casos por año.

El endoceptivo intrauterino liberador de levonorgestrel (EIU) fue desarrollado primariamente como anticonceptivo pero sus indicaciones fueron extendiéndose a lo largo de su uso como por ejemplo en el manejo del sangrado uterino, menometrorragia y más recientemente en el manejo de la hiperplasia de endometrio. Este tipo de material libera altas dosis continuas de levonorgestrel intrauterina generando decidualización y atrofia endometrial.

Existen solamente dos artículos que evalúan el riesgo de cáncer de mama en pacientes pre- menopáusicas con EIU y ninguno reporta un aumento de dicha patología. A su vez no se conoce su relación con otra patología oncológica.

El objetivo primario en este estudio de cohorte nacional es probar la hipótesis de que la incidencia del adenocarcinoma de endometrio disminuye en aquellas usuarias pre menopaúsicas de EIU. El objetivo secundario fue determinar la incidencia de otras patologías oncológicas en este perfil de usuarias.

Este tipo de trabajo es de cohorte observacional de alcance nacional. Los datos fueron recabados de la base de datos de mujeres finlandesas que entre 1994 y 2007 tenían entre 30 y 49 años de edad y solicitaron el reintegro por la colocación del EIU para el tratamiento de hipermenorrea o menometrorragia. Los datos de nuevos casos de diferentes enfermedades oncológicas fueron recolectados del Finish Cancer Registry entidad que recolecta desde 1953 todas las notificaciones oncológicas de instituciones públicas o privadas. Los sesgos sobre factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estado físico, y situación socio económica surgen de la encuesta de salud y conducta realizada anualmente a 5000 mujeres finlandesas enviadas por e-mail con un porcentaje de respuesta entre el 74% y un 86%. Se analizaron un total de 4056 encuestas de usuarias de EIU y 25801 no usuarias entre 30 y 49 años de edad.

Se calculó el riesgo entre pacientes usuarias en grupos de a 5 años de uso desde su primera colocación y finalizando el 31 de diciembre de 2009, al inmigrar o al cumplir 55 años de edad o cuando se le

realiza una salpingectomía o anexectomía uni o bilateral, histerectomía o con el deceso del paciente.

Durante el período comprendido entre 1994 y el 2009 un total de 93843 usuarias de EIS fueron seguidas con respecto a 855324 mujeres en riesgo, detectándose 2781 nuevos casos oncológicos entre las usuarias de EIS. A su vez 14234 pacientes adquirieron un segundo endoceptivo detectándose 454 de nuevos casos oncológicos entre estas.

Los autores describen un 7% de aumento de nuevos casos oncológicos entre las usuarias de EIS (188 casos sobre lo esperado) y un 20% durante la utilización del segundo endoceptivo (76 casos sobre lo esperado). Durante el análisis por diagnóstico específico se observó lo siguiente

- **Carcinoma de endometrio:** IR 0.46 (CI 0.33-0.64), 37 casos sobre un esperado de 80

- **Carcinoma de ovario:** IR 0.60 (CI 0.45-0.76), 59 casos sobre un esperado de 99

- **Carcinoma de mama:** IR 1.19 (CI 1.13-1.25), 1542 casos sobre un esperado de 1292. Durante el uso del segundo endoceptivo el IR es de 1.40 (CI 1.24-1.57). La edad de mayor incidencia fue entre los 45 y 54 años.

Solo el 4% de las mujeres usuarias de EIS respondieron la encuesta sobre conducta

y salud y se puede observar que en este grupo poblacional eran menos obesas y menos tabaquistas comparadas con las no usuarias. En contrapartida las usuarias consumen más alcohol y tienden a utilizar los medios de locomoción para realizar sus actividades diarias.

Los autores resaltan que su principal hallazgo es que este tipo de endoceptivos para el tratamiento de los trastornos del sangrado uterino se asocia con una disminución de la incidencia de nuevos casos de carcinoma de endometrio, ovario, pulmón y páncreas; pero como contrapartida un aumento de casos de carcinoma de mama.

Tengamos presente que en esta publicación se estudió en un grupo de pacientes cuya indicación para el uso de EIS fue el trastorno del sangrado y no la indicación como anticonceptivo tal como fue su desarrollo original. Este tipo de pacientes que tienen trastornos del sangrado suelen tener una característica distinta en lo que a exposición estrogénica se refiere. Otro dato relevante y no menor es la casi nula utilización de factores de riesgo dada la baja cantidad de población que respondió a la encuesta de los mismos.

Como fortaleza del estudio podemos destacar el seguimiento de los casos y la cantidad de mujeres analizadas, y como debilidades la omisión de factores como paridad, historia familiar de cáncer, estilo de vida, o uso de terapias hormonales. Con esto no se pretende pasar por alto el dato sobre el aumento de casos de cáncer de mama pero se necesitan estudios epidemiológicos y demográficos más precisos para fortalecer esta teoría.



---

# USO PROLONGADO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO

---

Uso prolongado del dispositivo intrauterino: revisión de la literatura y recomendaciones para la práctica clínica

Departamento de Medicina Familiar y Salud Comunitaria,  
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick,  
NJ, 08901, EE.UU.

Contraception 89 (2014) 495–503

Traducción y comentarios: Dra Elina Coccio

## *Introducción*

El dispositivo intrauterino (DIU) es el método anticonceptivo reversible más ampliamente utilizado en el mundo, aunque permanece subutilizado en América del Norte, Asia del Sur, Oceanía y África subsahariana. Dada su larga duración contraceptiva y la excelente eficacia, el DIU es también el método anticonceptivo reversible más costo eficaz. El uso extendido del DIU más allá del periodo de tiempo establecido por el fabricante, podría tener un impacto en la salud pública, por la disminución de la tasa de embarazos no deseados en la población. Otras ventajas del uso prolongado del DIU incluyen la comodidad de la paciente, el ahorro de costos, la extensión de los beneficios no contraceptivos y evitar las complicaciones potenciales asociadas con la re-inserción de otro DIU, incluyendo la enfermedad pélvica inflamatoria en el período posterior a la inserción inmediata, y el riesgo de perforación uterina.

Los autores realizaron una revisión bibliográfica de los estudios publicados en relación a "El uso extendido del DIU", es decir, el uso continuo de un DIU más allá del tiempo establecido por el fabricante. El enfoque de esta revisión no es recomendar un tipo DIU sobre otro, sino evaluar las posibilidades de extender su uso.

La selección de un DIU debe basarse en las características de la paciente y las preferencias manifestadas por la misma, las habilidades de los proveedores y los tipos de DIU disponibles. Cuando es posible, recomiendan los autores alentar la selección de los DIU asociados con la más alta eficacia anticonceptiva (el TCu380A, el Gynefix®, el LNG-IUS).

Los autores centraron su interés en el DIU de cobre y el sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS) para tratar de contestar las siguientes preguntas:

1. Sobre la base de estudios previos, ¿cuál es el riesgo de embarazo asociado con el uso extendido del DIU?
2. ¿Cómo las propiedades farmacocinéticas del LNG-IUS y el DIU de cobre contribuyen a nuestra comprensión sobre la durabilidad potencial de estos DIU?
3. ¿Cuáles son los baches actuales en la literatura sobre el uso extendido del DIU?
4. ¿Qué iniciativas de investigación son necesarias para hacer frente a estas brechas?
5. ¿Qué recomendaciones deben hacerse a las mujeres en relación con la utilización extendida del DIU basada en la literatura actual?

Para intentar responder estos interrogantes los autores realizaron búsquedas en PubMed recuperando 762 citas que se revisaron en forma independiente, para identificar los estudios que informaban: (1) los resultados del embarazo para cualquier DIU de cobre o LNG-IUS en uso actual en todo el mundo; y (2) los resultados de embarazo más allá del período de

tiempo aprobado por el fabricante para el DIU.

## Resultados

### 1. Sobre la base de estudios previos, cual es el riesgo de embarazo asociado con el uso extendido del DIU?

Las mujeres nulíparas se excluyeron de todos los estudios. En conjunto, la edad de los sujetos en los estudios de DIU de cobre osciló desde 26,7 hasta 38,8 años en el momento de la inserción del DIU.

Los dos primeros estudios, un estudio brasileño y un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado realizado por la Organización Mundial de la Salud / Organización de Naciones Unidas (OMS / ONU), aportan el mayor cuerpo de evidencia sobre el uso prolongado de la TCu380A (ParaGard®). No hubo embarazos reportados en mujeres con hijos que utilizaron el TCu380A de 11-16 años pero el número de mujeres que en seguimiento entre los 12 a 16 años fue pequeño (n = 39).

Aunque no es tan ampliamente utilizado como la TCu380A, los autores incluyeron datos acerca del uso prolongado de la **TCu220**, una "primera generación" DIU de cobre. Dada la menor cantidad de área con superficie de cobre, la eficacia de la TCu220 es inferior a la de los TCu380A (tasas de embarazo acumulativas de 7.2 / 100 frente a 2,2 embarazos / 100 mujeres a los 10 años, respectivamente). Sin embargo, la TCu220 ha sido utilizada por millones de mujeres en todo el mundo, la mayoría predominantemente en China, donde el costo del TCu220 es la mitad del costo de la TCu380A. El estudio de la OMS / ONU mencionado anteriormente incluyó un estudio con mujeres que usaron el TCu220 durante 12 años; el mismo informó: tres embarazos (dos intrauterinos, uno ectópico) y que ocurrieron durante 10-12 años de uso. La mayoría de los embarazos que se produjeron durante todo el período de 12 años se produjeron antes de los 8 años, y los tres embarazos que se produjeron durante los años 10-12 afectó mínimamente la tasa de embarazo

trocinó un estudio realizado en 352 mujeres con hijos y que utilizaron el MLCu-375 hasta durante 10 años.

Entre 3 y 10 años, hubo un pequeño aumento en la tasa acumulativa de embarazo (2.9 / 100 en el año 3 □ 5.3 / 100 en el año 10). Similar a la MLCu-375, el MLCu-250 ha demostrado la eficacia anticonceptiva más allá de su período de tiempo aprobado. Un estudio con base en Singapur (con sólo 5,2% de pérdida de seguimiento) informó que no hubo embarazos adicionales entre las mujeres que utilizaron el MLCu-250 durante 3-4 años.

El Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) está aprobado para 5 años de uso. Basados en datos internacionales, el LNG-IUS parece ser altamente eficaz para la prevención del embarazo hasta los 7 años en mujeres con hijos, cuya edad media es superior a 25 años en el momento de la inserción; no se reportaron embarazos entre los 5 y 7 años en los cuatro estudios revisados por los autores.

acumulada (7.2 / 100 en 10 años, 7.6 / 100 en 12 años).

Se identificaron dos artículos acerca del uso prolongado del DIU GyneFix® (330 mm<sup>2</sup> de cobre), que está aprobado para 5 años de uso. Ambos documentos describen la comparación de GyneFix® con el TCu380A. Sobre 521 mujeres que usaron el GyneFix® hasta 8 años se informó un insignificante aumento de la tasa de embarazo a los 6 años (2,4 / 100 mujeres) y a los 7 años (2,5 / 100 mujeres) sin ningún embarazo entre los 7 y 8 años. En un estudio llevado a cabo en China, no se reportaron embarazos entre 139 mujeres con hijos que utilizaron el GyneFix® hasta nueve años; sólo en 1 mujer se perdió el seguimiento (0,64%).

El Multiload es un DIU de cobre en forma de herradura con "aletas" dentadas diseñados para minimizar el riesgo de expulsión; el Multiload Cu-375 (MLCu-375) está aprobado para 5 años de uso y el Multiload Cu-250 (MLCu-250) está aprobado para 3 años de uso. La OMS pa-

## **2. Cómo las propiedades farmacocinéticas del DIU de cobre y el LNG-IUS contribuyen a nuestra comprensión de los tiempos de duración potenciales de estos DIU?**

El DIU de cobre exhibe su efecto anticonceptivo a través de la disolución de los iones de cobre, con acción espermicida, secundaria a la respuesta inflamatoria a nivel del endometrio y también por la acción del cobre a nivel del moco cervical que reduce la motilidad de los espermatozoides. En el útero, en los estudios in vivo, el DIU de cobre demostró una "liberación de ráfaga" de iones cúpricos después de la inserción, seguido de una estabilización de la liberación de cobre en el tiempo. Hay múltiples factores que influyen en la tasa de cobre liberada, incluyendo el pH del fluido uterino, la fase del ciclo menstrual, la liberación de hemoglobina durante menstruación y las concentraciones locales de urea intrauterina, proteínas y oxígeno. La complejidad del fluido uterino y variabilidad hacen que sea difícil pre-

decir la tasa de cobre liberada durante la vida útil de un DIU.

En base a décadas de datos acumulados de los ensayos clínicos, sabemos que una mayor cantidad de área de superficie de cobre activo está asociada con una eficacia anticonceptiva superior, como se ve reflejada por el hecho de que el TCu380A tiene más bajas tasas de embarazo en comparación con la de la MLCu250, o TCu220 TCu200. Sin embargo, se desconoce la cantidad total de tiempo que el cobre puede ser liberado de un DIU de cobre en una concentración suficientemente alta para proporcionar la eficacia anticonceptiva. Un pequeño estudio sobre DIU de cobre colocados en simuladores uterinos no demostró diferente liberación de cobre de los DIU retirados de las mujeres que experimentaron embarazo accidental en comparación con los DIU retirado de no embarazada, en mujeres que tuvieron duraciones de uso del DIU similares; estos datos deben ser confirmados en estudios más amplios.

El SIU-LNG consiste en un marco de polietileno con un depósito central que contiene levonorgestrel (52 mg). Inmediatamente después de la inserción, el LNG-IUS libera aproximadamente 20 mg / día de levonorgestrel, que declina lentamente durante la vida útil del DIU.

El efecto anticonceptivo del LNG-IUS se ejerce por la acción local, a través de efectos anti-proliferativos sobre el endometrio y espesamiento del moco cervical. El levonorgestrel (LNG) es una sustancia lipofílica y se distribuye rápidamente en el tejido adiposo. Sin embargo, hay bajos

niveles de absorción sistémica de levonorgestrel, que pueden ser responsables de los efectos adversos hormonales, tales como dolor de cabeza, hirsutismo y cambios de humor. En un reciente estudio farmacocinético, investigadores austríacos evaluaron niveles de levonorgestrel en suero en 110 mujeres que utilizaron el LNG-IUS (52 mg) durante una media de 3,8 años ( $\pm 971$  días). Los niveles plasmáticos de LNG disminuyeron con el tiempo, siendo la mayor caída relativa entre 2-3 años postinserción, seguido por una meseta de 4-8 años. Las mujeres que utilizan el LNG-IUS por  $\geq 6$  años tuvieron dosaje de levonorgestrel en suero significativamente menor que las mujeres que utilizaron los LNG-IUS  $\leq 5$  años ( $126 \pm 44$  pg / mL vs.  $157 \pm 62$  pg / ml, respectivamente,  $p = 0.014$ ); sin embargo no hubo embarazos reportados en ninguno de los grupos. Estos datos deben ser interpretados con precaución, nos advierten los autores debido a que el estudio fue suficiente para detectar diferencias en las tasas de embarazo pero la cohorte estaba compuesta predominantemente de mujeres de mayor edad (edad media de  $42,3 \pm 8,2$  años) por lo tanto mujeres, menos fértiles, algunas peri-menopáusicas al final del estudio. Sin embargo, los hallazgos son consistentes con nuestra comprensión actual que LNG-IUS ejerce su efecto anticonceptivo localmente y no sistémicamente. Los patrones de sangrado vaginal no se correlacionaron con los niveles séricos de LNG, proporcionando un mayor apoyo para la importancia de los efectos endometriales locales. Dadas las propiedades lipofílicas del LNG, los niveles séricos de LNG fueron inferiores en las mujeres obesas ( $IMC \geq 25$ ) en comparación con las mujeres más delgadas. Esta tendencia no alcanzó significación estadística probablemente debido al escaso número de mujeres con IMC elevados. En general, las participantes eran relativamente delgadas (63% de las mujeres tenían IMC menor a 25) Por lo tanto, este grupo no es representativo de las mujeres con sobrepeso y obesidad.

Una consideración final importante con respecto a la vida útil potencial del DIU de

cobre y el SIU-LNG es el hecho de que los DIU inertes (es decir, los DIU no medicados como el Lippes Loop) tienen una eficacia anticonceptiva demostrada a través de su acción local inflamatoria en el endometrio. Existe la posibilidad teórica de que los DIU medicado como el TCu380A y el LNG-IUS puedan ejercer algún efecto anticonceptivo aún después de que las concentraciones de cobre y las concentraciones de levonorgestrel fueran indetectables, respectivamente. Sin embargo, no podemos extrapolar directamente los resultados de los DIU no medicados a DIU medicados dadas las variaciones en la composición del material y el diseño de dispositivos diferentes. Por lo tanto, el período exacto que uno podría depender de las posibles propiedades inertes de un DIU medicado para la eficacia anticonceptiva es desconocido.

### **3. ¿Cuáles son los baches actuales en la literatura sobre el uso extendido del DIU?**

Actualmente, nos aclaran los autores, se carece de datos acerca del uso extendido del DIU en mujeres que tienen menos de 25 años de edad en el momento de la inserción inicial. Si bien la mayoría de los estudios en esta revisión no tienen criterios de exclusión basados en la edad, las mujeres fueron en promedio de edades mayores en el momento de la inserción del DIU; este hallazgo refleja el hecho de que sólo las mujeres que han tenido hijos (que eran en promedio mayores que las mujeres nulíparas), fueron elegibles. Otra razón de la relativa falta de datos sobre mujeres más jóvenes es que las mujeres más jóvenes, como grupo, tuvieron tasas mayores de interrupción del uso del DIU (la mayoría para planificar un embarazo) que las mujeres de más edad. Por otro lado, las mujeres mayores tienen menor fertilidad basal que sus cohortes más jóvenes, lo que contribuyó a la baja tasa de embarazo (no se observó ningún embarazo).

Todos los estudios en esta revisión excluyeron las mujeres nulíparas. No se sabe si la paridad afectaría el riesgo de

embarazo en usuarias de DIU, incluso teniendo en cuenta la edad. Dado que las mujeres nulíparas usuarias de DIU tienen mayor riesgo de expulsión, podrían tener más riesgo de embarazo que las usuarias de DIU que tuvieron hijos. Un estudio retrospectivo de 828 mujeres que utilizaron el DIU-LNG informó que las mujeres nulíparas no experimentaron mayores tasas de expulsión en comparación con las mujeres que habían tenido hijos (razón de riesgo 1,40, 95% CI 0,57 a 3,43). Sin embargo, faltaban datos sobre aproximadamente un tercio de las participantes y el estudio no fue significativo para detectar diferencias. Un gran ensayo ( $n = 2.254$ ) de las mujeres que usaron TCu380A se informó sólo un riesgo ligeramente mayor de expulsión para las mujeres nulíparas en comparación con las mujeres que habían tenido hijos.

Las variaciones individuales en la fecundidad, independientemente de la edad, también influyen en el riesgo de embarazo con el uso extendido de DIU. El hecho de que la mayoría de los embarazos se produjeron durante los primeros años del uso del DIU sugiere que las mujeres que

estaban más fértiles quedaron embarazada antes, dejando una cohorte de mujeres menos fértiles las que contribuyeron con datos del uso prolongado.

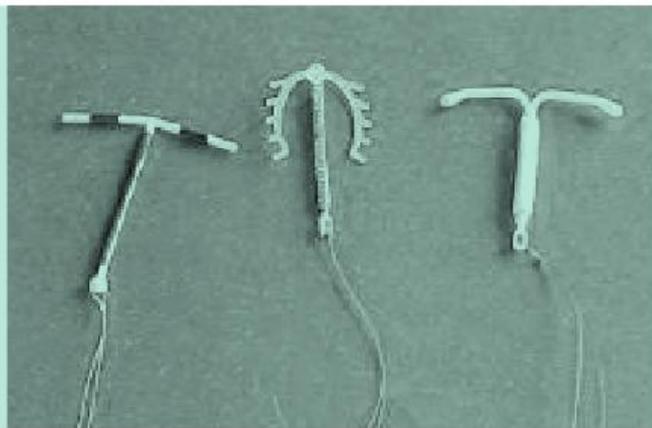
Las usuarias del LNG-IUS con sobrepeso y obesidad exhibieron niveles más bajos de LNG en suero, en comparación con las más delgadas; no está claro cómo esto afecta el riesgo de embarazo, ya que el LNG ejerce su efecto anticonceptivo a nivel endometrial. No hay datos sobre si el

sobrepeso y obesidad de las usuarias del DIU de cobre experimentan diferentes velocidades de liberación de cobre en comparación con las usuarias del DIU de cobre más delgadas.

Sin embargo, basado en nuestra actual comprensión del efecto anticonceptivo local del cobre como anticonceptivo, no creemos que haya una base fisiológica para sustentar las preocupaciones con respecto al aumento de peso en las usuarias del DIU de cobre.

#### **4. ¿Qué iniciativas de investigación son necesarias para hacer frente a estos interrogantes?**

Hay necesidad de estudios prospectivos y adecuadamente sustentados sobre el uso prolongado del DIU de cobre y el LNG-IUS entre las mujeres jóvenes ( $\leq 25$  años en el momento de inserción) y las mujeres nulíparas. Para el LNG-IUS, son necesarios estudios similares para estimar el riesgo de embarazo con uso extendido de DIU entre las mujeres con sobrepeso y obesidad. Estos ensayos también pueden proporcionar datos no relacionados con el embarazo, que son clínicamente sig-



nificativos en las mujeres a medida que envejecen (por ejemplo, presión arterial, peso, pérdida menstrual, anemia). El estudio prospectivo de 82 mujeres que usaron el LNG-IUS de forma continua durante un período de tiempo medio de 12,2 años informó un aumento de la hemoglobina, ligero incremento de la presión arterial media y aumento el peso corporal, con una media de aumento de 0,49 kg / año.

En el estudio del Population Council de

las mujeres que usaron el TCU380Ag continuamente más allá 10 años, se produjo un aumento de 2-3% en abandonos del uso de DIU, secundario a los patrones de sangrado en pacientes perimenopáusicas entre la primera y segunda década de uso, pero no discontinuaron el uso por la anemia. Estos datos deben ser confirmado con un grupo comparativo de no usuarias de DIU con características iniciales similares.

Los esfuerzos de investigación están en marcha, y los resultados contribuirán a nuestra comprensión y capacidad para ofrecer el uso del DIU extendido a más mujeres.

#### **5. ¿Qué recomendaciones deben hacerse con respecto al uso extendido del DIU?**

La recomendación más importante, según los autores, es que los médicos tomen una decisión compartida con las pacientes que puedan estar interesadas en el uso extendido del DIU. La toma de decisiones compartida ha demostrado ser la mejor forma en que las mujeres reciben consejería anticonceptiva. También reconocen la importancia de los factores relacionados a cada país y específicos de la comunidad, especialmente en las naciones en desarrollo y las zonas de escasos recursos. Por ejemplo, en países donde el acceso al aborto seguro y / o Dispositivos DIU es difícil o restringido, el riesgo de un embarazo no intencional, con la remoción de un DIU debe ser fuertemente considerado.

Sobre la base de los estudios descritos en esta revisión, los autores realizan las siguientes recomendaciones:

#### **Nivel A**

*(basado en evidencia coherente, de buena de calidad orientada al paciente)*

-Los médicos deben aconsejar que el uso extendido del DIU es actualmente una

práctica no aprobada, pero probablemente muy efectiva en mujeres con hijos que tengan al menos 25 años de edad en el momento de la inserción del DIU.

-Los médicos pueden recomendar el uso extendido de DIU en las siguientes situaciones:

- a. TCU380A: durante 12 años (en mujeres que tengan 35 años o más en el momento de la inserción inicial del DIU TCU380A puede continuar el uso hasta la menopausia con sólo un pequeño riesgo teórico de embarazo)
- b. TCU220: durante 12 años
- c. Multiload Cu-375: por 10 años
- d. GyneFix® sin marco (330 mm<sup>2</sup>): 9 años
- e. LNG-IUS: 7 años
- f. Multiload Cu-250: 4 años

## Nivel B

*(basado en inconsistente o limitada calidad de la evidencia orientada al paciente)*

-Cuando se realiza el asesoramiento sobre el uso extendido de DIU, los médicos deben considerar las características de la paciente y preferencias personales, así como los factores específicos relacionados al país y comunidad.

-El uso prolongado del DIU de cobre o el SIU-LNG puede ofrecerse a las mujeres con sobrepeso y obesidad.

-Para las mujeres que están satisfechas con el DIU, los médicos no deben promover el cambio a una opción menos efectiva, o un método de acción más corta.

## Nivel C

*(basado en el consenso, práctica habitual, evidencia orientada a la enfermedad, series de casos y / u opinión).*

-En las mujeres que tienen menos de 25 años y / o fueran nulíparas en el momento de la inserción de cualquiera tipo de DIU, LNG-IUS o cobre, los médicos deben discutir sobre el uso prolongado de DIU en

estas mujeres, ya que el riesgo de embarazo puede ser mayor según señalan en estudios previos.

-Para las mujeres que no tienen barreras para el acceso a los DIU y no quieren aceptar el pequeño riesgo potencial de embarazo con el uso prolongado de DIU, los médicos pueden recomendar el reemplazo del DIU en el período de tiempo recomendado.

La utilización prolongada de los DIU podría tener un impacto en la salud pública, sugieren los autores, por las tasas decrecientes de los embarazos no deseados en todo el mundo. Se necesitan más estudios de investigación en relación con el uso extendido del DIU en mujeres nulíparas y jóvenes, el desarrollo de los DIU de acción más prolongada, así como sobre el efecto del sobrepeso y la obesidad en la eficacia anticonceptiva del SIU-LNG.









A.M.A.d.A.

Asociación Médica Argentina de Anticoncepción

---

*Diseñado por [DoxaDesign.com.ar](http://DoxaDesign.com.ar)*