

CAPÍTULO 7

Beneficios no contraceptivos de la anticoncepción hormonal

 **Dra. María Auxiliadora Curiel.**

El beneficio principal de la anticoncepción hormonal (AH), consiste en ayudar a mujeres a planificar y espaciar los embarazos, evitar embarazos no planificados y reducir el número de abortos.

Las opciones anticonceptivas se deben ofrecer con unos criterios de calidad que partan de un conocimiento científico, garantizando una información centrada y actualizada buscando la seguridad y efectividad de los diferentes métodos, con decisión personal, con base en sus preferencias y posibilidades.

En muchas oportunidades, a este efecto se le añaden beneficios necesarios para mejorar la salud ginecológica o general de la paciente, ya sea para tratar condiciones previas o para prevenir alguna patología o condición adicional individual. Sumado a lo anterior, en los últimos años, se han aprobado algunas indicaciones terapéuticas de los anticonceptivos orales combinados (AOC), ya que la dosis y tipo del estrógeno y progestina pueden cumplir acciones medicamentosas.

Entre los beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos hormonales, se pueden destacar

aquellos relacionados con la salud ginecológica, entre ellos:

- ✓ Beneficios relacionados con la fecundidad.
- ✓ Tratamiento del sangrado menstrual abundante (SMA)
- ✓ Mejoría de la dismenorrea primaria
- ✓ Mejoría del síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM)
- ✓ Tratamiento de la endometriosis
- ✓ Tratamiento del hiperandrogenismo
- ✓ Beneficios en quistes funcionales de ovario
- ✓ Beneficios en patología benigna de mama
- ✓ Reducción del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica
- ✓ Reducción del riesgo de embarazo ectópico

Beneficios relacionados con la fecundidad

En todo el mundo, el uso cada vez mayor de métodos anticonceptivos ha llevado a una reducción de la mortalidad materna e infantil, mejoras en las condiciones socioeconómicas y una mayor escolarización para niñas y mujeres (1).

Correo de correspondencia: mariaacuriel20@hotmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Curiel MA. Beneficios no contraceptivos de la anticoncepción hormonal. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):128-144. DOI 10.51288/0084S107

Se ha estimado que el uso de anticonceptivos casi ha reducido a la mitad la mortalidad materna y que, sin el uso de anticonceptivos, el número de muertes maternas sería casi 266 veces mayor que la tasa actual. Esto explicado porque evita embarazos no deseados y, en consecuencia, previene, los riesgos inherentes. Hay alrededor de 210 millones de embarazos y 4 de cada 10 de ellos no son intencionales. Lo que conlleva a tasas de aborto elevadas y muerte por sus complicaciones. En América Latina, se estima que, anualmente, ocurren 4 millones de abortos (2).

Además, en países donde menos del 10 % de las mujeres usan anticonceptivos, la tasa de mortalidad infantil es de 100 por cada mil nacimientos vivos. Esta tasa se reduce a la mitad si el uso de anticonceptivos se incrementa en un 30 % (1).

El número de mujeres que desean utilizar la planificación familiar ha aumentado notablemente en los últimos dos decenios, pasando de 900 millones en 2000, a casi 1100 millones en 2021. Entre 2000 y 2020, el número de mujeres que utilizaron algún método anticonceptivo moderno pasó de 663 millones a 851 millones. Se prevé que esta cifra aumente en 70 millones de mujeres más para 2030. En 2022, a escala mundial, la prevalencia anticonceptiva de cualquier método se estimaba en el 65 %, y la de los métodos modernos, en el 58,7 %, para las mujeres casadas o en una unión (1).

La planificación familiar salva vidas de mujeres y niños, en virtud de la mejoría en calidad de vida para todos, sin embargo, cada año mueren más de 500 000 mujeres por causas relacionadas con el embarazo y el parto (2).

El uso de anticonceptivos promueve el derecho a la vida y a la libertad, el derecho a la libertad de opinión, expresión y elección, el derecho humano de las personas a determinar el número de hijos que desean

tener y el intervalo de tiempo entre los nacimientos.

Tratamiento del sangrado menstrual abundante (SMA)

Desde 2007, las Guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) sobre el sangrado menstrual abundante, indican que los AOC y los progestágenos orales cíclicos se pueden usar para el manejo del SMA, pero generalmente serían de segunda línea, después del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (3).

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS (AHC) TIENEN BENEFICIOS EN SMA?

Los AOC, en sus distintas preparaciones, han demostrado a través de evidencia consistente de ensayos de control aleatorizado y no aleatorizados, una reducción en la pérdida de sangre menstrual. Llegan a regular el ciclo menstrual y disminuyen el volumen total de pérdida sanguínea entre un 60 % y 80 % (2, 4).

En una revisión sistemática concluyeron que la píldora anticonceptiva oral combinada, usada durante seis meses, reduce el SMA entre 12 % a 77 %, comparado con 3 % entre las que toman placebo. Cuando se comparó con otras opciones médicas para el SMA, los AOC fueron menos efectivos que el SIU-LNG. No hubo pruebas suficientes para determinar la eficacia comparativa de los anticonceptivos hormonales combinados (píldora, parche o anillo vaginal) con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o las progestinas de larga duración. Existe poca evidencia para comparar la efectividad del anillo vaginal con los AOC en estos casos (5).

Evidencia adicional evaluando otra opción anticonceptiva de dos ensayos de control aleatorizado

que compararon el anillo vaginal con otros AOC para el manejo de SMA, sugiere que son igualmente eficaces y que el anillo podría ofrecer un mejor control del ciclo, cumplimiento correcto, y efectos secundarios menores y transitorios (6, 7).

Nivel de evidencia moderada; grado de recomendación 2 o débil para el tratamiento del SMA con anticonceptivos orales combinados o anillo vaginal.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE USAR AHC DE FORMA CONTINUA PARA EL MANEJO DEL SMA?

Los ciclos de la anticoncepción oral pueden modificarse de forma flexible, reduciendo el número de menstruaciones (interrupción después de 2-8 meses de uso continuo). En estos casos, el número de días con sangrado menstrual se reduce, mientras que el número de episodios de sangrado prolongado al momento de la privación hormonal aumenta.

Los patrones de sangrado parecen mejorar con la administración de anticoncepción continua, y la mayoría de los estudios muestran una disminución en los días de sangrado en general con el uso de AH. Los resultados dependen de la dosis, la formulación, el sistema de administración o el régimen. En una revisión sistemática, al evaluarse los AHC: las píldoras, el anillo vaginal y el parche transdérmico, la evidencia es de buena calidad en ensayos controlados aleatorios (ECA) existentes que comparan AHC de ciclo continuo o prolongado (más de 28 días de hormonas combinadas activas) con la dosificación cíclica tradicional (21 días de hormona activa y 7 días de placebo, o 24 días de hormona activa y 4 días de placebo) para lograr disminuir el volumen de sangrado menstrual y a su vez mejorar los síntomas asociados con la menstruación como: cefalea, irritación genital, cansancio, hinchazón y dismenorrea (8).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte, para el uso de AHC en régimen continuo para el tratamiento del SMA.

3. ¿EXISTE UN AOC MEJOR QUE OTRO PARA EL MANEJO DEL SMA?

Actualmente la combinación de valerato de estradiol con dienogest (VE/DNG) es el único anticonceptivo oral indicado para el tratamiento del flujo menstrual abundante. Su particular régimen cuadrifásico y la potente actividad uterotrópica explica su óptimo control del ciclo y sangrado de suspensión más breve, con mejores niveles de hemoglobina. Esta combinación VE/DNG, reduce sustancialmente la abundancia de flujo menstrual con respecto a otros AOC (9).

En un estudio doble ciego, controlado, con placebo, se observó una reducción media en la pérdida de sangre menstrual con VE/DNG sustancial y significativamente mayor que en los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Además, se observaron mejoras significativas en la hemoglobina, el hematocrito y la ferritina con VE/DNG (10). En otro estudio multicéntrico, doble ciego, de fase III, la reducción media en el volumen de la pérdida menstrual fue significativamente mayor con VE/DNG que con placebo (366,75 ml frente a 149,14 ml; $p < 0,0001$). Los niveles de hemoglobina y ferritina sérica igualmente aumentaron en comparación con el placebo (11).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de la combinación de VE/DNG para el tratamiento del SMA.

4. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS DE SOLO PROGESTINAS (ASP) TIENEN BENEFICIOS EN EL SMA?

El método anticonceptivo más efectivo para reducir

el sangrado menstrual es el SIU-LNG de 52 mg (3). Actualmente está aprobado para el tratamiento de la menstruación abundante y se ha demostrado que reduce el sangrado hasta en un 92 %. Además, tiene una tasa de amenorrea de 18,6 % al año y de 30 % - 40 % a los 5 años, que persiste hasta 7 años posterior a su colocación (12). Sin embargo, al contrastar los tres SIU-LNG (de 52 mg, 19,5 mg y 13,5 mg), en un estudio comparativo de los patrones de sangrado, se observaron tasas de amenorrea mayores a los 180 días después de la inserción para las usuarias de SIU-LNG de 52 mg (11 %) en comparación con 19,5 mg (5 %, $p < 0,0001$) y 13,5 mg (3 %, $p < 0,0001$). Las usuarias de SIU-LNG de 52 mg tienen más amenorrea y sangrado poco frecuente y menos sangrado irregular en comparación con las que usan SIU-LNG en dosis más bajas (13).

Para confirmar el beneficio del SIU-LNG de 52 mg, Cochrane, en 2022, realizó una revisión del manejo del SMA, la evidencia sugiere que el SIU-LNG reduce en gran medida la pérdida de sangre menstrual (PSM) en promedio 105,71 mL/ciclo; los progestágenos de ciclo largo reducen la PSM 76,93 mL/ciclo, concluyendo que el SIU-LNG es el tratamiento de primera línea para reducir la PSM; seguido por los antifibrinolíticos, probablemente en el segundo lugar, y los progestágenos de ciclo largo en el tercero (14).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso del SIU-LNG de 52 mg como tratamiento de primera línea en el manejo de SMA, en caso que la paciente cumpla con los criterios para su colocación.

Mejoría de la dismenorrea primaria

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MEJORAN LA DISMENORREA PRIMARIA?

Uno de los beneficios no anticonceptivos más conocidos y documentados de la píldora es la reducción o

eliminación de la dismenorrea primaria. La amenorrea inducida por cualquier método es beneficiosa para el tratamiento de la dismenorrea. Los anticonceptivos orales (especialmente las píldoras con progestágenos uterotrópicos) son particularmente eficaces contra la dismenorrea porque reducen el espesor y maduración del endometrio, disminuyen el flujo menstrual, inhiben la producción de prostaglandinas, e interfieren con la acción enzimática de la ciclooxigenasa 2, con una disminución subsiguiente de la presión y contractilidad uterina (3, 9).

Según la *American Medical Association* (AMA), se ha demostrado que todas las formulaciones de AOC, incluidas las de baja dosis, son eficaces en el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria y sugieren utilizar la terapia durante 3 a 6 meses, evaluando la respuesta después de 2 o 3 meses de iniciada la misma (15).

Según las Guías de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH), y la Asociación Latinoamericana de Anticoncepción, la evidencia limitada identificada en dos revisiones sistemáticas sugiere que los AOC reducen el dolor menstrual. No hay pruebas sólidas de un beneficio diferencial entre diferentes preparaciones de AOC que incluyen diferentes dosis de estrógeno (4, 16).

En un ECA se informó que el anillo vaginal es igualmente eficaz en el tratamiento del dolor pélvico crónico idiopático que los AOC (17).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, informa que cada método tiene beneficios y efectos adversos potenciales y la decisión de usar un método u otro debe ser impulsada por el paciente. El mecanismo de acción de los métodos hormonales probablemente esté relacionado con la prevención de la proliferación endometrial o la ovulación, o ambas, lo que reduce la producción de prostaglandinas y leucotrienos (18).

Finalmente, una revisión de Cochrane, en 2023, concluye que los AOC son eficaces para tratar la dismenorrea con un nivel de evidencia alto, pero pueden provocar efectos adversos como sangrado irregular, cefalea y náuseas (19).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación fuerte para el uso de AHC para el manejo de la dismenorrea primaria.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE USAR AOC DE FORMA CONTINUA PARA EL MANEJO DE LA DISMENORREA PRIMARIA?

En comparación con el uso cíclico de anticonceptivos orales combinados, los regímenes continuos pueden dar como resultado un inicio más rápido de la reducción del dolor, pero es posible de igual manera, el éxito a largo plazo con ambos regímenes (18). Un pequeño número de ECA sugiere que el uso prolongado o continuo de AOC es eficaz para el tratamiento de la dismenorrea y puede ser superior al régimen cíclico tradicional, disminuyendo el número de días con dismenorrea al menos en el corto plazo (4, 16). El uso continuo o prolongado/flexible de AHC puede reducir la duración de la dismenorrea en comparación con el uso cíclico, con dos ventajas principales: la reducción de los trastornos menstruales asociados y la mejora en el alivio del dolor (20, 21).

El uso continuo de AOC es probablemente más efectivo que el régimen estándar, pero la seguridad debe garantizarse con datos a largo plazo. Debido a la falta de datos, no se sabe con certeza si los AINES son mejores que los AOC para el tratamiento de la dismenorrea (19).

Con respecto a la reducción de la duración de la dismenorrea y frecuencia, intensidad, recurrencia e interferencia con la actividad diaria, una revisión sistemática destaca que, en comparación con el uso

cíclico, los AOC flexibles/prolongados reportaron como resultado cuatro días menos de dismenorrea y resultados contradictorios en cuanto a la interferencia con la actividad diaria, la intensidad del dolor y la recurrencia del dolor. Sin embargo, se necesita una investigación más rigurosa porque la evidencia es baja (22).

Nivel de evidencia bajo; grado de recomendación débil para el uso de AOC en régimen continuo para el manejo de la dismenorrea primaria.

Mejoría del síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM)

Los AOC han demostrado ser una importante herramienta en el manejo del SPM y el TDPM, específicamente aquellas opciones con progestina de cuarta generación, como la drospirenona (DPN).

1. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA EN EL SPM Y TDPM?

La combinación de EE/DPN en un régimen de 24/4 ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento del TDPM y puede ser una alternativa si se descarta depresión de otro origen (4).

El *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) considera que los AOC de EE/DPN son de primera línea en la intervención terapéutica para el manejo del síndrome premenstrual, ya que existe una reducción en el intervalo libre de hormonas (ILH) que se asocia a menor fluctuación de los niveles hormonales, lo cual favorece la mejoría del SPM.

Las presentaciones que contienen DPN pueden representar un tratamiento efectivo y debe considerarse

una intervención farmacéutica de primera línea. Incluso desde 2012, luego de una revisión de Cochrane, que investigó la eficacia de los AOC con DPN (3 mg) y etinilestradiol frente a un placebo o un AOC alternativo, se evidenciaron los beneficios de esta formulación para el tratamiento de SPM y el TDPM (23). Estos mismos autores, actualizaron la revisión en 2023 y concluyeron que, los AOC que contienen EE/DPN pueden mejorar los síntomas premenstruales que provocan alteraciones en el desempeño diario de mujeres con TDPM, pero, además, el placebo también tuvo un efecto significativo. No pudieron demostrar si funciona después de tres ciclos, si ayuda a las mujeres con síntomas menos graves o si es mejor que otros AOC que contienen una progestina diferente, a pesar de que, en la primera revisión, estos, utilizados durante solo 3 meses, redujeron la gravedad de los síntomas para las personas con TDPM (24).

Al tratar a mujeres con SPM, los datos emergentes sugieren los beneficios del uso de la píldora anticonceptiva de manera continua en lugar de cíclicamente, o con un corto ILH (24). Tal es el caso del estudio Harmony II, en el que determinaron la efectividad de la combinación VE/DNG (con un régimen de dosificación dinámico), con un AOC monofásico de EE/LNG, en la capacidad de reducir la frecuencia y la intensidad de la cefalea y el dolor pélvico durante su uso, en la fase pre- y posmenstrual (25).

Un metaanálisis reciente concluyó que los AOC pueden mejorar la sintomatología premenstrual general en mujeres con SPM/TDPR, pero no los síntomas depresivos premenstruales. Además, no hay evidencia suficiente de un anticonceptivo oral combinado que sea más eficaz que cualquier otro en este punto específico. La evidencia es escasa y no concluyente, pero sugiere que otras formulaciones de AOC también podrían estar asociadas con la mejora de los síntomas en las mujeres con TDPM (26).

Con base en la evidencia disponible limitada, las Guías de la FSRH recomiendan que los síntomas del SPM/TDPM pueden mejorarse en mujeres que usan AOC como método anticonceptivo y que se administre en un régimen continuo (4).

Otra opción la plantea un ECA, que demuestra, en usuarias de acetato de nomegestrol/17- β estradiol (NOMAC/E2), una mejora significativa en las puntuaciones de los dominios de dolor, retención hídrica, alteración de la concentración y cambio de comportamiento en la fase menstrual en comparación con las usuarias de EE/DPN ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). El NOMAC/E2 fue eficaz para reducir la mayoría de los síntomas premenstruales y menstruales, con mejoras significativamente mayores en comparación con DPN/EE (27).

Posteriormente, en 2018, el estudio multicéntrico BOLERO, mencionó que dentro de los beneficios no anticonceptivos del NOMAC/E2 se incluye la significativa mejora de los síntomas relacionados con el ciclo menstrual, como dolor de cabeza, dolor/sensibilidad en las mamas, hinchazón, dismenorrea y alteración del estado de ánimo, con una satisfacción y una alta tasa de continuidad del tratamiento anticonceptivo. Las usuarias reportaron una mejora significativa en la menstruación y los síntomas relacionados con el ciclo ($p < 0,0001$) durante el tratamiento (28).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación alta para el uso de anticonceptivos orales combinados para el manejo del SPM y TDPM, prefiriendo aquellos que contengan drospirenona.

Tratamiento de la endometriosis

Las Guías NICE de endometriosis y ESHRE en el manejo de endometriosis indican que la AH tiene un

papel importante en el manejo de la endometriosis (4, 29).

1. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

Una revisión sistemática, evaluó la eficacia del uso de AH para mejorar el dolor relacionado con la endometriosis y disminuir el riesgo posoperatorio de recurrencia de la enfermedad. Los tratamientos con AHC y ASP se asociaron con reducciones clínicamente significativas de la dismenorrea, a menudo acompañadas de reducciones del dolor pélvico no cíclico y la dispareunia y una mejora en la calidad de vida (CDV). El uso posoperatorio de AOC redujo el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para llegar a conclusiones definitivas sobre la superioridad general de cualquier anticonceptivo hormonal en particular (30).

Se deben elegir estrógeno-progestágenos con la dosis de estrógeno más baja posible para combinar la supresión óptima de la lesión y la limitación del riesgo trombótico. Asociado a esto la evidencia sugiere el uso de AOC de forma continua para el tratamiento de la endometriosis a modo de una terapia médica posoperatoria adyuvante y esto se ha utilizado principalmente para reducir el dolor asociado.

Los AOC podrían ser una de las mejores opciones porque son seguros a largo plazo y bien tolerados. Incluso una revisión sistemática mostró que después de la cirugía conservadora, el uso continuo de AOC se asocia con una reducción significativa de la dismenorrea, de la recurrencia de la misma, reducción del dolor pélvico y una menor recurrencia de la endometriosis en comparación con el uso cíclico (31).

Un ECA también informó una reducción en el dolor

pélvico asociado a la endometriosis, una mejora en la actividad y CDV sexual en mujeres con un régimen continuo de EE/dienogest en comparación con un régimen 21/7 (32).

Igualmente, otra revisión sistemática informó una tasa de recurrencia significativamente menor de la dismenorrea en el posoperatorio con el uso continuo en comparación con uso cíclico de AOC (RR, 0,24; IC del 95 %, 0,06-0,91; $p = 0,04$); sin embargo, este estudio no identificó diferencias significativas en dispareunia, dolor pélvico no menstrual o tasas de recurrencia de la endometriosis entre usuarias de AOC continua y cíclica (33).

Se ha demostrado que la terapia con AHC es eficaz, segura y bien tolerada por las mujeres con endometriosis. Un metaanálisis informó una tasa significativamente mayor de remisión total de la endometriosis [OR = 2,55, IC del 95 % (1,68 - 3,86), $p < 0,00001$] y una tasa más baja de recurrencia [OR = 0,31, IC del 95 % (0,22, 0,45), $p < 0,00001$] en el grupo de mujeres que toman AOC después de la cirugía en comparación con la cirugía sola (34).

Nivel de evidencia moderada; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de AOC en el tratamiento de la endometriosis y sus síntomas (dismenorrea, dolor pélvico no cíclico y dispareunia). Recomendación grado 2 o débil para el uso de AOC posoperatorio continuo inmediato para reducir el riesgo de recurrencia de dismenorrea y dolor pélvico.

2. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LAS PÍLDORAS DE SOLO PROGESTINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

La revisión Cochrane más reciente informa sobre la eficacia de las progestinas en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, concluye que tanto las progestinas continuas, como la gestrinona continua

(antiprogéstágenos) son terapias efectivas para el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados con la endometriosis. No hubo pruebas generales de un beneficio de una progestina oral sobre otra. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con cautela debido a la escasez de datos y la falta de estudios controlados con placebo (35).

Las píldoras de solo progestina continua, tanto el acetato de noretindrona como el dienogest (DNG), cuentan con aprobación internacional para el tratamiento de la endometriosis y pueden ser mejores que los AOC como terapia de primera línea. Son una alternativa eficaz para manejo de los síntomas dolorosos asociados a la endometriosis y para la reducción del riesgo de recurrencia, además evitan cualquier riesgo para la salud asociado con el estrógeno (2, 35). No hubo pruebas generales del beneficio de una progestina oral sobre otro (29).

Se plantea que el DNG, una progestina sintética de segunda generación, derivada de la 19- nortestosterona es una opción para controlar los síntomas relacionados con la endometriosis. El DNG de 2 mg ofrece una alternativa eficaz y tolerable a la cirugía para el manejo a largo plazo de endometriosis, proporcionando varias ventajas importantes sobre AOC. Además, la evidencia destaca que las pacientes aceptan las irregularidades de sangrado que a menudo ocurre con esta opción, dado el alivio del dolor experimentado. En general, la evidencia demuestra que DNG ofrece un tratamiento eficaz y tolerable posterior a la cirugía y ofrece muchas ventajas sobre la AHC para el tratamiento de la endometriosis (29, 37).

Un ECA comparó la efectividad del DNG 2 mg/día con el AOC (Yasmin®) para el control del dolor pélvico asociado a la endometriosis y la mejora de la CDV. El DNG se asoció con menos efectos secundarios y, por lo tanto, tuvo un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, sin embargo, la muestra del estudio fue pequeña (38).

Para el manejo de la endometriosis, todas las combinaciones de AH demostraron un efecto similar sobre la dismenorrea, independientemente del tipo de progestina. Se debe sugerir progestinas en mujeres que no responden o manifiestan intolerancia a los estrógenos-progestágenos y en aquellas con dispareunia y/o lesiones profundas. Las progestinas no aumentan significativamente el riesgo trombótico y, generalmente, pueden usarse cuando los estrógenos están contraindicados. Las progestinas reducen la incidencia de recurrencia posoperatoria del endometrioma y muestran un efecto protector contra el riesgo de cáncer de ovario epitelial asociado a la endometriosis (39).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o bajo para indicar píldoras de solo progestinas en el tratamiento de la endometriosis y posterior a la cirugía.

3. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LAS PROGESTINAS NO ORALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS?

Se evaluó en una revisión sistémica, el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) administrado por vía subcutánea e intramuscular en mujeres con condiciones y características seleccionadas, incluyendo edad, obesidad y endometriosis, se demostró que este método generalmente se puede usar de manera segura en estos contextos y además parecen ser terapéuticamente equivalentes con perfiles de seguridad similares cuando se utilizan en mujeres sanas (40).

Las usuarias del implante anticonceptivo liberador de etonogestrel tienen beneficios en la reducción del dolor asociado con la endometriosis y también es eficaz en mujeres que padecen quiste ovárico endometriósico o endometriosis rectovaginal (41, 42).

En un estudio de no inferioridad, tanto el implante de etonorgestrel como el SIU-LNG de 52 mg mejoraron significativamente el dolor pélvico, la dismenorrea y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con endometriosis, sin diferencias significativas entre los perfiles de los grupos de tratamiento (43).

El tratamiento médico estándar de oro para la endometriosis sigue siendo el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); sin embargo, existe evidencia que demuestra que la inserción de un SIU-LNG es una forma adecuada de tratamiento médico para la endometriosis y comparable con el uso de análogos de la GnRH y puede tener algunas ventajas clínicas sobre estos en el tratamiento de los síntomas asociados a la endometriosis (se puede utilizar por más de 5 años y no interfiere en la densidad mineral ósea) (44).

A pesar de la evidencia con respecto a la mejora del dolor asociado con endometriosis y adenomiosis (al reducir la pérdida de sangre menstrual y dolor con la reducción en el grosor de la zona de unión del miometrio y el volumen uterino) después de la inserción de SIU-LNG, este tipo de tratamiento todavía se considera de segunda línea hasta que se pueda obtener evidencia más sólida (45).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para prescribir el SIU-LNG o un implante subdérmico de etonorgestrel para reducir el dolor asociado con la endometriosis. Recomendación débil o grado 2 para la colocación del SIU-LNG o un implante subdérmico de etonorgestrel en pacientes que no buscan inmediatamente concepción, posterior a la cirugía reductora de endometriosis.

Tratamiento de hiperandrogenismo

El tratamiento del hiperandrogenismo se concentra en reducir la producción de andrógenos, reducir los

andrógenos libres circulantes y limitar su actividad en las unidades pilosebáceas. Tanto el acné vulgar y el hirsutismo se relacionan con estados de hiperandrogenismo. Los anticonceptivos hormonales combinados han sido y siguen siendo una opción para el tratamiento de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, sobre todo aquellos que contienen progestinas antiandrogénicas. Esto se explica por qué:

- ✓ Suprimen la secreción de la hormona luteinizante.
- ✓ Inhibición de la producción de esteroides ováricos.
- ✓ Estimulan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que reduce los niveles de andrógenos libres en suero.
- ✓ Reducción de producción de andrógenos suprarrenales.
- ✓ Inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa en estructuras diana periféricas de andrógenos (9).

1. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS MEJORAN EL ACNÉ?

Existe suficiente evidencia de que el uso de AHC puede ayudar en el tratamiento del acné vulgar. La mejor respuesta se observa con preparaciones que contienen una dosis más alta de estrógeno (30-35 microgramos). El acetato de ciproterona/etinilestradiol está autorizado para su uso en el acné moderado a grave, resistente al tratamiento, relacionado con la sensibilidad a los andrógenos y/o hirsutismo, aunque conlleva un pequeño aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (46).

Una revisión de Cochrane, actualizada en 2012, concluyó que los AOC son efectivos para reducir las lesiones de acné facial. Los nueve ensayos controlados con placebo, demostraron que los AOC redujeron el acné, el recuento de lesiones, grados de inflamación y el acné autoevaluado en comparación con el placebo. Los datos fueron limitados para evaluar la efectividad comparativa de diferentes AOC estudiados (46).

Si la indicación de los AOC es para tratar signos de androgenización (como el hirsutismo, acné, ciclos menstruales prolongados, seborrea, alopecia androgénica e infertilidad) son preferidos aquellos con gestágenos de efecto antiandrogénico, y por lo tanto no se recurrirá a los anticonceptivos con gestágenos de primera y segunda generación que tienen cierto efecto androgénico. Los gestágenos con efecto antiandrogénico son: el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la drospirenona, el dienogest y el acetato de nomegestrol (47).

Los anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35 µg de etinilestradiol, disminuyen la producción de sebo en el 80 % de las usuarias, acné en el 57 % - 70 %, hirsutismo en el 36 % y alopecia hasta en un 86 % (16).

Si los AOC no funcionan, se pueden asociar antiandrógenos con anticonceptivos para reforzar su efecto. Ellos incluyen acetato de ciproterona (CPA), una poderosa progestina que puede ser administrado con EE como píldora anticonceptiva: EE (35 µg) + CPA (2 mg) en régimen 21/7 o 20–30 µg EE + 12,5, 25 o 50 mg CPA con un régimen secuencial reverso (9).

Con respecto al acné, casi todos los AOC lo mejoran, y se podría recurrir a estos en mujeres con acné que quieran también anticoncepción o cuando los tratamientos convencionales para el acné no hayan sido eficaces. En un metaanálisis se encontró que el acetato de ciproterona y la drospirenona, son las progestinas más efectivos en el tratamiento del acné (46, 48).

Nivel de evidencia alto; grado de recomendación 1 o fuerte para la indicación de AOC de EE/ciproterona para el tratamiento del acné, como primera opción seguido de AOC con otras progestinas antiandrogénicas.

2. ¿LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS MEJORAN EL HIRSUTISMO?

El hirsutismo puede acompañarse de hiperandrogenemia, debido a un aumento de la secreción de andrógenos por el ovario, suprarrenales o ambos, o presentar niveles normales de andrógenos plasmáticos.

Los anticonceptivos orales combinados deben usarse como terapia inicial para el hirsutismo en mujeres que por el momento no desean embarazo. Dado que el tratamiento del hirsutismo previene o retarda la formación de nuevo crecimiento de cabello terminal y no afecta los folículos pilosos existentes, el tratamiento debe durar al menos 6 meses antes de que los primeros resultados clínicos sean evidentes (16, 47).

Un metaanálisis reciente mostró que los AOC que contenían LNG, acetato de ciproterona o drospirenona tuvieron una eficacia similar a otros AOC o tuvieron diferencias triviales en las puntuaciones y tratamiento del hirsutismo (49).

Una revisión sistemática, al comparar un anticonceptivo oral (etinilestradiol y acetato de ciproterona) con otro (etinilestradiol y desogestrel) demostró que ambos tratamientos fueron efectivos para reducir las puntuaciones de Ferriman-Gallwey, pero la diferencia media no fue estadísticamente significativa [1,84; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 3,86–0,18] (50).

En mujeres premenopáusicas con hirsutismo, los AOC están indicados. Se consideran de elección las progestinas de acción antiandrogénica. Si con los AOC no es suficiente, se asocia el acetato de ciproterona los primeros 10 días del ciclo o la espironolactona durante todo el mes, y como tercera línea se podría recurrir asociación de AOC con el finasteride (47, 48).

Finalmente, la administración de AOC en el tratamiento del acné vulgar y del hirsutismo ha demostrado mejorar la condición cosmética de las pacientes y deben ser considerados como una opción efectiva. Los anticonceptivos combinados que contienen 2 mg de acetato de ciproterona o de clormadinona junto con 30 a 35 µg de etinilestradiol han demostrado clara mejoría sobre el acné e hirsutismo (51).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para la indicación de AOC de EE/ciproterona para el tratamiento del hirsutismo, como primera opción, seguido de AOC con progestinas antiandrogénicas.

Quistes funcionales de ovarios

1. ¿LA AH PRODUCE BENEFICIOS EN LOS QUISTES DE OVARIO FUNCIONALES?

La disminución de la incidencia de quistes funcionales de ovarios en usuarias de AH se explica por el mecanismo de acción propio de estos medicamentos: la progestina inhibe la secreción de LH y en consecuencia la ovulación, y los estrógenos inhiben la secreción de FSH, e impiden la aparición de un folículo dominante (2).

Por esta asociación y, además, la observación de que los quistes de ovario se resolvieron después de la administración de anticonceptivos orales en 1973, se produjo la impresión clínica de que estos tenían un beneficio, siendo visto de forma retrospectiva. En este error común de la lógica, una asociación temporal se considera inadecuadamente una asociación causal.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en 2010, planteó que los AOC no deben usarse para tratar los quistes ováricos funcionales existentes. Suponiendo que, al prevenir la ovulación, la anticoncepción hormonal debería reducir los hallazgos ecográficos de

quistes foliculares y del cuerpo lúteo, dichos quistes rara vez tienen importancia clínica. No toda la actividad folicular se suprime con los anticonceptivos orales en dosis bajas, y los quistes ováricos pequeños son comunes en las mujeres que usan estas formulaciones, incluso las de solo progesterona. En mujeres con quistes ováricos funcionales más grandes, el uso de anticonceptivos orales combinados no acelera la resolución en comparación con el manejo expectante. Por lo tanto, no deben usarse para tratar los quistes ováricos funcionales existentes (52).

El tratamiento de los quistes ováricos funcionales con anticonceptivos orales no parece ser mejor que la conducta expectante. La mayoría de estos quistes se resuelven espontáneamente con o sin tratamiento. Así lo demuestra una revisión sistemática donde se identificaron ocho ECA y se observó que el tratamiento con anticonceptivos orales combinados no aceleró la resolución de los quistes ováricos funcionales en ningún ensayo. Esto se mantuvo tanto para los quistes que ocurrieron espontáneamente como aquellos que se desarrollaron después de una inducción de la ovulación. La mayoría de los quistes se resolvieron sin tratamiento en unos pocos ciclos; los quistes persistentes, tendían a ser patológicos (p. ej., endometrioma, quiste paraovárico, entre otras) y no fisiológicos. Aunque se usan ampliamente para tratar los quistes ováricos funcionales, los anticonceptivos orales combinados no parecen tener ningún beneficio. Solo con grupos de control contemporáneos se pudo evaluar el efecto real de estos anticonceptivos (53).

El anillo vaginal inhibe la ovulación de manera semejante a los tratamientos hormonales orales. Por esto, al igual que con el parche transdérmico, se obtienen los mismos beneficios al margen de la anticoncepción, y se mantiene así la protección contra la aparición de quistes funcionales (2).

Los anticonceptivos de solo progestinas, como implantes, no suprimen la FSH, que sigue estimulando

el crecimiento folicular, pero sí la LH, lo que evita la ovulación y estos folículos pueden seguir creciendo, por lo que se observa más frecuentemente en usuarias de implantes de LNG la presencia de masas anexiales quísticas que en no usuarias. Sucede lo mismo con anticonceptivos orales de solo progestinas, diferentes al desogestrel, que tienden a causar quistes simples de ovario, o folículos inmaduros persistentes, los cuales no representan riesgo, ni necesidad de tratamiento médico o quirúrgico (2).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o débil para el uso de AH para el tratamiento de lesiones funcionales de ovario, ya que no parece acelerar la resolución.

Beneficios de la AH en patología benigna de mama

1. ¿LA AH PRODUCE BENEFICIOS EN LA PATOLOGÍA BENIGNA DE MAMA?

En una actualización de los hallazgos informados por primera vez en 1981, sobre la relación entre los AH y la enfermedad mamaria benigna, con especial referencia a los AOC que contienen < 50 mcg de estrógeno, se realizó un estudio multicéntrico de 17 032 mujeres. El efecto protector aparente estuvo presente en las mujeres que usaban AOC que contenían alta o baja dosis de estrógeno, pero no en el caso de los AH que solo contenían progestinas (54).

Un estudio de cohorte, demostró que existe una asociación inversa entre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de todo tipo de enfermedad benigna de mama (EBM). La reducción del riesgo se limitó en gran medida a formas proliferativas de EBM, y en particular, a aquellas formas sin atipia histológica, en quienes hubo una reducción progresiva del riesgo con el aumento de la duración de uso (la RR (95 % IC), para el uso durante más de 7 años fue 0,64 (0,47–0,87)). El riesgo de formas proliferativas de EBM

con atipia aumentó algo en asociación con el uso de anticonceptivos orales durante más de 7 años RR 1,43 (0,68–3,01), pero no de manera dosis dependiente (55).

Recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo evaluó a 70 877 mujeres y demostró que el uso actual y prolongado (≥ 8 años) de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo premenopáusico de fibroadenoma (HR, 0,65; IC del 95 %, 0,47-0,90), mientras que la terapia de reemplazo hormonal se asoció con un mayor riesgo posmenopáusico de proliferación epitelial con atipia, cambios fibroquísticos y quistes (56).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 2 o débil o para el uso de AH para disminuir el riesgo de patología benigna de mama.

Riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica

1. ¿LOS AH TIENEN BENEFICIO EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (EIP)?

Los anticonceptivos orales se han asociado con una disminución del riesgo de EIP sintomática. Existen varias teorías que apoyan el efecto protector, tales como:

- ✓ La cantidad promedio de sangre menstrual se reduce, con disminución del medio de cultivo que facilita el desarrollo de la infección bacteriana.
- ✓ Cambios en el moco cervical (escaso y espeso) producido por el uso de AOC lo hace difícil de penetrar, lo que dificulta el ascenso de los espermatozoides y, por tanto, de las bacterias adheridas a la superficie de los mismos.
- ✓ El canal cervical está menos dilatado, principalmente porque el volumen de las

secreciones cervicales y la sangre menstrual están disminuidos.

- ✓ Las contracciones uterinas disminuyen en fuerza, lo que reduce la probabilidad de propagar una infección desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio (57).
- ✓ Menor espesor endometrial y menos menstruación retrograda (2).

Los anticonceptivos hormonales no protegen de las infecciones de transmisión sexual (ITS) por agentes víricos, sin embargo, se ha demostrado una disminución de 50 % al 60 % en la incidencia de salpingitis aguda, comparando con mujeres sin método anticonceptivo. Su acción protectora es a partir del primer año de uso, y desaparece al suspenderla (2).

Probablemente las salpingitis que ocurren en las usuarias habituales de AOC, son menos graves, ya que estos evitan, en cierta forma, que los ovarios se involucren tempranamente en la reacción inflamatoria peritoneal al mantenerlos “silenciados” (58).

La gonorrea del tracto genital superior o la clamidia no se asociaron significativamente al uso de anticonceptivos orales, uso de medroxiprogesterona, o al uso constante de condones ni otros métodos de barrera. Por lo tanto, ningún método anticonceptivo hormonal o de barrera se relacionó con una reducción de la enfermedad del tracto genital superior entre mujeres con enfermedades pélvicas inflamatorias clínicas (57).

En relación con las píldoras de solo progestina, algunos investigadores refieren que, debido a los efectos directos sobre el moco cervical (espesamiento) y el epitelio endometrial (adelgazamiento, e incluso, atrofia) estas pueden proteger de la EIP al dificultar o bloquear el ascenso bacteriano por el aparato genital femenino; sin embargo, aclaran que estas no pueden impedir que se produzcan infecciones del tracto

reproductor bajo y que no pueden proteger del VIH. Los datos de estudios relativos a los inyectables de solo progestina y el riesgo de contraer una ITS y una infección por VIH, son contradictorios, y no se dispone de estudios publicados sobre los efectos del implante de solo progestina, en relación con la transmisión del VIH (58).

Se llevó a cabo una comparación multicéntrica aleatoria de dos dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU), el Nova-T, y el SIU-LNG. Después de 36 meses, por primera vez, se observó estadísticamente un efecto protector del SIU-LNG contra la EIP en comparación con el Nova-T. La tasa bruta acumulada de EIP fue de 2,0 con Nova-T- y de 0,5 en usuarias de SIU-LNG ($p < 0,013$). Esta incidencia significativamente menor de EIP plantea resolver una de las principales preocupaciones asociadas con la anticoncepción intrauterina (59).

Nivel de evidencia bajo o muy bajo; grado de recomendación 2 o débil para el uso de AH para la reducción del riesgo de EIP. Se necesitan más ECA que respalden el beneficio del uso de AH para prevenirla.

Riesgo de embarazo ectópico

1. ¿LA AH TIENE BENEFICIO EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE EMBARAZO ECTÓPICO (EE)?

El mecanismo principal por el cual la AH reduce el riesgo de embarazo ectópico es proporcionando una prevención eficaz del embarazo. Sin embargo, la capacidad del uso de los AOC para reducir el riesgo de EIP puede proporcionar un segundo pero importante mecanismo por el cual su uso reduce considerablemente el riesgo de EE (45).

En 2022, se publicó un estudio que incluyó una gran cohorte prospectiva de 1 663 242 mujeres y 1915

eventos de EE, con una incidencia global de embarazo ectópico en la población de estudio baja, de 0,28 por 1000 mujer/año. La tasa de incidencia para EE por método se estimó la mayor para el SIU-LNG de 13,5 mg con 2,76 por 1000 mujer/año; seguido por una diferencia importante por las progestinas orales en dosis bajas 0,81 por 1000 mujer/año; implantes de progestinas, 0,31 por 1000 mujer/año; SIU LNG de 52 mg, con 0,30 por 1000 mujer/año; 75 mg de desogestrel 0,24 por 1000 mujer/año; y AOC 0,20 por 1000 mujer/año. Notando que la AH reduce el riesgo marcadamente del EE (60).

Otro estudio, de cohorte retrospectivo estimó la incidencia de embarazo ectópico asociado al uso de anticonceptivos, observando que la mayoría de los EE (9662; 84,5 %) ocurrieron durante el uso de anticonceptivos sin prescripción y además la incidencia de EE fue mayor durante el uso de píldoras de solo progestinas en 15,2 (IC del 95 % 12,2-19,6); y más baja durante el uso de AMPD (1,8 por 10 000 mujer/año) o implante (2,0 por 10 000 mujer/año), y sin embargo, la incidencia fue más alta después de la interrupción reciente de un anticonceptivo recetado (20,6 por 10 000 mujer/año). Concluyeron que los anticonceptivos recetados, incluidas las píldoras de solo progestinas, protegen del EE (61).

Nivel de evidencia moderado; grado de recomendación 1 o fuerte para el uso de AH para la reducción del riesgo de embarazo ectópico.

REFERENCIAS

1. World Family Planning 2022: Meeting the changing needs for family planning: Contraceptive use by age and method [Internet]. Nueva York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2022 [consultado 18 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development.desa.pd/files/files/documents/2023/Feb/undesa_pd_2022_world-family-planning.pdf.
2. Centeno I, Díaz L, Fung González Y, Levi A, Rosales C, Zambrano E. Beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos hormonales. En: Bajares M, Pizzi R editoras. Consenso: anticoncepción hormonal 2013 [Internet]. Caracas: Editorial ATEPROCA C.A.; 2013 [consultado 18 de julio de 2023]. p. 80-103. Disponible en: <https://hucginecologia.files.wordpress.com/2019/01/consensoanticoncepcionhormonal2013.pdf>
3. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [actualizado 24 de mayo de 2021; consultado 18 de julio de 2023]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng88
4. Simpson J. The new FSRH guideline on Combined Hormonal Contraception: how does it change practice? *BMJ Sex Reprod Health*. 2019;45(2):85. DOI: 10.1136/bmj.srh-2018-200295.
5. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2(2): CD000154. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub3.
6. Dahiya P, Dalal M, Yadav A, Dahiya K, Jain S, Silan V. Efficacy of combined hormonal vaginal ring in comparison to combined hormonal pills in heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203:147-51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.009.
7. Agarwal N, Gupta M, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):71-5. DOI: 10.3109/01443615.2015.1024210.
8. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(7): CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
9. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(5): 634-46. DOI: 10.1093/humupd/dmw016.
10. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(4): 777-787. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182118ac3.

11. Yu Q, Zhou Y, Suturina L, Jaisamrarn U, Lu D, Parke S. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018; 27(10): 1225-1232. DOI: 10.1089/jwh.2017.6522.
12. Creinin MD, Schreiber CA, Turok DK, Cwiak C, Chen BA, Olariu AI. Levonorgestrel 52 mg intrauterine system efficacy and safety through 8 years of use. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(6):871.e1-871.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.022.
13. Goldthwaite LM, Creinin MD. Comparing bleeding patterns for the levonorgestrel 52 mg, 19.5 mg, and 13.5 mg intrauterine systems. *Contraception*. 2019; 100(2): 128-131. DOI: 10.1016/j.contraception.2019.03.044.
14. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, *et al.* Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5(5): CD013180. DOI: 10.1002/14651858.CD013180.pub2.
15. Kho KA, Shields JK. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. *JAMA*. 2020; 323(3): 268–269. DOI:10.1001/jama.2019.16921
16. Palacios S, Ayala G, Gonzales G, Badilla C, Marchena J, Martinez K, *et al.* Anticonceptivos combinados orales (ACOs). Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Anticoncepción. *Gin Pract LATAM [Internet]*. 2022 [consultado 18 de agosto de 2023]; (6): 81-106. Disponible en: <https://aogcr.com/wp-content/uploads/2022/05/Anticonceptivos-combinados-orales-ACOs.-Recomendaciones-de-la-asociacio%CC%81n-latinoamericana-de-anticoncepcion-1.pdf>
17. Priya K, Rajaram S, Goel N. Comparison of combined hormonal vaginal ring and low dose combined oral hormonal pill for the treatment of idiopathic chronic pelvic pain: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 207: 141–146. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.026.
18. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(6): e249-e258. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002978.
19. Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4.
20. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, *et al.*; SOGC. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(12):1117-46. English, French. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30395-4.
21. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39(7): 585-595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
22. Damm T, Lamvu G, Carrillo J, Ouyang CH, Feranec J. Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review. *Contraception*. 2019; 1:100002. DOI: 10.1016/j.conx.2019.100002.
23. López LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
24. Ma S, Song SJ. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 6(6): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub5
25. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(6):591-6. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851.
26. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, *et al.* Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(6): 624-633. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.090.
27. Witjes H, Creinin MD, Sundström-Poromaa I, Martin Nguyen A, Korver T. Comparative analysis of the effects of nomegestrol acetate/17 β -estradiol and drospirenone/ethinylestradiol on premenstrual and menstrual symptoms and dysmenorrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(4):296-307. DOI: 10.3109/13625187.2015.1016154.
28. Cagnacci A, Bastianelli C, Neri M, Cianci A, Benedetto C, Calanni L, *et al.*; The BOLERO Study Writing Group. Treatment continuation and satisfaction in women using combined oral contraception with nomegestrol acetate and oestradiol: a multicentre,

- prospective cohort study (BOLERO). *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018; 23(6): 393-399. DOI: 10.1080/13625187.2018.1541080.
29. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, *et al.*; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
 30. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, *et al.* Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70. DOI: 10.1080/13625187.2018.1550576.
 31. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(1): 37-43. DOI: 10.1007/s00404-015-3641-1.
 32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):923-31. DOI: 10.1007/s40618-016-0460-6.
 33. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, *et al.* Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):203-211. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.074.
 34. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):883-90. DOI: 10.3109/09513590.2013.819085.
 35. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.
 36. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):533-536. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
 37. Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, Sangiuliano C, Scaramuzzino S, Piccioni MG, *et al.* Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(5): 471-475. DOI: 10.1080/09513590.2021.1892632.
 38. El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;267:205-212. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.029.
 39. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-1571.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
 40. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):202-15. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.02.003.
 41. Sansone A, De Rosa N, Giampaolino P, Guida M, Laganà AS, Di Carlo C. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 298(4): 731-736. DOI: 10.1007/s00404-018-4851-0.
 42. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(6): 548. DOI: 10.3390/ph14060548.
 43. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018; 110(6): 1129-1136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.
 44. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013;41(3):548-58. DOI: 10.1177/0300060513479865.
 45. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640-51. DOI: 10.1093/humupd/dmv023.
 46. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

47. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, *et al.* Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257. DOI: 10.1210/jc.2018-00241.
48. Requena C, Llombart B. Oral Contraceptives in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(5):351-356. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2019.06.006.
49. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, *et al.* Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1258-1264. DOI: 10.1210/jc.2017-02052.
50. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):45-61. DOI: 10.1111/bjd.14486.
51. Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(3):172-182. DOI: 10.1080/13625187.2017.1317339.
52. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-218. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5.
53. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
54. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2007;76(6):418-24. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.08.011.
55. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer.* 1999;82(2):191-6. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990719)82:2<191::aid-ijc7>3.0.co;2-f.
56. Johansson A, Christakou AE, Iftimi A, Eriksson M, Tapia J, Skoog L, *et al.* Characterization of Benign Breast Diseases and Association With Age, Hormonal Factors, and Family History of Breast Cancer Among Women in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2114716. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14716.
57. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL, *et al.* PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):121-7. DOI: 10.1067/mob.2001.115114.
58. Hernández C, Yanes M, Isla A, Hernández P, Turcios SE. Anticoncepción y enfermedades de transmisión sexual. *Rev Cuba Med Gen Integr [Internet].* 2007 [consultado 6 de agosto de 2023];23(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000200013&lng=es.
59. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 1991;77(2):261-4. DOI: 10.1097/00006250-199102000-00019.
60. Kopp-Kallner H, Linder M, Cesta CE, Segovia Chacón S, Kieler H, Graner S. Method of Hormonal Contraception and Protective Effects Against Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2022;139(5):764-770. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004726.
61. Raine-Bennett T, Fassett MJ, Chandra M, Armstrong MA, Shi JM, Chiu VY, *et al.* Ectopic pregnancy prevention: Further evidence of benefits of prescription contraceptives. *Contraception.* 2022;105:19-25. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.09.007.