

Anticoncepción farmacológica

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

- Ciclo menstrual

III. Métodos anticonceptivos no farmacológicos: breve resumen

IV. Anticoncepción hormonal

- Anticonceptivos orales combinados
- Anillos vaginales
- Parches transdérmicos
- Anticonceptivos hormonales con progestágenos solos

V. Anticoncepción de emergencia

- Dispositivo intrauterino

VI. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de métodos anticonceptivos eficaces, seguros y asequibles ha comportado uno de los pilares de una revolución social y demográfica que desde los años 60 del siglo XX ha contribuido a cambiar de manera radical la posición de la mujer en la sociedad y permitió en su momento introducir en el debate público el concepto de “planificación familiar”, hoy ya plenamente asentado en sociedades como la española. Sin embargo, la accesibilidad a los distintos métodos anticonceptivos continúa siendo una cuestión problemática para buena parte de la población mundial debido a la influencia de múltiples factores, principalmente de tipo cultural y económico. El propósito de impulsar un acceso equitativo a los métodos anticonceptivos motivó la designación del **Día Mundial de la Anticoncepción**, que se celebra cada 26 de septiembre.

La contribución de la llamada *píldora anticonceptiva* a la autonomía de las mujeres resulta innegable en la actualidad, pues ha proporcionado un mayor control sobre su salud sexual y reproductiva, reduciendo significativamente el riesgo de embarazo no deseado y, con ello, las importantes implicaciones vitales que este conlleva. Originalmente, la primera píldora contenía una combinación de mestranol –un estrógeno– y noretinodrel –un progestágeno–. Seis décadas después, la combinación de un estrógeno y un progestágeno continúa siendo una de las principales estrategias anticonceptivas, debiéndose parte de su éxito a la síntesis de nuevos derivados que han permitido reducir la dosis hormonal administrada y que se consideran altamente eficaces y seguros.

Además de la introducción de nuevos compuestos, se han desarrollado también nuevas formas farmacéuticas, como los anillos vaginales, los parches transdérmicos o los implantes subcutáneos, en los que determinadas características farmacocinéticas, como la liberación o la absorción, se encuentran controladas para garantizar una exposición sistémica continuada. De este modo se amplía el intervalo de administración y se reduce el riesgo de olvido de una dosis, que constituye uno de los

principales elementos que pueden mermar la eficacia de estos medicamentos.

Estos métodos se unen a otros cuya eficacia se ejerce a través de diferentes mecanismos de acción y que, además de resultar complementarios en la prevención del embarazo no deseado, en algunos casos presentan un interés adicional. El ejemplo más evidente es el del preservativo, que contribuye a prevenir numerosas infecciones de transmisión sexual.

La función de los farmacéuticos en el acceso a los distintos métodos anticonceptivos en condiciones de equidad es fundamental, aportando educación sanitaria adaptada a las necesidades de cada persona, lo que contribuirá a la toma de una decisión informada. Conscientes de la importancia que en nuestra sociedad tiene la salud sexual y reproductiva, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos se suma a la conmemoración de este Día Mundial con la publicación de este informe técnico, en el que se describen los distintos métodos anticonceptivos, con especial atención a las opciones farmacológicas.

INTRODUCCIÓN

El **embarazo** es consecuencia de la fusión de determinadas células (gametos) producidas por el hombre (espermatozoides) y la mujer (óvulos), durante su etapa vital de fertilidad. La fusión entre el espermatozoide y el óvulo tiene lugar normalmente en una de las trompas de Falopio, por donde desciende generalmente un único óvulo que ha madurado en el ovario durante el ciclo menstrual.

Los espermatozoides son capaces de sobrevivir en el entorno vaginal y uterino un máximo de 72 horas, mientras que la supervivencia del óvulo es menor, de entre 6 y 24 horas. Por ello, en términos reales, la probabilidad de embarazo a lo largo de un ciclo menstrual típico queda restringida fundamentalmente a tres o cuatro días; sin embargo, no siempre puede saberse con precisión cuándo se produce la “ventana fértil”. En general, se estima que en una pareja adulta fértil y sana que mantenga relaciones sexuales entre 1-4 veces por semana, la probabilidad de embarazo sin tomar ninguna medida anticonceptiva es del 85-90% a lo largo de un año.

Por su parte, la **anticoncepción** consiste en el uso de productos y/o técnicas específicas por parte de individuos o parejas para controlar su fertilidad de forma permanente o durante periodos determinados, con el fin de evitar un embarazo no deseado. La anticoncepción forma parte de la denominada **salud sexual y reproductiva**, que según la Organización Mundial de la Salud consiste en *un estado de bienestar físico, mental y social en relación con la sexualidad, la cual no es la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. La salud sexual requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de toda coacción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los*

derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud.

Según el *Libro blanco sobre la percepción de los anticonceptivos entre las mujeres españolas*¹, en España es entre los 16 y los 20 años de edad cuando la mayoría de las mujeres establecen sus primeras relaciones sexuales (63,3%). En esta publicación se señala al ginecólogo como principal fuente de información y consulta de la mujer, con una influencia destacada en la toma de decisión a la hora de elegir un método anticonceptivo. Junto a este especialista, es destacable el papel de las matronas y el de los farmacéuticos, debido a la relación de confianza que mantienen con las mujeres españolas. En este mismo estudio se registra la percepción, en general, de falta de información sobre los anticonceptivos disponibles.

La **utilización de métodos anticonceptivos** ha sido objeto de varios estudios en nuestro país, permitiendo comprobar la evolución de los hábitos a lo largo del tiempo. En el año 2007, el 37,0% de las mujeres afirmaba utilizar métodos anticonceptivos², especialmente entre las mujeres con edades comprendidas entre 20 y 39 años (20-29: 66% y 30-39: 59%). Un 60,1% de las mujeres decía no utilizarlos (15-19: 75,3%). En el año 2014, un 72,7% de las mujeres con edades comprendidas entre 15 y 50 años los utilizaban³ (20-29 años: 82% y 30-39 años: 74%) y aunque se incluyeron a mujeres de 50 a 59 años de edad en el estudio de 2007 pero no en el de 2014, es evidente un aumento del uso de medidas anticonceptivas con carácter regular en España.

En 2007 y en 2014, los métodos anticonceptivos usados más habitualmente fueron los mismos: preservativo masculino (31,3% en 2014 vs 30,7% en 2007), anticonceptivos hormonales orales (16,2% vs. 28,6%), métodos

¹ Sociedad Española de Contracepción. Libro blanco sobre la percepción de los anticonceptivos entre las mujeres españolas (2012). http://sec.es/descargas/LIBRO_B_2012.pdf

² Primer Estudio sobre los Hábitos de Salud e Higiene Íntima de la Mujer (2007), llevado a cabo por el Observatorio de Salud Íntima de la Mujer e impulsado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Ausonia, con la colaboración de la Sociedad

Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), para conocer la situación en España de la mujer de entre 12 y 74 años en relación a los hábitos de salud e higiene íntima.

³ Sociedad Española de Contracepción. Encuesta Anticoncepción SEC (2014). Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva. http://sec.es/descargas/EN_AnticoncepcionSEC2014.pdf

quirúrgicos (12,7% vs. 10,2%, fundamentalmente vasectomía y ligadura de trompas), *coitus interruptus* o “marcha atrás” (0,8% vs. 7,1%) DIU/espiral de cobre (3,6% vs. 4,3%), anillo vaginal mensual (3,2% vs. 4,1%), parches transdérmicos (1,3% vs. 0,9%), abstinencia regular y otros métodos naturales⁴ (0,1% vs. 2,6%). Como se aprecia, se mantiene el preservativo masculino como principal método, y en este periodo se redujo el consumo de anticonceptivos orales, aumentó la utilización de métodos quirúrgicos y descendieron drásticamente las prácticas de tipo *naturalístico* (*coitus interruptus*, abstinencia periódica, etc.). Los datos más actualizados en España corresponden al estudio HBSC (*Health Behaviour in School-aged Children*) en el año 2018, con datos de hábitos sexuales en la población adolescente (de entre 11 y 18 años; N= 40 495). El 75,4% de los encuestados que habían mantenido relaciones sexuales coitales afirmaba haber utilizado al menos el preservativo masculino como método anticonceptivo. En cuanto al uso de anticonceptivos hormonales orales (píldora anticonceptiva), el 14,0% de las adolescentes encuestadas afirmó haberla utilizado como método anticonceptivo en su última relación sexual coital.

Por otro lado, se ha consolidado la utilización de la llamada **píldora postcoital o píldora del día después (PDD)** como método de emergencia anticonceptiva. Tal como recoge el *Estudio poblacional sobre el uso y opinión de la píldora postcoital* (2013)⁵, prácticamente ninguna mujer utiliza la PDD como método anticonceptivo habitual; de hecho, solo el 0,5% del total de mujeres de 14 a 50 años tienen en casa la PDD de manera preventiva. De acuerdo a estos datos, el 16,6% de las mujeres de 14 a 50 años había comprado alguna vez la PDD aunque no la hubiera utilizado y el 14,7% de las mujeres españolas de 14 a 50 años declaraba haberla utilizado alguna vez, manteniéndose una tasa de uso declarado muy estable. En el estudio HBSC correspondiente al año 2018, un 31,7% de las adolescentes que había mantenido relaciones sexuales coitales declaraba haber recurrido en al menos una ocasión a un

anticonceptivo de emergencia. La utilización de la PDD está asociada mayoritariamente a una situación de emergencia, fundamentalmente como consecuencia de algún problema con el método anticonceptivo utilizado –principalmente el preservativo–.

Los métodos anticonceptivos **se clasifican** frecuentemente según su relación temporal con el coito. En este sentido, los métodos utilizados en el momento del coito (diafragma, preservativo, etc.) son menos eficaces que los no relacionados (anticonceptivos hormonales, DIU, etc.), dado que en estos últimos la intervención personal es más sencilla y eficaz. En general, los métodos anticonceptivos reúnen una serie de características o atributos determinantes para su elección. Entre ellos, los más relevantes son:

- **Eficacia:** es definida como la capacidad de un método anticonceptivo de impedir la gestación, aunque a veces es referida incorrectamente como *seguridad*. Se suele valorar mediante un parámetro denominado **índice de Pearl** (IP), que indica el número de embarazos que presentarían 100 mujeres que usaran un determinado método durante un año. En el caso de una pareja fértil y sana con relaciones sexuales plenas frecuentes, este índice es de aproximadamente 85. Si se establece un orden de mayor a menor eficacia, en primer lugar tendríamos la esterilización, que es un método anticonceptivo permanente e irreversible –o de complicada reversión–. La anticoncepción hormonal con combinaciones de estrógenos y progestágenos o de progestágenos solos se situaría en un segundo lugar, seguida del DIU (dispositivo intrauterino), de métodos de barrera y, finalmente, con una eficacia más baja, de los métodos naturales. En la eficacia debe resaltarse la diferencia entre eficacia teórica o *uso perfecto*, que es la que presentaría un método en las condiciones óptimas, y la eficacia de uso más común o *uso típico*, que es la que resultaría en el momento de su

⁴ Método de Ogino, determinación de temperatura basal, cristalización del moco cervical, etc.

⁵ **Sociedad Española de Contracepción.** Estudio poblacional sobre uso y opinión de la píldora postcoital (2013). http://sec.es/descargas/ENC_2013_pildorapostcoital.pdf

- implantación y está sometida a posibles fallos del propio usuario.
- **Seguridad:** es el atributo que describe la capacidad de un método para alterar positiva o negativamente el estado de salud del usuario o de amenazar su vida.
 - **Reversibilidad:** valora la recuperación de la capacidad reproductiva al interrumpir el uso de un método determinado. Se determina al comparar las curvas acumulativas de embarazos en un colectivo que abandona el método con este objetivo con las curvas que presentan las no usuarias de contracepción en la misma situación.
 - **Complejidad de uso:** es un factor que limita su potencial aplicación universal y que obliga a asegurarse de la capacidad de comprensión del usuario respecto al método aconsejado y la propia habilidad del usuario. Así, por ejemplo, la colocación adecuada de un diafragma exige un buen nivel de conocimiento del propio cuerpo y un mínimo de destreza para colocar adecuadamente este instrumento una vez aplicada la crema espermicida.
 - **Relación con el coito:** se pueden distinguir al respecto tres tipos de métodos: aquellos que tienen una relación inmediata, mediata y lejana. Entre los *inmediatos* debemos incluir el coito interrumpido y el preservativo, pues ambos afectan a la relación, pero además en el caso del segundo existe la necesidad de disponer del preservativo en el momento adecuado. Entre los métodos *mediatos* se pueden citar el diafragma, la esponja vaginal y los espermicidas que, aunque no interrumpen la relación, implican la disponibilidad de estos medios y del tiempo y lugar adecuados para colocarlos con anterioridad a la relación. Finalmente, se pueden considerar métodos *lejanos*, esto es, aquellos que se aplican de forma difusa y que, por tanto, no guardan ninguna relación temporal específica con el coito; entre ellos se encuentran la esterilización, el DIU y la anticoncepción hormonal.

- **Coste y disponibilidad:** aunque este atributo pueda parecer de escasa importancia, sobre todo cuando se compara con los costes de una gestación no deseada, continúa siendo un factor que puede influir sustancialmente en los usuarios.

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual forma parte del sistema reproductivo femenino, comenzando en la pubertad y finalizando en la menopausia. La duración media de cada ciclo es de 28 días, aunque esta duración presenta una amplia variabilidad tanto entre distintas mujeres como en una misma mujer, debido a la numerosa cantidad de factores que pueden influir sobre la regularidad del ciclo.

Habitualmente, el ciclo menstrual se divide en dos fases: una fase folicular o proliferativa y una fase lútea o secretora. En el punto medio del ciclo, 14 días antes de la menstruación, se produce la ovulación.

Considerando un ciclo prototípico de 28 días, la **fase folicular** comienza en el día 1 y se extiende hasta el día 14. En esta fase se produce un incremento de 17- β -estradiol (en adelante, estradiol), un estrógeno, como consecuencia de la estimulación que la hormona estimulante del folículo (FSH) produce sobre las células foliculares presentes en los folículos ováricos.

La **ovulación** se ve estimulada por la LH. Antes de la ovulación aumenta notablemente la concentración plasmática de LH, provocando la rotura del folículo, que libera al ovocito. La LH también estimula la formación del cuerpo lúteo y mantiene la producción hormonal esteroidea por el cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual (Costanzo, 2011).

En esta última fase, también denominada *fase secretora*, la progesterona estimulada por la LH es la hormona dominante, cuya acción es preparar al cuerpo lúteo y al endometrio ante una eventual implantación de un óvulo fertilizado. Al final de esta fase, la progesterona ejerce una acción de *feedback* negativo sobre la hipófisis anterior, lo que tiene como consecuencia la disminución de los niveles sistémicos de FSH y LH.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS NO FARMACOLÓGICOS: BREVE RESUMEN

Abstinencia periódica

Los métodos relacionados con la abstinencia periódica se basan, primero, en el hecho de que la ovulación tiene lugar unos 14 días antes de la menstruación (por lo general, 12-16 días antes), siendo estos los días más fértiles del ciclo (Figura 1). También se sabe que la viabilidad de los espermatozoides en el tracto genital

femenino es de 4-6 días, mientras que la del óvulo es de un día. Esta es la base del denominado **método Ogino**. Sin embargo, la **variabilidad biológica** de todos estos parámetros merma la eficacia de este método, y presenta como inconveniente adicional el hecho de que obliga a largos periodos de abstinencia.

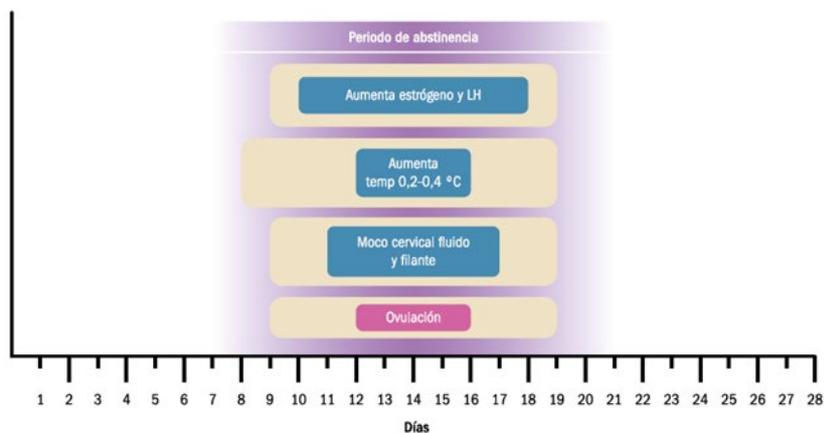


Figura 1. Parámetros que fundamentan los métodos de abstinencia periódica. Tomada de (Tresguerres, 2019).

LH: hormona luteinizante.

El empleo de los métodos basados en la abstinencia puede complementarse con la valoración de otros parámetros relacionados con el ciclo menstrual femenino, como el estudio del moco cervical (**método Billings**), que se hace más abundante, fluido, transparente y filante a medida que se acerca el día de la ovulación en respuesta al incremento de los niveles de estrógenos, perdiendo dichas características tras esta. De acuerdo con esto, la probabilidad de embarazo se reduciría pasados cuatro días tras el último día en el que el moco presente estas características.

Otro parámetro que se puede tener en cuenta es la **temperatura corporal basal** a primera hora de la mañana, que se eleva 0,2-0,4°C por acción de la progesterona, indicando que se ha producido la ovulación. Es precisa la abstinencia hasta la noche del tercer día posterior al que se produjo la elevación de la temperatura. Este método resulta más fiable que el anterior, pero es más útil para determinar la fertilidad.

La determinación de estos parámetros exige un entrenamiento de la mujer y una observación cuidadosa del ciclo, lo que supone un problema añadido en mujeres con ciclos irregulares.

Actualmente están comercializados distintos sistemas de detección de la ovulación (monitor de anticoncepción), que permiten en algunos casos la valoración de la temperatura. También se puede recurrir a la determinación de los niveles de estrógenos y LH en orina o saliva que, teniendo en cuenta la supervivencia de los espermatozoides, indican de forma más fiable los días de mayor probabilidad de embarazo.

La combinación de varios de estos métodos se conoce como **método sintotérmico** y presenta una mayor eficacia, ya que compensa la baja fiabilidad de cualquiera de ellos considerados de manera separada. Por otro lado, la combinación con otro tipo de métodos, como los de

barrera, contribuye a reducir de forma notable la probabilidad de embarazo no deseado.

Métodos de barrera

Consisten en la interposición de barreras mecánicas o químicas que impiden el ascenso de los espermatozoides a las trompas de la mujer. Son los métodos más utilizados a lo largo de la historia, y en la actualidad también están muy extendidos, debido a su inocuidad, bajo coste y a que además de evitar embarazos no deseados, son útiles para la prevención del contagio de enfermedades de transmisión sexual (ETS).

De entre los diferentes métodos de barrera comercializados, encontramos los siguientes:

- **Espermicidas:** contienen sustancias que destruyen la membrana de los espermatozoides. Están comercializados, generalmente, en forma de cremas, espumas, óvulos o geles, entre otros. Deben aplicarse 10-30 minutos antes del coito y son efectivos durante unas 8 horas. El más empleado es el **nonoxinol-9**, un agente tensioactivo que inactiva a los espermatozoides y es compatible con otros métodos, como el preservativo o el diafragma. Sin embargo, su eficacia es relativamente baja, con una estimación de la frecuencia de fallo del 21%⁶. Otras desventajas son la posibilidad de reacciones alérgicas o de sensibilidad cutánea y la ausencia de protección frente a infecciones de transmisión sexual (ITS).

- **Preservativos masculinos:** se elaboran habitualmente a base de látex, aunque también se pueden emplear otros materiales para su fabricación que resultan de utilidad en caso de alergia al látex (por ejemplo: poliuretano, poliisopreno o nitrilo). Su gran popularidad se debe, en gran parte, a que constituyen el método más eficaz en la prevención del contagio de ITS, como en el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la hepatitis C. Su eficacia anticonceptiva y antiinfecciosa se puede incrementar incorporando un espermicida.

- **Preservativos femeninos:** se trata de una bolsa de poliuretano, látex o nitrilo de 15-17 cm que debe tapizar la vagina, con 2 anillos flexibles, uno interno que envuelve al cuello uterino, y otro externo. Proporcionan una adecuada protección frente a las ITS, aunque su eficacia como anticonceptivo es inferior a la del preservativo masculino. Del mismo modo que en el caso anterior, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas con alergia al látex, que deberán evitar los preservativos fabricados con este material.

- **Diafragma:** es una cúpula circular elaborada con látex o silicona y provista de un anillo metálico flexible. Se sitúa adaptándose de forma que cubra el cuello uterino. El tamaño debe corresponder exactamente a las dimensiones vaginales y se debe insertar dentro de las 6 horas previas al coito, debiendo mantenerse hasta 6 horas después. Se trata de un dispositivo reutilizable que por lo general incluye en su forma comercial un agente espermicida (siendo el nonoxinol-9 el más empleado). La correcta colocación requiere de una adecuada instrucción a la persona usuaria. Su eficacia es inferior a la del preservativo masculino y puede presentar algunos efectos adversos, como irritación vaginal o un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario (ITU), probablemente asociadas a cambios en la microbiota vaginal provocados por el agente espermicida (Schreiber *et al.*, 2006).

- **Capuchón cervical:** tiene forma de dedal, es generalmente de goma, y debe adaptarse firmemente en torno al cérvix uterino. También debe insertarse 6 horas antes del coito y mantenerse hasta 8 horas después. Como el diafragma, es también reutilizable y presenta una eficacia similar o algo inferior la de este, utilizándose también en combinación con un espermicida.

⁶ De acuerdo a los datos de los CDC (*Centers for Disease Control*) de EEUU, disponibles en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/index.htm>.

- **Esponja anticonceptiva:** se trata de una esponja de poliuretano impregnada en agentes espermicidas que se coloca cubriendo el cérvix. Se trata de un método actualmente poco utilizado.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

El mecanismo de acción de los **fármacos anovulatorios** se basa en la inhibición de la secreción de gonadotropinas por acción de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo. Comúnmente, están compuestos por una combinación de estrógenos y progestágenos de síntesis y son activos por vía oral. El progestágeno suprime la secreción de la LH, impidiendo la ovulación, y el estrógeno suprime la de la FSH, evitando así la selección y desarrollo de un folículo (Tresguerres *et al.*, 2010). También ejercen efectos sobre el endometrio, las trompas de Falopio y el moco cervical, de forma que impiden tanto la migración de los espermatozoides a través del cuello uterino, como una posible implantación del oocito al desarrollar un endometrio no adecuado.

Los anticonceptivos hormonales se emplean desde la década de los 60 del siglo XX. En la

década de los 70 comenzaron a aparecer comunicaciones acerca de sus efectos secundarios y complicaciones, lo cual condujo a la búsqueda de preparados que contuvieran la menor dosis de fármaco, de forma que ejercieran un mínimo impacto en el metabolismo, sin perder su eficacia. Esta estrategia ha permitido mejorar el **perfil de seguridad** al reducir la dosis de estrógenos, lo que reduce la incidencia de trombosis; además, el cambio en los años 80 de los progestágenos sintéticos derivados de andrógenos a otros de tercera generación también se asoció con una reducción de dichos efectos.

Los efectos adversos por efecto del primer paso hepático (vía oral) se han reducido, además, por el uso de vías de administración alternativas como la transdérmica.

Anticonceptivos orales combinados

Se componen de un estrógeno (Figura 2) y un progestágeno (Figura 3). El estrógeno más comúnmente empleado es el **etinilestradiol**. Los preparados modernos contienen 30-35 µg o

incluso 20 µg de etinilestradiol, reduciendo así notablemente los efectos adversos de los estrógenos.

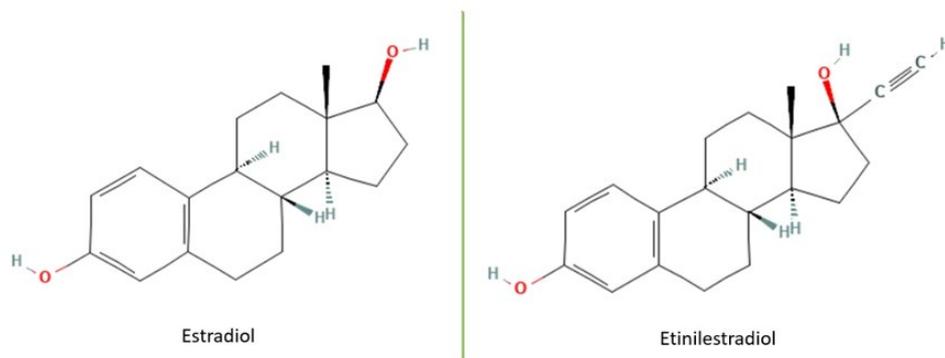


Figura 2. Estructura del estradiol y del derivado etinilestradiol.

Los progestágenos empleados clásicamente eran los derivados de la 19-nor-testosterona. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado **nuevos progestágenos** con actividad antiandrogénica, lo cual minimiza algunos de los efectos adversos relacionados con la androgenización inducida por los compuestos antiguos, como la seborrea, el acné y el hirsutismo. Dentro de estos progestágenos podemos encontrar compuestos como el acetato de ciproterona, utilizado desde hace tiempo, o

algunos más novedosos como el acetato de clormadinona, dienogest, gestodeno o desogestrel. Un compuesto particularmente interesante es la drospirenona, un derivado de la 17- α -espirolactona, que tiene efecto antiandrogénico y antimineralocorticoide, reduciendo así el incremento de peso y el edema, resultado de la retención de fluidos asociada al componente estrogénico. Su eficacia es muy alta, y el control del ciclo, excelente, presentando escasos efectos adversos.

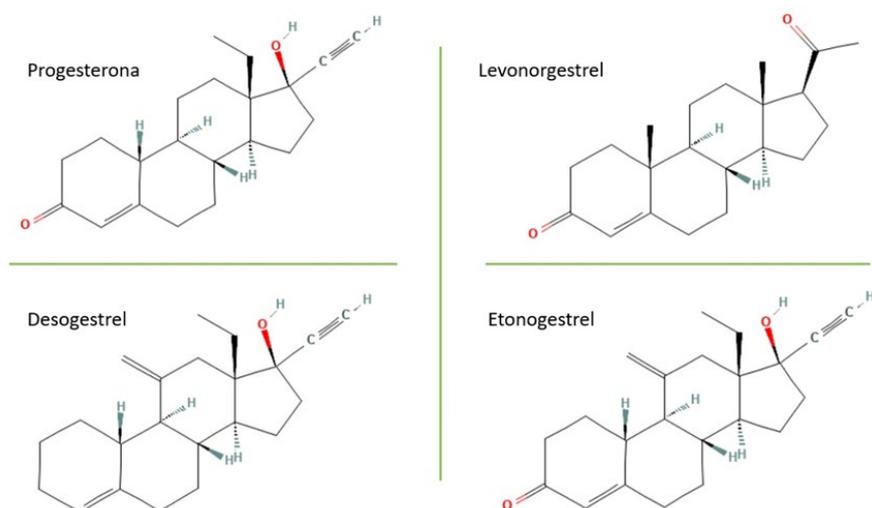


Figura 3. Progesterona y derivados sintéticos usados como anticonceptivos hormonales.

Debido a su mecanismo de acción y al buen perfil de seguridad con el que cuentan estos medicamentos, cuentan también con indicación en otro tipo de condiciones, tales como los ciclos menstruales irregulares, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el hiperandrogenismo o incluso la reducción del riesgo de determinados tipos de cáncer, como el de endometrio o el de ovario, en mujeres con un riesgo elevado debido a la presencia de mutaciones concretas, por ejemplo, en el gen *BRCA* (Moorman *et al.*, 2013).

Con el objetivo de prevenir el embarazo, se administran en ciclos de 4 semanas, en los que se ingiere el preparado diariamente durante 3 semanas, dejando una cuarta semana de descanso durante la cual ocurre la menstruación. Existen presentaciones con 21 comprimidos, y otras (apelladas “diario”), que incluyen 21 comprimidos con principio activo + 7 placebos, con el objetivo de reducir el riesgo de

olvidos en la administración. Su tasa anual de fracasos es muy baja cuando se siguen de manera estricta las recomendaciones indicadas en la ficha técnica y el prospecto (0,3%), pero en la práctica se considera que el uso habitual incluye la posibilidad de olvidos o un uso que se separa parcialmente de las recomendaciones, con lo que se estima que la tasa de fracasos puede aumentar hasta el 7% (Trussell, 2011).

Actualmente existen datos que apoyan un régimen de uso 24/4 frente al tradicional de 21/7, esto es, la administración de la combinación estrógeno-progestágeno durante 24 días seguida de una reducción a dosis bajas de estrógeno o supresión del fármaco durante solo 4 días permiten mantener o incluso incrementar la eficacia (Dinger *et al.*, 2011) con una menor tasa de efectos adversos debidos a la retirada e incluso con una mejor supresión de la actividad folicular (Vandever *et al.*, 2008).

Uno de los riesgos más característicos asociado a este tipo de medicamentos, aunque no el más común, es el **tromboembolismo venoso**, que se asocia al componente estrogénico de la combinación, aunque algunos derivados progestagénicos parecen contribuir a este efecto, especialmente con aquellos con actividad mineralocorticoide como la drospirenona o la ciproterona (Dragoman *et al.*, 2018). Este efecto está relacionado con una estimulación de la cascada de la coagulación por parte de los estrógenos y, aunque el riesgo absoluto es bajo para la población de mujeres jóvenes, se incrementa con la edad y con la presencia de comorbilidades asociadas a la trombofilia, y con otras condiciones como el hábito tabáquico, la obesidad o el SOP (Dulicek *et al.*, 2018).

Considerando el hecho de que el etinilestradiol es el estrógeno más empleado en este tipo de medicamentos, conviene recordar que el etinilestradiol es un sustrato importante del CYP3A4, por lo que administración de fármacos inductores de esta isoenzima puede conducir a una disminución del efecto del componente estrogénico, con riesgo de pérdida de actividad del anovulatorio. Ejemplo de estos inductores son muchos de los antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, primidona, topiramato), con los que además hay que considerar que los anticonceptivos hormonales pueden provocar convulsiones en pacientes previamente controlados (al disminuir la disponibilidad del antiepiléptico, lo que podría requerir ajustes de la dosis) y pueden aumentar la toxicidad de fármacos como la fenitoína. En estos casos, debe valorarse la utilización de métodos alternativos o adicionales. Asimismo, debe tenerse en cuenta la utilización de medidas anticonceptivas adicionales conjuntamente con antivirales (por ejemplo, nevirapina o ritonavir). En el caso de pacientes con VIH son precisos, además, los métodos de barrera para evitar la transmisión del virus. Otros inductores enzimáticos que pueden dar lugar a pérdida de la eficacia anticonceptiva son griseofulvina, rifampicina, rifabutina, aprepitant, bosentán o modafinilo. Este tipo de interacción será especialmente relevante en los preparados con dosis más bajas de estrógeno, y debe tenerse en cuenta un ciclo después de haber suspendido el tratamiento con el inductor.

Además, los estrógenos son excretados en la bilis como compuestos conjugados y, al ser hidrolizados por la flora bacteriana, son susceptibles de circulación enterohepática, lo cual prolonga su efecto. Esta es la razón de que los antibióticos de amplio espectro, como amoxicilina o doxiciclina, reduzcan igualmente los niveles de estradiol al afectar a la flora bacteriana implicada en la circulación enterohepática de los estrógenos, con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia anticonceptiva. Este fenómeno es más probable con preparados con dosis bajas de estrógeno y en mujeres con una tasa de recirculación (dependiente de la flora) alta. En estos casos, debe recomendarse igualmente la adopción de medidas anticonceptivas adicionales hasta 7 días después de finalizado el tratamiento. Si durante ese tiempo se finaliza el envase de anticonceptivo de 21 comprimidos, se considerará comenzar otro sin respetar el periodo de descanso.

Por otro lado, aparte de los preparados con dosis fijas de estrógeno y progestágeno, existen **anovulatorios orales denominados secuenciales** en los que las dosis combinadas de estrógeno y progestágeno varían a lo largo de cada una de las semanas de tratamiento del ciclo. Así, se consigue reducir al máximo la dosis de progestágeno en las primeras fases del ciclo, para minimizar sus efectos adversos sin merma en su eficacia. De este modo, podemos diferenciar presentaciones monofásicas y multifásicas: las presentaciones monofásicas contienen la misma dosis de estrógeno y progestina en cada uno de los comprimidos incluidos. En cambio, las presentaciones multifásicas contienen comprimidos con dos (bifásicos) o tres (trifásicos) dosis diferentes de compuesto activo. No existen pruebas suficientes para sustentar el uso de presentaciones multifásicas frente a las monofásicas; además, las presentaciones bifásicas se han asociado con un mayor riesgo de sangrado y con un peor control del ciclo (Van Vliet *et al.*, 2006), por lo que actualmente no se utilizan.

Una cuestión habitual relativa a la administración de estos medicamentos es el **momento de inicio** una vez realizada la prescripción. Se ha observado que la máxima eficacia durante el primer ciclo se consigue administrando el medicamento en el primer día de la menstruación, es decir, en el primer día de sangrado. En caso de que la primera dosis se retrase unos

días tras el inicio de la menstruación, es aconsejable tomar medidas adicionales de prevención del embarazo, como por ejemplo emplear métodos de barrera. En cualquier caso, el inicio del tratamiento puede producirse en cualquier momento a lo largo del ciclo menstrual siempre que esté excluida la posibilidad

Anillos vaginales

La vía vaginal constituye una vía alternativa a la oral para la administración de la combinación de estrógenos y progestágenos. En España, se dispone de anillos vaginales que combinan etonogestrel y etinilestradiol, liberando una dosis de 120 µg y 15 µg cada 24 horas, respectivamente.

El anillo se mantiene insertado durante tres semanas, seguido de una semana en la que se

Parches transdérmicos

Se dispone asimismo de presentaciones en forma de parche transdérmico que combinan estrógenos y progestágenos a dosis fijas. Concretamente, en España está comercializada la combinación de norelgestromina y etinilestradiol, que liberan 203 µg y 33,9 µg cada 24 horas, respectivamente.

De manera análoga al esquema de utilización de los comprimidos orales y de los anillos vaginales, los parches transdérmicos se mantienen colocados durante tres semanas, comenzando la administración en el día 1 del ciclo y

Anticonceptivos hormonales con progestágenos solos

En este caso se utilizan pequeñas dosis de progestágenos diariamente de forma ininterrumpida, que actúan sobre el endometrio y el moco cervical. Están indicados como anticonceptivos y constituyen una alternativa eficaz en mujeres en las que la administración de estrógenos está contraindicada. En España, únicamente se comercializan como anticonceptivos orales progestagénicos **desogestrel** 75 µg y **drospirenona** 4 mg en comprimidos. Levonorgestrel a dosis de 1,5 mg por vía oral está autorizado en España como anticonceptivo de urgencia (PDD).

de embarazo (Curtis *et al.*, 2016). Por cuestiones de conveniencia, para algunas mujeres puede ser preferible iniciar el tratamiento en domingo, teniendo en cuenta que de este modo se evitará el sangrado en fin de semana.

discontinúa el tratamiento. Tras este periodo, se debe colocar de forma inmediata un nuevo anillo para mantener el efecto anticonceptivo.

Las contraindicaciones y advertencias respecto a la posibilidad de fenómenos trombóticos aplica del mismo modo que en el caso de los comprimidos orales.

dejando una semana final sin administración. Cada parche se mantiene colocado durante siete días, de modo que por cada ciclo se requiere de tres parches.

La absorción de los fármacos contenidos en el parche transdérmico no se ve afectada de forma significativa en distintas condiciones, como de alta humedad o de ejercicio aeróbico intenso (AEMPS, 2022), por lo que esta forma farmacéutica permite mantener concentraciones plasmáticas constantes durante su periodo de uso.

Tanto desogestrel como drospirenona, además de presentar efectos sobre el endometrio y de reducir el volumen de moco cervical y aumentar su viscosidad, actúan como supresores de la ovulación. Actualmente, estos fármacos se consideran alternativas seguras y de eficacia comparable a las presentaciones en combinación con estrógenos, resultando preferibles en pacientes con riesgos cardiovasculares conocidos o con mayor riesgo de eventos trombóticos (ACOG, 2019).

Presentaciones de acción prolongada

Además de las presentaciones orales de acción inmediata, se dispone de algunas formas de liberación modificada que permiten ampliar el intervalo de administración. Concretamente, en España se dispone de un implante subcutáneo de etonogestrel y de un preparado en forma de solución inyectable de medroxiprogesterona.

Aunque están comercializados otros medicamentos monofármaco a base de **medroxiprogesterona**, concretamente con indicación en anticoncepción se dispone de una presentación *depot*, que es una solución inyectable por vía intramuscular de acción prolongada como consecuencia de su lenta absorción. La administración por vía subcutánea, no disponible en España, permite obtener una absorción sostenida de manera más constante que la administración por vía intramuscular.

Esta presentación de medroxiprogesterona se utiliza, como los progestágenos orales, en pacientes en los que está contraindicado el uso

de estrógenos y, de manera concreta, es especialmente útil en pacientes en las que la administración diaria resulta problemática por distintos motivos, como en adolescentes, un grupo de población en el que la tendencia a olvidar la toma de la dosis puede ser superior respecto a otros grupos etarios (Tolaymat *et al.*, 2007) o condiciones físicas o intelectuales que puedan suponer un problema en este sentido. Se debe tener en cuenta que la recuperación de la fertilidad puede retrasarse durante algunas semanas o meses después de la última dosis.

En cuanto a **etonogestrel**, metabolito activo de desogestrel, se dispone de un **implante no biodegradable** que se administra por vía subcutánea que puede mantenerse durante un máximo de tres años y, a diferencia de la forma de absorción prolongada de medroxiprogesterona, permite recuperar de forma rápida la fertilidad.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

La anticoncepción de emergencia o poscoital se basa en la interferencia en la implantación y supervivencia del oocito, aunque también puede afectar a la ovulación. Inicialmente se utilizaban estrógenos a altas dosis, pero este método fue abandonado por su alta tasa de dolores en el área uterina y alteraciones gastrointestinales. Posteriormente, se desarrollaron preparados combinados de estrógenos y gestágenos, permitiendo así disminuir la dosificación de hormonas (etinilestradiol en combinación con norgestrel o levonorgestrel), y actualmente solo de progestágenos (levonorgestrel). La tasa de fracasos con estos métodos ronda el 2%, y debe tenerse en cuenta el posible efecto de las hormonas sobre el feto en caso de existir embarazo. **Levonorgestrel**

actúa impidiendo o retrasando la ovulación al bloquear el pico de LH. Se debe emplear dentro de las 72 horas tras un coito sin protección.

Ulipristal (Figura 4) es un fármaco, estructuralmente relacionado con la mifepristona, autorizado como anticonceptivo de emergencia en las 120 horas siguientes a un coito sin protección. Impide la ovulación al bloquear el desarrollo folicular o inhibir su ruptura (dependiendo del momento de la administración), y produce modificaciones endometriales que pueden impedir la implantación. Su eficacia durante las primeras 72 horas es similar al levonorgestrel, pero le supera en el periodo posterior, hasta las 120 horas (Glasier *et al.*, 2010).

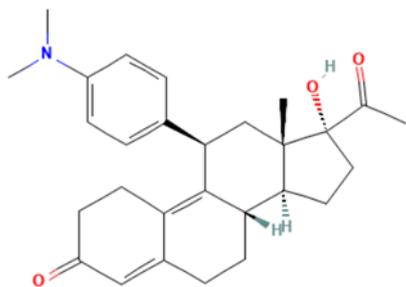


Figura 4. Estructura química de ulipristal.

Dispositivo intrauterino (DIU)

El dispositivo intrauterino, ampliamente conocido como **DIU**, es un método anticonceptivo que puede utilizarse en la anticoncepción de emergencia, aunque su utilidad no se limita a estas situaciones. Se trata de pequeños dispositivos con forma de T de unos 30 mm de longitud que son insertados por un profesional sanitario en la cavidad uterina. Su eficacia anticonceptiva se basa en la inducción de modificaciones locales celulares y bioquímicas en el endometrio, que interfieren con el transporte y capacitación espermáticos y con la implantación del oocito. En aquellos que contienen gestágenos, hay que añadir el aumento de la viscosidad sobre el moco cervical, incluso en algunos dispositivos no puede excluirse algún tipo de influencia sobre el folículo y la ovulación.

Aunque teóricamente uno de sus mecanismos de acción sea impedir la implantación, diversos estudios han demostrado que no hay prácticamente presencia de espermatozoides en las trompas de las portadoras de estos dispositivos, y nunca se han encontrado óvulos fertilizados, por lo que, en principio, no deberían considerarse métodos abortivos.

A grandes rasgos, se pueden distinguir dos tipos de DIU: los **hormonales**, que contienen un progestágeno (levonorgestrel, habitualmente) y los de cobre.

Los **DIU de cobre** no impiden la ovulación, pero su eficacia como método anticonceptivo es significativamente inferior a la de aquellos

que contienen levonorgestrel, de acuerdo a los resultados de un estudio de cohortes prospectivas con datos de más de 58 000 mujeres (Heinemann *et al.*, 2015). En general, se estima que la eficacia de cualquier tipo de DIU es superior al 99% en la prevención del embarazo.

Dentro de los posibles efectos adversos encontramos la posibilidad de expulsión espontánea (frecuentemente desapercibida), irregularidades menstruales, que disminuyen con el tiempo, y dolor abdominal. El riesgo de infección y enfermedad inflamatoria pélvica es bajo, y suele estar asociado al momento de la inserción.

Específicamente en el caso de la anticoncepción de emergencia, el DIU es un método altamente eficaz durante los cinco primeros días tras el contacto sexual sin protección, mientras que los datos de eficacia respecto a su implantación pasado este intervalo de tiempo son limitados. No obstante, por ejemplo, en una revisión que incluyó tres estudios prospectivos observacionales y un estudio clínico aleatorizado (N= 187) en los que se administró un DIU hormonal pasados 6-14 días desde el contacto sexual sin protección, únicamente se observó un caso de embarazo (Boraas *et al.*, 2021).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Tal y como se ha indicado previamente, el uso de métodos anticonceptivos farmacológicos está ya plenamente establecido en la sociedad española. No obstante, se debe tener en cuenta que, a excepción de los medicamentos indicados en la anticoncepción de urgencia, todas las presentaciones comercializadas se encuentran sujetas a prescripción médica. Es por ello que el farmacéutico comunitario ejerce una función de gran interés social, al aportar información sanitaria a la población, aprovechando además la posición de cercanía que los farmacéuticos establecen con los usuarios y pacientes que acuden regularmente a las farmacias.

Junto con otros profesionales sanitarios, el farmacéutico puede ofrecer asesoramiento con el objetivo de que las decisiones relativas a la salud sexual y reproductiva se tomen de manera consciente e informada, de acuerdo a las necesidades y peculiaridades de cada persona en el marco de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

De modo concreto, en relación a las opciones farmacológicas, el farmacéutico deberá tener en cuenta en primer lugar el estado de salud general de la mujer y cualquier comorbilidad preexistente que podría resultar en una contraindicación de distintas opciones farmacológicas. Principalmente, se tendrá en cuenta el riesgo cardiovascular y trombofílico, pues estos factores podrían hacer descartar aquellos medicamentos que contengan estrógenos, teniendo en cuenta que la valoración y decisión final sobre el medicamento concreto a utilizar corresponderá al médico de atención primaria o al ginecólogo.

En cualquier caso, antes de la elección de un método farmacológico, el farmacéutico comunitario es el profesional idóneo para ofrecer **educación sanitaria** sobre las características de cada tratamiento y sobre sus ventajas y desventajas, estableciendo un diálogo orientado a garantizar una decisión informada para la mujer. Se debe tener en cuenta como un aspecto relevante y común a todos estos medicamentos el hecho de que no protegen frente a las ITS.

En este sentido, podemos recordar de manera sucinta los aspectos esenciales de las distintas opciones anticonceptivas farmacológicas:

- **Anticonceptivos orales combinados:** son anticonceptivos altamente eficaces cuando se utilizan de acuerdo a las instrucciones contenidas en el prospecto y la ficha técnica y presentan aspectos beneficiosos adicionales en ciertos casos, como SOP o en mujeres con ciclos menstruales irregulares. Sin embargo, su eficacia está muy vinculada a la administración diaria, por lo que los olvidos o un uso no apropiado incrementarán el riesgo de embarazo. Pueden ocasionar algunos efectos adversos, que por lo general son leves y poco frecuentes, como náuseas o cambios de humor; están contraindicados en mujeres con determinadas comorbilidades, de tipo cardiovascular o con riesgo aumentado de trombosis.

- **Anticonceptivos a base de progestágenos solos:** su eficacia es comparable aunque ligeramente inferior a la de los anticonceptivos combinados. Resultan especialmente adecuados en aquellos casos en los que los estrógenos estén contraindicados.

- **Presentaciones de progestágenos de acción prolongada (implante de etonogestrel y medroxiprogesterona *depot*):** su principal ventaja es que incrementan el intervalo de administración hasta los tres meses en el caso de la forma *depot* de medroxiprogesterona y hasta los tres años en el caso del implante subcutáneo de etonogestrel. Requieren de la administración por parte de un profesional sanitario e implican una forma de administración más invasiva. Además, en el caso de la medroxiprogesterona, la recuperación de la fertilidad puede demorarse varios meses tras la discontinuación del fármaco.

- **Parches transdérmicos:** su principal ventaja está relacionada con el intervalo de administración, que es semanal (frente a la administración diaria de los comprimidos). Su eficacia es similar a la de los anticonceptivos orales combinados y son útiles también en SOP o ciclos irregulares. Sin embargo, para algunas mujeres pueden resultar indiscretos debido a la visibilidad del parche sobre la piel. Además

de los efectos adversos asociados a las hormonas, en algunos casos pueden resultar irritantes para la piel.

- Anillos vaginales: su intervalo de administración es mensual, un aspecto que favorece la correcta adherencia al tratamiento. Además, permiten obtener concentraciones muy estables y bajas, ofreciendo un buen control anticonceptivo y escasos efectos adversos. Requieren de una correcta colocación, por lo que es necesaria la previa instrucción a la usuaria. En caso de inserción de modo incorrecto, se puede producir la expulsión del anillo, comprometiendo la eficacia anticonceptiva.

- DIU hormonal⁷: son eficaces durante hasta 8 años y proporcionan una alta fiabilidad, comparable a la de los comprimidos orales combinados. Además, permiten recuperar rápidamente la fertilidad una vez son retirados. Sin embargo, la inserción en la cavidad uterina la debe realizar un profesional sanitario. Pueden

resultar molestos, especialmente al inicio del tratamiento y muy raramente pueden expulsarse, incluso de forma inadvertida.

Una vez seleccionado un método, el farmacéutico puede realizar un **seguimiento farmacoterapéutico** que garantice su seguridad y su eficacia, promoviendo el uso correcto y disminuyendo el riesgo de interacciones.

⁷ Mientras que el DIU de cobre se considera un producto sanitario, el DIU hormonal está regulado como medicamento de uso humano.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica de Evra® (norelgestromina/etinilestradiol). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02223002/FT_02223002.html.pdf.
- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)**. Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(2): e128-e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003072.
- **Boraas CM, Sanders JN, Schwarz EB, Thompson I, Turok DK**. Risk of Pregnancy With Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Placement 6-14 Days After Unprotected Sexual Intercourse. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(4): 623-25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004118.
- **Costanzo LS**. Fisiología [revisión científica de Xavier Gassull y Elisa Ferrer Mallol]. 2011. 4ª ed. Barcelona: Elsevier.
- **Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ et al**. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65(4): 1-66. DOI: 10.15585/mmwr.rr6504a1.
- **Dinger J, Do Minh T, Buttman N, Bardenheuer K**. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(1): 33-40. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820095a2.
- **Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME**. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 141(3): 287-94. DOI: 10.1002/ijgo.12455.
- **Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P et al**. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(5): 797-802. DOI: 10.1177/1076029617727857.
- **Glazier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J et al**. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9714): 555-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8.
- **Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD**. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception.* 2015; 91(4): 280-3. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.01.011.
- **Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R et al**. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33): 4188-98. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
- **Moreno C, Ramos P, Rivera F, Sánchez-Queija I, Jiménez-Iglesias A, García-Moya I**. Resultados del Estudio HBSC 2018 en España sobre Conducta Sexual. Análisis de tendencias 2002-2006-2010-2014-2018. Ministerio de Sanidad. 2020.
- **Schreiber CA, Meyn LA, Creinin MD, Barnhart KT, Hillier SL**. Effects of long-term use of nonoxynol-9 on vaginal flora. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(1): 136-43. DOI: 10.1097/01.AOG.0000189094.21099.4a.
- **Tolaymat LL, Kaunitz AM**. Long-acting contraceptives in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19(5): 453-60. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282ef1cd2.
- **Tresguerres JAF**. Alteraciones de la fertilidad. Contracepción. Ovario poliquístico. Hirsutismo. Endometriosis y patología mamaria. En: *Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 429-62.
- **Tresguerres JAF**. Fisiología del eje hipotálamo hipófiso ovárico. En: *Fisiología Humana*. México DF: Mc Graw Hill / Interamericana. 2010; 1007-23.
- **Trussell J**. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011; 83(5): 397-404. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.01.021.
- **Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, Witt I, Coffee A, Wincek TJ et al**. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception.* 2008; 77(3): 162-70. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.11.005.
- **Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF**. Biphase versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2006(3): CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.pub2.