

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS, INFECCIÓN VPH, Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

AEPCC-Guía: MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS Y VPH. Coordinador: Quílez J. Autores: Bosch J.M., Serrano J.R., González J.V., Lobo P., López-Arregui E., Quesada M., Ramón y Cajal J.M., Vanrell C. Revisores externos: Andía D., del Pino M., Torné. Publicaciones AEPCC. 2018; pp: 1-47.

ISBN 978-84-09-06630-8 Copyright@ AEPCC 2018

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

2. METODOLOGÍA

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato *on-line* de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada *on-line* sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Traducción de las **AEPCC-Guías** al inglés (edición *on-line*)
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCC-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCC-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para ello se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

Las principales abreviaturas utilizadas en la presente guía son las siguientes:

AHCO: Anticonceptivo Hormonal Combinado Oral
AMPD: Acetato de Medroxiprogesterona Depot
CCU: Cáncer de cuello uterino
EE: Embarazo ectópico
EIP: Enfermedad inflamatoria pélvica
ENG: Etonorgestrel
FSH: Hormona foliculoestimulante (del Inglés, *Follicle-Stimulating Hormone*)
GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas (del Inglés, *Follicle-Stimulating Hormone*)

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (del Inglés *International Agency for Research on Cancer*)
ITS: Infección de transmisión sexual
LH: Hormona luteinizante (del Inglés, *luteinizing hormone*)
LARC: Anticonceptivos reversible de larga duración (del inglés *Long acting reversible contraceptives*)
LNG: Levonorgestrel
MAC: Métodos anticonceptivos
MSG: Métodos de sólo gestágenos
OMS: Organización Mundial de la Salud

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
		Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
Estudio observacional	Baja	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);

** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 ($<0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

*** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 ($<0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un numero importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS, INFECCIÓN VPH, Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	09
2. EPIDEMIOLOGÍA SOBRE EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS Y DE LA INFECCIÓN VPH EN ESPAÑA.....	10
2.1 Situación actual de la anticoncepción entre las mujeres en edad reproductiva.....	10
2.2 Carga de enfermedad VPH y lesiones intraepiteliales en mujeres en edad reproductiva.....	13
2.3 Historia natural de la infección VPH: cofactores de adquisición, persistencia- progresión y regresión.....	13
3. MÉTODOS DE BARRERA.....	15
3.1 Descripción y tipos.....	15
3.2 Beneficios y riesgos no relacionados con la infección VPH del uso de métodos de barrera.....	16
3.3 Interacción con la infección VPH, lesiones intraepiteliales o cáncer.....	16
3.4 Calidad de la evidencia y recomendaciones.....	17
4. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES.....	17
4.1 Descripción y tipos.....	17
4.2 Beneficios y riesgos no relacionados con la infección VPH del uso de anticonceptivos hormonales.....	18
4.3 Interacción con la infección VPH, lesiones intraepiteliales o cáncer.....	19
4.4 Calidad de la evidencia y recomendaciones.....	21
5. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS NO ORALES.....	22
5.1 Descripción y tipos.....	22
5.2 Beneficios y riesgos no relacionados con la infección VPH.....	22
5.3 Interacción con la infección VPH, lesión intraepitelial o cáncer.....	23
5.4 Calidad de la evidencia y recomendaciones.....	23
6. MÉTODOS SÓLO GESTÁGENOS.....	24
6.1 Descripción y tipos.....	24
6.2 Beneficios y riesgos no relacionados con la infección VPH de los métodos sólo gestágenos.....	25
6.3 Interacción con la infección VPH, lesiones intraepiteliales o cáncer.....	26
6.4 Calidad de la evidencia y recomendaciones.....	28
7. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS.....	28
7.1 Descripción y tipos.....	28
7.2 Beneficios y riesgos no relacionados con la infección VPH.....	29
7.3 Interacción con la infección VPH, lesiones intraepiteliales o cáncer.....	32
7.4 Calidad de la evidencia y recomendaciones.....	34
8. SINÓPSIS DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	35
9. BIBLIOGRAFÍA.....	38

Participantes

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS, INFECCIÓN VPH, Y LESIONES
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO

COORDINADOR

Jose C. Quílez Conde

Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

REVISORES EXTERNOS

Daniel Andía Ortiz

Sección de Ginecología, Hospital Universitario Basurto, UPV, Bilbao.

Dr. Aureli Torné Bladé

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Barcelona.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

Dra. Marta del Pino Saladrígues

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Barcelona.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

AUTORES

Jose Ramón Serrano Navarro

Jefe de Servicio Hospital Alto Deba - Mondragón (Gipuzkoa)

Jose Manuel Ramón y Cajal

Ginecología y Obstetricia Hospital San Jorge – Huesca

Jose Vicente González Navarro

Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)

Paloma Lobo Abascal

Ginecología y Obstetricia Hospital U. Infanta Sofía – SS de los Reyes (Madrid)

Jose Manuel Bosch Martí

Ginecología y Obstetricia Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)

Macarena Quesada Moreno

Médica Unidad Salud Sexual y Reproductiva - C.S. Campoamor. (Alicante)

Eduardo López-Arregui

Clínica Euskalduna – Bilbao (Bizkaia)

Cristina Vanrell Barbat

Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - (Barcelona)

Documento de consenso AEPCC-SEC



Sociedad Española
de contracepció

1. Introducción

Desde que se conoce que el virus del papiloma humano (VPH) es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello de útero (CCU) se sabe que sólo una pequeña fracción de las mujeres infectadas desarrollará lesiones premalignas y eventualmente cáncer. Por tanto, el VPH es causa necesaria, pero no suficiente, ya que otros factores intervienen en el proceso patológico de dicha neoplasia. Estos factores o cofactores que influyen en el riesgo de progresión o regresión, además de estar relacionados con la propia infección (genotipo, variantes, carga viral, integración, infecciones múltiples), se han clasificado en dos grupos: los ambientales y los propios del individuo. Los cofactores ambientales mejor caracterizados son el tabaco, algunos agentes infecciosos de transmisión sexual y los factores hormonales y reproductivos. La presente AEPCC-Guía se centra en el papel de los métodos anticonceptivos (MAC), hormonales o no hormonales, como cofactores en la etiología de las lesiones premalignas o el CCU.

En la práctica clínica ginecológica uno de los cofactores que más dudas genera entre las pacientes y los profesionales es la utilización de MAC, cuyo uso está ampliamente extendido en nuestra sociedad. Por ello, el objetivo de la presente AEPCC-Guía es exponer toda la evidencia recogida en la literatura respecto a la relación entre los MAC y la infección por el VPH, lesiones premalignas y CCU.

En la presente guía se aborda la relación entre dos aspectos que afectan de directamente a la salud y al bienestar de nuestras pacientes: los MAC, entendiendo como tales el conjunto de fármacos, dispositivos o técnicas que impiden el embarazo, y el VPH y su patología relacionada. El objetivo principal de la guía ha sido elaborar recomendaciones, con el rigor que otorga de la evidencia científica, que faciliten tanto a los profesionales como a las mujeres la toma de decisiones.

Para poder valorar plenamente el impacto de las recomendaciones, se ha revisado la evidencia científica al respecto sin perder de vista el objetivo fundamental de los anticonceptivos: el control de la natalidad. En este aspecto, numerosos estudios describen la influencia que la multiparidad ejerce sobre la historia natural de la infección VPH, que representa también un cofactor

de riesgo, independiente e irreversible, y cuyo impacto está probablemente infraestimado cuando se evalúa la conveniencia del uso de MAC altamente efectivos.

En definitiva, el objetivo fundamental de esta AEPCC-Guía es ofrecer una revisión actualizada y detallada sobre la relación de los distintos tipos de MAC y la infección VPH, que pueda servir de soporte y ayuda para informar a las pacientes, y así facilitar la elección del método que más se ajuste a sus necesidades, valorando correctamente los beneficios e inconvenientes.

Consideraciones especiales

En varios puntos del documento, se hace referencia a la eficacia teórica de los MAC, expresada mediante el Índice de Pearl. Este índice se define como el número de embarazos que presentarían teóricamente 100 mujeres que utilizaran el mismo método anticonceptivo durante un año y es un indicador de la eficacia anticonceptiva.

Además, en la presente AEPCC-Guía la seguridad de los anticonceptivos se describe en función de las categorías definidas en 5ª edición de los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. La OMS, en base a la evidencia actual disponible, clasifica el posible uso de un método anticonceptivo en una persona que padece una situación médica concreta en 4 categorías, en función de que existan o no restricciones al uso. (Tabla 1)

Categoría	
Categoría 1	No existen restricciones de uso
Categoría 2	Las ventajas de uso superan a los riesgos
Categoría 3	Los riesgos generalmente superen los beneficios
Categoría 4	Su uso está contraindicado

Tabla 1

Además de las consideraciones que se exponen sobre la relación VPH y cada MAC analizado, en cada capítulo se describen, brevemente, los beneficios y riesgos adicionales asociados a cada uno de los métodos y las recomendaciones generales teniendo en cuenta, las ventajas de cada método para las diferentes usuarias.

2. Epidemiología sobre el uso de métodos anticonceptivos y de la infección VPH en España.

2.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ANTICONCEPCIÓN ENTRE LAS MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA

Recientemente en España se ha publicado la “Encuesta SEC de anticoncepción” que constituye un documento de referencia para el uso de anticonceptivos. Además, esta encuesta es el documento que mejor refleja la evolución de la anticoncepción en España [2]. Dicha encuesta se realizó por primera vez en 2014, evidenció que no existen diferencias significativas en cuanto al uso de anticonceptivos entre las diferentes comunidades autónomas más pobladas en nuestro país.

En 2016, la Sociedad Española de Contracepción (SEC), realizó un nuevo sondeo a 2.200 mujeres residentes en España, con edades comprendidas entre 14 y 49 años. Los resultados muestran que el 71,1% de las mujeres españolas en edad fértil utilizan algún método anticonceptivo (en el 24,8% que no utiliza ninguno se incluyen también mujeres que no mantienen relaciones sexuales, o que están buscando embarazo) (Figura 1).

Algunos datos remarcables de las encuestas realizadas tanto en el 2014 como en el 2016 son:

- La mediana de la edad de inicio de relaciones sexuales es de 16,29 años entre las menores de 20 años que han tenido relaciones sexuales,
- Hay un amplio conocimiento de los métodos anticonceptivos de emergencia.
- El preservativo masculino es el MAC más utilizado, pero se constata una elevada prevalencia de su uso incorrecto. Según datos preliminares de la encuesta de 2018 el 38,1% de las mujeres usuarias de preservativos no los utilizan en todas sus relaciones sexuales y el 29,1% reconoce no utilizarlo desde el principio de la propia relación [3].
- El doble método anticonceptivo lo conocen el 71,8% de las mujeres entre 15 a 49 años pero, solamente el 20,7% de las mujeres de 15 a 49 años utiliza esta doble protección. Esta práctica tiende a ser más habitual entre las mujeres más jóvenes.
- Entre las mujeres que utilizan métodos hormonales

combinados un tercio realiza descansos periódicos, y esta prescripción procede mayoritariamente del médico, matrona o enfermera (69,5%).

- Conocen la existencia de métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) el 68,7% de las mujeres de 15 a 49 años, a pesar de su bajo porcentaje de uso. A un 10,9% de mujeres de 15 a 19 años su médico o matrona les ha ofrecido la posibilidad de utilizar algún LARC, porcentaje que se incrementa con la edad, hasta alcanzar un 43.3% a los 44 años.
- Además, en ambas encuestas se pone de manifiesto que las mujeres inmigrantes y con menos recursos son las que tienen más riesgo de embarazo no planificado y menor acceso a la contracepción eficaz.

Por otro lado, en la encuesta realizada el 2016, respecto a la del 2014 [4], se hallan algunas diferencias remarcables:

- Discreto descenso de las mujeres en riesgo de embarazo no deseado o no buscado (12,6% vs 10,8%)
- Aumento del uso de los anticonceptivos hormonales sobre todo en mujeres jóvenes.
- Disminución de los métodos irreversibles y incremento de los LARC
- Disminución de los “descansos” en la toma de métodos hormonales combinados por consejo sanitario, sin embargo, el persiste el concepto de la “necesidad de descansos” en estos MAC, y la “prescripción médica” de descanso sigue siendo la principal razón de los mismos.

Actualmente, se estima que globalmente la cifra de mujeres en riesgo de embarazo no deseado se sitúa en el 10,8% del total de mujeres que no utiliza MAC eficaces, lo que equivale al 2,7% del total de las mujeres en edad fértil. (*Mujeres en riesgo de embarazo no deseado son aquellas que, pudiendo tener hijos, no quieren tenerlos en este momento y mantienen relaciones sexuales sin ningún MAC.) Con relación a los métodos utilizados, los resultados de la encuesta describen que el preservativo masculino y la píldora son los métodos más frecuentemente utilizados, muy por encima de los otros MAC disponibles (Tabla 2)

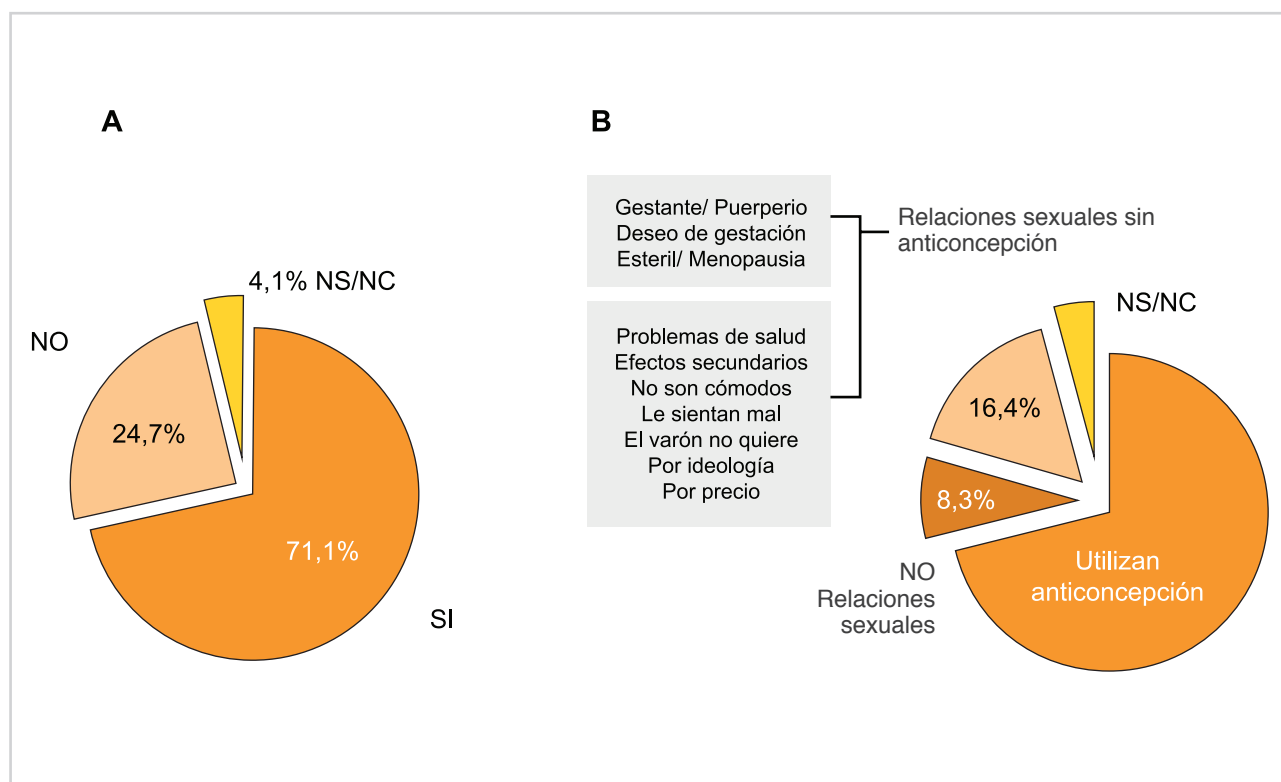


Figura 1. Uso de métodos anticonceptivos (MAC) en España y motivos de las no usuarias. A) Prevalencia de uso de MAC y B) Motivos para NO usar MACs (Fuente: Encuesta SEC de anticoncepción 2016.)

Sin embargo, la preferencia de unos MAC u otros varía con la edad. En la tabla 3 se muestran la distribución de los métodos contraceptivos de los diferentes grupos etarios.

El mayor número de usuarias de anticoncepción hormonal se halla entre los 20 y los 30 años, el de usuarias de DIU a partir de los 35 años, y el de anticoncepción irreversible a partir de los 45 años.

La información proporcionada por las encuestas de la SEC, junto con los datos existentes previos a 2014, elaborados por el grupo Daphne, permiten apreciar la evolución secular del uso de los diferentes MAC en España. En el momento actual, justo antes de la publicación de esta AEPCC-Guía se dispone de datos preliminares relativos al último sondeo de la SEC de 2018 [3], que muestran un ligero cambio de tendencia en el uso del preservativo y los métodos hormonales (Figura 2)

Es interesante constatar que el uso de la píldora en España (21,7%) está muy por debajo de los países de nuestro entorno, como Portugal (60%) o Francia (58%), incluso a nivel mundial (28%) [5].

Preservativo	28,4%		
Pildora	21,7%	25,6%	26,8
Anillo vaginal	3,4%		
Parche	0,5%		
Pildora gestágeno	0,2%	1,2%	
Implante subcutáneo	0,8%		
Inyectable Intramuscular	0,2		
Diu de cobre	3,5%	6,9%	
Diu hormonal	3,4%		
Vasectomía	4,5%	7,8%	
Esterilización tubárica	3,3%		
Coitus interruptus	0,1%		
Naturales	0,1		
Otros	0,8%		
Ninguno	24,8%		
Ns/nc	4,1%		

Tabla 2 Tipo de métodos MAC y frecuencia de utilización en España (Fuente: Encuesta SEC de anticoncepción 2016)

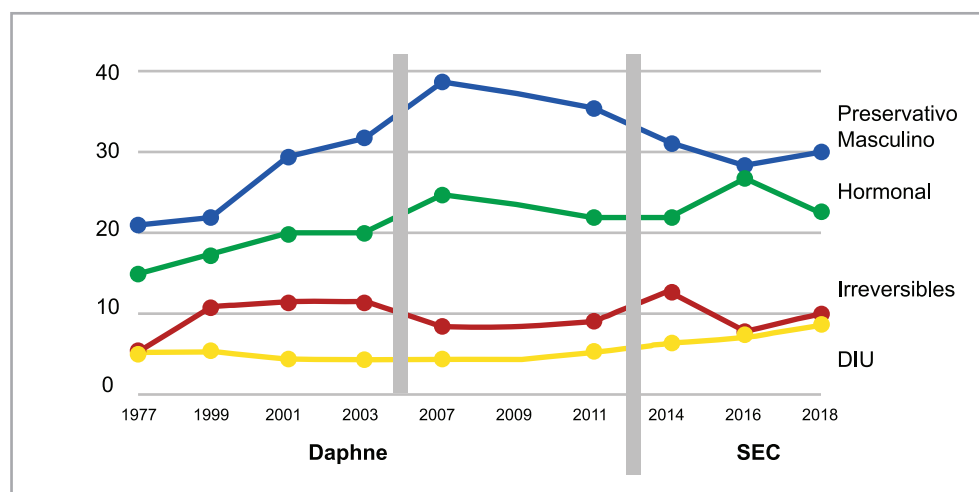
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS, INFECCIÓN VPH, Y LESIONES
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO

	TOTAL	EDAD						
		De 15 a 19 años	De 20 a 24 años	De 25 a 29 años	De 30 a 34 años	De 35 a 39 años	De 40 a 44 años	de 45 a 49 años
Preservativo	28,4%	27,4%	38,3%	28,5%	32,9%	24,9%	28,4%	18,8%
Píldora	21,7%	18,9%	37,3%	34,0%	23,1%	16,2%	12,6%	10,4%
Su pareja tiene la vasectomía	4,5%			0,9%	1,4%	6,1%	9,1%	11,3%
DIU de cobre	3,5%	0,6%	0,7%	2,8%	3,0%	6,4%	5,3%	4,2%
DIU Mirena Hormonal	3,4%			1,5%	3,0%	3,5%	7,9%	6,0%
Anillo vaginal	3,4%		0,4%	6,7%	5,7%	4,1%	1,5%	0,3%
Ligadura de trompas/método Essure (Oclusión tubarica)	3,3%			0,6%	0,3%	5,2%	4,7%	10,7%
Implante subcutáneo	0,8%	0,6%	0,7%	0,9%	0,5%	1,2%	1,5%	
Otro	0,8%	1,1%	0,3%	0,3%	0,5%	0,6%	0,9%	1,8%
Parche (pegado en la piel)	0,5%		0,7%	0,3%	1,1%	1,2%		
Mini Píldora o píldora solo gestagenos	0,2%		0,3%		0,5%	0,6%		
Inyectable (Inyecciones trimestrales)	0,2%				0,5%	0,3%	0,3%	
Coitus interruptus (marcha atrás)	0,1%					0,3%	0,6%	
Métodos naturales de control y abstinencia periódica	0,1%	0,6%				0,3%		0,3%
Diafragma	0,0%							0,3%
Ninguno	24,8%	49,1%	12,3%	18,7%	22,3%	26,7%	24,9%	30,1%
NS/NC	4,1%	1,7%	5,3%	4,6%	5,2%	2,6%	2,3%	5,7%

Tabla 3 Distribución de uso de métodos en España por grupos etarios (Fuente: Encuesta SEC de anticoncepción 2016)

**Uso de anticoncepción:
Comparativa 1997-2018**

Figura 2. Prevalencia del uso de los diferentes métodos anticonceptivos en los últimos 40 años



2.2. CARGA DE ENFERMEDAD VPH Y LESIONES INTRAEPITELIALES EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA

Aunque la mayoría de las infecciones por el VPH se resuelven espontáneamente, la infección persistente con tipos de VPH oncogénicos, también conocidos como de alto-riesgo (VPH-AR), pueden causar el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer. Los VPH-AR, no solo son responsables de virtualmente todos los casos de cáncer de cuello uterino (CCU), sino también de una importante fracción de cánceres anógenitos: 40% de los cánceres de vulva, 70% de vagina, 50% de pene, 85% de ano y 38% de neoplasias de cabeza y cuello (oro-faringe, base de la lengua y amígdala) [6-8].

El CCU es el tercero más común entre las mujeres en el mundo, con una incidencia anual de unos 710.000 casos. Se calcula que en el 2030 el CCU será el responsable de 383.000 muertes anuales [9].

Es difícil valorar la carga de enfermedad (la estimación de lesiones precancerosas secundarias a la infección VPH), ya que, a diferencia de lo que ocurre con las neoplasias malignas, no existen en la actualidad registros válidos para reportar las lesiones intraepiteliales. En 2015 en Europa, se estimó que las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) anuales, son [10]:

- HSIL/CIN 2+ entre 263.227 y 503.010 casos
- HSIL/VIN entre 13.997 y 27.773 casos,
- HSIL/VaIN entre 2.596 y 4.751 casos.

En España se ha estimado una prevalencia de HSIL/CIN 2+ entre 25.035 y 46.996 casos [11]

De igual manera a lo que ocurre en el CCU, se detecta ADN-VPH en la mayoría de las HSIL tanto a nivel vulvar como vaginal como en otras áreas anatómicas con lesiones relacionadas con la infección VPH. De acuerdo con a las referencias publicadas, el 82,3% de HSIL/CIN 2+, el 86,9% de HSIL/VIN y el 97,9% de HSIL/VaIN son atribuibles al VPH en Europa [11-13]. En estos casos, el VPH 16 es detectado en el 58,2% (+/- 4.1%) de los HSIL/CIN 3 [14], el 67,1% de HSIL/VIN, el 56,1% de HSIL/VaIN así como en el 72,1% de HSIL/AIN, y en el 79,7% de HSIL/PIN [15-16].

2.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN VPH: COFACTORES DE ADQUISICIÓN, PERSISTENCIA-PROGRESIÓN Y REGRESIÓN

La prevalencia de la infección VPH, es el resultado de la combinación entre la incidencia (adquisición) y la duración de la infección (aclaramiento/persistencia).

La mayoría de las infecciones por VPH, son adquiridas a través del contacto sexual. El riesgo de adquisición está condicionado por el número de parejas sexuales y su comportamiento sexual. Las infecciones por VPH son frecuentes en mujeres jóvenes, con un pico máximo de prevalencia entre los 20-25 años (24%). La edad de este pico de alta prevalencia viene condicionada por la edad de inicio de las relaciones sexuales, por lo que no es igual en todas las poblaciones. Tras este pico, la prevalencia de la infección cae y a partir de los 30-35 años permanece bastante estable, en un rango entre el 5-10% (Figura 3). En algunos países existe un modesto segundo pico después de la menopausia, de difícil justificación [17].

El descenso en la prevalencia de la infección VPH se observa como consecuencia del frecuente aclaramiento de la infección y en parte, debido a la menor exposición a nuevos contactos sexuales en edades más avanzadas. La mitad de las infecciones se aclaran en los primeros 6 meses, y la gran mayoría (más del 90%) se aclaran unos pocos años después de la adquisición [17].

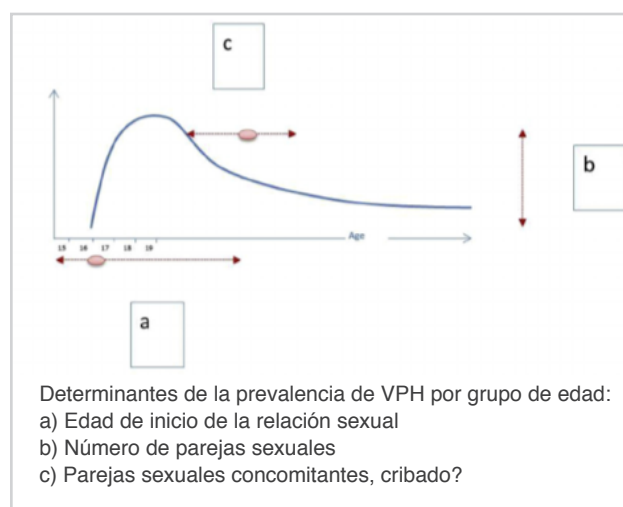


Figura 3. Determinantes de la prevalencia de VPH (Fuente: Silvia de Sanjose, María Brotons, Miguel Angel Pavon. The natural history of papillomavirus infection)

Tras la infección VPH, la inmunidad innata y la adaptativa se activan con el fin de eliminarla, siendo la inmunidad mediada por células la principal responsable de este mecanismo. La inmunidad humoral, responsable de la síntesis de anticuerpos tras una infección por VPH, no parece tener una gran relevancia en el aclaramiento viral. Así, sólo un número limitado de mujeres desarrolla anticuerpos anti-VPH. Estos anticuerpos confieren una modesta protección frente a una reinfección. Este escenario es completamente diferente a la protección adquirida a través de la vacunación (capaz de generar títulos mucho más altos de anticuerpos frente a VPH) [18].

En algunas circunstancias, la inmunidad celular, controla la infección, pero no es capaz de eliminarla y se mantienen un bajo número de copias del VPH (infección latente). Esta baja carga viral puede dificultar su detección. La reactivación en este caso, puede darse por inmunosenectud (menopausia, edad) o también por estados de inmunodepresión (trasplantes, etc.). Este hecho podría explicar de alguna manera parte de ese segundo pico de prevalencia señalado con anterioridad.

La persistencia de la infección VPH es el verdadero factor de riesgo para desarrollar un CCU en la mujer [19], pero el concepto de “persistencia” y la medida de la misma, no está bien establecido. Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones se aclaran en 2 años [19], para algunos autores la persistencia se define como aquella infección que tarda en eliminarse más que el tiempo promedio de duración. Otros autores califican la persistencia como dos test positivos de ADN-VPH en un tiempo determinado, como por ejemplo un año. Sin embargo, y a pesar de que la mayoría de estrategias de cribado recomiendan la repetición de VPH al año [20], el plazo de un año puede resultar un tiempo demasiado corto.

Varios factores influyen en el riesgo de persistencia viral. Los principales determinantes para la persistencia VPH son el tipo y la carga viral. Dentro de los tipos de VPH involucrados en el proceso carcinogénico, el VPH 16 es el más frecuentemente detectado. Se halla en el 3,2% de pacientes con citología normal, y su prevalencia aumenta con la severidad de la lesión subyacente: 27,6% (+/- 4%) de LSIL/CIN 1, 39,8% +/- 5% en lesiones HSIL/CIN 2 y 58,2% +/- 4,1% en HSIL/CIN 3. También está involucrado en el 60% de los CCU [14]. Otros tipos como VPH 18,45,31,33

son también detectados en los CCU, confirmando su alto potencial carcinogénico [14], sin embargo y como se muestra, su baja contribución a la proporción de estas neoplasias sugiere una historia natural diferente a la del VPH 16, que comúnmente se asocia a una progresión más rápida de las lesiones intraepiteliales y CCU.

Además de las características virales, existen otros factores que pueden modificar la historia natural de la infección VPH. Estos factores son los denominados cofactores de la infección VPH.

Podemos clasificar estos cofactores en dos grandes grupos:

1. Cofactores medioambientales o exógenos: hábito tabáquico, paridad, contracepción hormonal, dispositivos intrauterinos, terapia hormonal sustitutiva, e infección por otros agentes de transmisión sexual (ITS).
2. Cofactores del huésped: nivel de hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria.

Algunos de los cofactores citados, favorecen la persistencia del virus en el huésped incrementando el riesgo de progresión lesional (cofactores de progresión-persistencia), otros cofactores favorecen la resolución de la infección (cofactores de regresión).

Entre los cofactores de progresión destacan:

- Tabaquismo de largo tiempo de evolución. El tabaquismo produce un estado de inmunodepresión local que dificulta el aclaramiento viral. Además, la nicotina y cotinina, y los carcinógenos que contiene el humo del tabaco como los benzopirenos tienen una acción directa y nociva en el ADN celular.
- La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dicha infección se ha considerado como cofactor asociado al riesgo de desarrollar CCU. La inmunodepresión producida por el VIH, y no el virus en sí mismo, es la responsable del incremento de riesgo de progresión. Un reciente análisis muestra que, las pacientes que cumplen correctamente los tratamientos antirretrovirales, reducen el riesgo de adquisición de VPH así como la incidencia de lesiones intraepiteliales y su progresión [21].
- Tratamiento crónico con agentes inmunosupresores, por la consecuente disminución de la respuesta inmune y la dificultad en permitir el aclaramiento viral.

- El uso de anticonceptivos hormonales durante largo tiempo (Ver capítulos 4 a 6)
- La multiparidad [22]. Se ha sugerido que los niveles elevados de estrógenos y especialmente progesterona durante el embarazo son los responsables de la alteración de la unión escamocolumnar, manteniendo la zona de transformación en el exocérnix muchos años expuesta al VPH y contribuyendo a la persistencia y progresión a lesiones intraepiteliales y cáncer. Otro posible mecanismo es la inmunosupresión ligada al embarazo que podría aumentar el papel del VPH en la carcinogénesis.
- Episodios previos de condilomas acuminados.

Los resultados de los trabajos que han analizado el papel de la coinfección del VPH con otros patógenos de transmisión sexual, como la Chlamydia Trachomatis, en el riesgo de progresión a cáncer han sido inconsistentes. Por ello, no

existe acuerdo en considerar la coinfección propiamente como un cofactor de progresión.

Recientemente ha despertado interés el estudio de la relación de la microbiota vaginal y el riesgo persistencia viral y progresión lesional. Diversos trabajos analizan el papel que podrían desempeñar los lactobacillus spp en el aclaramiento del VPH [23]. En esta línea, algunos estudios han relacionado la Vaginosis Bacteriana con la persistencia del VPH en la mujer embarazada. Sin embargo, a día de hoy, no existe evidencia suficiente que permita establecer una clara relación entre estos factores en la historia natural del VPH.

Los principales cofactores de regresión son:

- El uso adecuado y consistente del preservativo (Ver capítulo 3)
- El uso de DIU (dispositivos intrauterinos) (Ver capítulo 7)

3. Métodos de barrera

3.1. DESCRIPCIÓN Y TIPOS

Los métodos de barrera son aquellos MAC que establecen una “barrera” física entre la vagina y el pene, impidiendo el contacto directo con el eyaculado y las secreciones vaginales, con el doble objetivo de evitar el embarazo y las ITS.

Aunque se han desarrollado diferentes dispositivos con este propósito (preservativo masculino, preservativo femenino, diafragmas, capotes o capuchones cervicales, etc.), en nuestro medio prácticamente sólo se utiliza el preservativo, y especialmente el masculino.

3.1.1. Preservativo masculino

Es una funda que cubre el pene en toda su longitud. El material más utilizado es el látex. Existen preservativos con diferentes formas y aspecto, en un intento de hacer más atractivo su uso. Se han comercializado preservativos confeccionados con otros materiales diferentes al látex, (poliuretano, elastómeros sintéticos etc.), y aunque los preservativos sin látex tienen más riesgo de rotura que los de látex, constituyen una buena alternativa, especialmente

para aquellas personas alérgicas [24].

Buena parte de la eficacia del preservativo, tanto desde el punto de vista anticonceptivo como de prevención de ITS, depende de que se haga un uso correcto del mismo, utilizándolo sistemáticamente en todas las relaciones sexuales, y desde el inicio de las mismas. Sin embargo, las usuarias de preservativos reconocen que no siempre tienen en cuenta estas condiciones. En España, el 38,1% de las mujeres usuarias de preservativos no los utilizan en todas sus relaciones sexuales y el 29,1% reconoce no utilizarlo desde el principio de la propia relación [25].

3.1.2. Preservativo femenino

Es una funda de poliuretano que, introducida en la vagina, se ajusta al fondo de la misma y se adapta a sus paredes. Ofrece como ventajas respecto al preservativo masculino, una mayor protección de la vulva.

Su utilización es claramente inferior a la del preservativo masculino.

3.2. BENEFICIOS Y RIESGOS NO RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN VPH DEL USO DE MÉTODOS DE BARRERA

El preservativo es el MAC más usado en España. La encuesta de la SEC, publicada recientemente, recoge que el preservativo es el método anticonceptivo utilizado por el 29,6% de las mujeres [25].

Beneficios:

- Es sencillo de utilizar, accesible, relativamente barato y seguro para los usuarios
- Tiene un efecto protector frente a las ITS cuando se usa correcta y consistentemente. El preservativo se ha utilizado a lo largo de la historia para la prevención de las ITS, mucho antes de utilizarse como MAC. En el siglo XVI Gabriel Falopio describió una funda peneana para la prevención de la sífilis. De hecho, hasta no hace mucho tiempo se ha mantenido el término “profiláctico” para referirse al preservativo, en referencia a esta utilidad. El uso correcto del preservativo disminuye entre 10 y 20 veces el riesgo de infección VIH, en caso de exposición al virus [26]. También se ha mostrado eficaz para la prevención de la infección por Chlamydias, Neisseria (gonococia), Trichomonas o Sífilis [27,28]. La protección se hace extensiva también a las relaciones sexuales sin penetración vaginal como la anal, u oral [29].

Riesgos:

- Su eficacia anticonceptiva es muy inferior a la que ofrecen los métodos hormonales o intrauterinos. La tasa de fallos en condiciones de uso ideales es del 2% para el preservativo masculino y del 8% para el preservativo femenino, pero en condiciones reales de uso, la tasa de fallos llega a alcanzar el 18 % y 21% respectivamente [29]. La elevada tasa de fallos es debida en gran parte al uso incorrecto que se hace del mismo. El 23,8% de las mujeres que interrumpieron su embarazo en España refirieron utilizar preservativo en sus relaciones sexuales, porcentaje solo superado por las que reconocen no utilizar ningún método [30]. Este hecho ha sido un problema importante a lo largo de la historia. En los años 80, por ejemplo, la eclosión de la infección por VIH supuso que muchas mujeres

que venían utilizando anticoncepción hormonal abandonaran su uso en favor del uso de preservativos, más eficaces para prevenir la infección, pero mucho menos como anticonceptivo. Este cambio motivó el aumento del número de embarazos no deseados, y paralelamente de interrupciones voluntarias de embarazo. Por ello, es frecuente que se recomiende la utilización simultánea del preservativo y otro método más eficaz (hormonal o intrauterino), lo que se conoce como “doble protección” o “doble método”, que ofrece protección frente al embarazo y a las ITS (sexo seguro).

3.3. INTERACCIÓN CON LA INFECCIÓN VPH, LESIONES INTRAEPITELIALES O CÁNCER.

Hasta la implementación de las vacunas frente al VPH, el preservativo era el único método anticonceptivo que permitía la prevención primaria del VPH con una reducción significativa de dicha infección.

3.3.1. Estudios epidemiológicos

Los datos disponibles en la literatura respecto al efecto protector del uso del preservativo frente a la infección por VPH y sus consecuencias son menos consistentes que frente a otros tipos de ITS.

Los estudios publicados presentan resultados discordantes. Algunos encuentran asociación entre el uso del preservativo y la reducción en la transmisión del VPH [31-35], pero otros no la confirman [36-38]. Algunos estudios concluyen que el preservativo no protege frente a la infección, pero sí frente a las lesiones derivadas como las verrugas genitales, la SIL o el CCU [39], o que, incluso, favorece la regresión de estas lesiones [40,41], y el aclaramiento del VPH [42].

Esta disparidad en los resultados, en buena parte, se debe a la dificultad de valorar dicho efecto. En primer lugar, la infección por VPH es una infección de campo, que afecta a toda el área genital, y no solo a las zonas cubiertas por el preservativo, por lo que su “efecto barrera” no alcanza toda la superficie de contacto, y por tanto susceptible de transmisión. Además, su eficacia depende de un uso correcto, y del tipo de relaciones sexuales [43]. En este

sentido, el mayor beneficio se ha descrito para los varones con más de una pareja, quizás por una mayor relajación en el uso del preservativo entre parejas monógamas [43].

Una de las revisiones clásicas que evaluaba la relación entre la utilización del preservativo y el riesgo de infección VPH es la publicada hace unas décadas por J. Uyen Hoa Lam. Dicha revisión evaluó 8 estudios de un total de 384 publicaciones. Cuatro estudios mostraban un efecto protector del uso correcto del preservativo frente a la infección por el VPH de ellos, y mayores tasas de regresión de la neoplasia cervical. En los otros cuatro estudios, también se observó el efecto protector, pero sin alcanzar la significación estadística. La conclusión fue que el uso consistente y correcto del preservativo parecía ofrecer una protección parcial frente a la infección VPH, y las lesiones derivadas [24].

El hecho de que el grado de protección del preservativo dependa del cumplimiento y de un uso adecuado, hace difícil estimar sus efectos en condiciones de práctica real. Pero en general, se estima que la disminución del riesgo de infección es aproximadamente del 60-70% [31,33,43].

3.3.2. Estudios moleculares o in vitro

Diversos estudios in vitro muestran que los preservativos son una barrera impermeable para el paso de patógenos.

Por ello son métodos que ofrecen protección frente a las ITS como el VIH [45,46], o el VPH [47]. Sin embargo, la protección observada en los estudios in vitro es muy superior a la observada clínicamente.

3.4. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

- Es necesario insistir en la importancia de un uso adecuado del preservativo (manipulación cuidadosa, inserción desde el inicio de las relaciones, retirada antes de perder la turgencia, etc.) y en todas las relaciones sexuales. (Calidad de la evidencia: alta; Recomendación: fuerte a favor)
- En las personas sin relaciones estables, la utilización del preservativo junto con otros métodos anticonceptivos (doble método) ofrece una protección segura frente a las ITS (incluido el VPH). (Calidad de la evidencia: alta; Recomendación: fuerte a favor)
- En personas infectadas por VPH, un uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de progresión de las lesiones y favorece el aclaramiento del virus y la regresión de las lesiones. (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: fuerte a favor)

4. Anticonceptivos hormonales combinados orales

4.1. DESCRIPCIÓN Y TIPOS

Los anticonceptivos hormonales combinados orales (AHCO) están compuestos por un estrógeno y un gestágeno.

El estrógeno más utilizado es el etinilestradiol, un potente estrógeno sintético que, en los preparados actuales se utiliza a dosis bajas ($\leq 35 \mu\text{g}$), para minimizar los efectos adversos. En los últimos años se han comercializado dos preparados con estrógenos naturales (el valerato de estradiol y 17 β -estradiol) que parecen inducir menores modificaciones metabólicas y hematológicas [48].

En cuanto a los gestágenos, las combinaciones incluyen una amplia gama de principios activos derivados de la

testosterona, de la progesterona o de la espironolactona. Además de la potente acción antigonadotrófica mediada por los receptores de progesterona [49], los progestágenos difieren en su acción hormonal sobre receptores androgénicos, glucocorticoides y mineralocorticoides. Estas peculiaridades permiten la elección de distintas formulaciones para lograr diferentes efectos clínicos específicos más allá de la anticoncepción [50].

La eficacia anticonceptiva de los AHCO depende principalmente de la acción de los gestágenos, que es el componente del fármaco que inhibe la ovulación. La potente acción del gestágeno es condición necesaria para poder utilizar compuestos con bajas dosis de estrógeno [51].

Mecanismo de acción:

- La principal acción de los AHCO como método anticonceptivo es la inhibición la ovulación y diferenciación y maduración del folículo dominante [51]. La retroalimentación negativa del gestágeno sobre el hipotálamo disminuye la frecuencia de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que disminuye la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis. La disminución de los niveles de FSH inhiben el reclutamiento del folículo dominante, evitando un aumento en los niveles de estradiol. La retroalimentación negativa del gestágeno y la falta de acción del estrógeno sobre la hipófisis inhiben el pico de LH a mitad del ciclo que desencadenaría la ovulación.
- De forma complementaria, la aportación exógena de estrógenos y progestágenos origina alteraciones cíclicas en la estructura endometrial que se traduce en un adelgazamiento del endometrio y que justifica la disminución de la cantidad de sangrado
- Además, los gestágenos producen diferentes acciones locales que aumentan la eficacia anticonceptiva [49].
 - Espesan el moco cervical haciéndolo poco favorable a la progresión de los espermatozoides
 - Disminuyen la motilidad tubárica

4.2. BENEFICIOS Y RIESGOS NO RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN VPH DEL USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Beneficios

- Dismenorrea: los AHCO favorecen el adelgazamiento del endometrio y la disminución de las concentraciones de ácido araquidónico. Como consecuencia, disminuye el flujo sanguíneo y la contractilidad uterina, disminuyendo así la dismenorrea [52].
- Sangrado menstrual abundante: al favorecer el adelgazamiento del endometrio, los AHCO disminuyen el sangrado durante el intervalo libre de hormonas [53].
- Síntomas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné): los AHCO inhiben la secreción de testosterona ovárica y estimulan la producción de proteína transportadora de globulinas sexuales (SHBG) en el

hígado, contribuyendo a disminuir la concentración de andrógenos plasmáticos. Además, algunos de los AHCO están compuestos específicamente de gestágenos antiandrogénicos e inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, andrógeno biológicamente activo, y su unión al receptor androgénico [52].

- Disminución del riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colon: [54]. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que el uso de AHCO se asocia con disminución de riesgo de padecer cáncer en algunas localizaciones especialmente en ovario, endometrio y colon. Este efecto protector parece mantenerse incluso después de abandonar el uso del método.

Riesgos

- Menores: náuseas, vómitos, cefalea, tensión mamaria, cloasma y sangrado-manchado irregular.
- Mayores:
 - Tromboembolismo venoso profundo (TVP)- Tromboembolismo pulmonar (TEP): en usuarias de AHCO el riesgo de TVP se estima en 3-12/10.000 en comparación con las no usuarias (2/10.000). Este riesgo es mayor al inicio de la toma de AHCO y disminuye con el tiempo de uso. También varía en función del gestágeno. Los AHCO que combinan etinilestradiol con gestágenos antiandrogénicos (Desogestrel, Gestodeno, Drospirenona) presentan un mayor riesgo trombótico (9-12/100.000) que aquellos con gestágenos con un perfil más androgénico (Levonorgestrel o Norgestimato: 5-7/10.000) [55]. Algunos estudios de variables subrogadas apuntan que el uso de combinaciones de gestágenos con estrógenos naturales (17β-estradiol o Valerato de estradiol) podría reducir este riesgo, aunque todavía no se dispone de estudios epidemiológicos que corroboren estos datos.
 - Cáncer de mama: A pesar de que se ha descrito en algunos trabajos un aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de AHCO [56], la mayoría de los estudios, incluyendo los más recientes, no encuentran una relación entre el cáncer de mama y el uso de AHCO. En aquellos que se muestra un aumento de riesgo, el efecto desaparece al abandonar el uso de AHCO [56].

4.3. INTERACCIÓN CON LA INFECCIÓN VPH, LESIONES INTRAEPITELIALES Y CCU

Las hormonas sexuales son esenciales para la diferenciación y maduración del cuello uterino e influyen en su vulnerabilidad a la infección por VPH. El epitelio cervical permanece relativamente inactivo hasta la pubertad, momento en el que debido a la influencia hormonal, las células basales del epitelio columnar prepuberal se transforman en células escamosas mediante un proceso fisiológico denominado metaplasia escamosa. Esta zona de transformación, en la que se ubica la unión escamocolumnar, es el área anatómica más susceptible a la infección por VPH y al desarrollo de lesiones SIL/SIN y cáncer. La posible relación de la anticoncepción hormonal combinada oral y el CCU, así como de las lesiones premalignas, ha sido ampliamente evaluada en estudios epidemiológicos colaborativos a gran escala [57], así como en estudios poblacionales con seguimiento a largo plazo [58].

La eversión de la zona de transformación, favorecida por ciertas condiciones como el embarazo y el uso de AHCO facilita la exposición de dicho epitelio susceptible al VPH [59]. Además, las mujeres que usan AHCO pueden ser más proclives a no usar preservativo y eso facilitaría también la infección VPH.

En 2005 la International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó los AHCO como carcinógenos [60] tras los resultados de una revisión sistemática que confirmó la relación entre el uso prolongado de AHCO y el aumento de riesgo de HSIL/CIN y CCU. La evidencia científica procedía tanto de estudios experimentales como epidemiológicos.

Los criterios de elegibilidad de la OMS de 2015 consideran el uso de AHCO en mujeres con SIL/CIN, como categoría 2 (las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados) [61].

La guía clínica de la Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare de 2012 [62] reconoce que el riesgo de CCU parece aumentar con la duración del uso de AHCO (> 5 años), pero afirma que los beneficios del uso generalmente supera los riesgos y que este riesgo se equipara al de las no usuarias 10 años después del abandono del método.

4.3.1. Estudios experimentales

Las hormonas sexuales, tanto endógenas como exógenas, parecen favorecer la expresión de las proteínas E6 y E7 presentes en los VPH-AR [63]. Diversos estudios in vitro y en modelos de ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del VPH (ratones K14E6 y K14E7), describen que el uso de hormonas sexuales exógenas favorece el desarrollo de CCU [58]. Los estudios en ratones K14E6 y K14E7 muestran la tendencia al desarrollo espontáneo de tumores epiteliales cutáneos, pero no de tumores del tracto genital. Sin embargo, cuando los ratones K14E7 fueron tratados con 17 β -estradiol durante 6 meses, desarrollaron CCU. Esto no sucedió en ratones K14E6 ni en ratones no transgénicos. En ratones doblemente transgénicos (K14E6-E7) que fueron tratados con 17 β -estradiol, la oncoproteína E6 contribuyó al aumento del tamaño tumoral [58]. En estos mismos modelos de ratones modificados se ha mostrado que los estrógenos no sólo contribuyen a la génesis del CCU, sino también a su persistencia y progresión [64].

Estos estudios muestran que el receptor estrogénico α está también implicado en este proceso, ya que en ratones transgénicos con ausencia de receptor estrogénico α (K14E7/RE α -/-) la estimulación prolongada con niveles fisiológicos de estrógenos no aumenta el riesgo de CCU a pesar de la presencia de células precursoras y la expresión de E7 [48].

En cuanto al papel de las hormonas sexuales endógenas en el desarrollo de CCU en humanos, los resultados del Estudio prospectivo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) [65], publicado en 2011, mostraron por primera vez una relación directa entre los niveles circulantes de testosterona, y probablemente de estradiol, previos al diagnóstico y el riesgo de CCU. Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en muestras histológicas de cérvix sanos, LSIL/CIN 1 y HSIL/CIN 2-3 y cáncer, cuyos resultados sugieren que la señalización de receptores estrogénicos α en el epitelio tumoral es un requisito para el desarrollo de cáncer al inicio del proceso oncogénico. Estos receptores se pierden en el epitelio durante la progresión tumoral, pero permanecen en el estroma controlando el mantenimiento del crecimiento del tumor en los estadios avanzados [66].

4.3.2. Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos publicados hasta la actualidad, tanto retrospectivos (casos y controles) [67,68,69,70] como de cohortes prospectivas [54,71], muestran una asociación positiva entre el uso de AHCO y el riesgo de HSIL/CIN y CCU. El riesgo descrito en estos trabajos aumenta con el tiempo de uso y disminuye tras abandonar del tratamiento.

Una revisión sistemática publicada en 2003 [67] que incluyó 28 estudios (24 de casos y controles y 4 de cohortes) con 12.531 mujeres con CCU concluyó que:

- El riesgo de las usuarias aumentaba con el tiempo de uso: el riesgo se multiplicaba por 1,1 (IC 95% 1,1-1,2) para usuarias de menos de 5 años; por 1,6 (1,4-1,7) si los AHCO se utilizaban entre 5 y 9 años; y por 2,2 (1,9-2,4) si la duración era mayor de 10 años.
- Los resultados fueron similares para carcinoma in situ, carcinoma escamoso y adenocarcinoma
- Estos datos se mantenían después de ajustar el riesgo por positividad para VPH, número de parejas sexuales, cribado, tabaquismo o uso de métodos de barrera. Aunque los datos eran limitados, estos trabajos sugerían que el riesgo relativo podría disminuir tras el cese del método anticonceptivo.

Un metaanálisis publicado en 2007 por el International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer [68] que incluyó 24 estudios (9 de cohortes y 15 de casos y controles) con 16.573 mujeres con CCU y 35.509 controles, proporcionó datos más precisos, tras ajustar los datos por edad, número de parejas sexuales, edad del primer coito, paridad, tabaquismo y cribado citológico. Este metaanálisis obtuvo las siguientes conclusiones:

- El riesgo de CCU no se incrementó en usuarias de AHCO durante un tiempo inferior a 5 años.
- El riesgo de CCU en usuarias de AHCO aumentó a partir de los 5 años de uso (riesgo relativo (RR): 1,99 (IC 95% 1,69-2,13) con 5 o más años de uso) y este incremento era proporcional al tiempo de tratamiento
- El riesgo disminuyó tras abandonar los AHCO y al cabo de 10 años de haberlo abandonado era similar al de las no usuarias.
- El riesgo de HSIL/CIN3 en las mujeres con infección VPH-AR fue similar en las mujeres que probablemente no habían sido cribadas y las que probablemente sí lo habían sido. Sin embargo, cabe resaltar que los

estudios incluidos en el metaanálisis habían incluido mujeres con cribado subóptimo, en el caso de los estudios realizados en países europeos, o incluso inexistentes, en los estudios realizados en países en vías de desarrollo.

- No se tuvo información suficiente para realizar subestudios evaluando la dosis de hormonas utilizadas o los componentes específicos de los AHCO.
- A efectos prácticos, se estimó que el uso de AHCO durante 10 años, entre los 20 y 30 años de edad, aumentaba la incidencia acumulada de CCU a los 50 años (de 7,3 a 8,3 por 1000 mujeres en países en vías de desarrollo, y de 3,8 a 4,5 por 1000 en países desarrollados).

La cohorte prospectiva EPIC [71] evaluó 308.036 mujeres reclutadas entre 1992 y 2000, a las que se les propuso autorizar la extracción de una muestra de sangre para futuras pruebas de marcadores de interés en el momento del reclutamiento. Tras un seguimiento medio de 9 años se identificaron 261 mujeres con CCU y 804 con HSIL/CIN 3 y carcinoma in situ. Los datos publicados en 2016 evidencian:

- Una asociación positiva y la aparición de HSIL/CIN 3+ en la cohorte estudio. Esta tendencia, sin embargo, sólo fue estadísticamente significativa para CIN3 /CIS.
- Una relación inversa entre el riesgo de HSIL/CIN 3 y carcinoma in situ y el tiempo de abandono de los AHCO. Esta relación inversa no se halló para el CCU.
- Una tendencia a un menor riesgo de HSIL/CIN 3 y carcinoma in situ al interrumpir los AHCO tanto a corto plazo como a largo plazo. Este hallazgo refuerza la idea que no existe asociación entre el CCU y el antecedente de haber tomado AHCO previamente, y que lo que aumenta el riesgo es estar tomando AHCO en el momento presente.
- En este trabajo, se consideró también el efecto combinado del número de gestaciones a término y la duración del uso de AHCO con el riesgo de HSIL/CIN. Se halló una relación positiva entre el riesgo de HSIL/CIN 3 y carcinoma in situ y el número de gestaciones a término dentro de cada categoría de uso de AHCO (desde menos de 1 año hasta más de 15 años de uso). Las mujeres con 4 o más gestaciones a término tenían un riesgo cuatro veces mayor dentro de cada categoría de uso de AHCO en comparación con las mujeres nulíparas y las que nunca utilizaron AHCO.

En un estudio de casos y controles que incluyó 609 mujeres VPH positivas (184 con CCU y 425 casos de HSIL/CIN 3 y carcinoma in situ) y 1.218 controles, se encontraron asociaciones similares pero estas no alcanzaron la significación estadística [71].

Los resultados de la cohorte prospectiva del Royal College of General Practitioners [54], publicados en 2017, que incluyó 46.022 usuarias reclutadas entre 1968 y 1969 y seguidas durante 44 años, también hallaron un aumento de riesgo de CCU con el uso actual y reciente de AHCO que parece desaparecer a los 5 años tras suspender los AHCO.

Sin embargo, en dos recientes revisiones sistemáticas no se halló asociación entre el uso de AHCO y el aumento de riesgo de CCU. Una revisión sistemática publicada en 2013 que seleccionó estudios realizados a partir del año 2000 e incluyó 12 trabajos (9 de casos y controles y 3 cohortes prospectivas), no encontró asociación significativa entre el uso de AHCO y el riesgo de CCU, aunque la heterogeneidad de los estudios no permitió la realización de un metaanálisis [69]. Otro reciente metaanálisis sobre 16 estudios de casos y controles [70] publicados entre 2000 y 2016 halló resultados similares:

- No encontró aumento de riesgo de CCU en usuarias de AHCO independientemente del tiempo de uso.
- No objetivó aumento de riesgo de CCU en usuarias de AHCO con infecciones por el VPH, en general. Sin embargo, sí encontró un aumento el riesgo de CCU en poblaciones asiáticas que utilizaban AHCO.

Los autores de esta revisión reconocieron importantes limitaciones del trabajo, como la heterogeneidad de los estudios incluidos y el hecho de incluir sólo estudios de casos y controles.

No existen estudios epidemiológicos que analicen la influencia de las dosis de estrógenos de los preparados anticonceptivos utilizados y su relación con el CCU, aunque las usuarias de las series más antiguas usaban preparados con dosis más elevadas de etinilestradiol. Tampoco existen estudios epidemiológicos que analicen el riesgo de HSIL/CIN 3+ en función del tipo de estrógeno utilizado (natural o sintético).

4.4 CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

- Existe una relación positiva entre el uso de AHCO durante periodos de tiempo prolongado (mayor de 5 años) y el desarrollo de CCU (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- El riesgo disminuye 5-10 años después del cese del uso del método. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)
- Las mujeres infectadas por VPH, usuarias a largo plazo de AHCO, deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso generalmente exceden a los riesgos. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)
- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que el uso de AHCO puede estar asociado con un pequeño aumento en el riesgo de CCU y deben verificar que las mujeres que usan AHCO estén al día del cribado de CCU de acuerdo con las recomendaciones de detección. (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: fuerte a favor)
- Los profesionales de la salud deben tener en cuenta de forma individualizada el beneficio/riesgo del uso del AHCO, valorando todos los aspectos de la mujer (síndrome pre-menstrual, dismenorrea, hirsutismo, control de ciclo, alternativas contraceptivas disponibles ...) y de la infección VPH (grado de lesión histológica, tiempo de persistencia viral, edad de la paciente...). (Calidad de la evidencia: moderada, Recomendación: fuerte a favor)

5. Anticonceptivos hormonales combinados no orales

5.1 DESCRIPCIÓN Y TIPOS

Los sistemas alternativos a los AHCO pretenden mejorar la efectividad de estos métodos, evitando el paso de los compuestos a través del sistema gastrointestinal que puede influir en la biodisponibilidad hormonal. Al evitar el “primer paso hepático” de estos fármacos pueden reducirse las dosis administradas y los preparados pueden ser administrados en unas condiciones farmacocinéticas más estables [72]. Además, se reduce la interacción de las hormonas exógenas con otros fármacos.

Los preparados no orales permiten una posología no diaria, favoreciendo el cumplimiento. De hecho, los ACH no orales presentan tasas de interrupciones inferiores [73].

La OMS, en su última edición de los Criterios médicos de elegibilidad considera el uso de ACH no orales en pacientes infectadas por VPH y/o con lesiones VPH dependientes como una categoría 2, a falta de datos específicos [74].

5.1.1 Vía vaginal

Se trata de un sistema de reservorio y liberación sostenida de hormonas en un anillo flexible, compuesto de un polímero Etilvinilacetato no biodegradable en el cuerpo, con un núcleo en el que se encuentra la carga hormonal Etinilestradiol (EE) y Etonogestrel (2.7 /11.7mg) rodeado de una membrana externa de polímero no medicinal. El anillo puede insertarse por la paciente manualmente o con la ayuda de un aplicador. Una vez en la vagina, el dispositivo libera de forma sostenida un promedio diario de 15 microgramos (mcg) de EE y 120 mcg de etonogestrel, que pasa a la circulación sistémica [75].

El dispositivo tiene una posología mensual, con 3 semanas de uso y una semana de descanso, tras la cual debe reinsertarse un nuevo dispositivo. No obstante, la eficacia anillo se mantiene una semana más.

Las concentraciones plasmáticas hormonales en la vía vaginal son estables, y no se han observado alteraciones de los niveles hormonales cuando se utilizan tampones, espermicidas u otras sustancias [76].

5.1.2 Vía transdérmica

El parche anticonceptivo transdérmico, contiene 6 mg de Norelgestromina (metabolito activo del Norgestimato, progestágeno de 3ª generación) y 600 mcg de EE, que liberan diariamente a la circulación 150 y 20 mcg respectivamente.

El parche es adhesivo y se aplica una vez a la semana durante tres semanas, seguido de una de descanso. Se coloca alternando diversos lugares de la epidermis, y debe evitarse la utilización previa de cremas o hidratantes en el lugar donde va a ubicarse el parche, para evitar que se despegue. Una vez pegado se pueden aplicar sobre él cualquier crema.

Las concentraciones plasmáticas hormonales en la vía transdérmica son estables. Tras la primera aplicación del parche, los niveles séricos de hormonas aumentan gradualmente durante las primeras 48 a 72 horas, alcanzando una meseta y luego permanecen constantes durante el resto del período de 21 días [77]. No se han observado alteraciones en los niveles hormonales con baños de agua fría, sudoración u otras alteraciones térmicas [78]. En la actualidad se están investigando nuevos prototipos de parche con dosis hormonales más bajas.

5.2 BENEFICIOS Y RIESGOS NO RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN VPH

La eficacia, seguridad y los beneficios no contraceptivos de estos preparados son similares a los descritos para las pautas orales. Pero presentan además algunas ventajas:

- Liberan la carga hormonal de forma uniforme. Esta característica asociada al hecho de no requerir de la absorción gastrointestinal, evitan las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de esta vía, hecho que parece influir de forma positiva en el control del ciclo menstrual [79]
- No están contraindicados en las mujeres con intolerancia a la lactosa.

- Son una buena opción para las mujeres con dificultades para seguir las pautas de posología diaria, evitando el número de abandonos por mal control del ciclo, o de fallos de método achacables a los olvidos.
- En las mujeres premenopáusicas con escasa lubricación la utilización del anillo vaginal puede mejorar la sintomatología [80]

El supuesto aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de anticoncepción hormonal combinada (no oral) no se ha podido demostrar y son necesarios estudios adicionales con metodología estándar para aclarar aún más las asociaciones y comprender mejor los mecanismos de trombosis inducida por hormonas entre las usuarias de estas modalidades de anticoncepción no oral [81].

La vía vaginal no se recomienda, aunque no está contraindicada, en mujeres con prolapso genital y/o estreñimiento, por el riesgo de expulsión del producto, así como en las mujeres con poca disposición a manipular sus genitales [82].

Además, el anillo vaginal puede producir leucorrea, molestias vaginal y vaginitis [83].

El efecto secundario más específico de los anticonceptivos transdérmicos es la reacción cutánea local por ello no se aconseja su uso en mujeres con problemas dermatológicos [84,85], también se ha descrito mayor frecuencia de mastalgia y dismenorrea respecto a los AHO. La vía transdérmica no es recomendable para las mujeres con peso superior a 90 Kg [86], dado que podría interferir con la eficacia del producto.

5.3 INTERACCIÓN CON LA INFECCIÓN VPH, LESIÓN INTRAEPITELIAL O CÁNCER

5.3.1 Estudios epidemiológicos.

Los métodos de anticoncepción hormonal no orales son opciones relativamente recientes, de modo que no existen en la bibliografía estudios epidemiológicos sobre los efectos a largo plazo de estas vías de administración, y, en la actualidad, ni se dispone de datos específicos sobre la

relación de estos MACs con la infección VPH y la patología derivadas.

En los pocos estudios clínicos de seguimiento en usuarias del anillo vaginal, no se halla una mayor prevalencia de infección VPH ni de anomalías citológicas que en la población general [87].

No existen datos disponibles que evalúen los cambios citológicos entre usuarias de vía transdérmica.

5.3.2 Estudios moleculares o in vitro

En la actualidad no existen estudios moleculares que evalúen la relación entre los MAC no orales y la infección VPH.

Dentro de las posibles opciones futuras, se está desarrollando un prototipo de anillo vaginal de EVA, que pretende conjugar el efecto anticonceptivo con una potencial protección frente a infecciones virales (VIH, HSV-2, VPH) combinando agentes antivirales y Levonorgestrel. La investigación viene avalada por estudios previos desarrollados in vitro y, recientemente, por estudios en modelos animales con macacos, cuyos resultados preliminares son prometedores [88].

El desarrollo de estos productos puede suponer una herramienta importante para la prevención múltiple mediante la utilización de un único sustrato de liberación.

5.4 CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

- Tanto el anillo vaginal como el parche transdérmico, presentan un perfil de seguridad, farmacocinética y efectos sobre la función ovárica similares a los AHO, por lo que se infiere que su comportamiento frente a la infección VPH y su patología relacionada posiblemente es similar al observado con la anticoncepción hormonal combinada. (Calidad de la evidencia: muy baja; Recomendación: débil en contra)

6. Métodos sólo gestágenos

6.1 DESCRIPCIÓN Y TIPOS COMERCIALIZADOS EN NUESTRO PAÍS.

Los métodos sólo gestágenos (MSG) son una eficaz opción anticonceptiva para cualquier mujer, especialmente aquellas en las que está contraindicado el uso de estrógenos. Los gestágenos son hormonas esteroideas sintéticas, similares a la progesterona, cuya acción se modula en base a su afinidad por los receptores. Como componente hormonal único (con diferentes estructuras y vías de administración), los gestágenos confieren seguridad y evitan los efectos secundarios imputables a los estrógenos, principalmente el riesgo trombótico. La eficacia anticonceptiva se logra a través de diferentes mecanismos de acción, principalmente:

- Inhibición de la ovulación, aunque se mantiene cierta actividad ovárica dada la falta de supresión de la FSH.
- Aumento de la densidad del moco cervical.
- Anulación del efecto de los estrógenos sobre el endometrio
- Inhibición de la capacitación de los espermatozoides
- Disminución de la motilidad tubárica
- Existen varios MSG comercializados en nuestro país (Tabla 4)

Tipos de métodos anticonceptivos sólo gestágenos Tipos de métodos anticonceptivos sólo gestágenos

Píldora de sólo gestágeno o minipíldora

Formas depot o long acting reversible contraceptives (LARC)

- Inyectable acetato medroxiprogesterona Depot
- Implante subcutáneo

6.1.1 Vía oral: la píldora de sólo gestágeno o minipíldora

Se encuentra en presentaciones de 28 comprimidos que contienen 75 mcg de Desogestrel. La toma es diaria e ininterrumpida y se logran ciclos anovulatorios en el 97% de los casos. Su repercusión a nivel sistémico es mínima tanto sobre el metabolismo hidrocarbonado como el lipídico, tiene escasa acción androgénica y no se afectan los parámetros

hematológicos, tensión arterial u otros sistemas fisiológicos [89]. Tras abandonar su uso se recupera pronto la fertilidad. Con indicación de anticoncepción de urgencia existen presentaciones de un solo comprimido que contiene 1500 mcg de Levonorgestrel.

6.1.2 Formas depot o long acting reversible contraceptives (LARC)

Son consideradas LARC aquellos métodos cuya duración es superior a un ciclo o un mes.

6.1.2.1 Inyectable acetato medroxiprogesterona Depot (AMPD)

Cada vial contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona. El primer inyectable debe administrarse en los 5 primeros días de ciclo y, posteriormente, se repite la dosis cada 12 semanas. Por el margen de seguridad, la acción de este anticonceptivo puede prolongarse un máximo de 14 semanas [89]. Cuando se administra en el intervalo de dosificación recomendado, la tasa de fracaso es aproximadamente 0,2% en el primer año de uso. Sin embargo, con el uso real la tasa de fracasos descrita es aproximadamente del 6%.

Es un método bien tolerado. Sin embargo, hasta un 70% de las mujeres presentarán irregularidad menstrual en el primer año. La irregularidad menstrual es el principal motivo de abandono del método. Otros motivos reportados de abandono frecuentes son la tendencia progresiva a la amenorrea, por atrofia endometrial y el aumento de peso. Si bien no existe unanimidad en los estudios al respecto de la ganancia ponderal la evidencia muestra que las adolescentes obesas que utilizan AMPD son más propensas a aumentar de peso que las adolescentes obesas que no los utilizan [90].

En los LARC hay descritos escasos cambios metabólicos, como una probable disminución de las concentraciones de HDL sérico. Tampoco afecta a la coagulación ni a la tensión arterial.

Respecto al retorno de la fertilidad, un estudio de cohortes

identificó una demora media desde la interrupción del AMPD hasta concepción de 5.5 meses [91].

6.1.2.2 Implante subcutáneo

El único implante subdérmico comercializado en España, consiste en un cilindro con núcleo de vinilo que contiene 68 mg de etonogestrel (ENG), que libera de media 30 mcg/día del fármaco durante 3 años. Se presenta en un sistema precargado que impide la implantación profunda del dispositivo. Éste debe insertarse en la cara interna del brazo no dominante, a unos 8-10 cm del cóndilo del húmero, en los 5 primeros días del ciclo. Es un anticonceptivo altamente efectivo, y presenta la tasa más baja de fallos tanto con el uso perfecto como con el uso típico [92].

Existe controversia sobre su uso en mujeres con sobrepeso, dado que los estudios farmacocinéticos del producto muestran una relación inversa entre el peso y los niveles de ENG en sangre. Por ello, la ficha técnica del producto aconseja su retirada antes de los 3 años en mujeres obesas. Sin embargo, estudios más recientes, ya recogidos en la última edición de los criterios médicos de elegibilidad de OMS [1] han demostrado que no existe un mayor riesgo de embarazo en mujeres de hasta 149 kg.

Los implantes tienen poco impacto sobre el patrón de liberación de estradiol lo que puede implicar una repercusión positiva sobre la densidad mineral ósea [93]. Tampoco hay modificaciones en metabolismo o en la hemostasia. No hay evidencia de un retraso en el retorno de la fertilidad tras la extracción de un implante [94].

6.2 BENEFICIOS Y RIESGOS NO RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN VPH DE LOS MÉTODOS SÓLO GESTÁGENOS.

6.2.1 Beneficios

Son métodos que ofrecen una anticoncepción eficaz, especialmente interesantes en mujeres en las que el uso de estrógenos está contraindicado.

Además, estos métodos presentan ventajas adicionales que los hacen útiles en diferentes situaciones clínicas. Por un lado, logran con el tiempo, en mayor o menor grado,

una atrofia endometrial. La atrofia endometrial supone una disminución del sangrado menstrual y con ello de otras patologías derivadas, como la anemia ferropénica. También parecen ser beneficiosos en el tratamiento de la dismenorrea primaria [95].

En el caso del AMPD, además, se ha descrito disminución del riesgo de cáncer de endometrio, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico y leiomiomas [96]. Y también se ha reportado una mejoría de condiciones clínicas como: síndrome premenstrual, convulsiones refractarias a anticonvulsivos convencionales, hemoglobinopatías, hiperplasia endometrial, dolor/dispareunia tras histerectomía, cáncer de mama y endometrio metastásicos [96].

6.2.2 Riesgos.

Embarazo ectópico (EE). Cualquier método anticonceptivo protege contra el EE. Pero si el embarazo se produce en una usuaria de píldora de sólo gestágeno, el porcentaje de EE está en torno al 6-10%, tasa más alta que la observada entre las mujeres que no usan ningún método anticonceptivo (2%). Sin embargo, el riesgo sigue siendo más bajo que el de la población general, puesto que muy pocas mujeres (7% con el uso típico) quedan embarazadas utilizando píldora de sólo gestágeno [96].

En general, los trabajos publicados, tanto para implante de ENG [97], como para AMPD [97], concluyen que el riesgo global de EE es muy bajo con este tipo de MAC.

Densidad mineral ósea (DMO). En algunos estudios se ha observado una disminución de la DMO sin evidencia de que haya un aumento del riesgo de fractura [98]. Una revisión sistemática que evaluó la asociación entre los MSG y el riesgo de fractura y pérdida de DMO, encontró que la DMO media de las usuarias de AMPD era inferior a la de las mujeres no usuarias, pero dentro de 1 desviación estándar [93].

Complicaciones inserción/extracción: En el caso de los implantes, aunque infrecuente, existe el riesgo de migración desde el sitio de inserción. A veces esta complicación se debe a la inserción en mayor profundidad que en el plano subcutáneo del implante. También en relación con una inserción inadecuada podemos encontrarnos que el implante no puede palparse lo que dificultará la maniobra

de extracción. Con el diseño del aplicador precargado del implante que está comercializado en España, es difícil que la inserción se dé fuera del plano subcutáneo. Un estudio reciente [99] encuentra que las dificultades en la extracción son más frecuentes cuando las mujeres aumentan de peso significativamente desde la inserción, y cuando el tiempo transcurrido desde la inserción era superior a los 25 meses. Aunque es una situación poco frecuente, se debe advertir a la paciente de la posibilidad de rotura. Las causas según un estudio recientemente publicado [100] suelen ser: la manipulación del implante por parte del paciente, trauma involuntario, violencia interpersonal, levantamiento/carga, o rotura durante la extracción.

6.3 INTERACCIÓN CON LA INFECCIÓN VPH, LESIONES INTRAEPITELIALES O CÁNCER

Es difícil valorar la acción de la progesterona exclusivamente respecto al VPH y las lesiones derivadas. Los estudios realizados muestran que los MSG no inhiben la FSH, con lo que el reclutamiento ovárico persiste, y con ello la influencia del propio estrógeno, y el estrógeno parece ser el participe como cofactor con el VPH y el desarrollo del CCU [101,102]. Así pues, la asociación entre el uso de MSG, el VPH y las lesiones cervicales intraepiteliales, es una cuestión compleja y no aclarada, dada la actual controversia de los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

6.3.1 Estudios experimentales

Los trabajos realizados en modelos de VPH-ratones transgénicos [103] encuentran que el AMPD promueve la regresión de cánceres y lesiones precancerosas en el tracto genital inferior.

6.3.2 Estudios epidemiológicos

Appleby [104] en un metaanálisis de 2007, revisa 24 estudios epidemiológicos que incluyen 16.574 mujeres con CCU y 35.509 controles. Este trabajo, probablemente el más potente de los publicados hasta ahora, valora estudios científicos en los que sólo se contempla el uso de AMPD. Según la ONU [105], este método es utilizado a nivel mundial por el 29% de las mujeres que usan un

método anticonceptivo moderno (MAC diferente a los métodos tradicionales como el método del ritmo, método del calendario y coito interrumpido), fundamentalmente en África del Este y Sudáfrica. A pesar de que esta revisión encuentra un aumento del CCU en usuarias de larga duración (>5 años) de inyectables de progestágeno, el trabajo concluye que los resultados son insuficientes para valorar la posible implicación de todos los tipos de MSG en el riesgo de CCU.

6.3.2.1 Ectopia y alteraciones zona transformación

Se ha relacionado la ectopia cervical, más frecuente en mujeres jóvenes, con un mayor riesgo de adquirir una ITS, incluida la infección por VPH [106], especialmente VPH 18 [107]. Por ello, una de las cuestiones que se plantean es si el uso de MSG se asocia a una mayor prevalencia de ectopia cervical, y por consiguiente a un aumento del riesgo de CCU.

Los estudios prospectivos realizadas hasta la actualidad que analizan esta posible relación, no hallan asociación entre el uso de AMPD y un mayor riesgo de ectopia [108, 109]. Tampoco ha podido demostrarse que la duración de uso de AMPD influya en la maduración de las células escamosas [110], aunque en este aspecto hay datos controvertidos, dado que algunos trabajos sí sugieren que el uso de AMPD podría influir en la diferenciación y la maduración del epitelio cervical, causando un adelgazamiento de la mucosa, lo que favorecería los microtraumas, y consecuentemente el riesgo de infección por VPH [111].

6.3.2.2 Infección VPH

Los datos de la literatura respecto a la relación entre el uso de MSG y la infección VPH, son muy dispares y no permiten obtener resultados concluyentes.

Numerosos trabajos no encuentran asociación entre el uso de MSG y el riesgo de infección VPH [112,113], persistencia viral [114], o afectación de la capacidad de aclaramiento de la infección.

Sin embargo, en 2011 Ghanem [115] publicó un estudio en el que describe una tasa superior de VPH16 (Odds ratio [OR] 1,41 (IC 95% 1,01-2,04)) en las usuarias de AMPD, y en usuarias de MSG durante más de 5 años, independientemente del comportamiento sexual de

estas mujeres y del tiempo transcurrido desde la última utilización del anticonceptivo [116]. En la misma línea, van los resultados de un estudio prospectivo de cohortes de mujeres pre y posmenopáusicas a las que se realizó seguimiento para valorar la asociación entre la detección de VPH y los anticonceptivos hormonales; el uso de MSG durante más de 5 años se asoció con un riesgo 3 veces mayor de infección por cualquier tipo de VPH y 4 veces mayor de infección por un VPH-AR en comparación con las mujeres que nunca habían usado MSG. El uso actual de este tipo de anticonceptivos también se asoció con una mayor prevalencia VPH en el límite de la significación estadística [117].

6.3.2.3 Alteraciones histológicas/citología

En general, los estudios publicados apuntan a que no existe mayor riesgo de lesiones cervicales con el uso de MSG a largo plazo [112,113,118-120, 121,122].

Algunos trabajos sugieren que el uso de inyectables AMPD de larga duración podían atenuar las características colposcópicas e histológicas de la SIL/CIN, ya que encuentran una mayor prevalencia de infección por VPH-AR sin evidencia de lesión [123]. La atrofia tisular secundaria al gestágeno, podría explicar, en parte, la mayor dificultad para evaluar el tracto genital inferior y la menor expresividad de las alteraciones en el examen colposcópico.

6.3.2.4 Riesgo de CCU

En general, los trabajos publicados sobre si las elevaciones de las hormonas sexuales por encima de los niveles fisiológicos predisponen al desarrollo de CCU, no muestran una asociación clara entre dichos niveles y el riesgo HSIL/CIN2+ [124, 125].

Así, la mayoría de los trabajos no encuentran asociación entre el uso AMPD y riesgo de CCU [126,127,128] ni siquiera cuando se tiene en cuenta la duración de uso. Estos resultados se observan también cuando se analiza la asociación de los MSG y el riesgo de adenocarcinoma cervical. Sin embargo, una revisión sistemática en 2003 advierte que, en los estudios publicados es difícil discernir entre usuarias de píldora solo gestágeno y píldora combinada, por lo que es prácticamente imposible extraer conclusiones al respecto [129].

En 2016, se realizó un estudio prospectivo sobre una cohorte de 308.036 mujeres reclutadas (EPIC), cuyo objetivo fue evaluar las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar neoplasia HSIL/CIN3+. En él, la mayoría de los casos expuestos usaban algún tipo de método hormonal combinado, por lo que no lograron datos suficientes para evaluar el efecto de los MSG [130].

6.3.3. Estudios moleculares o in vitro

Algunos estudios en biología molecular sugieren una interacción entre la progesterona y el VPH. Sin embargo, cuando los estudios moleculares se han centrado en la repercusión del uso de anticonceptivos con AMPD en muestras de tejido cervical obtenidas de pacientes con CCU, no se confirma que la progesterona inyectable tenga influencia en la carcinogénesis cervical [131].

6.3.3.1 Progesterona y prevalencia y persistencia VPH

Se ha correlacionado la presencia de ADN del VPH en frotis cervicales, con niveles elevados de hormonas esteroideas en el suero sanguíneo [132]. En esta línea, los trabajos publicados encuentran mayor prevalencia de ADN del VPH en mujeres con niveles más altos de progesterona en sangre [133]. Sin embargo, se ha descrito previamente que los resultados de los estudios sobre el efecto del AMPD sobre el CCU no son concluyentes. Esta dicotomía sugiere que probablemente se necesiten niveles de progesterona muy elevados para estimular el cambio celular y que probablemente tales concentraciones no se alcanzan con el uso de los anticonceptivos de progesterona actualmente disponibles [134-137].

6.3.3.2 Inmunidad

Algunos estudios han demostrado que, a niveles fisiológicos, la progesterona, al igual que otras hormonas glucocorticoides, suprime la expresión del HLA. En este sentido, algunos trabajos apuntan que la integración del VPH en el epitelio cervical se correlaciona con la supresión de dicho HLA, lo que posiblemente, contribuya a evitar el reconocimiento tumoral por células [101].

6.4 CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

La gran mayoría de estos estudios, tanto epidemiológicos como moleculares, se han realizado con AMPD, haciendo difícil extrapolar conclusiones a otros tipos de gestágeno y formas de anticoncepción.

En base a la dispersión de los resultados se puede concluir:

- Niveles elevados de progesterona en sangre se asocian con un aumento de la prevalencia de infección por VPH (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- Los MSG modulan la respuesta inmunitaria, y podrían favorecer la integración del VPH en el epitelio cervical (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil en contra)
- El uso de MSG a largo plazo, se asocia a un mayor riesgo de infección persistente por VPH (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- Existe una asociación débil entre CCU y el uso prolongado de AMPD (>5 años). El aumento del riesgo se reduce progresivamente tras cesar el uso. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- Mujeres con infección VPH, usuarias a largo plazo de formas Depot (Implante o AMPD) deben ser

informadas de que los beneficios derivados del uso de estos métodos habitualmente exceden a los posibles riesgos relacionados con el VPH. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: fuerte a favor)

- Los profesionales de la salud deben verificar que las mujeres que usan formas Depot de MSG (Implante o AMPD) se encuentren al día del cribado de CCU. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)
- Los profesionales deben tener en cuenta el beneficio del uso del MSG en cada paciente de forma individualizada valorando de forma global los beneficios y riesgos en función de las necesidades de la paciente (prevención de riesgo de embarazo, dismenorrea, control del sangrado menstrual anómalo, etc.) y aspectos concretos de la infección VPH (grado de lesión histológica, tiempo de persistencia viral, etc.). (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: fuerte a favor)

La OMS otorga una categoría 2 al uso de implantes e inyectables de AMPD en usuarias con lesión intraepitelial, en tanto que, al uso de píldora sólo gestágeno en las usuarias con estas condiciones médicas, se les asigna una categoría 1.

7. Dispositivos intrauterinos

7.1 DESCRIPCIÓN Y TIPOS

Según datos mundiales referidos al 2014, el 14,30% de las mujeres en edad reproductiva utilizaban el dispositivo intrauterino (DIU) como método anticonceptivo. La popularidad de este método varía enormemente en función del área geográfica (en Asia el 83%, en EE. UU. el 8%, y Europa el 1%). En algunos países como China, el porcentaje de usuarias supera el 40% [138]. En España, la anticoncepción intrauterina supone el 6,9% de las mujeres que refieren utilizar algún método; 3,5% usan DIUs de cobre y 3,4% DIU hormonal.

Los DIU se engloban dentro de los anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC). Presentan una

duración entre 3 y 10 años según el tipo. Los primeros DIUs eran inertes; sin metal ni hormona. Los dispositivos actuales son de dos tipos:

7.1.1 No hormonales

La mayoría son de cobre, de plata u otro metal noble. En el caso de los DIUs de cobre, su pureza debe ser del 99,99%, y nunca debe contener cromo o níquel. Se consideran de alta carga los DIUs que portan más de 300 mm [139] de este metal. Esta circunstancia aumenta la eficacia y la duración de uso, y disminuye el riesgo de EIP [140]. El cobre de los actuales DIUs puede estar alojado en un filamento unidimensional según el eje longitudinal del útero (Gyne-Fix), en una estructura plástica bidimensional en

forma de ancla o de “T”, o en 17 bolitas que adoptan una configuración tridimensional esférica (IUB intrauterine ball, OCON Medical Ltd). A pesar del mecanismo especial de inserción y de la tasa de expulsión, el DIU unidimensional sería el modelo que mejor se adaptaría a la mayoría de las cavidades uterinas [139]. El desafío para desarrollar nuevos modelos de DIU de cobre es mantener la eficacia contraceptiva y simultáneamente disminuir los efectos adversos. En China se comercializan DIUs de cobre con indometacina, que no interfiere con la liberación de los iones de cobre y disminuye el dolor y sangrado excesivo [141].

La acción contraceptiva fundamental del DIU se produce fundamentalmente a nivel endometrial. Los iones de cobre liberados inducen una respuesta inflamatoria estéril en todo el aparato genital, que altera la habitual concentración del resto de iones y resulta tóxica para gametos y embriones. Esta reacción interfiere con la movilidad y viabilidad espermáticas disminuyendo la fertilización, y la probabilidad de implantación de un posible embrión antes de que alcance la cavidad endometrial [142]. La evidencia actual disponible descarta que la acción anticonceptiva sea debida a la destrucción de embriones en el útero [143].

7.1.2 Hormonales.

Liberan Levonorgestrel en cavidad endometrial (DIU-LNG). Consisten en dispositivos en forma de T, con un elastómero central que contiene LNG. Existen tres tipos de DIU-LNG: De 52 mg (Mirena® y Levosert®) [144,145] que liberan 20 µgrs de LNG al día inicialmente, cantidad que disminuye progresivamente con el tiempo a 10 µgr/día a los 5 años. De 19,5 mg (Kyleena®) [146] que libera 17,5 µgrs/día con una reducción a 7µgr/día a los 5 años De 13,5 mg (Jaydess®) [147] que inicialmente liberan 14 µgrs /día de LNG y reducen a 5 µgrs/día tras 3 años desde su inserción

En estos casos el mecanismo contraceptivo de los DIU radica en la combinación del efecto de cuerpo extraño intracavitario (acción antiimplantatoria) [148], y, sobre todo, la acción hormonal [149]. Las altas dosis de LNG endometrial actúan espesando el moco cervical, reduciendo así la penetración espermática, a la vez que inhiben su movilidad y capacitación, evitando la fertilización [150, 151]. Además, la acción anticonceptiva de los DIU-LNG se obtiene también por el efecto progestagénico anti-

proliferativo endometrial que evita la implantación [152-154]. El impacto sobre el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico es muy reducido en todos los tipos de DIU [155], por ello la mayoría de las mujeres portadoras de este tipo de LARC continúan ovulando [156,157].

7.2 BENEFICIOS Y RIESGOS NO RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN VPH.

El DIU es un LARC adecuado para cualquier edad reproductiva, que no requiere atención constante de las usuarias. El comportamiento de éstas influye mínimamente en la eficacia (uso ideal, perfecto), que es prácticamente igual a la efectividad (uso real). La tasa de fallo anticonceptivo es muy baja (índice de Pearl de 0,3-0,6%), lo que les convierte en una excelente opción anticonceptiva a cualquier edad.

Una ventaja importante es la ausencia de efectos sistémicos, por lo que no están contraindicados en mujeres alérgicas al cobre ni en portadoras de la enfermedad de Wilson.

Los efectos secundarios más frecuentes de los DIUs de cobre, y principales responsables de su discontinuación, son: los manchados intermenstruales, reglas más largas y/o abundantes, y calambres o dolor abdominal. La tasa de discontinuación de los DIUs de Cobre es similar a la de los hormonales. Al cabo de 4 años el 64,2% de las portadoras siguen usando el método, y al cabo de 5 años el 55,9%. La adherencia es menor en mujeres de entre 24 y 29 años [158].

Los DIUs no producen EIP, no aumentan el riesgo de ITS incluido VIH, no son abortivos, no son teratógenos, no producen dispareunia, no aumentan el riesgo de embarazo ectópico [159], ni causan infertilidad [160].

7.2.1 Enfermedad inflamatoria pélvica.

Las primeras investigaciones sugerían un mayor riesgo de EIP en portadoras de DIU. En 1992, tras analizar 22.908 inserciones durante 51.399 años/mujer, Farley [161] describió que el riesgo de padecer EIP es más de 6 veces mayor en los primeros 20 días postinserción [OR 9,66] que después de estas tres primeras semanas [OR 1,36],

y que este bajo riesgo, permanecía estable tras 8 años de seguimiento. Así, el riesgo de padecer EIP está relacionado básicamente con el proceso de inserción (contaminación endometrial bacteriana) en mujeres con factores de riesgo de ITS; no con el dispositivo en sí mismo. De ahí la conveniencia de informar a toda potencial usuaria de los síntomas de alarma de EIP tras la inserción.

En 2012 Sufrin [162], en un estudio retrospectivo de cohortes que incluía 57.728 mujeres, evaluó el riesgo de padecer EIP tras la inserción de DIU en función de diferentes estrategias de cribado para Chlamydia y Neisseria. El estudio mostró que el riesgo de EIP durante los primeros 90 días tras la colocación del dispositivo era de 0,54% (95% CI 0,005-0,006) y no se modificaba sustancialmente entre las mujeres que, previa a la colocación, no habían sido cribadas para ITS de las que sí que lo habían sido. A pesar de ello, los autores recomiendan realizar un cribado para clamidia y gonococo en el momento de la inserción a toda mujer con factores de riesgo. La colocación del DIU puede realizarse a pesar de desconocer los resultados del cribado en el momento de la inserción [162] y por lo tanto sin tratamiento antibiótico previo [163], pues el tratamiento de una posible infección puede realizarse, con igual eficacia, posteriormente a la colocación del DIU [164]. Estos resultados tendrían que servir para reducir barreras en mujeres que desean un método altamente efectivo, reversible y de larga duración.

La CDC americana recomienda descartar la existencia de una ITS subyacente previa a la inserción de DIU (si no han sido cribadas en el último año) a todas las mujeres con factores de riesgo: nuevas o múltiples parejas, pareja con ITS, abuso de drogas y regiones con alta prevalencia de ITS.

Jatlaoui [165] en 2016, realizó una revisión sistemática de artículos (1984-2015) para establecer el riesgo de EIP en mujeres con infección asintomática, y en mujeres sin infección con alto riesgo de padecer ITS. Compara entre portadoras y no portadoras de DIU. La revisión encuentra que en mujeres jóvenes con alto riesgo de ITS o con infección asintomática por gonococo o Chlamydia, la inserción de un DIU no aumenta significativamente el riesgo de EIP en relación con el mismo grupo de pacientes en las que se inicia otro método anticonceptivo y que la inserción puede realizarse en el mismo momento en que

se realiza el cribado de ITS (si hay factores de riesgo) ya que el tratamiento antibiótico necesario en caso de que se detecte infección puede posponerse a tener los resultados sin que ello aumente el riesgo de EIP.

La evidencia científica es contradictoria a la hora de identificar una posible relación entre el riesgo de EIP y el tipo de DIU: algunos estudios indican mayor incidencia entre las usuarias de DIU de cobre que de LNG [166] mientras que otros no muestran estas diferencias [167]. Incluso en otros estudios, la utilización a largo plazo del LNG se ha asociado a una reducción del riesgo de EIP al espesar el moco cervical y reducir el grosor endometrial [168,169].

7.2.2 Expulsión.

La expulsión del DIU puede ser completa o parcial. Ambas ocurren con una frecuencia parecida (2-8%). La expulsión es completa si el DIU se encuentra en vagina, no es visible en cavidad uterina mediante ultrasonidos, o la usuaria explica haberlo expulsado. Es más frecuente en los primeros meses (más de la mitad de las expulsiones completas ocurren en los seis primeros meses de uso), durante la menstruación, y en los DIUs de cobre que en los hormonales. Se denomina expulsión parcial si el dispositivo está en el canal cervical y/o parcialmente visible en la vagina. Respecto al desplazamiento del fondo uterino, no hay una clara distancia de corte entre endometrio y la parte más alta del brazo vertical, que disminuya significativamente la eficacia.

Diversos factores se asocian con el riesgo de desplazamiento y expulsión: experiencia y habilidad del profesional, inserción postparto o tras aborto de segundo trimestre, expulsiones previas, mujeres jóvenes, nulíparas o gran multiparas, cavidad endometrial mayor de 45 mm, y presencia de miomas submucosos.

7.2.3 Cáncer de endometrio.

El uso del DIU (de cobre o LNG) se ha asociado a una disminución de dicho riesgo [170,171,172,173]. Sin embargo, la relación inversa hallada en estos trabajos debe ser interpretada con cautela por la existencia de sesgos de indicación y sesgos numéricos (escasas usuarias de DIU entre los casos de cáncer de endometrio).

En 2008 Beining [174] publicó un meta-análisis de 10 estudios que describía un efecto protector global del uso de DIU frente al cáncer de endometrio. Esta relación inversa se mantenía independientemente del tiempo de uso del DIU. Este estudio, sin embargo, presenta importantes limitaciones, que ponen en entredicho el valor de sus conclusiones. Los factores de riesgo principales para cáncer de endometrio (edad, obesidad, nuliparidad y diabetes tipo II) no fueron ajustados de forma consistente en los estudios incluidos; ninguno tuvo en cuenta los cuatro factores y sólo dos estudios tuvieron en cuenta al menos tres. Por otro lado, sólo uno de los estudios incluidos tuvo en cuenta los tres factores protectores para cáncer de endometrio (uso de anticonceptivos combinados, consumo de tabaco y paridad).

Lo más sorprendente es que sólo dos estudios ajustaron el uso previo de anticonceptivos combinados, lo cual, debido al demostrado efecto protector vitalicio que confieren, supone un sesgo fundamental para el objetivo de este meta-análisis. Otras limitaciones son la baja incidencia de cáncer de endometrio en la premenopausia, y la limitada exposición al DIU de las mujeres postmenopáusicas incluidas en este metaanálisis. Además, tres de los estudios carecen de confirmación histológica de todos los casos de cáncer de endometrio evaluados.

En 2015 Félix [175] publicó un metaanálisis de 4 estudios de cohortes y 14 estudios de casos-controles que halló un efecto protector del DIU frente al cáncer de endometrio.

Esta protección se observa en casos de primer uso con una edad superior a 35 años, y en casos de último uso con una edad superior a 45 años. El efecto protector también se correlacionó con la duración del uso (> de 10 años), y uso reciente (dentro del último año). Pero todos estos resultados se referían a DIUs inertes, el modelo más prevalente en la población incluida en este metaanálisis. La protección no se halla en mujeres portadoras de DIUs de cobre, hormonales, o combinación de ambos.

Una de las limitaciones que se reconocen en los estudios previos es que el efecto protector en las portadoras recientes de DIU, podría deberse a un sesgo de vigilancia ya que estas mujeres han tenido más visitas en el último año, que las no usuarias de anticoncepción intrauterina.

7.2.4 Cáncer de mama

En el caso de los DIUs hormonales A pesar de que el mecanismo de acción es principalmente local se sabe que una parte del LNG pasa a circulación sistémica [176]. La relación de la progesterona con el cáncer de mama es compleja y su acción difiere de forma importante al efecto inhibitorio que produce en el endometrio.

Los estudios que relacionan el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que reciben contraceptivos intrauterinos hormonales han mostrado resultados contradictorios. Los primeros trabajos no hallaron relación entre los DIU-LNG y el cáncer de mama [177,178]. Sin embargo, estudios más recientes han observado un incremento del 21% del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que utilizan DIU-LNG, independientemente de la duración [179].

7.2.5 Cáncer de ovario

Hay pocos datos que relacionen el cáncer de ovario con el uso de los DIUs. Inicialmente un estudio de cohortes reportó un ligero aumento de cáncer de ovario entre las portadoras de DIU [180], sin embargo, estudios más recientes, sugieren un efecto protector con la utilización de DIU de cobre (durante más de 4 años) [181], como con los dispositivos de LNG [182]. En este caso, el mismo estudio que evaluaba la relación del DIU de LNG con el cáncer de ovario, halló una clara reducción del cáncer de páncreas y de pulmón.

7.2.6 DIU y relación con VIH

La anticoncepción intrauterina no aumenta el riesgo de adquisición del VIH [183]. Ni el DIU de cobre ni el de LNG, comportan mayor riesgo de progresión de la enfermedad ni aumento de la transmisión del VIH [184].

7.2.7 DIU y relación Vaginosis bacteriana

Aunque la bibliografía al respecto es escasa los estudios publicados muestran un aumento de la incidencia de vaginosis bacteriana entre las usuarias de DIU LNG [185,186].

7.2.8 Otros

El efecto hormonal local, confiere a los dispositivos dispensadores de LNG otras indicaciones no contraceptivas como el tratamiento del sangrado menstrual abundante [187]. Fuera de indicación, también ha mostrado efecto beneficioso en el control de la dismenorrea y del dolor asociado a endometriosis y adenomiosis [188]

7.3 INTERACCIÓN CON LA INFECCIÓN VPH, LESIONES INTRAEPITELIALES O CÁNCER

7.3.1 Estudio Epidemiológicos

Desde la introducción de los DIU a principios de 1900s, se planteó la hipótesis de que estos anticonceptivos podían promover un mayor riesgo de CCU. Algunos estudios hallan relación entre el uso de los DIUs y una mayor prevalencia de SIL/CIN [189]. Sin embargo, la mayoría de los trabajos no confirman una relación entre la utilización de DIU y el CCU [182,190,191].

Lassise en 1991 es el primer autor que sugiere un efecto protector de los DIUs frente al CCU [192]. Su trabajo incluyó retrospectivamente 481 casos de CCU y 801 controles y evaluó el efecto del tipo de DIU y duración de uso. Observó una reducción no significativa del riesgo de CCU en usuarias de DIU de cobre, pero no en usuarias de DIUs inertes. La reducción de riesgo era inversamente proporcional a la duración de uso del DIU. Lassisse concluyó que en las usuarias de DIU de cobre se produce una respuesta inmune local favorable, que puede modificar la historia natural del VPH.

7.3.1.1 DIU, VPH y lesiones intraepiteliales

La correlación entre la presencia del DIU y la adquisición y persistencia del VPH muestra una gran discrepancia entre los resultados de los estudios publicados. Las publicaciones que tienen en cuenta los distintos tipos de DIUs son muy escasas.

Si bien la inflamación producida por el DIU de cobre parece promover el aclaramiento del VPH, en el caso de los DIU-

LNG, en los que la principal acción es antiinflamatoria, la hipótesis orienta a que este tipo de DIU, a diferencia del de cobre, podría promover la persistencia viral. Pero los resultados publicados en este aspecto son discordantes. Inicialmente un estudio detectó mayor riesgo de SIL entre las mujeres con DIU-LNG [193]. Estudios posteriores no corroboraron este hecho [194,195]. En 2012 Samir et al [196] sugirió un posible efecto protector de los DIU-LNG mediado por el incremento de la expresión del gen supresor tumoral p53. Averbach en un estudio prospectivo de cohortes realizado entre 2000 y 2014, que incluyó 676 mujeres sexualmente activas, no encontró diferencias en la adquisición o persistencia del VPH en las mujeres portadoras de DIU, sin analizar diferencias entre tipos de DIU [197]. Sin embargo, en 2015 Lekovich [198] en un estudio retrospectivo que comparó 115 portadoras de DIU de cobre con 152 hormonales, halló un mayor riesgo de adquisición de la infección VPH así como, una disminución de la probabilidad de aclaramiento viral del DIU-LNG, respecto al DIU de cobre.

En un estudio reciente de casos y controles en 17.559 mujeres (1.657 de ellas portaban DIU) con diagnóstico de HSIL/CIN2, y 87.378 controles (7.925 portadoras de DIU) [199], se halló una asociación entre el DIU-LNG y la tasa de HSIL/CIN2, pero no de HSIL/CIN 3. Sin embargo, si se excluyeron las mujeres que no utilizaron método anticonceptivo alguno, y se compararon usuarias de DIU frente a no usuarias, no se observa tal asociación. Este trabajo no halló relación entre el DIU de cobre y la prevalencia de SIL/CIN o cáncer

7.3.1.2 DIU y CCU

Castellsagué [200] en 2011, analizó 26 publicaciones que evaluaron el efecto protector de los DIU de cobre frente al riesgo de CCU. Concluyó que estos DIUs no modifican la probabilidad de infección prevalente por VPH, pero sí pueden influir en la probabilidad de progresión a CCU. El uso previo de DIU de cobre disminuye el riesgo de CCU a casi la mitad comparado con mujeres que no lo han usado nunca. Este efecto protector se detectaba tanto para el CCU escamoso como para el adenocarcinoma. Además, la protección del DIU de cobre fue independiente del tiempo de uso. Castellsagué concluyó que el riesgo se reduce tras el primer año y esta reducción se mantiene tras 10 años de uso, sin aumentar ni disminuir significativamente con el tiempo de uso. Este efecto protector del DIU de cobre

frente al CCU resultó independiente de la edad, educación, estado marital, número de citologías realizadas, número de parejas sexuales, paridad excepto en nulíparas, y uso de contraceptivos orales o preservativo masculino.

Frega [201] en 2016, comparó 789 usuarias de DIU (354 hormonal y 435 cobre) con 1.491 controles. No halló diferencias de presencia, persistencia, progresión o regresión de la SIL/CIN ni en la prevalencia de CCU entre usuarias y no usuarias. Sin embargo, cuando comparó los grupos de usuarias de DIU entre sí (cobre vs LNG), encontró mayor regresión en el DIU de cobre que en el hormonal.

Cortessis [202] en 2017 seleccionó 16 trabajos que estudiaron con rigor el uso de DIU y la incidencia de CCU. Los resultados revelan una incidencia de CCU un 30% menor en las mujeres que usaron DIU en alguna ocasión. La limitación de este estudio es que los autores no pudieron evaluar el tipo de DIU (cobre u hormonal), la duración de uso, ni la edad en el momento de la inserción.

7.3.1.3 Mecanismos de acción protectora frente a lesión cervical intraepitelial y CCU.

No hay certeza del mecanismo responsable del presunto efecto protector.

En la bibliografía citada por Frega [201], se postula que la inserción de un DIU de cobre puede determinar cambios metabólicos que reduzcan la producción de enzimas y afecten la gluconeogénesis. También podría producirse una disminución de la síntesis de mucoproteínas y ADN [203]. Esta teoría se basaba en que la reacción entre los metales y los ácidos nucleicos podría bloquear la interacción de éstos últimos con los carcinógenos, o que el cobre podría inhibir enzimas implicados en la síntesis de ADN interfiriendo en la carcinogénesis. La alteración del metabolismo celular, considerado un proceso tóxico, podría seguir el mismo patrón antitumoral en los DIUs de cobre y en los hormonales [204].

Castellsagué [200] describió que la protección es similar en mujeres con inserción reciente y en las portadoras hasta 9 años y sugirió un efecto protector debido a la respuesta inmunitaria celular local e inflamación crónica que provoca el traumatismo cervical durante la colocación del dispositivo. Esta hipótesis explicaría el efecto protector

inmediato que se detecta tras la colocación del DIU y el hecho de no encontrar diferencias de protección en función del tiempo de uso del dispositivo [205].

Se ha propuesto también, como explicación al efecto protector descrito del DIU frente a las lesiones SIL/CIN, una posible eliminación mecánica de las pequeñas lesiones displásicas durante la inserción o extracción del DIU. Sin embargo, esta hipótesis es poco factible como único mecanismo, dado que las lesiones son habitualmente multifocales y dispersas por toda la zona de transformación [205].

Otro posible efecto protector del DIU se puede explicar por la inducción de una respuesta inflamatoria reactiva, crónica, leve, en endometrio, cérvix y endocervix, que puede modificar el estatus inmunológico local de la mucosa y con ello el curso de las infecciones por VPH [200,205]. El DIU actúa como cuerpo extraño intrauterino, induciendo una reacción inflamatoria local tanto celular como humoral, en el caso de los dispositivos de cobre, además libera iones que aumentan los niveles de prostaglandinas y leucocitos en endometrio y trompas de Falopio, causando inflamación crónica [142].

Este mecanismo puede justificar una mayor protección con mayor tiempo de uso del DIU. Tres estudios han evaluado dicho efecto con resultados dispares. Shields [206] en 2004 observa en 235 mujeres con CCU, que el uso de DIU durante más de 5 años resulta protector y el uso en un periodo inferior a 5 años no es protector. Hammouda [207] en 2005, analizó 198 casos de mujeres con CCU y concluyó que el uso de DIU durante más de 5 años resultó especialmente protector.

Jensen [208] en 2014 estudió 1.353 mujeres con VPH de alto riesgo, durante 13 años (309 mujeres usaban DIU) y no encontró efecto protector tras 5 años de uso. Ninguno de estos tres trabajos evaluó el tipo de DIU.

7.3.2 Estudios moleculares o in vitro

En la actualidad no existen estudios moleculares que evalúen la relación entre los distintos tipos de DIU y la infección VPH.

7.4 CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

- Los ensayos y metaanálisis publicados hasta la fecha no muestran relación entre la infección VPH y el uso de DIU (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil a favor)
- El DIU de cobre puede disminuir el riesgo de progresión de una lesión causada por VPH a CCU (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil a favor), favoreciendo el aclaramiento viral, cuando se compara con usuarias de DIU hormonal (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor).
- No existe información actualmente sobre si los DIUs hormonales poseen algún efecto protector frente al VPH y sus lesiones relacionadas.

Según los criterios de elegibilidad de la OMS, cualquier tipo de DIU puede ser usado en mujeres con SIL/CIN. Ningún tipo de DIU debe insertarse en caso de CCU.

Según las recomendaciones de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* del Reino Unido (2018 January 14th), la evidencia científica actual carece de calidad suficiente para establecer un cambio de recomendaciones. Así, exponen que dentro de los efectos no contraceptivos del DIU no se puede incluir, de momento, la prevención de CCU.

8. Sinópsis de evidencias y recomendaciones

RECOMENDACIÓN GENERAL

Las mujeres deben recibir información sobre el VPH, las lesiones premalignas, el CCU, y sobre la posibilidad de reducir el riesgo mediante el uso de preservativo, el abandono del tabaquismo, el cribado regular y cuando corresponda, la vacunación.

Por ello, en mujeres usuarias de anticoncepción, en las que se diagnostica una infección o lesión por VPH, es conveniente recomendar el uso de preservativo, bien de forma aislada o bien como doble método (Recomendación: Fuerte a favor)

MÉTODOS DE BARRERA

Calidad de la evidencia

El uso del preservativo reduce el riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual.

- El uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de infección por el VIH (Calidad de la evidencia: Alta)
- El uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de infección por Chlamydia, Trichomonas, Neisseria y Lúes (Calidad de la evidencia: Moderada)
- El uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de infección por VPH (Calidad de la evidencia: Moderada)

Recomendaciones

- Es necesario insistir en la importancia de un uso adecuado del preservativo (manipulación cuidadosa, inserción desde el inicio de las relaciones, retirada antes de perder la turgencia, etc.) y en todas las relaciones sexuales. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación: Fuerte a favor)
- En las personas sin relaciones estables, la utilización del preservativo junto con otros métodos anticonceptivos (Doble Método) ofrece una protección segura frente a las ITS (incluido el VPH) y también frente al embarazo (sexo seguro). (Calidad de la evidencia: Alta. Recomendación: Fuerte a Favor)
- En personas infectadas por VPH, un uso correcto y consistente del preservativo reduce el riesgo de progresión de las lesiones y favorece el aclaramiento del virus y la regresión de las lesiones. (Calidad de la evidencia: Moderada. Recomendación: Fuerte a favor)

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES

Calidad de la evidencia

- Los oncogenes E6 y E7 del VPH 16 promueven el desarrollo de CCU y su persistencia - progresión ante elevadas dosis estrogénicas en modelos animales con ratones transgénicos. (Calidad de la evidencia: alta)
- Existe una relación positiva entre el uso de AHCO durante periodos de tiempo prolongado (mayor de 5 años) y el desarrollo de CCU (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra).
- El riesgo disminuye 5-10 años después del cese del uso del método. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)

Los criterios de elegibilidad de la OMS de 2015 consideran el uso de AHCO en mujeres con SIL/CIN, como una categoría 2 (las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados) [1].

La guía clínica de la Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare de 2012 [62] reconoce que el riesgo de CCU parece aumentar con la duración del uso de AHCO (> 5 años), pero afirma que los beneficios del uso generalmente supera los riesgos y que este riesgo se equipara al de las no usuarias 10 años después del abandono del método.

Recomendaciones

- Las mujeres infectadas por VPH, usuarias a largo plazo de AHCO, deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso generalmente exceden a los riesgos. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)

- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que el uso de AHCO puede estar asociado con un pequeño aumento en el riesgo de CCU y deben verificar que las mujeres que usan AHCO estén al día del cribado de CCU de acuerdo con las recomendaciones de detección. (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: fuerte a favor)
- Los profesionales de la salud deben tener en cuenta de forma individualizada el beneficio/riesgo del uso del AHCO, valorando todos los aspectos de la mujer (síndrome pre-menstrual, dismenorrea, hirsutismo, control de ciclo, alternativas contraceptivas disponibles ...) y de la infección VPH (grado de lesión histológica, tiempo de persistencia viral, edad de la paciente...). (Calidad de la evidencia: moderada, Recomendación: fuerte a favor)

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS NO ORALES

Calidad de la evidencia

- Tanto el anillo vaginal como el parche transdérmico, presentan un perfil de seguridad, farmacocinética y efectos sobre la función ovárica similares a los AHCO, por lo que se infiere que su comportamiento frente a la infección VPH y su patología relacionada posiblemente es similar al observado con la anticoncepción hormonal combinada. (Calidad de la evidencia: muy baja; Recomendación: débil en contra)

La OMS, en su última edición de los Criterios médicos de elegibilidad considera el uso de ACH no orales en pacientes infectadas por VPH y/o con lesiones VPH dependientes como una categoría 2, a falta de datos específicos [1].

Recomendaciones

- Se debe informar a las usuarias de métodos combinados hormonales no orales siguiendo las mismas recomendaciones de los métodos anticonceptivos hormonales orales (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil en contra)

MÉTODOS SÓLO GESTÁGENOS

La gran mayoría de estos estudios, tanto epidemiológicos como moleculares, se han realizado con AMPD, haciendo difícil exportar conclusiones a otros tipos de gestágeno y formas de anticoncepción. A pesar de la variación en los resultados, podríamos concluir que:

Calidad de la evidencia

- Niveles elevados de progesterona en sangre se asocian con un aumento de la prevalencia de infección por VPH (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- Los MSG modulan la respuesta inmunitaria, y podrían favorecer la integración del VPH en el epitelio cervical (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil en contra)
- El uso de MSG a largo plazo, se asocia a un mayor riesgo de infección persistente por VPH (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)
- Existe una asociación débil entre CCU y el uso prolongado de AMPD (>5 años). El aumento del riesgo se reduce progresivamente tras cesar el uso. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil en contra)

Con la escasa evidencia actual disponible, las guías inglesas sobre anticoncepción, así como la 5ª edición de los criterios de elegibilidad de la OMS, sugieren la existencia de una asociación débil entre CCU y el uso prolongado de AMPD (>5 años). El aumento del riesgo se reduce progresivamente tras cesar el uso (Calidad de la evidencia: baja).

Consideran una categoría 2 al uso de implantes e inyectables de AMPD en usuarias con lesión intraepitelial, en tanto que, en las usuarias con estas condiciones médicas, se les asigna una categoría 1 para el uso de píldora sólo gestágeno.

Recomendaciones

- Mujeres con infección VPH, usuarias a largo plazo de formas Depot (Implante o AMPD) deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso de estos métodos habitualmente exceden a los

posibles riesgos relacionados con el VPH. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: fuerte a favor)

- Los profesionales de la salud deben verificar que las mujeres que usan formas Depot de MSG (Implante o AMPD) se encuentren al día del cribado de CCU. (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil a favor)
- Los profesionales deben tener en cuenta el beneficio del uso del MSG en cada paciente de forma individualizada valorando de forma global los beneficios y riesgos en función de las necesidades de la paciente (prevención de riesgo de embarazo, dismenorrea, control del sangrado menstrual, etc.) y aspectos concretos de la infección VPH (grado de lesión histológica, tiempo de persistencia viral, etc.). (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: fuerte a favor)

ANTICONCEPCIÓN INTRAUTERINA

Calidad de la evidencia.

Según los criterios de elegibilidad de la OMS, cualquier tipo de DIU puede ser usado en mujeres con neoplasia intraepitelial cervical. Y, ningún tipo de DIU debe insertarse en caso de cáncer de cérvix.

Según las recomendaciones de la Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist del Reino Unido (2018 January 14th), la evidencia científica actual carece de calidad suficiente para establecer un cambio de recomendaciones. Así, exponen que dentro de los efectos no contraceptivos del DIU no se puede incluir, de momento, la prevención de CCU.

- Los ensayos y metaanálisis publicados hasta la fecha no muestran relación entre la infección VPH y el uso de DIU (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil a favor)
- El DIU de cobre puede disminuir el riesgo de progresión de una lesión causada por VPH a CCU (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: débil a favor), favoreciendo el aclaramiento viral, cuando se compara con usuarias de DIU hormonal (Calidad de la evidencia: baja; Recomendación: débil

a favor).

- No existe información actualmente sobre si los DIUs hormonales poseen algún efecto protector frente al VPH y sus lesiones relacionadas

Recomendaciones

- Las personas infectadas por VPH, usuarias de DIUs de cualquier tipo, deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso de estos dispositivos generalmente exceden a los riesgos. (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: Fuerte a favor)
- Los profesionales de la salud, previo a realizar el consejo contraceptivo en una mujer portadora de VPH, deben tener en cuenta las características concretas de la usuaria, su estilo de vida, el beneficio esperado del uso de los distintos tipos de DIU en cada caso (SMA, dismenorrea, eficacia contraceptiva...) e individualizar su recomendación con respecto a dicho método atendiendo a las posibles alternativas contraceptivas disponibles, recomendando a su vez, el uso de doble método. (Calidad de la evidencia: moderada; Recomendación: Fuerte a favor)

9. Bibliografía

1. Criterios de elegibilidad de la OMS de 2015 (5ª edición).
2. Encuesta SEC de Anticoncepción 2016. Sociedad Española de Contracepción. http://hosting.sec.es/descargas/OBS_EncuestaAnticoncepcion2016.pdf.
3. Datos preliminares Encuesta SEC 2018. Estudio poblacional sobre el uso y la opinión de los métodos anticonceptivos en España. Cedidos por Fundación Española de Contracepción (FEC).
4. Encuesta SEC 2014. http://hosting.sec.es/descargas/EN_Web_SEC_2014.pdf
5. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Dec;13(4):362-75.
6. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B: biological agents, vol. 100. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2011 [Internet]. [Cited 2017 July 20].
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 Sep; 189(1)
8. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines WHO position paper. Geneva: World Health Organization; 2017 [Internet]. [Cited 2017 July 20].
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
10. Hartwig S et al. Infectious Agents and Cancer 2017 Hartwig S et al. Papillomavirus Research 2017
11. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* 2017; 12:19.
12. De de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013 Nov;49(16):3450e61.
13. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014 Nov;50(16):2846e54.
14. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012 Nov 5;131(10):2349e59.
15. Alemany L, Cubilla A, Halc G, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol* 2016 May; 69(5):953e61.
16. Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of S
17. Silvia de Sanjose, Maria Brotons, Miguel Angel Pavon. The natural history of papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 47(2018) 2-13
18. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, et al. Natural acquired immunity against subsequent genital human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2016 May 1; 213(9):1444e54.
19. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014 Feb 8; 383(9916):524e32.
20. Marks MA, Castle PE, Schiffman M, et al. Evaluation of any or type-specific persistence of high-risk human papillomavirus for detecting cervical precancer. *J Clin Microbiol* 2012 Feb;50(2):300e6.
21. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y. Antiretroviral therapy, high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV* 2017
22. Esther Roura, Noemie Travier, Tin Waterboer, Silvia de Sanjose, F.Xavier Bosch, Michael Pawlita. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and precancer. Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* January 25, 2016
23. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014 Dec 1; 210(11):1723e33.
24. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003550.

25. Sociedad Española de Contracepción. Encuesta Anticoncepción 2018. http://hosting.sec.es/descargas/OBS_EncuestaAnticoncepcion2018.pdf.
26. Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1303–1312.
27. Warner L, Stone KM, Macaluso M, Buehler JW, Austin HD. Condom use and risk of gonorrhea and chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 36–51.
28. Gallo M, Steiner M, Warner L, Hylton-Kong T, Figueroa J, Hobbs M, et al. Self-reported condom use is associated with reduced risk of chlamydia, gonorrhoea and trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 829–833
29. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Barrier Methods for Contraception and STI Prevention Oct 2015
30. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Interrupción voluntaria del embarazo 2016. https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE_2016.pdf
31. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR., Condom use in prevention of Human Papillomavirus Infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Infect Dis* 2010 Aug 15;202:445-51
32. Susan Hariri and Lee Warner. Condom Use and Human Papillomavirus in Men. *J Infect Dis* 2013; 208:367-9.
33. Rachel L. Winer, Ph.D., James P. Hughes, Ph.D., Qinghua Feng, Ph.D., Sandra O'Reilly, B.S., Nancy B. Kiviat, M.D., King K. Holmes, M.D., Ph.D., and Laura A. Koutsky, Ph.D. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women *The New England Journal of Medicine*, 2006 June 22 vol. 354 no. 25
34. Christine M. Pierce Campbell, Hui-Yi Lin, William Fulp, Mary R. Papenfuss, Jorge J. Salmerón, Manuel M. Quiterio, Eduardo Lazcano-Ponce, Luisa L. Villa, and Anna R. Giuliano. Consistent Condom Use Reduces the Genital Human Papillomavirus Burden Among High- Risk Men: The HPV Infection in Men Study. *J Infect Dis* 2013;208 (1 August): 373-384.
35. Sandra Millon Underwood, What Women in the United States Virgin Islands Still Want and Need to Know About HPV, Cervical Cancer, and Condom Use *J Natl Black Nurses Assoc.* 2010 July; 21(1): 25–32.
36. Evans BA, Bond RA, MacRae KD. Sexual relationships, risk behaviour, and condom use in the spread of sexually transmitted infections to heterosexual men. *Genitourin Med* 1997; 73: 368–372.
37. Moscicki A, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low- grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285: 2995–3002.
38. Winer RL, Lee S, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218–226.
39. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts or cervical neoplasia? *Sex Transm Dis* 2002; 29: 725–735.
40. Strickler HD, Kirk GD, Figueroa JP, Ward E, Braithwaite AR, Escoffery C, et al. HPV 16 antibody prevalence in Jamaica and the United States reflects differences in cervical cancer rates. *Int J Cancer* 1999; 80: 339–344.
41. Burchell A, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 34–40.
42. Cornelis J.A. Hogewoning, Maaik C.G. Bleeker, Adriaan J.C. Van Den Brule, Feja J. Voorhorst, Peter J.F. Snijders, Johannes Berkhof, Pieter J. Westenend and Chris J.L.M. Meijer. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int. J. Cancer.* 2003; 107:811–816
43. Carrie M. Nielson, Robin B. Harris, Alan G. Nyitray, Eileen F. Dunne, Katherine M. Stone, and Anna R. Giuliano Consistent Condom Use Is Associated with Lower Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Men *J Infect Dis* 2010;202(3):445–451.
44. Janni Uyen Hoa Lam, Matejka Rebolj, Pierre-Antoine Dugue, Jesper Bonde, My von Euler-Chelpin and Elsebeth Lynge- Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen* 2014, Vol. 21(1) 38–50
45. Judson FN, Ehret JM, Bodin GF, Levin MJ, Rietmeijer CAM. In vitro evaluations of condoms with and without nonoxynol 9 as physical and chemical barriers against chlamydia trachomatis, herpes simplex virus type 2, and human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1989; 16: 51–56.

46. Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 193–200.
47. Lytle CD, Routson LB, Seaborn GB, Dixon LG, Bushar HF, Cyr WH. An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus. *Sex Transm Dis* 1997;24(3): 161–164.
48. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16: 444–457.
49. Wiegratz I and Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11(3):153–161
50. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update* 2016; 22:634–646.
51. The ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527–1535.
52. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005; 11:513–525.
53. Guías de práctica clínica SEGO. Sangrado menstrual abundante. 2013. Accesible en: https://sego.es/Guías_de_Asisistencia_Practica#ginecologiageneral.
54. Iversen L, Sivasubramanian S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:580. e1-9.
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Información para profesionales sanitarios Fecha de publicación: 14 de octubre de 2013 Accesible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.pdf
56. Anticoncepción hormonal y riesgos de cáncer de mama, ovario, endometrio, cérvix y otros. Accesible en: [Http://hosting.sec.es/descargas/ps_anticoncepcion_hormonal_y_riesgo_de_cancer.pdf](http://hosting.sec.es/descargas/ps_anticoncepcion_hormonal_y_riesgo_de_cancer.pdf)
57. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N et al for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric casecontrol study. *Lancet* 2002; 359: 1085–1092.
58. Riley RR, Duensing S, Brake T et al. Dissection of Human Papillomavirus E6 and E7 Function in Transgenic Mouse Models of Cervical Carcinogenesis. *Cancer research* 2003; 63: 4862–4871
59. Elson DA, Riley RR, Lacey A et al. Sensitivity of the Cervical Transformation Zone to Estrogen-induced Squamous Carcinogenesis. *CANCER RESEARCH* 2000; 60, 1267–1275
60. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogenmenopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007; 91:1-528.
61. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. World Health Organization 2015. WHO ISBN 978 92 4 154915 8
62. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance Combined Hormonal Contraception Clinical Effectiveness Unit October 2011 (Updated August 2012) Accesible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
63. Moodley M, Moodley J, Chetty R et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:103-110
64. Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102:2490-2495.
65. Rinaldi S Plummer M, Biessy C et al. Endogenous Sex Steroids and Risk of Cervical Carcinoma: Results from the EPIC Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2011; 20:2532–40
66. den Boon JA, Pyeond, D, Wang SS et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *PNAS* 2015; E3255-E3264.
67. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic Review. *Lancet* 2003; 361: 1159–67

68. Appleby P, Beral V, et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007; 10;370(9599):1609-21.
69. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo Urrutia R et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1931-1943.
70. Peng Y Wang X, Feng H and al. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 43, No. 5: 913–922, May 2017.
71. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. (2016) The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE* 11(1): e0147029. doi:10.1371/journal.pone.0147029.
72. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF Schultz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 ;23(1): CD003552
73. Protocolos SEGO/SEC Anticoncepción hormonal combinada oral, transdérmica y vaginal.
74. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition 2015. Disponible en http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning (Consulta:5 mayo 2018)
75. Ficha técnica Nuvaring. (Consulta: 23 abril 2018) Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/64570/FichaTecnica_64570.html
76. Lete I, Cuesta MC, Marín JM, Guerra S. Vaginal health in contraceptive vaginal ring users - A review *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(4):234-41.
77. Ficha técnica de Evra. (Consulta: 2 mayo 2018) Disponible en: https://static.janssenemea.com/sites/default/files/Spain/uploads/FT/publica/evra_fichatecnica_publica.pdf
78. lack A, Guilbert E, Costescu D, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(4):229-268
79. Conferencia de Consenso sobre “Actualización en el manejo clínico de la anticoncepción hormonal, intrauterina y de urgencia. Madrid. 2011
80. Lete I, de la Viuda E, et al. Nuevas recomendaciones para el consejo anticonceptivo basadas en el estilo de vida. Resultados de un estudio Delphi. *Prog Obstet Ginecol*. 2015;58(1):4-13
81. 11-. Tepper NK, Dragoman MV, et al. Non-oral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2017 Feb; 95(2): 130-139.
82. Stifani BM, Plagianos M, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(4):229-268
83. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74:220-3.
84. Sibai BM, Odell V, Neador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch. *Fertil Steril* 2002;77: S19-26.
85. Martínez Martínez, F.; Faus Dáder, M.J. (eds.), Guía de utilización de medicamentos: anticonceptivos hormonales. Granada: GIAF, 2007. [<http://hdl.handle.net/10481/33077>]
86. Lopez LM, Grimes DA, Chen M et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD008452
87. 15-. Lete I, Cuesta MC, Marín JM, Guerra S. Vaginal health in contraceptive vaginal ring users - A review *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(4):234-41.
88. Ugaonkar SR, Wesenberg A, Wilk J et al. An intravaginal ring that releases three antiviral agents and a contraceptive blocks SHIV-RT infection, reduces HSV-2 shedding, and suppresses hormonal cycling in rhesus macaques. *Drug Deliv Transl Res*. 2017 ;7(6):840-858.
89. Protocolos SEGO/SEC Métodos solo gestágenos http://hosting.sec.es/descargas/PS_ANTICONCEPCION_SOLO_GESTÁGENOS.pdf
90. Curtis KM, Ravi A, Gaffield ML. Progestogen-only contraceptive use in obese women. *Contraception*. 2009 Oct;80(4):346-54. Epub 2009 Jun 10.9
91. Pardthaisong T, Gray RH, Mc Daniel EB. Return to fertility after the discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine devices in Northern Thailand. *Lancet* 1980; 1: 509–512.)
92. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher R, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M (eds), *Contraceptive Technology* (20th Revised Edition). New York, NY: Ardent Media, 2011; 779–863

93. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006 May;73(5):470-87. Epub 2006 Feb 20.
94. FSRH Guidance (February 2014). Progestogen-only Implants Clinical Effectiveness Unit. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. ISSN 1755-103X
95. Funk S, Miller M, Mishell D, Archer D, Poindexter A, Schmidt J, Zapmpaglione E. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005 (71): 319-326.
96. Sarah Horvath, MD, MSHP, Courtney A Schreiber, MD, MPH, and Sarita Sonalkar, MD, MPH. *Contraception*. Last Update: January 17, 2018 NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
97. Rebecca Callahan, Irina Yacobson, Vera Halpern, Kavita Nanda. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *FHI 360*; Durham NC 27701 USA Received 21 November 2014; revised 25 August 2015; accepted 29 August 2015. *Contraception* December 2015. Volume 92, Issue 6, Pages 514–522.
98. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Anticonceptivos con esteroides: efecto sobre las fracturas óseas en mujeres (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
99. Chevreau Julien, Krief David, Abou Arab Osama, Zitoun Mickaël, Foulon Arthur, Sergent Fabrice, Gondry Jean. Factors associated with removal difficulties of etonogestrel containing contraceptive implants (Nexplanon). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* Volume 224, May 2018, Pages 81–84.
100. Bonnie C. Crouthamel MD, Melissa A. Schiff MD, MPH, Anne-Marie E. Amies Oelschlager MD, Sarah W. Prager MD, MAS, Katherine E. Debiec MD Bits and Pieces: A Crowd-Sourced Series of 54 Cases of Fractured Hormonal Implants.
101. Pater A; Bayatpour M; Pater MM. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162(4):1099-103 (ISSN: 0002-9378)
102. Mehta FF, Baik S, Chung SH. Recurrence of cervical cancer and its resistance to progestin therapy in a mouse model. *Oncotarget*. 2017 Jan 10;8(2):2372-2380.
103. Yoo Y, Son J, Mehta FF, DeMayo FJ, Lydon JP, Chung SH. Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice. *Am J Pathol*. 2013 Nov;183(5):1679-1687. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.026. Epub 2013 Sep 5.
104. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*. *Lancet*. 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.
105. United Nations. 2011. World contraceptive use. Department of Economic and Social Affairs, Population Division, United Nations, New York, NY)
106. Rocha-Zavaleta L, Yescas G, Cruz RM, Cruz-Talonia F. Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(3):259-66.
107. Monroy OL, Aguilar C, Lizano M, Cruz-Talonia F, Cruz RM, Rocha-Zavaleta L. Prevalence of human papillomavirus genotypes, and mucosal IgA anti-viral responses in women with cervical ectopy. *J Clin Virol*. 2010 Jan;47(1):43-8. doi: 10.1016/j.jcv.2009.10.008. Epub 2009 Nov 10
108. Kuhn L; Denny L; Pollack AE; Wright TC. Prevalence of visible disruption of cervical epithelium and cervical ectopy in African women using Depo-Provera. *Contraception*. 1999; 59(6):363-7 (ISSN: 0010-7824)
109. Patricia L. Bright, Abigail Norris Turner, Charles S. Morrison, Emelita L. Wong^{3,4}, Cynthia Kwok, Irina Yacobson, Rachel A. Royce, Heidi O. Tucker, and Paul D. Blumenthal. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception* 2011. Nov 84 (5):512519
110. Kaptain S, Bloom LI, Weir MM. Hormonal effects of Depo-Provera in cervical smears: a comparison with Triphasil and postmenopausal effects. *Cancer*. 2002 Apr 25;96(2):7482.
111. Helen Kelly. The epidemiology of Human Papillomavirus (HPV) infection and epigenetic factors associated with the development of cervical cancer precursor lesions in women living with HIV in Africa. July 2017 Department of Clinical Research. London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London. Funding support from the European Union and the Medical Research Council. TESIS.

112. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-Martins C, Derchain SF, Erzen M, Branca M, Tatti S, Naud P, de Matos JC, Gontijo R, Maeda MY, Lima T, Costa S, Syrjänen S, Syrjänen K. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):93-103. doi: 10.1159/000320742. Epub 2010 Dec 9.
113. Morgan Marks, Patti E. Gravitt, Swati B. Gupta, Kai-Li Liaw, Esther Kim, Amha Tadesse, Chailert Phongnarisorn, Virach Wootipoom, Pissamai Yuenyao, Charoen Vipupinyo, Sungwal Rugpao, Somchai Sriplienchan. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *International Journal of Cancer*: 128, 2962–2970 (2011) VC 2010 UICC.
114. Marks M; Gravitt PE; Gupta SB; Liaw KL; Tadesse A; Kim E; Phongnarisorn C; Wootipoom V; Yuenyao P; Vipupinyo C; Sriplienchan S; Celentano DD. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. *J Infect Dis.* 2011; 204(10):1505-13 (ISSN: 1537-6613).
115. Khalil G. Ghanem, S. Deblina Datta, Elizabeth R. Unger, Michael Hagensee, Judith C. Shlay, Peter Kerndt. The Association of Current Hormonal Contraceptive Use with Type-Specific HPV Detection. *Sex Transm Infect.* 2011 Aug; 87(5): 385–388. doi:10.1136/sextrans-2011-050005.
116. .R. Soong M. Silver K. Chang W. Shen R. Howard A. Burke P.E. Gravitt. Progestin-Only Contraceptive Use Is Independent Predictor of HPV Prevalence in Women Aged Over 35 Years. *Annals of Epidemiology* September 2012 Volume 22, Issue 9, Page 672.
117. Soong, Thing Rinda. Evaluating the association of hormonal contraceptive use with hpv detection in pre- and perimenopausal women in the U.S.A. Fecha 2015-07-27. Título de tesis grantor Johns Hopkins University <https://jscholarship.library.jhu.edu/bitstream/handle/1774.2/40208/soong-dissertation-2015.pdf?sequence=1&isallowed=y>
118. Darwish, S. Labeeba, M. Galalb, H. Rashad, S. Hassan. Cervical changes associated with progestagen-only contraceptives: a team approach *Contraception* 69 (2004) 121–127.
119. Ziad Sami ABOUZEID, Ahmed Samy EL-AGWANY. Papanicolaou smear interpretation with progestin-only hormonal birth control methods. *Journal of Reproduction and Contraception* Volume 27, Issue 1, March 2016, Pages 25-40.
120. Michelle Reneé Collins. The Effect of Progesterone Only Contraception on the Accuracy of Cervical Cytologic interpretation University of Tennessee Health Science Center UTHSC Digital Commons Theses and Dissertations (ETD) College of Graduate Health Sciences. Mayo 2012.
121. Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC et al: A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK. *Hum Reprod* 13: 3057– 3060, 1998).
122. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E; Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception.* 2005 May; 71(5):319-26.
123. Tiffany G. Harris, PhD; Leslie Miller, MD; Shalini L. Kulasingam, PhD; Qinghua Feng, PhD; Nancy B. Kiviat, MD; Stephen M. Schwartz, PhD; Laura A. Koutsky, PhD. Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection MAY 2009 *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 489.e1
124. Eileen Shaw, Agnihotram V. Ramanakumar, Mariam El-Zein, Flavia R. Silva, Lenice Galan, Maria L. Baggio, Luisa L. Villa, Eduardo L. Franco and for the Ludwig-McGill Cohort Study Reproductive and genital health and risk of cervical human papillomavirus infection: Results from the Ludwig-McGill cohort study. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:116 DOI 10.1186/s12879-016-1446-x
125. Shields TS; Falk RT; Herrero R; Schiffman M; Weiss NS; Bratti C; Rodriguez AC; Sherman ME; Burk RD; Hildesheim A. A case-control study of endogenous hormones and cervical cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90(1):146-52 (ISSN: 0007-0920).
126. Rinaldi S, et al. Endogenous Sex Steroids and Risk of Cervical Carcinoma: Results from the EPIC Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Dec;20(12):2532-40. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0753. Epub 2011 Oct
127. Oberle MW, Resero-Bixby L, Irwin KL et al: Cervical cancer risk and use of depot medroxyprogesterone acetate in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 17: 718– 723, 1988)
128. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1159-67.

129. David B. Thomas, M.D., Dr. PH, Zhan Ye, M.D., Ph.D., Robert M. Ray, M.S., and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptive study. *Cervical Carcinoma in situ and use of Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) Contraception* 1995; 51:25-31.
130. Shapiro S et al. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen oral contraceptives (South Africa). *Cancer Causes & Control*. June 2003, Volume 14, Issue 5, pp 485–495.
131. Moodley M, Sewart S, Herrington CS, Chetty R, Pegoraro R, Moodley J. The interaction between steroid hormones, human papillomavirus type 16, E6 oncogene expression, and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Nov-Dec;13(6):834-42.
132. Stendahl U; Rogo K. Cervical cancer: role for progesterone during pregnancy and contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163(2):685-6 (ISSN: 0002-9378).
133. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of 'high risk' human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Jun;69(3):223-7.
134. Kedzia W, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A, Schmidt M, Miturski R, Spaczyński M. Relationship between HPV infection of the cervix and blood serum levels of steroid hormones among pre- and postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(2):177-9.
135. Fichorova RN, Chen P-L, Morrison CS, Doncel GF, Mendonca K, Kwok C, Chipato T, Salata R, Mauck C. 2015. The contribution of cervicovaginal infections to the immunomodulatory effects of hormonal contraception. *mBio* 6(5): e00221-15. doi:10.1128/mBio.00221-15.
136. Ruutu M, Wahlroos N, Syrjänen K, Johansson B, Syrjänen S. Effects of 17beta-estradiol and progesterone on transcription of human papillomavirus 16 E6/E7 oncogenes in CaSki and SiHa cell lines. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1261-8.
137. Jennifer S. Bartholomew, Suzanne Glenville, Somdatta Sarkar, Debbie J. Burt, Margaret A. Stanley, Francisco Ruiz-Cabello, Jin Chengang, Federico Garrido, and Peter L. Stern. Integration of high-risk human papillomavirus DNA is linked to the down-regulation of class I human leukocyte antigens by steroid hormones in cervical tumor cells. *Cancer Res*. 1997; 57(5):937-42
138. Buhling KJ et al. Worldwide use of intrauterine contraception: a review. *Contraception* 2014; 89: 162-73.
139. Goldstuck ND. Dimensional analysis of the endometrial cavity: how many dimensions should the ideal intrauterine device or system have? *International Journal of Women's Health* 2018; 10: 165-8.
140. O'Brien PA et al. Copper-containing framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2008; 77: 318-27.
141. Zhang S et al. In vitro release of cupric ion from intrauterine devices: influence of frame, shape, copper surface area and indomethacin. *Biomed Microdevices* 2015; Feb 17(1):19.
142. Ortiz, M. et al. Mechanism of action of intrauterine devices. *Obstet & Gynecol Survey* 1996; 51(12S): 42-51.
143. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanism of action of intrauterine devices: update and stimulation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002; Dec 187(6): 1699-708.
144. Bayer plc. Mirena: Summary of Product Characteristics. 2013. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1829> Accessed 23 March 2015
145. Gedeon Richter Levosert. Summary product Characteristics <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1789/smpc>. Accessed 5 Feb 2018
146. Bayer plc Kyleena: summary of Product Characteristics. 2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/769/smpc> Last Update 30 April 2018
147. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril* 2014; 101: 1656–1662.
148. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1699–1708.
149. Videlo-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kessuru E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD, and levonorgestrel releasing IUD. *Contraception* 1987; 36:217e26.
150. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception* 2010; 82: 491–496
151. Natavio MF, Taylor D, Lewis RA, Blumenthal P, Felix JC, Melamed A, et al. Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2013;87: 426–31. (Level II-3)

152. Jones RL, Critchley HOD. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl.):162–172.
153. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H. Endometrial morphology during long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynaecol Pathol* 1986; 5: 235–241.
154. Pakarinen PI, Lähteenmäki PL, Lehtonen E, et al. The ultrastructure of human endometrium is altered by administration of intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod* 1998; 13: 1846–185.
155. Kurunmäki H, Toivonen J, Lähteenmäki PL, et al. Pituitary and ovarian function and clinical performance during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device. *Contraception* 1984; 29: 31–43.
156. Nilsson CG, Lähteenmäki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41: 52–55.
157. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42:51e66.
158. Diedrich JT et al. Long-term utilization and continuation of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):822.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.077. Epub 2015 Sep 25.
159. Sivin I. Alternative estimates of ectopic pregnancy risks during contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(6 part 1): 1900.
160. Vessey MP et al. Fertility after stopping use of intrauterine contraceptive device. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 106.
161. Farley TM et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785-8.
162. Sufrin CB et al. Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 120: 1314-21.
163. Intrauterine Contraception. Clinical effectiveness Unit. Faculty of sexual and reproductive Healthcare Clinical Guidance. April 2015.
164. 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(RR-4):1–66. (Level III).
165. Jatlaoui TC et al. The safety of intrauterine contraception initiation among women with current asymptomatic cervical infections or at increased risk of sexually transmitted infections. *Contraception* 2016 Dec; 94(6): 701-712.
166. 30-. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 261–264
167. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mg/d and the Copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70–77.
168. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56–72.
169. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in Young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69: 407–12.
170. Castellsagué 1993 - Castellsagué X, Thompson WD, Dubrow R. Intra-uterine contraception and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 1993 Jul 30; 54 (6):911–916
171. Parazzini 1994 - Parazzini F, La Vecchia C, Moroni S, Chatenoud L, Ricci E. Family history and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 1994 Nov 15;59(4):460-2.
172. Hill 1997 - Hill DA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Endometrial cancer in relation to intra-uterine device use. *Int J Cancer* 1997;70(3):278–281
173. Benshushan 2002 - Benshushan A, et al. IUD use and the risk of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 166-169
174. Beining RM et al. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 492-9.
175. Felix AS et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium.
176. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85–90
177. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011; 83:211e7.

178. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:813–7.
179. LS. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:2228-2239.
180. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 894–901.
181. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, et al. Contraception methods beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol* 2011; 21: 188–196.
182. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):292e9.
183. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, Matongo I, Vermund SH, Mwanahamuntu, Stringer JS. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Aug;197(2): 144.e1-8.
184. Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of Hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. *AIDS* 2013 Mar 13;27(5):787-94.
185. Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sex Trans Dis* 2012; 39:217
186. Brooks JP, Edwards DJ, Blithe DL, Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception* 2017; 95:405.
187. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002126.
188. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Noncontraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update* 2015;21: 640–51.
189. Schiff M, Miller J, Masuk M, et al. Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian women. *Int J Epidemiol* 2000; 29:983–98.
190. Hannaford PC. Cervical cancer and methods of contraception. *Adv Contracept*. 1991 Dec;7(4):317-24.
191. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl): S60-9. Epub 2007 Feb 20
192. Lasse DL et al. Invasive cervical cancer and intrauterine device use. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 865-870.
193. Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* 1995; 39:45–9.
194. Kaplan B, Orvieto R, Hirsch M, Rabinerson D, Braslavski D, Bar-Hava I, et al. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine Pap smear testing. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3:75–7.
195. Lessard T, Simões JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L. Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Contraception* 2008; 77:30–3.
196. Samir R, Asplund A, Tot T, Pekar G, Hellberg D. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception* 2012; 85:288–93.
197. Averbach SH et al. The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Apr; 216(4):386. e1-386. e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1053. Epub 2016 Dec 14.
198. Lekovich JP et al. Comparison of human papillomavirus infection and cervical cytology in women using copper-containing and levonorgestrel-containing devices. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1101-15.
199. Averbach S, et al, Recent intrauterine device used and the risk of precancerous cervical lesions and cervical cancer. *Contraception* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.04.008>.
200. Castellsagué X et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1023-31.
201. Frega A et al. Human papilloma virus infection and cervical cytomorphological changing among intrauterine contraception users. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3528-34.
202. Cortessis V et al. Intrauterine device use and cervical cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 130(6): 1226–36.

203. Prager R. et al. *Effect of various types of intrauterine foreign bodies on the incorporation of 35S into mucoprotein and of thymidine 2-14C into DNA of rat's endometrium.* *Fertil Steril* 1969 Nov-Dec;20(6):944-50.
204. Yamane Y et al. *Suppressive effect of cupric acetate on DNA alkylation, DNA synthesis and tumorigenesis in the liver of dimethylnitrosamine-treated rats.* *Gan* 1984 Dec;75(12):1062-9.
205. Petry KU. *Loops in the natural history of cervical cancer.* *Lancet Oncol* 2011; 12:986.
206. *A Case-Control Study of Risk Factors for Invasive Cervical Cancer among U.S. Women Exposed to Oncogenic Types of Human Papillomavirus.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(10): 1574–82.
207. Hammouda D et al. *Cervical carcinoma in Algiers, Algeria; human papilloma virus and lifestyle risk factors.* *Int J Cancer* 2005; 113: 483-9.
208. Jensen KE et al. *Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up.* *Br J Cancer* 2013; 108: 234-9.

