

	PROTOCOLO BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS EN ANTICONCEPCIÓN	FECHA DE REVISIÓN: 2019
		FECHA DE VIGENCIA: 2024

COORDINADOR		
Dr. José Gutiérrez Ales		
REVISADO POR		
Sociedad Española de Contracepción		
AUTORES	SELLO Y FECHA	FIRMA
Dr. Modesto Rey Novoa. Dr. Ángel Martínez Martín. Dra. María Guerrero Ibáñez. Dra. Elvira Vallejo Blanco. Dra. Marta Franco Horta. Dra. Sara Corcuera Díez. Dra. Ana María de las Casas.		

BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS EN ANTICONCEPCIÓN

INTRODUCCIÓN

Aunque el objetivo inicial de los métodos anticonceptivos es, como su nombre indica, evitar el embarazo, la evidencia científica ha demostrado que todos los métodos anticonceptivos ofrecen una serie de efectos positivos sobre la usuaria que en muchas ocasiones ayudan a elegir el método más idóneo en el momento de realizar el consejo contraceptivo. Tanto es así, que tras una anamnesis correcta, la elección inicial del método puede verse modificada por factores individuales de la usuaria y cuya clínica puede mejorar o incluso desaparecer por un cambio de método anticonceptivo.

Los efectos beneficiosos de la anticoncepción tienen tanta trascendencia clínica que en algunas ocasiones son el tratamiento de elección para algunas patologías, pasando a ser secundario el efecto anticonceptivo.

La mayoría de los efectos beneficiosos de los anticonceptivos son (Presentan) efectos de clase, de manera que las diferentes formulaciones pueden proporcionar un beneficio similar.

Este protocolo pretende revisar cada una de los beneficios, clasificándolos según el método anticonceptivo en métodos de barrera, anticoncepción hormonal (combinada y sólo gestágenos), dispositivos intrauterinos (DIU).

ANTICONCEPCIÓN CON MÉTODOS NATURALES

El beneficio no anticonceptivo que puede ser reconocido a estos métodos es el mejor conocimiento del cuerpo y su funcionamiento que proporciona el buen manejo a las usuarias que los prefieren (1), de manera que aprenden a:

- Tener un mejor conocimiento de su anatomía.
- Reconocer signos que señalan el momento de la ovulación, como el aumento de la temperatura corporal, el cambio de consistencia del moco, etc.
- A manejar su ciclo menstrual(1). (Calidad de la evidencia III)

BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS DE LOS MÉTODOS DE BARRERA

El preservativo, constituye una de las formas más importantes de prevenir infecciones de transmisión sexual (ITS).

Aunque existen más datos sobre los preservativos masculinos que sobre los femeninos, por ser los primeros mucho más utilizados que los segundos, estos últimos también son eficaces en la prevención de la adquisición de las ITS, además su área de protección es más amplia presentando mayor cobertura sobre la zona vulvar por lo que estaría especialmente indicado en caso de condilomas acuminados, herpes genital, chancros,.. Un meta-análisis sugiere que el uso consistente del preservativo reduce el riesgo de la adquisición del VIH en aproximadamente un 80%. (2, 3, 4)

A pesar de sus limitaciones, múltiples estudios prospectivos han contribuido a comprender el papel protector de los condones en otras ITS, como la clamidia, la gonorrea, el herpes simple tipo 2, las tricomonas y el virus del papiloma humano. (5, 6, 7)

El preservativo femenino, a pesar de tener problemas de uso más frecuentes que el preservativo masculino, presenta un riesgo de exposición al semen (y con ello a un embarazo no deseado y/o una ITS) similar a la del preservativo masculino. (8, 9)

Eficacia del condón por ITS específica:

- VIH: el VIH se puede transmitir a través del coito anal, pene-vaginal y oral, pero el mayor riesgo es el coito anal. Se estima que el uso consistente y adecuado de condones previene la transmisión del VIH en aproximadamente 80 a 95% por ciento. (10, 11, 12).
- Gonorrea, clamidia y tricomonas: estos organismos causan la mayoría de las ITS no virales en todo el mundo. Una revisión sistemática de los estudios publicados de 1966 a 2004 evaluó la efectividad del uso del condón para prevenir la gonorrea y la clamidia; la mayoría de los estudios revisados demostraron un riesgo reducido de infección. (13)

Además, entre las mujeres con antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), el uso constante de condones se ha asociado con tasas más bajas de EIP recurrente, dolor pélvico crónico e infertilidad.

- Herpes genital: Se ha demostrado que el uso sistemático del condón reduce el riesgo de transmisión del VHS-2 a una pareja no infectada hasta en un 96 % por ciento, aunque esto parece ser más efectivo para prevenir la transmisión de hombres a mujeres que al revés. (14, 15, 16)
- Virus del papiloma humano (VPH): el uso del condón se ha asociado con una reducción del riesgo de contraer una infección por el virus del papiloma humano (VPH), la eliminación de la infección y mayores tasas de regresión de la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres y lesiones del pene en hombres. (17, 18, 19, 20, 21)
El uso del condón también fue eficaz en la prevención de lesiones intraepiteliales cervicales. (22)
- Sífilis: Una revisión sistemática del uso del condón y el riesgo de ITS determinó que solo dos estudios fueron diseñados de manera rigurosa para evaluar longitudinalmente los efectos sobre la sífilis incidente; un estudio sugirió una reducción significativa del riesgo de sífilis entre los usuarios de condones. (23)

El uso consistente del preservativo, masculino y femenino, determina su eficacia como anticonceptivo y en la prevención de las ITS. **(Calidad de la evidencia II-1, II-2)**

Diafragma

Acción protectora frente a ITS. La barrera se establece a nivel del cuello uterino, por tanto es ésta la zona que se protege de la acción infectiva del semen. Su acción protectora frente a ITS es menor que la del preservativo. Es eficaz frente a clamidias, gonococo y tricomonas, pero no frente a virus.

Por otra parte al ir asociado a espermicidas, hay un cierto papel protector frente a ITS que se atribuye a la acción propia del espermicida. **(Calidad de la evidencia II-2, II-3)**

Esponja Vaginal

No son muchos los datos sobre su eficacia frente a las ITS, aunque según algunos estudios parece que disminuye el riesgo para la gonococia, clamidias y tricomonas. (24) **(Calidad de la evidencia III)**

BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Anticoncepción hormonal combinada (AHC)

Como decíamos previamente, cada vez más, se considera el uso de los anticonceptivos para indicaciones no contraceptivas. Ésto es, especialmente cierto, en el caso de la AHC habiendo alcanzado a más de un tercio de las usuarias de AHC con un crecimiento paulatino durante los últimos años.

Los beneficios clínicos los clasificaremos en las siguientes áreas: relacionados con la menstruación, protección frente a EIP, endometriosis, acné e hirsutismo, densidad mineral ósea y neoplasias.

Tabla 1. Efectos beneficiosos reconocidos a la anticoncepción hormonal combinada (AHC)

- 1. Efectos beneficiosos relacionados con la menstruación**
 - a. Mejoría de la dismenorrea
 - b. Disminución del sangrado menstrual y del riesgo de anemia ferropénica
 - c. Mejoría del síndrome premenstrual
- 2. Protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)**
- 3. Efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor en la endometriosis**
- 4. Efectos beneficiosos sobre la piel: acné e hirsutismo**
- 5. Efectos beneficiosos sobre el hueso: reducción de la pérdida de DMO**
- 6. Efectos beneficiosos sobre las neoplasias**
 - a. Cáncer de ovario
 - b. Cáncer de endometrio
 - c. Cáncer de colon

1. Beneficios relacionados con la menstruación

a. Reducción de la dismenorrea

Los anticonceptivos representan la primera línea de tratamiento en mujeres con dismenorrea que requieren, además, anticoncepción. (Si no fuese así, la primera línea de tratamiento la ocuparían los AINES)

La dismenorrea es la forma más común del trastorno menstrual con una prevalencia del 50-90% entre las mujeres jóvenes y con un fuerte impacto sobre el bienestar general, las relaciones interpersonales y el rendimiento laboral. (25)

Durante la menstruación se produce un aumento de la síntesis de PG F2 alfa y marcadores de inflamación. Se producen contracciones uterinas frecuentes, incrementando el tono basal del mismo y disminuyendo el flujo sanguíneo uterino, lo que provoca una hipersensibilidad nerviosa periférica. (26)

Varios estudios han documentado que los anticonceptivos combinados (AHC) reducen la liberación menstrual de prostaglandinas y por lo tanto disminuyen la contractilidad uterina y alivian la dismenorrea. (26, 27, 28).

Existen varios estudios que analizan esta indicación:

Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que comparó el anticonceptivo intravaginal con un anticonceptivo combinado oral (ACO) de 30 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona (DRSP) encontró una disminución similar en el dolor de la dismenorrea en ambos grupos (de 17,4% a 5,9% en el grupo de anillo y un 19% a un 6,4% con el ACO). (29) **(Calidad de la evidencia I)**

Un ECA en jóvenes adolescentes norteamericanas comparando un ACO con 20 µg de EE y 100 µg de levonorgestrel (LNG) con placebo, mostró la eficacia de los preparados de baja dosis hormonal en el control de la dismenorrea. (30) **(Calidad de la evidencia I)**

Una revisión de Cochrane publicada en 2009 afirma que el uso de anticonceptivos hormonales combinados representa un beneficio en la dismenorrea primaria (31). **(Calidad de la evidencia I)**

Se han comparado diferentes dosis de estrógenos y de progesterona, concluyéndose que la mejora del dolor fue similar en los preparados de baja dosis (≤ 35 µg) y no se encontraban claras diferencias de eficacia entre los diferentes preparados de anticonceptivos. Solamente un ensayo clínico sugiere que los progestágenos de tercera generación, como desogestrel y gestodeno, son más efectivos en el tratamiento de la dismenorrea, comparados con los progestágenos de primera o segunda generación (30, 32, 33, 34)

b. Prevención del sangrado menstrual abundante y de la anemia ferropénica

Los ACO proporcionan un alivio eficaz al 70 a 80% de las mujeres con dismenorrea primaria. (26, 28, 30) **(Calidad de la evidencia I)**

Los anticonceptivos han sido estudiados extensamente en mujeres con sangrado menstrual abundante sin causa orgánica y existen diversos estudios y varias revisiones sistemáticas que apoyan su uso. (35, 36, 37, 38)

Además de las píldoras anticonceptivas, se estima que la reducción del sangrado es similar con otras vías de administración como los parches transdérmicos y el anillo vaginal, por lo que la elección de la vía de administración dependerá de las preferencias de la paciente (39).

La pérdida de sangre menstrual se reduce en un 40-50% en las mujeres usuarias de ACO. (40, 41, 42) **(Calidad de la evidencia II-1)**

Los ACO en ciclo extendido o terapias continuas tienen más sangrado no programado que las pautas estándar, pero presentan una disminución global de los días de sangrado al año. Las mujeres que usan pautas extendidas informan de una disminución de las quejas asociadas a la menstruación y una mejor calidad de vida. (43, 44, 45) **(Calidad de la evidencia I)**

El uso de ciclos extendidos con AHC disminuyó los días de sangrado tanto para la vía oral, la transdérmica y la vaginal. (46) **(Calidad de la evidencia II)**

En determinadas patologías hematológicas donde el síntoma más frecuente es el sangrado menstrual abundante, los anticonceptivos hormonales representan una buena alternativa de tratamiento. La enfermedad de von Willebrand afecta a un 1% de la población y se caracteriza por un déficit de factor “von Willebrand”. Los AHC, además de la disminución del sangrado, actuarían elevando los factores prohemostáticos (47).

Las usuarias de AHC presentan una disminución de las pérdidas sanguíneas menstruales en un 50%, disminuyendo el riesgo de anemia ferropénica en usuarias actuales y pasadas **(Calidad de la evidencia II-1)**

c. Mejoría del síndrome premenstrual (SPM)

La anticoncepción combinada mejora los síntomas disfóricos y depresivos asociados al SPM. (48, 49)

El SPM se ha definido como "la recurrencia cíclica en la fase lútea del ciclo menstrual de una combinación de cambios físicos, psicológicos y/o de comportamiento angustiantes de gravedad suficiente como para dar lugar a un deterioro de las relaciones interpersonales y / o interferencia con las actividades normales". (50)

Entre un 80-90% de las mujeres experimentan estos síntomas y se estima que en 30-40% son suficientemente intensos o molestos para solicitar alivio de los mismos. (51)

Las formas graves de SPM se clasifican como trastorno disfórico premenstrual (TDPM), y pueden afectar al 3-8% de las mujeres en edad fértil.

La etiología del SPM no está totalmente aclarada, si bien parece relacionada con niveles de esteroides ováricos que superan un cierto umbral o bien con oscilaciones hormonales postovulatorias. (52)

Sobre el papel de los ACO en el tratamiento del SPM, una revisión sistemática, concluye que dicho tratamiento se basa en evidencias de baja calidad. (53)

Algunas mujeres con AHC cíclica pueden experimentar un aumento de los síntomas premenstruales. (54)

Se ha demostrado la eficacia de los ACO con dosis de 20 µg de etinil estradiol que contengan drospirenona, en pauta 24+4, en el tratamiento de pacientes sin deseo gestacional que presenten SPM moderado. (55, 56)

Un estudio preliminar ha mostrado que los ACO con drospirenona pueden ser eficaces para mejorar los síntomas que se exacerban premenstrualmente en la Enfermedad de Menière. (57)

Los ACO con DRSP en régimen (24+4) son eficaces en el tratamiento del SPM. Moderado. (58, 59, 60) **(Calidad de la evidencia I) (A)**

2. Protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

La EIP suele ser consecuencia de las ITS y puede amenazar el futuro reproductivo de las mujeres que la padecen.

Los ACO, y más concretamente el gestágeno que llevan, provocan un espesamiento del moco cervical que dificulta el ascenso de los gérmenes a través del canal cervical disminuyendo, de esta manera, el riesgo de padecer una EIP. (61)

Esta protección se limita a las usuarias actuales de ACO y tras un periodo de uso que se estima de 12 meses, reduciendo el riesgo de EIP en un 70%. (62)

Además, las EIP en usuarias de ACO son menos graves, disminuyendo la necesidad de hospitalización en un 50-60%. (63)

Los ACO protegen frente a EIP y disminuyen la severidad de la misma. **(Calidad de la evidencia II)**

3. Tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica estrógeno dependiente que va a precisar tratamientos a largo plazo. (64, 65)

Los anticonceptivos hormonales representan la primera línea de tratamiento en mujeres afectas de endometriosis (66) y se ha considerado que no hay diferencias entre ellos en cuanto a eficacia en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis.

Este planteamiento ha sido cuestionado por:

- la baja calidad de los estudios de eficacia de los AHC en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis,
- la reducción del dolor se produjo en un 50% en la dismenorrea y no se apreció efecto beneficioso en el dolor pélvico crónico y la dispareunia relacionadas con la endometriosis, (68)
- las limitaciones de uso de la AHC,

- los riesgos mayores, especialmente la TVP y el TEP,
- la mayor persistencia del dolor al finalizar el tratamiento con los AHC que con otros tratamientos hormonales, (69, 70)

llegando, incluso, a sugerirse que el uso de AHC podría ser contraproducente al asociarse a mayor riesgo de endometriosis en general. (71) y favorecer la progresión a un tipo más invasivo. (72)

Trabajos y revisiones posteriores apoyan la eficacia del tratamiento con AHC del dolor relacionado con la endometriosis. (73, 74 y 75)

Dos revisiones sistemáticas (una de ellas incluye un meta-análisis) concluyeron que el régimen continuo de AHC era más efectivo en la reducción del dolor comparado con el régimen cíclico (76, 77). Además la reducción del dolor era similar a la obtenida con agonistas de la GnRH (78) y con progestinas (79).

Por otro lado la mayoría de las guías actuales (80, 81) siguen recomendando la utilización de la AHC en el tratamiento del dolor relacionado con la endometriosis, considerando que todos los tratamientos hormonales son igualmente eficaces, difiriendo en los efectos secundarios y el coste.

Los AHC se consideran tratamiento de primera línea para el dolor asociado a la endometriosis. **(Calidad de la evidencia IIa-III), (B)**

El régimen continuo de anticoncepción hormonal combinada era más efectivo en la reducción del dolor comparado con el régimen cíclico. **(Calidad de la evidencia I), (A)**

Dada la alta tasa de recurrencia de los síntomas al dejar el tratamiento se recomienda tratamiento hormonal anovulatorio continuo hasta que la mujer desee gestación o hasta la menopausia. **(Calidad de la evidencia I), (A)**

4. Tratamiento del acné y el hirsutismo

El acné y el hirsutismo son manifestaciones cutáneas relacionadas con el exceso de andrógenos en sangre o con una mayor sensibilidad de los receptores de los tejidos a estas hormonas.

El acné presenta una elevada prevalencia en la adolescencia, que va disminuyendo con la edad. El hirsutismo es menos frecuente en las mujeres en edad reproductiva (entre un 5 y un 10%) y se caracteriza por la presencia de vello terminal en zonas donde habitualmente no se encuentra en la mujer, como en el mentón, labio superior o espalda (82, 83).

Los anticonceptivos hormonales combinados también representan la primera línea de tratamiento en el acné y el hirsutismo (84). Se recomienda utilizar una combinación con gestágenos antiandrogénicos: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona y drospirenona (85)

En mujeres con acné leve-moderado que no desean embarazo el uso de ACO que contengan acetato de clormadinona, acetato de ciproterona o drospirenona debiera considerarse como la primera opción terapéutica. **(Calidad de la Evidencia I) (A)**

5. Efectos beneficiosos sobre el hueso

Los estudios realizados sobre el efecto óseo de la AHC se engloban en 2 grandes categorías:

- Investigación sobre la densidad mineral ósea (DMO)
- Datos epidemiológicos sobre el riesgo de fractura.

Las investigaciones sobre la DMO muestran un efecto beneficioso en la revisión de Kuohung (2000) (86, 87), pero otros estudios no han encontrado ningún efecto en las usuarias menores de 40 años. (88, 89)

Lo mismo ocurre en los estudios con adolescentes. Hay estudios que muestran efectos beneficiosos (90) y otros que no muestran ningún efecto (91). En un estudio reciente con adolescentes, se ha comparado pauta continua (30 mcg de EE+ LNG durante 90 días) con pauta cíclica (20 mcg de EE + LNG 21/7) y no usuarias de anticoncepción, observándose disminución significativa en la DMO entre las usuarias de la pauta cíclica respecto a no usuarias. No se observaron diferencias entre usuarias de pauta continua y no usuarias. (92)

El incremento de la DMO, para ser clínicamente relevante, debe acompañarse de una reducción del número de fracturas, no habiendo estudios concluyentes de que la AHC disminuya el riesgo de fractura. (93). No obstante, un estudio reciente (94) ha mostrado que las mujeres sin fracturas óseas tuvieron significativamente más probabilidades de haber usado anticonceptivos orales. El uso de anticonceptivos orales se asoció con un riesgo significativamente menor de fractura ósea. Este efecto fue más fuerte en los grupos de edad 18-35 años y en pacientes con una duración de tratamiento de ACO de más de 1 año.

6. Protección frente a cáncer.

Los hallazgos de múltiples estudios epidemiológicos realizados desde los años 90 pueden sintetizarse en un estudio de cohortes que, en 2007, confirma que la contracepción hormonal oral combinada no sólo no está asociada con un incremento global de riesgo de cáncer, sino que incluso produce un claro beneficio con una reducción del riesgo relativo global de cáncer (95, 96,97).

El beneficio que otorga la ACO por su efecto protector frente a diferentes tipos de neoplasias es mayor que el riesgo de presentar alguna de ellas.
(Calidad de la Evidencia II)

Esto sigue siendo especialmente cierto en cuanto a la reducción de riesgo de cánceres de ovario, principal causa de muerte por cáncer ginecológico, de endometrio, el cáncer ginecológico de mayor incidencia en nuestro medio, y colorrectal, segundo tumor en incidencia en la población femenina. (98). En el mismo artículo refieren encuentran una disminución de riesgo relativo frente a tumores hematológicos y linfomas. Así mismo se aprecia un leve incremento durante el uso de cáncer de mama y cérvix, aunque no aclara si se debe a sobre diagnóstico y, en cualquier caso, no contrarresta los efectos protectores frente a otros tumores. **(Calidad de evidencia II-1)**

a. Cáncer de ovario

El uso de AHCO se asocia con una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario en mujeres en edad fértil usuarias. Este efecto beneficioso está en relación directa con el tiempo de uso, y disminuye progresivamente tras la interrupción del mismo, aunque se mantiene de forma atenuada hasta 30 años después de la interrupción. El uso de ACHO prevendría hasta un 21 % de los cánceres de ovario en la población estudiada (98).

Por otro lado, el uso de AHCO en portadoras de mutación BRCA 1 y 2 parece disminuir el riesgo de cáncer de ovario en un 50% en estas mujeres, incrementándose el efecto protector con los años de uso, y sin un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama, lo que se traduce en un descenso del 5% por año del riesgo de cáncer de ovario (99). No hay estudios en pacientes con riesgo elevado por síndrome de Lynch.

El uso de ACO confiere una protección a largo plazo frente al cáncer de ovario. Se estima que han evitado cerca de 200.000 cánceres de ovario y 100.000 muertes por este motivo. En las próximas décadas la cifra de número de casos de cáncer de ovario que se pueden prevenir podría elevarse a unos 30.000 casos al año.

Además, el uso de anticoncepción hormonal combinada se asocia a una disminución del cáncer primario de trompa de Falopio en la población general (100).

b. Cáncer de endometrio

El estudio Cancer and Steroid Hormone (CASH) demostró en 1987 una reducción del 50% del riesgo de cáncer de endometrio, extensible a mujeres afectadas de síndrome de Lynch (101).

c. Cáncer de colon

Un meta-análisis publicado recientemente muestra una reducción de la incidencia del cáncer colorrectal en un 20% en las usuarias de anticoncepción hormonal frente a las que nunca han utilizado este método. Además, incide en el hecho de la disminución de mortalidad causada por cáncer de colon en países en los que la toma de anticonceptivos hormonales está más extendida. No se ha demostrado que la disminución del riesgo esté relacionada con la duración del tratamiento; sí, en cambio, con la toma reciente de anticoncepción hormonal combinada. (103)

El uso de anticoncepción hormonal combinada disminuye la incidencia de cáncer de ovario, endometrio y colon (**nivel de evidencia II-1 y II-2**) con efecto protector extendido a lo largo de hasta 30 años tras la interrupción de la toma (en función del

Anticoncepción de sólo gestágenos (ASG)

La anticoncepción hormonal con sólo gestágenos (ASG), al igual que la combinada, tienen efectos no relacionados con la anticoncepción que son beneficiosos para la salud de las mujeres.

Los ASG se clasifican del siguiente modo en función de la vía de administración: orales, implante subdérmico, DIU-LNG y acetato de medroxiprogesterona depot.

Los beneficios generales son: mejoría de la dismenorrea, mejora del dolor pélvico crónico, protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), disminución del sangrado menstrual, disminución de crisis de anemia falciforme, tratamiento de los miomas y disminución de riesgo de cáncer.

1. Mejoría de clínica de dismenorrea y del dolor asociado a la endometriosis.

Como ya se ha comentado, los anticonceptivos hormonales reducen la dismenorrea mediante un efecto directo sobre la actividad endometrial. No existen diferencias entre los diferentes preparados de anticoncepción hormonal (36), si bien en algunos estudios se consideran a los ASG, el tratamiento hormonal de primera elección, y de manera especial en el dolor severo asociado a endometriosis. (105,106)

El DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) es tan eficaz como los análogos de la GnRH en el tratamiento del dolor pélvico atribuible a endometriosis, pero existen ventajas

adicionales con el uso del DIU-LNG, ya que no provoca hipoestrogenismo y solamente requiere una intervención cada 5 años. **(Calidad de la Evidencia II-1, II-2)** (107,108)

Una revisión de Cochrane de 2013 (109) revela que el uso postoperatorio de DIU-LNG podría disminuir la recurrencia de dismenorrea en mujeres con endometriosis, aunque se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

El uso de DIU- LNG es efectivo y bien aceptado en el tratamiento a largo plazo tras cirugía conservadora en mujeres con endometriosis. Además puede mejorar la calidad de vida de estas pacientes (110).

Los estudios coinciden en que el tratamiento con AMPD (111, 112) y con implantes de etonorgestrel (113) podría mejorar el dolor pélvico asociado a endometriosis sin resultados significativos. **(Calidad de la evidencia II-3)**

2. Mejoría dolor pélvico crónico

La razón por la que los anticonceptivos son eficaces en el tratamiento del dolor pélvico crónico es la presencia de desequilibrio hormonal y vasoconstricción pélvica, por lo que la acción vasodilatadora de la progesterona podría disminuir la clínica de dolor (114).

Es frecuente la aparición de dolor pélvico crónico tras el embarazo y estaría asociado a un aumento de la concentración plasmática de progesterona (115).

Hay tres ensayos clínicos randomizados publicados que demuestran la eficacia de la ASG de larga duración (6 y 12 meses) en el tratamiento del dolor pélvico (116, 117, 118).

3. Protección frente a Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP)

La ASG tiene un efecto protector frente a la EIP debido a su efecto sobre el moco cervical, produciendo un espesamiento del mismo. Asimismo desarrolla un engrosamiento de la mucosa cervical, disminuye el flujo menstrual, la contractilidad uterina y reduce la reacción inflamatoria (119).

4. Tratamiento del sangrado menstrual excesivo

Existen múltiples estudios publicados sobre la eficacia del DIU-LNG en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional. (120)

El uso del DIU-LNG está asociado a un incremento en el volumen del sangrado uterino durante los 3 o 6 primeros meses. Sin embargo, después de este periodo se evidencia una reducción importante del sangrado que a largo plazo puede convertirse en amenorrea. (121)

La fisiopatología de este efecto se basa en la capacidad del DIU liberador de levonorgestrel de disminuir la proliferación endometrial y aumentar la apoptosis en glándulas y estroma.

Está considerado de primera elección en el tratamiento del sangrado menstrual abundante, reduciendo la intensidad del sangrado hasta en un 90%. (122)

La satisfacción de las pacientes utilizando el DIU liberador de levonorgestrel es superior a otros tratamientos médicos convencionales. (123)

El tratamiento con AMPD también se ha mostrado eficaz con un 60% de mujeres en amenorrea al año de tratamiento

El DIU-LNG puede ser un tratamiento válido en mujeres que presentan sangrado uterino abundante y presenten miomas que no deformen la cavidad uterina. (124, 125, 126, 127, 128)

Existe un estudio que relaciona el uso de DIU-LNG con una reducción del sangrado y el tamaño de los miomas (129). La eficacia de la reducción del sangrado con el DIU-LNG es comparable a la ablación endometrial en mujeres con miomas. (130)

En cuanto al implante de etonorgestrel los estudios coinciden en señalar un sangrado irregular hasta los 3-6 meses de tratamiento. Posteriormente la tendencia es a presentar amenorrea llegando a un 30-40% de pacientes con amenorrea tras un año de tratamiento. (131, 132) **(Calidad de la evidencia II)**

El DIU-LNG se considera tratamiento de primera línea para el Sangrado Menstrual Abundante. **(Calidad de la evidencia (I), (A))**

Los diferentes métodos de ASG se muestran eficaces en el tratamiento del sangrado menstrual excesivo. **(Calidad de la evidencia I-II)**

5. Anemia falciforme

El Acetato de Medroxiprogesterona Depot (AMPD) ha demostrado disminuir las crisis de dolor en la Anemia Falciforme (133)

6. Tratamiento de la hiperplasia endometrial

En una revisión sistemática donde se compara el uso de DIU-LNG con el tratamiento con progestágenos orales, se llegó a la conclusión, con una calidad de evidencia moderada, que el DIU-LNG conseguía tasas de efecto terapéutico más altas y menor número de histerectomías comparado con los progestágenos orales en el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipia (134).

Un estudio publicado en 2015 afirmó que el DIU-LNG es altamente eficaz en la prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres que usan terapia estrogénica sustitutiva y también en el manejo de los problemas de sangrado durante la perimenopausia (135).

Diversos estudios observacionales han mostrado regresión de la hiperplasia endometrial (con y sin atipias) en mujeres tratadas con DIU-LNG entre el 85-96%. (136, 137, 138, 139, 140) **(Calidad de la evidencia II-3)**

La combinación de resección histeroscópica asociada a un DIU-LNG como tratamiento para Hiperplasia endometrial atípica y el cáncer de endometrio en estadio precoz G1 mostró respuestas similares a las reportadas en la literatura para progestinas solas, pero con una tasa de recaídas considerablemente más baja. Abogamos por el uso de este enfoque combinado como una opción alternativa de preservación de fertilidad en pacientes que presentan hiperplasia de endometrio con atipias y en cáncer de endometrio en estadio precoz, G1. (141)

El AMPD por su potente efecto atrófico puede presentar reducción del riesgo de cáncer de endometrio (Calidad de evidencia baja). (113)

7. Efecto protector en mujeres usuarias de terapia de reemplazo hormonal

Un ECA que evaluó a mujeres postmenopáusicas usuarias de reemplazo hormonal y tratadas con DIU-LNG no observó ningún caso de hiperplasia endometrial. (142)

Un estudio adicional mostró un beneficio similar en mujeres perimenopáusicas usuarias de DIU-LNG y tratadas con estrógenos, entre las cuales, tras 5 años de seguimiento no se encontró evidencia de hiperplasia endometrial. (143)

8. Prevención del crecimiento endometrial en mujeres tratadas con tamoxifeno

Mujeres en tratamiento adyuvante con tamoxifeno por cáncer de mama usuarias de DIU-LNG mostraron un crecimiento endometrial significativamente menor tras un año de tratamiento. (144) **(Calidad de la evidencia I)**

No obstante y a pesar del número importante de mujeres usuarias de DIU-LNG con cáncer de mama en las que no se han registrado recidivas, su uso es considerado categoría 3-4 por la OMS

9. Efecto sobre la epilepsia

Existen algunos estudios que refieren una disminución tanto de la frecuencia como de la intensidad de las crisis en mujeres epilépticas que utilizaron el AMPD como anticonceptivo (Calidad de la evidencia baja) (113). Por otro lado, debido a la potente eficacia anticonceptiva del AMPD, ésta no se ve reducida al asociar antiepilépticos, clásicos inductores enzimáticos, por lo que es un fármaco a considerar en este grupo de pacientes cuando existe asociación de varios fármacos para el control de la enfermedad.

Beneficios no contraceptivos DIU de cobre (DIU-Cu)

1. Disminución de cáncer de cérvix

Los estudios disponibles en la actualidad (145), apuntan a que el DIU de cobre actúa como un factor protector frente al carcinoma escamoso, al adenocarcinoma y al carcinoma adenoescamoso.

Por otro lado, el estudio no mostró una relación entre el uso del DIU y la detección de VPH. De manera que si el DIU no modifica la prevalencia de la infección por HPV —y por tanto no protege frente a la adquisición del HPV— sí que afecta a la progresión de la lesión hacia el cáncer cervical.

Cómo realiza esta acción protectora no deja de ser una especulación. Sugieren que el DIU podría actuar como un cofactor protector en la carcinogénesis, mediante una respuesta inflamatoria estéril y crónica en el endometrio, el canal endocervical y el cérvix, lo que modificaría el estatus inmune local. (146)

También se ha postulado que el traumatismo local cervical asociado a la inserción o extracción del DIU induce focos locales de inflamación crónica que modifican la respuesta inmune, tal y como se observa en pacientes tras biopsias guiadas colposcópicamente. (147)

Un estudio sugiere que el DIU-LNG podría estar asociado con una disminución del aclaramiento de la infección por VPH de alto riesgo y posiblemente a un aumento de la adquisición del HPV en comparación con el DIU-Cu (148).

El uso del DIU puede ser un factor protector ante el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en sus diferentes tipos histológicos. **(Calidad de la evidencia II)** (Conferencia Consenso SEC 2011) (149)

Las mujeres que han usado DIU tienen la mitad de riesgo de sufrir cáncer de cuello uterino que las mujeres que nunca han usado DIU. **(Calidad de la evidencia II)** (Conferencia Consenso SEC 2011) (149)

No se ha demostrado que el uso del DIU esté relacionado con la infección por el VPH. **(Calidad de la evidencia II)** (Conferencia Consenso SEC 2011) (149)

Bibliografía:

1. PROSEGO. Protocolos Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Beneficios no anticonceptivos de la anticoncepción. (2006)
2. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003255. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.
3. Weller S, and Karen D. "Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission." *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2002)
4. Olmedo-Buenrostro BA, González-Robles HA, Delgado-Enciso I, Mora-Brambila AB, Cadenas Freixas JL, Montero Cruz SA. Frecuencia de infección por VIH/sida en usuarios de preservativo. *Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet].* (2012) Dic [citado 2013 Jun 13] ; 31(4): 480-489.
5. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82:454.
6. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Scientific evidence on condom effectiveness for STD prevention. (2001)
7. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004 Jun;82(6):454-61
8. Lameiras M, Núñez AM, Rodríguez Y y Bretón JM. Conocimiento y viabilidad de uso el preservativo femenino en jóvenes universitarios españoles. *International journal of clinical and health psychology*, Vol. 7, Nº. 1, 207-216. (2007)
9. Macaluso, M., Blackwell, R., Jamieson, D.J., Kulczycki, A., Chen, M.P., Akers, R., Kin, D.J. and Duerr, A. Efficacy of the male latex condom and of the female polyurethane condom as barriers to semen during intercourse: A randomized clinical trial. *American Journal of Epidemiology*, 166, 88-96. (2007).
10. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003255.
11. Davis KR, Weller SC. The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV. *Fam Plann Perspect* 1999; 31:272.
12. Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med* 1997; 44:1303.
13. Warner L, Stone KM, Macaluso M, et al. 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.
14. Wald A, Langenberg AG, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001; 285:3100.
15. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med* 2005; 143:707.
16. Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP, et al. Effect of Condom Use on Per-act HSV-2 Transmission Risk in HIV-1, HSV-2-discordant Couples. *Clin Infect Dis* 2016; 62:456.

17. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645.
18. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:725.
19. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107:811.
20. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107:804.
21. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, et al. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2010; 202:445.
22. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis* 2013; 208:373.
23. Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. *Sex Transm Dis* 2009; 36:401.
24. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, department of Health and Human Services. Scientific evidence on condom effectiveness for STD prevention. (2001).
25. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol*;87:55–8. (1996)
26. Lundstrom V and Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2a and its main metabolites in plasma and endometrium in normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol*;130:640–6. (1978)
27. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428-41
28. Hauksson A, Ekström P, Juchnicka E, Laudanski T and Åkerlund M The influence of a combined oral contraceptive on uterine activity and reactivity to agonists in primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*68,31–34. (1989)
29. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad K, Lindh I, Gruber CJ, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod*;21:2304–11. (2006)
30. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K and Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhoea in adolescents girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol*.;106:97-104. (2005)
31. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002120

32. Milsoml, Sundell G and Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 42,497–506. (1990)
33. Callejo J, Díaz J, Ruiz A, García RM. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol and 150 microg desogestrel on dysmenorrhea. *Contraception*. 2003 Sep; 68(3):183-8.
34. Endrikat J, Jaques MA, Mayerhofer M, Pelissier C, Müller U, Düsterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 20 micrograms ethinylestradiol/150 micrograms desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception*. 1995 Oct; 52(4):229-35.
35. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL 2nd, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, Mamik MM, Balk EM, Sung VW; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar;121(3):632-43.
36. Abu Hashim H. Medical treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding. What is new? An evidence based approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):251-60.
37. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000154
38. Hoaglin DC, Filonenko A, Glickman ME, Wasiak R, Gidwani R. Use of mixed-treatment-comparison methods in estimating efficacy of treatments for heavy menstrual bleeding. *Eur J Med Res* 2013;18:17.
39. Abu Hashim H, Alsherbini W, Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*. 2012 Mar;85(3):246-52.
40. Fraser IS and McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;31:66–70. (1991)
41. Milman N, Clausen J and Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol*;77:13–9. (1998)
42. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W and Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol*.;96,913–920 (2000)
43. Sulak P, Cressman B, Waldrop E, Holleman S, et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol*,89:179-183 (1997).
44. Braunstein JB, Hausfeld J, Hausfeld J and London A. Economics of reducing menstruation with trimonthly-cycle oral contraceptive therapy: comparison with standard cycle regimens. *Obstet Gynecol*;102:699–708. (2003)
45. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*.;98:771–8 (2001).

46. Bustillos-Alamilla E, Zepeda-Zaragoza J, Hernández-Ruiz MA, Humberto Briones-Landa C. Anticoncepción con hormonales combinados en ciclos extendidos artificialmente. *Ginecol Obstet Mex.*;78(1):37-45. (2010).
47. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008 Mar;14(2):171-232.
48. Shehata NA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: a double blind randomized placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198: 100-4.
49. Peters W, Freeman MP, Kim S, Cohen LS, Joffe H. Treatment of Premenstrual Breakthrough of Depression With Adjunctive Oral Contraceptive Pills Compared With Placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Oct;37(5):609-614.
50. Reid RL and Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*139,85–104. (1981)
51. *Hum. Reprod. Update (September/October)* 11(5): 513-525. (2005)
52. Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, Wakim PG, Rubinow DR. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Triggered by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):980-989
53. Douglas S. Premenstrual syndrome. Evidence-based treatment in family practice. *Can Fam Physician.*;48:1789-97. (2002)
54. Moos RH. Psychological aspects of oral contraceptives. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;19(1):87-94. (1968)
55. Lete I et al. Efectos beneficiosos no anticonceptivos de la píldora anticonceptiva. Actualización en medicina de familia. *SEMERGEN.*;35(10):505-10. (2009)
56. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Anticonceptivos orales con drospirenona para el síndrome premenstrual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
57. Caruso S, Mauro D, Maiolino L, Grillo C, Rapisarda AMC, Cianci S. Effects of combined oral contraception containing drospirenone on premenstrual exacerbation of Meniere's disease: Preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May;224:102-107.
58. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Women Health & Gender Based Medicine.*;10:561-9 (2001).
59. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA and Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception.*;72:414-21(2005).
60. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C and Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.*;106:492-501 (2005).

61. Henry-Suchet J. Hormonal contraception and pelvis inflammatory disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care.*;2:263-7 (1997).
62. Burkman R, Schelesselman JJ and Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*;190 Suppl: S5-22 (2004).
63. Panser LA and Phipps WR.: "Type of oral contraceptive in relation to aute, initial episodes of pelvic inflammatory disease". *Contraception*; 43 (1):91-9 (1991).
64. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*;22:275-306 (2008).
65. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, et al. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.*;98:529-55 (2012).
66. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine..Treatment of pelvic pain associated with endometriosis.*Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S260-9.
67. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Robert F. Casper, M.D. *Fertil Steril_ 2017*;107:533–6.
68. Harada T,MomoedaM, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebocontrolled, double-blind, randomized trial. *Fert Steril 2008*;90:1583–8.
69. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol 2008*;15:82–6.
70. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril 2017*;108:125–36.
71. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update 2011*;17:159–70.
72. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod 2011*;26: 2028–35.
73. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A.Oral contraceptives for pain associated with endometriosis.*Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001019
74. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L.Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2150-61
75. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. The use of combined hormonal ontraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a ystematic review of the evidence. *Fertil Steril 2018*;110:136–51.
76. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review.*Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jul;292(1):37-43

77. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214 (2):203-211
78. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;95: 1568–73.
79. Vercellini P, de Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52–61.
80. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology.ESHRE guideline: management of women with endometriosis.*Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400-12..
81. Endometriosis: diagnosis and management NICE guideline Published: 6 September 2017 nice.org.uk/guidance/ng73
82. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE.A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Mar 30;3(1):44-52.
83. Ettler J. Hirsutism - etiopathogenesis, diagnostics and treatment. *Cas Lek Cesk*. 2017 Summer;156 (3):133-136.
84. Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA.Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol. *Contraception*. 2004 Jun; 69(6):469-76.
85. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Non contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception*. 2007 Nov;76(5):342-7
86. KuohungW, Borga TTA and Stubblefield P Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based pproach. *Contraception*61,77.78 (2000).
87. Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Chiang CY, Wark JD. Bone turnover marker determinants in young women: results from the Safe-D study. *Ann Clin Biochem*. 2018 May;55(3):328-340. doi: 10.1177/0004563217719734. Epub 2017 Dec 21
88. Petitti, DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC and Meirik O, for the WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. *Obstet Gynecol* 95,736–744 (2000) .
89. ReedSD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE and Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception*68,177–182 (2003).
90. BerensonAB, Radecki C, Grady JJ, Rickert VI and Thomas A. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density.*Obstet Gynecol*98,576–582 (2001)

91. Lloyd T , Taylor DS, Lin MH, AE Matthews, Eggli DF y Legro RS. El uso de anticonceptivos orales por mujeres adolescentes no afecta pico de masa ósea: un estudio longitudinal. *Fertil Steril* 74 , 734 -738 (2000).
92. Gersten J, Hsieh J, Weiss H, Ricciotti NA. Effect of Extended 30 µg Ethinyl Estradiol with Continuous Low-Dose Ethinyl Estradiol and Cyclic 20 µg Ethinyl Estradiol Oral Contraception on Adolescent Bone Density: A Randomized Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016 Dec;29(6):635-642.
93. López LM, Grimes DA, Schulz KF and Curtis KM. Anticonceptivos con esteroides: efecto sobre las fracturas óseas en mujeres. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4. Oxford:Update Software Ltd. (2007). Disponible en: <http://www.update-software.com>,
94. Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. 2017 Aug;28(8):2349-2355. doi: 10.1007/s00198-017-4036-x. Epub 2017 Apr 13
95. Hannaford Philip C, Selvaraj Sivasubramaniam, Elliott Alison M, Angus Valerie, Iversen Lisa, Lee Amanda J et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study *BMJ* 2007; 335 :651
96. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 72, Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy. Lyon: WHO, IARC. (1999)
97. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A and Boyle P. Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 34,118–141. (1998)
98. Iversen Lisa, Fielding Shona, Lidegaard Øjvind, Mørch Lina S, Skovlund Charlotte W, Hannaford Philip C et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study *BMJ* 2018; 362 :k3609
99. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., Fielding S., and Hannaford P.C.: Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Obstet Gynecol* 2017; 216: pp. 580.e1-580.e9
100. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275.
101. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008; 122:1598.
102. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796.
103. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E, Parazzini F. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology*. 1998 May;9(3):295–300.

104. 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;22:1931-4
105. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Robert F. Casper, M.D. *Fertil Steril* 2017;107:533–6.
106. Paolo Vercellini, M.D, Laura Buggio, M.D, Nicola Berlanda, M.D, Giusy Barbara, M.D, Edgardo Somigliana, M.D and Silvano Bosari, M.D. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:1552-71.
107. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*. 2007 Jun; 75(6 Suppl):S134-9
108. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 Jul;20(7):1993-8
109. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD005072.
110. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):519-26
111. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception*; 79: 29–34 (2009).
112. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Min Invasive Gynecol*; 13: 528–34 (2006).
113. Sociedad Española de Contracepción (SEC): Actualización en el manejo clínico de la Anticoncepción Hormonal, intrauterina y de Urgencia. Conferencia de consenso. www.sec.es/descargas/FOLLETO_CDC2011.pdf Nov. Madrid. (2011)
114. Gavrilov SG, Turischeva OO. Conservative treatment of pelvic congestion syndrome: indications and opportunities. *Curr Med Res Opin*. 2017 Mar 29:1-5.
115. Cheong Y, William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Oct;20(5):695-711.
116. Shokeir T, Amr M, Abdelshaheed M. The efficacy of Implanon for the treatment of chronic pelvic pain associated with pelvic congestion: 1-year randomized controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:437-43
117. Soysal ME, Soysal S, Vicdan K, Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion. *Human Reproduction* 2001;16:931-9

118. Farquhar CM, Rogers V, Franks S, et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1153-62
119. Sonalkar S, Schreiber CA, Barnhart KT. *Contraception*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2014 Nov 11.
120. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S70-S77
121. The American College Of Obstetricians And Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.*;115(1):206-18 (2010).
122. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Heavy Menstrual Bleeding*. London: RCOG Press; 2007 Jan.
123. Jin Qiu, Jiajing Cheng, Qingying Wang, and Jie Hua. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 1700–1713.
124. Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, Holthouser K, Arian SE, Abraham T, Segars JH. An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Mar;59(1):3052.
125. Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, Zhu X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids*. 2014 Aug;86:69-78.
126. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S130-3.
127. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD008994.
128. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul;82(1):41-55.
129. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79:1194–8.
130. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(1):29-35.
131. Hohmann H and Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol*; 50: 907–17 (2007).
132. Power J, French R and Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10. 1002/14651858.CD001326.pub2 (2007).

133. Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Hormonas esteroides para la anticoncepción en mujeres con drepanocitosis The Cochrane Library, 2008
134. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):469-78
135. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric.* 2015;18 (4):470-82.
136. Buttini MJ, Jordan SJ and Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 49: 316–22 (2009).
137. Varma R, Soneja H, Bhatia K et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia- a longterm follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 139: 169–175 (2008).
138. Wildemeersch D, Janssens D, Pyliser K et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas*; 57: 210– 213 (2007).
139. Pal N1, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, Meyer LA, Soliman PT, Lu KH, Ramirez PT, Ramondetta L, Bodurka DC, Westin SN. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):109-116
140. Progestin Intrauterine Devices and Metformin: Endometrial Hyperplasia and Early Stage Endometrial Cancer Medical Management. Nwanodi O. *Healthcare (Basel).* 2017 Jul 8;5(3).
141. Giampaolino P1, Di Spiezio Sardo A, Mollo A, Raffone A, Travaglino A, Boccellino A, Zizolfi B, Insabato L, Zullo F, De Placido G, Bifulco G. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Jul 11 (18)30347-9
142. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*; 109(2): 136–44 (2002).
143. Hampton NR, Rees MC, Lowe DG, Rauramo I, Barlow D and Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod.*;20(9):2653-60 (2005).
144. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*; 114: 1510–5 (2007).

145. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ and Bosch FX. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.*;12: 1023-1031 (2011)
146. Modugno F, Ness RB, Chen C and Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*;14: 2840-2847 (2005).
147. Tsukahara Y, Fukamatsu Y, Hirabayashi T, Iinuma H and Fukuta T. Adenocarcinoma of the endometrium following prolonged use of an intrauterine device. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 35: 339- 343. Abstract PubMed PMID 6833818 (1983).
148. Lekovich JP, Amrane S, Pangasa M, Pereira N, Frey MK, Varrey A, Holcomb K. Comparison of human papillomavirus infection and cervical cytology in women using copper-containing and levonorgestrel-containing intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1101-5
149. Sociedad Española de Contracepción (SEC): Actualización en el manejo clínico de la Anticoncepción Hormonal, intrauterina y de Urgencia. Conferencia de consenso. www.sec.es/descargas/FOLLETO_CDC2011.pdf Nov. Madrid. (2011).

