



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

EFFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LAS ESTRUCTURAS DEL CEREBRO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alumno/a: Andrea Hernández Fernández

Tutor/a: Prof. Dña. Carmen Torres Bares
Dpto.: Psicología

Mayo, 2022

INDICE

Resumen	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Introducción Al Ciclo Menstrual.....	5
Origen De Los Anticonceptivos	7
¿Qué Tipos De Anticonceptivos Existen? ¿Cómo Actúan? ¿Cuáles Son Sus Efectos Farmacológicos?	8
<i>Tipos De Anticonceptivos</i>	8
<i>Mecanismos De Acción</i>	13
<i>Efectos Farmacológicos</i>	14
Justificación y Objetivos	18
Metodología.....	19
Adquisición de Datos y Estrategia de Búsqueda.....	19
Criterios de Elegibilidad y de Exclusión	19
Resultados.....	20
Anticonceptivos Orales y Cambios Estructurales Cerebrales	22
Discusión y Conclusiones.....	30
Referencias	34

Resumen

Los anticonceptivos orales son los más utilizados por la población femenina. Estos están compuestos por la combinación de estrógenos y progesterona y se caracterizan por la prevención del embarazo. Aunque cuentan con más de 60 años de historia, los estudios sobre estos anticonceptivos han estado enfocados en el impacto de los efectos farmacológicos en el organismo, dejando fuera de la investigación el efecto de éstos en el SNC y la consiguiente implicación sobre la conducta, emoción y cognición. Por tanto, el objetivo de la presente revisión ha sido reunir los estudios más actuales sobre los cambios estructurales en el cerebro asociados al uso de los AO. Para ello, se ha realizado una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scopus de trabajos que trataran la relación existente entre el consumo de AO y los cambios estructurales cerebrales, revisándose un total de 7 artículos. Los datos obtenidos muestran menor volumen en la corteza orbitofrontal lateral izquierda, corteza orbitofrontal lateral derecha, corteza del cíngulo posterior, hipocampo y glándula pituitaria izquierda en mujeres usuarias de AO en comparación a las mujeres con ciclo natural. Asimismo, los resultados evidencian que los cambios estructurales en la corteza cerebral están influenciados por el componente de la progesterona (androgénico o antiandrogénico) y por el tiempo de uso previo del anticonceptivo. Con respecto a la repercusión de estos cambios en la cognición se ha encontrado una disminución del afecto positivo asociada con la disminución de la amígdala izquierda, y un mejor rendimiento en las tareas de reconocimiento facial en las mujeres usuarias relacionado con mayores volúmenes absolutos y relativos de la materia gris izquierdos y derechos la FFA e izquierdos de PPA por el uso de AO. La edad de las usuarias muestra una relación negativa con el volumen total de materia gris. Se comprueba un avance en esta línea de investigación, si bien se discuten algunas limitaciones metodológicas de los estudios revisados.

Palabras claves: Imagen por resonancia magnética, anticonceptivos orales, estructura cerebral, estrógenos, progesterona, psicofarmacología.

Abstract

Oral contraceptives are the most used by the female population. These are composed of the combination of estrogen and progesterone and are characterized by the prevention of pregnancy. Although they have more than 60 years of history, studies on these contraceptives have focused on the impact of pharmacological effects on the body, leaving out of the research the effect of these on the CNS and the consequent implication of these on behavior, emotion and cognition. Therefore, the objective of this review has been to bring together the most current studies on the structural changes in the brain associated with the use of OC. To do this, a search has been carried out in the PubMed and Scopus databases of works that deal with the existing relationship between OC consumption and structural brain changes, a total of 7 articles were reviewed. The data obtained show lower volume in the left lateral orbitofrontal cortex, right lateral orbitofrontal cortex, posterior cingulate cortex, hippocampus and left pituitary gland in women using OC compared to women with natural cycle. Likewise, the results show that the structural changes in the cerebral cortex are influenced by the progesterone component (androgenic or antiandrogenic) and by the time of previous use. Regarding the impact of these changes on cognition, a decrease in positive affect associated with the decrease in the left amygdala has been found and better performance facial recognition tasks in women who possess greater absolute and relative volumes of gray matter left and right FFA and left PPA. The age of the participants shows a negative relationship with the total volume of gray matter. Progress in this line of research is verified, although some methodological limitations of the reviewed studies are discussed.

Keywords: Magnetic resonance imaging, oral contraceptives, brain structure, estrogens, progesterone, psychopharmacology.

Introducción

Introducción Al Ciclo Menstrual

Para entender el objetivo del presente Trabajo Fin de Grado (TFG) es fundamental abordar de manera previa ciertos conceptos relevantes para la presente revisión.

El sistema reproductivo femenino cuenta con el ciclo menstrual, el cual se encarga de preparar al cuerpo mensualmente para el embarazo y por tanto también para la fertilidad. Este ciclo se caracteriza por el sangrado, denominado menstruación, que tiene lugar con el desprendimiento del endometrio. Su duración es variable, con una media de 28 días desde el comienzo de un ciclo hasta el comienzo del otro. El ciclo menstrual comienza el día uno, que es el primer día de sangrado. La menstruación tiene inicio en la pubertad y finaliza en la menopausia, y se produce como consecuencia de la disminución en los niveles de determinadas hormonas, la cual hace que el endometrio se desprenda. La duración media del sangrado es de 5 a 3 días, pudiendo darse casos en los que solo dure 1 día y otros en los que dure hasta 8 días. La sangre menstrual proviene principalmente de las arterias, tan solo un 25% es procedente de las venas. Contiene restos de tejido endometrial y prostaglandinas. El flujo medio de sangrado es de 30 ml, pudiéndose ver afectado por diversas variables como la ingesta de medicamentos (Thiyagarajan et al., 2021).

El ciclo menstrual consta de dos fases, la folicular y la lútea, ambas separadas por la ovulación. La fase folicular se inicia el día uno de sangrado y finaliza antes de que comience el incremento de la hormona luteinizante (LH). Cuando este aumento de LH produce un pico, se inicia la fase lútea que se prolonga hasta el inicio del siguiente sangrado menstrual (Rosner et al., 2021). En un ciclo de 28 días, la fase folicular, también llamada proliferativa, tiene una duración de 14 días. En esta fase tiene lugar un aumento de estrógeno, siendo esta la hormona predominante en esta etapa, debido a la regulación al alza de los receptores de la hormona foliculoestimulante (FSH) en el interior del folículo. Estas grandes cantidades de estrógeno producen una retroalimentación negativa a la hipófisis anterior. El estrógeno es el responsable de los diversos cambios que tienen lugar en esta fase: el endometrio aumenta su tamaño, la mucosa cervical se vuelve más acuosa y elástica y se crean canales en el cuello del útero, todo ello con el fin de facilitar la entrada de los espermatozoides y la implantación de éstos en el útero. Asimismo, el folículo dominante va madurando transformándose en un folículo de Graff, mientras que

el resto de folículos se degeneran. A continuación, tiene lugar la ovulación, el día 14 del ciclo. El folículo maduro se rompe y el ovocito se libera debido al pico de LH. Además, los cambios que se daban en la fase folicular continúan en la ovulación. Al final de esta fase, los niveles de estrógeno disminuyen. Del día 14 al 28 tiene lugar la última fase del ciclo, la fase lútea. La progesterona es la hormona encargada de que el cuerpo lúteo, situado en el ovario donde tuvo lugar la ruptura del folículo maduro, y el endometrio, estén preparados para acoger al óvulo fértil. Al final de esta fase, el cuerpo lúteo produce estrógeno y progesterona. Si el embarazo tiene lugar, el cuerpo lúteo mantendrá los niveles de estas hormonas en sangre, en cambio, si el óvulo no es fecundado, los niveles disminuyen y tiene lugar el sangrado menstrual, dando así comienzo a un nuevo ciclo (Thiyagarajan et al., 2021).

La regulación neuroendocrina del ciclo menstrual tiene lugar en el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una hormona producida en el hipotálamo. Esta hormona es un factor liberador, es decir, se encarga de que otro órgano o glándula produzca otras hormonas; en este caso, que la glándula pituitaria anterior, situada en la adenohipófisis, libere dos hormonas diferentes: la LH y la FSH (Mtawali et al., 1998).

Los bajos niveles de estrógeno (estradiol) y progesterona característicos del inicio de la fase folicular y la consiguiente ausencia de retroalimentación inhibitoria hace que la GnRH aumente el pulso de liberación de FSH y LH. La FSH se encarga de madurar los folículos, produciendo un aumento de LH y estradiol debido a la maduración de estos.

Cuando los niveles de estrógeno alcanzan cierto nivel, la retroalimentación negativa que ejercía sobre la LH se convierte en positiva, generando un pico de LH debido a la liberación súbita de esta (Rosner et al., 2021).

Por su parte, el estrógeno, liberado por los folículos ováricos, hace que el endometrio se reconstruya mensualmente, produciendo además numerosas variaciones al estimular las glándulas del endometrio y el canal cervical: el moco cervical se vuelve transparente, aumenta en elasticidad y es más resbaladizo, permitiendo un mejor acceso a los espermatozoides. Además, el flujo sanguíneo que llega al endometrio es mayor, aumentando así el grosor de la capa endometrial, todo ello por si el óvulo fuera fecundado. A mitad del ciclo los niveles de estrógenos son elevados, indicando que el óvulo está maduro y tiene lugar una retroalimentación positiva lo que produce la liberación súbita

de LH, dando lugar a la ovulación. La consiguiente estimulación del cuerpo lúteo por parte de la LH producirá altos niveles de progesterona y medianamente elevados de estrógeno en sangre, ejerciendo una retroalimentación negativa en el hipotálamo haciendo, por tanto, que este secrete menos GnRh y por tanto se libere menos LH y FSH (Mtawali et al., 1998).

Por su parte, la progesterona permite, junto con el estrógeno, la continuación del desarrollo del endometrio al promover que los vasos sanguíneos del mismo maduren y que sus glándulas (llamadas endometriales) liberen nutrientes al útero, preparándose así por si el óvulo llega a ser fecundado. La progesterona, además, limita el crecimiento del endometrio; sin ella, el efecto del estrógeno sobre el volumen de esta estructura sería desmesurado. Si la fecundación no tiene lugar, el cuerpo lúteo deja de liberar progesterona y estrógenos. Esta bajada de los niveles de hormonas ováricas hace que el endometrio se desprenda y tenga lugar una retroalimentación positiva sobre la glándula pituitaria, estimulando de esta forma la producción de LH y FSH, iniciándose así el nuevo ciclo menstrual (Mtawali et al., 1998).

Origen De Los Anticonceptivos

La píldora anticonceptiva tal y como se conoce a día de hoy tiene numerosos antecesores. El papiro de Eber es el documento más antiguo de la historia donde se describen métodos anticonceptivos. Data del año 1500 a. de C, en él se receta el uso de un tapón de hilo impregnado en miel, el cual debía ser introducido en la vagina. Posteriormente, en el año 1850 a. de C, en el papiro de Petri aparecen recetas anticonceptivas que usaban excremento de cocodrilo combinado con una pasta de hierbas, o el uso de bicarbonato de sosa y miel.

Además, ya en la época de filósofos como Hipócrates se conocía que la etapa fértil de la mujer comenzaba después de la menstruación, lo cual se utilizaba para el control de la natalidad. O Aristóteles, el cual concienciaba a la sociedad que un mal control de la natalidad llevaba a la pobreza, afirmando que para impedir la gestación había que imposibilitar que el espermatozoide llegase al útero (Díaz, 1995).

Acercándonos a fechas más próximas a la comercialización de la primera píldora anticonceptiva en 1960, es importante mencionar que ya en 1921 se conocía la función reguladora de las hormonas sexuales sobre la ovulación, gracias a los experimentos de Haberlandt, quien trasplantó los ovarios de animales que estaban preñados, a conejas y

cobayas. Sus resultados mostraron una pérdida temporal de la fertilidad abriendo así el camino a estudios posteriores. Asimismo, tras el descubrimiento de la fabricación de progesterona a través de la diosgenina (una sustancia propia de las selvas mexicanas) por parte de Marker, se realizaron numerosos experimentos en animales con progesterona, descubriéndose así su efecto anovulatorio (por ejemplo, los trabajos en conejas apareadas realizados por Makepeace y su grupo en 1937). Sanger, creadora de la Federación de Planificación de la Familia de América (PPFA), fomentó que los descubrimientos que se habían obtenidos en los estudios con animales se utilizasen para estudiar los anticonceptivos en seres humanos. En este sentido, fue el trabajo conjunto de Pincus y Rock biólogo y ginecólogo respectivamente, el que propició el desarrollo del primer anticonceptivo oral, lo que permitió comprobar que la progesterona no es bien absorbida cuando su administración es por vía oral. Este hallazgo puso de manifiesto la necesidad de encontrar un compuesto que tuviera una mejor absorción por vía oral y que tuviera actividad progestágena. De este modo, la noretindrona fue la primera progestina sintetizada a manos del químico Djerassi. Tiempo después, Colton formuló el noretinodrel. En sus primeros trabajos utilizó noretinodrel en su forma más pura, lo que provocó sangrados intermenstruales. Ello se debió a que, en los estudios previos con el compuesto, este estaba contaminado por mestranol, un estrógeno sintético. Tras este descubrimiento, se añadió mestranol a los anticonceptivos de noretinodrel solo. Todos estos experimentos con anticonceptivos en mujeres fueron llevados a cabo en Puerto Rico, pues en Estados Unidos el uso de anticonceptivos era un delito. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) legalizó el uso médico de Enovid 10 mg en 1957 para los trastornos del ciclo menstrual y en 1960 se extendió su uso incluyendo el anticonceptivo (Dhont, 2010). Por lo que se respecta a nuestro país, no es hasta octubre de 1978 cuando se aprueba el uso de anticonceptivos a través de la modificación del Decreto Ley 2275/78 (Ruiz et al., 2005).

¿Qué Tipos De Anticonceptivos Existen? ¿Cómo Actúan? ¿Cuáles Son Sus Efectos Farmacológicos?

Tipos De Anticonceptivos

Los anticonceptivos hormonales basan su acción en la aportación exógena al organismo de hormonas ováricas, las cuales, como ha sido ya comentado, poseen una acción reguladora del ciclo menstrual. Estos anticonceptivos pueden estar formados por la combinación de estrógenos y progestinas, o bien progestinas solo. El componente de

estrógeno que se comercializa en España es el etinilestradiol (EE). También se utilizaba el mestranol, (1 7-etinilestradiol-3-metilester), si bien en la actualidad éste se encuentra en desuso. La dosis utilizada de EE a lo largo de los años ha sido rebajada desde 150 µg al día a 30, 20 o incluso 15 µg/día, sin encontrar diferencias entre dichas dosis (a excepción de un control del ciclo menstrual más deficiente en aquellos preparados de 15µg/ día). Esta reducción de las dosis ha permitido mantener su eficacia, pero al mismo tiempo mitigar efectos secundarios no deseados, sobre todo en el aparato circulatorio (García et al., 2009).

En relación con las progestinas sintéticas (similares a la progesterona natural), estas provienen de la etisterona, un derivado de la testosterona (American Society for Reproductive Medicine, ASRM, 2008). Actualmente, se utilizan dos tipos de progestinas. En primer lugar, las derivadas de la 17-hidroxiprogesterona, entre las que se incluyen el acetato de ciproterona, el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de clormadinona. En segundo lugar, los derivados de la 19-nortestosterona son los más utilizados y se comercializan en dosis cada vez más bajas y con menos efectos androgénicos. Se agrupan en tres generaciones. La primera de ella compuesta por linestrenol y la noretisterona; posteriormente se desarrolló el norgestrel y levonorgestrel, conformando así la segunda generación. Finalmente, en la tercera generación se encuentran las progestinas más recientes de la familia de levonorgestrel que son norgestimato, desogestrel, gestodeno, etonogestrel y norelgestromina (García et al., 2009). Esta última generación ha sido diseñada con el fin de combatir efectos androgénicos secundarios como acné, hirsutismo, náuseas, cambios metabólicos, al mismo tiempo que aumentan los efectos de las progestinas (ASRM, 2008). También destaca, la drospirenona debido a su gran similitud con la progesterona natural y por sus propiedades farmacológicas antiandrogénicas y antimineralocorticoide (Rapkin et al., 2008).

Como se ha comentado anteriormente, podemos diferenciar dos tipos de anticonceptivos orales (AO): los combinados de estrógenos y progestinas y los de progestina sola. Dentro de los primeros se encuentran los anticonceptivos orales combinados (AOC), el anillo vaginal, los parches transdérmicos y el anticonceptivo inyectable intramuscular. En función de la dosis, estos se clasifican en forma clásica o combinada monofásica, forma combinada bifásica y forma combinada trifásica. La forma clásica consiste en la toma de un preparado de estrógenos y progestinas por vía oral, durante 21- 24 días, siendo la dosis de ambos componentes en todas las pastillas la misma.

La composición del preparado entre unos anticonceptivos y otros puede variar, pues puede ser de altas dosis de estrógenos y una progestina de segunda generación, dosis bajas de estrógenos y una progestina de segunda o de tercera generación o drospirenona. Algunos preparados contienen acetato de ciproterona y clormadinona. En la forma bifásica, por el contrario, la dosis de ambos componentes del anticonceptivo cambia a lo largo del ciclo menstrual. Así en los siete primeros días de la ingesta del AOC hay una dosis concreta de estrógenos y progestinas de tercera generación, la cual se ve reducida durante los quince días siguientes del ciclo. La administración oral del anticonceptivo es de 22 días, con 6 días de descanso. La forma trifásica, por su parte, se adapta más al ciclo de la mujer, y consiste en un preparado bajo en estrógenos en combinación con una progestina de segunda o tercera generación, cuya dosis va cambiando a lo largo del ciclo. De esta manera durante los 6 primeros días se administra una dosis resultante de la combinación de estrógenos y progestinas, en los cinco días siguientes esta dosis aumenta en ambas hormonas, finalmente, en los últimos diez días, la dosis aumenta en progestinas y disminuye en estrógenos (García et al., 2009).

Por otro lado, los AOC se pueden clasificar en formulaciones cíclicas, de ciclo extendido o de uso continuo, en función del tipo de sangrado por privación. En las formulaciones cíclicas el sangrado es mensual con pastillas activas durante 21-24 días y 4-7 días de descanso. Las pastillas con una formulación de ciclo extendido, por su parte, se administran durante tres meses, seguido de una semana de descanso, lo que produce un sangrado cada 3 meses. Finalmente, con pastillas de uso continuo se suelen utilizar pastillas de dosis monofásicas por su facilidad, de tal forma que solo se ingieren las pastillas con hormonas activas durante todo el año, de esta forma se elimina el sangrado por privación, si bien uno de los inconvenientes de esta formulación es el sangrado intermenstrual (Cooper, 2022).

Siguiendo con la clasificación de los anticonceptivos, el anillo anticonceptivo se basa en un anillo flexible de un diámetro aproximadamente de 54 mm, que libera dosis bajas de estrógeno y una progestina de tercera generación, etonogestrel. Este debe ser insertado en la vagina por la persona que lo utiliza. Durante tres semanas el anillo deberá estar colocado para posteriormente tener una semana de descanso, en la cual tendrá lugar el sangrado, lo cual permite tener un ciclo menstrual regular. Entre los efectos secundarios de este anticonceptivo se encuentra dolor de cabeza, seguido de leucorrea y vaginitis. Por su parte, el parche transdérmico está compuesto por estrógeno y progesterona, liberando

diariamente 20 µg de EE y 150 µg de norelgestromina. Se aplica semanalmente durante tres semanas, dejando la cuarta semana libre de parche, para provocar así el sangrado por privación. Los efectos secundarios que origina este anticonceptivo son semejantes a los de los AO (ASRM, 2008).

Finalmente, dentro de los anticonceptivos hormonales combinados se encuentra la inyección intramuscular, compuesta por la combinación de estrógenos y progestinas. Si bien, es la elección menos utilizada, se recomienda para aquellas personas que viajan mucho, para las que, debido a los cambios horarios, otros métodos le resultan más complicados de seguir (García et al., 2009).

En relación con los anticonceptivos de progestina sola, también se pueden distinguir entre AO, inyección intramuscular, implante y dispositivo intrauterino. Comenzando con los AO, estos se conocen como la minipíldora o pastillas de progestina sola (POP) y contienen bajas dosis de esta hormona sintética. Debido a su baja eficacia y menor capacidad para regular el ciclo menstrual su frecuencia de uso es menor, si bien se prescribe cuando existen contraindicaciones para la ingesta de estrógenos (García et al., 2009).

La inyección intramuscular, por su parte, contiene una dosis de 104 mg de acetato de medroxiprogesterona, se administra cada 12-14 semanas y tiene su efecto durante tres meses. Una vez abandonado el tratamiento, el tiempo que tarda en volver la ovulación es mayor en comparación con los AO. El implante, por el contrario, libera una progestina de segunda generación o de tercera generación (por ejemplo, levonorgestrel o el etonogestrel), teniendo una eficacia de 5 y 3 años respectivamente. Entre sus beneficios se encuentra un margen de error bajo y la reanudación de la ovulación a las 3 semanas del abandono de este método anticonceptivo en el 90% de las usuarias. Finalmente, el dispositivo uterino, que cierra la categoría de los anticonceptivos de progestina sola, tiene forma de T y posee un reservorio de 52 mg de levonorgestrel combinado con polidimetilsiloxano, un polímero encargado de regular la liberación hormonal. Este dispositivo tiene una liberación continua de 14 µg al día y se puede usar durante unos cinco años, siendo sus acciones anticonceptivas reversibles una vez que es retirado (ASRM, 2008).

Al margen de los anticonceptivos descritos anteriormente, cabe destacar también la existencia de los llamados anticonceptivos de emergencia (AE). Estos son utilizados

tras una relación sexual en la que no ha habido protección, y para que este anticonceptivo sea eficaz debe administrarse dentro de las 72 horas posteriores al coito, de manera independiente a la fase del ciclo menstrual. Los AE, pueden ser combinados (es decir, compuestos de estrógenos y progestinas) o de progestinas solo. Los combinados contienen 100 µg de EE y 1 mg de norgestrel o 0.5 mg de levonorgestrel. El anticonceptivo de emergencia de progestina sola, por su parte contiene 0.75 mg de levonorgestrel. Ambos tratamientos comprenden dos dosis, la segunda en las 12 horas posteriores de la primera administración. Este tipo de anticonceptivo inhibe o retrasa la ovulación, de ahí su eficacia, pero no interrumpe un embarazo ya existente (ASRM, 2008).

Como se ha podido observar a lo largo de este apartado son numerosos los distintos métodos de anticoncepción existentes en la actualidad, si bien, no todos ellos presentan la misma eficacia. La eficacia se mide a través del Índice Pearl, el cual indica la proporción de embarazos por cada 100 mujeres que utiliza el anticonceptivo al año. Los AOC son los más eficaces mostrando un Índice Pearl que oscila entre 0.12 y 0.34. Los anticonceptivos inyectables solo de progestinas, presentan un Índice Pearl de 0.5. Por su parte, el implante y el anillo vaginal tienen valores de Índice Pearl de 0.17 y 0.65 respectivamente. Por último, el parche transdérmico posee una eficacia de 1.24, mientras que el valor para la minipíldora es de 2, siendo estos algunos de los anticonceptivos con una menor eficacia (García et al., 2009.)

En relación con la toxicidad de estos medicamentos, si la persona lleva a cabo una ingesta de pastillas anticonceptivas mayor de la recomendada clínicamente, se podrá observar dolor de cabeza, náuseas y vómitos, que deben ser tratados con analgésicos, así como también sangrado por deprivación. Ante una intoxicación por píldoras es importante tener en cuenta si la persona afectada padece alguna enfermedad o afección médica que pueda suponer un factor de riesgo para sufrir tromboembolia venosa, administrándole en este caso un anticoagulante profiláctico (Cooper, 2022).

Asimismo, es importante tener en cuenta las contraindicaciones de estos medicamentos. En este sentido, los anticonceptivos combinados están contraindicados para fumadoras, dado que su uso en esta población aumenta de manera significativa el riesgo de sufrir tromboembolismo venoso. También lo están en mujeres que sufren hipertensión, cardiopatía isquémica, migrañas con auras, cirrosis, adenoma hepatocelular

o hepatoma maligno. Asimismo, los anticonceptivos de progestinas sola están contraindicados en aquellas mujeres que tienen sospecha de embarazo, sangrado uterino anormal, cáncer de mama, enfermedad hepática aguda, cirrosis grave, cirugías bariátricas o hacen uso de anticonvulsivos (Cooper, 2022).

Mecanismos De Acción

Cuando los niveles de hormonas ováricas están bajos, el eje hipotálamo hipofisario-ovárico se pone en marcha para hacer posible la fecundación a través de los diferentes procesos y mecanismos ya mencionados. En cambio, cuando los niveles de estas hormonas están altos, las estructuras que conforman dicho eje están de alguna manera en reposo, pues la retroalimentación que reciben es negativa. Es esta parte del ciclo menstrual la que es recreada por los AOC. En efecto, a diferencia de las variaciones hormonales que se observan en mujeres que no toman anticonceptivos durante su ciclo menstrual, las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales tienen niveles de hormonas similares diariamente, exceptuando la semana de pastillas placebo. De manera resumida, los anticonceptivos hormonales mandan la señal al cerebro de no liberar hormonas hipofisarias, LH y FSH; de esta forma la ovulación no tiene lugar y, por tanto, el embarazo tampoco (Hill, 2020).

El efecto anovulatorio de los AOC se debe principalmente a la inhibición que éstos ejercen sobre la hormona GnRh en el hipotálamo, un proceso reversible, aunque en un 10% de mujeres puede alargarse en el tiempo y provocar amenorrea post píldora, siendo abordado con el correspondiente tratamiento (García et al., 2009). De esta manera, cuando una persona toma de manera constante AOC, el hipotálamo recibe el mensaje de que los niveles de progesterona y estrógenos son óptimos. Esto hace que tenga lugar una retroalimentación negativa en el hipotálamo, lo que inhibe la secreción de GnRh y consecuentemente la producción de las hormonas hipofisarias LH y FSH (Mtawali et al., 1998). Por un lado, la inhibición de la FSH hace que el folículo dominante no se diferencie ni madure y por tanto éste no libera estrógeno. Al no tener lugar, en la mitad del ciclo, el pico de estrógenos, la liberación súbita de LH y la consiguiente ovulación no ocurre. Finalmente, al no haber ovulación no se forma el cuerpo lúteo y este no libera progesterona. Por otra parte, el uso de AOC, también produce cambios estructurales en el endometrio y en el cérvix. Por un lado, la disminución en la concentración de estrógenos conduce a que el endometrio crezca menos y se acorte su fase proliferativa. Las progestinas, por su parte, lo convierten en una estructura prematura e incompleta para la

implantación del blastocito. Asimismo, los AOC obstruyen el paso de los espermatozoides por el estrechamiento del orificio externo del útero y el conducto cervical y el aumento de la viscosidad del moco cervical, formándose un tapón en el interior del conducto. Esta dificultad para la fecundación se complementa con modificaciones en la contractilidad del útero y la motilidad y secreción de las trompas (García et al., 2009).

En cuanto a los anticonceptivos de progestina sola, su mecanismo de acción se relaciona con sus efectos en el eje hipotálamo- hipofisario- ovárico. Dosis bajas de progestina, como en el caso de la minipíldora, tienen efecto sobre el endometrio (atrofiándolo) y en el cérvix (afectando al moco cervical) de un modo similar a lo hallado con los AOC; sin embargo, no inhiben la ovulación, de ahí que su eficacia sea menor. En cambio, aquellos preparados que contienen una dosis mayor, como las inyecciones de progestina sola, inhiben la liberación de GnRh a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, impidiendo la liberación de LH y FSH (García et al., 2009).

Efectos Farmacológicos

Aunque el principal uso de los AO es la supresión de la ovulación su administración tiene otros efectos farmacológicos beneficiosos, aunque también adversos, como se revisa a continuación. Antes de comentar los efectos farmacológicos beneficiosos y adversos asociados al consumo de AO, cabe destacar la relación de éstos con el cáncer. Son numerosos los estudios que han analizado esta relación. En relación con el cáncer de endometrio, los estudios muestran un menor riesgo en relación con el uso de AO. En este sentido, el consumo de estos durante 12 meses proporciona protección frente las principales tipologías de este cáncer. Esta disminución en el riesgo de padecer cáncer de endometrio continúa tras la retirada de los AO. A los 20 años de su uso, la disminución es de hasta un 50% en comparación con aquellas mujeres que nunca han tomado AO. Del mismo modo, se ha hallado una relación entre el uso prolongado de anticonceptivos y la disminución del riesgo de padecer cáncer de ovario. Este efecto está presente desde los 3 - 6 meses del inicio del consumo del AO, continuando presente 20 años después de la retirada de los anticonceptivos. De este modo, se ha constatado que el consumo de estos anticonceptivos de manera continuada a lo largo de 10 años, muestran un efecto beneficioso en mujeres que padecen riesgo hereditario de padecer cáncer de ovario (ASRM, 2008).

Si bien el cáncer de mama tiene una muy baja incidencia en mujeres jóvenes, algunos estudios muestran un aumento significativo del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres de 35 años que toman AO o lo han tomado en un plazo de 1 a 4 años. Tras la suspensión del uso de los anticonceptivos este riesgo mencionado disminuye, llegando a eliminarse a los 10 años de la finalización del tratamiento. En cambio, entre los 35 y 64 años los estudios no evidencian que haya un mayor riesgo de cáncer en usuarias de estos anticonceptivos. De hecho, estos estudios han demostrado que aquellas mujeres consumidoras que han sido diagnosticadas de cáncer de mama muestran un estado más retardado de la enfermedad en comparación con aquellas mujeres que no son consumidoras de dicho fármaco (ASRM, 2008).

Los efectos no anticonceptivos beneficiosos de los AO son numerosos. Por un lado, producen la mejora del acné y el hirsutismo al producir una disminución de los niveles andrógenos y un aumento de la globulina encargada de transportar las hormonas sexuales, en este sentido, son numerosos los resultados de estudios en los que se produjo una reducción significativa de lesiones acnéicas cutáneas inflamatorias y no inflamatorias en mujeres usuarias de estos anticonceptivos. También ha sido demostrada una mejora de la salud ósea, con un aumento y conservación de la densidad mineral ósea en mujeres mayores de 40 años cercanas a la menopausia (Dragoman, 2014).

Por otro lado, los AO producen una mejoría de los trastornos del ciclo menstrual, disminuyendo así la incidencia de anemia ferropénica, quistes en el ovario, embarazos ectópicos y enfermedad inflamatoria pélvica (Ministerio de Sanidad, 1997). Del mismo modo, los AO permiten una reducción significativa del volumen de sangrado menstrual en aquellas mujeres en las que este es excesivo, reduciendo asimismo el número de días de sangrado. Los AO también se pueden utilizar como tratamiento en aquellas mujeres cuyos ciclos son anovulatorios, normalmente cuando se encuentran cercanas a la menarquia o menopausia. Otro uso farmacológico no anticonceptivo es el tratamiento de la dismenorrea, siendo dicho uso efectivo en la mitad de los casos y produciendo una mejoría de los síntomas el 90%. También son de utilidad en el tratamiento de la endometriosis, reduciendo el dolor asociado con la menstruación (Dragoman, 2014). Además, a pesar de no eliminar los posibles implantes en el endometrio, reducen el avance en su evolución (García et al., 2009).

Siguiendo con los efectos adversos, cabe destacar algunas patologías médicas no deseadas relacionadas con el uso de AO. El infarto de miocardio es una de ellas, si bien, este tiene una prevalencia muy baja en mujeres que se encuentran en edad reproductiva. En efecto, el uso de AO duplica el riesgo de padecer infarto de miocardio, aun teniendo controlados factores de riesgo como el tabaquismo. Algo similar ocurre en relación con el accidente cerebrovascular isquémico: estudios llevados a cabo en mujeres usuarias de AO que contenían menos de 50 µg de EE, mostraron que estas tenían un riesgo 2,2 veces superior de padecer esta patología vascular en comparación con las mujeres no usuarias de este anticonceptivo. No obstante, hay estudios cuyos resultados muestran que el uso actual de AO no supone un mayor riesgo de este tipo de patología. Por su parte, el infarto hemorrágico aumenta su probabilidad de ocurrencia conforme aumenta la edad, dado que el riesgo de sufrirlo no aumenta en mujeres menores de 35 años. Sin embargo, a partir de esta edad, el riesgo aumenta hasta 2,2 veces más en mujeres usuarias de AOC. Otros de los riesgos cardiovasculares asociados con el uso de AO es el tromboembolismo venoso, una patología cuya incidencia aumenta con la edad, especialmente en mujeres que consumen AO, en las que el riesgo, que depende de la dosis, es tres veces mayor. No obstante, hay estudios que sugieren que las composiciones de progestinas más actuales rebajan dicho riesgo a menos de la mitad (ASRM, 2008).

Además de estos efectos sobre el organismo, los esteroides endógenos están relacionados con cambios estructurales y funcionales en el sistema nervioso central (SNC), así como con modificaciones en la conducta, la emoción y la cognición de las usuarias (Pletzer y Kerschbaum, 2014). En este sentido, numerosos estudios relacionan el uso de AO con un estado de ánimo más estable y mayor satisfacción en las relaciones románticas (Taggart et al., 2018). Por ejemplo, Hamstra et al. (2017) observaron que, en la fase lútea del ciclo, las mujeres usuarias de AO tenían menos fluctuaciones entre depresión y euforia, así como menos pensamientos rumiativos durante el ciclo menstrual completo. Se ha evidenciado, además, que el consumo de anticonceptivos hormonales protege de síntomas depresivos e intentos de suicidios a mujeres jóvenes con una vida sexual activa (Keyes et al., 2013). En contraposición, Skovlund et al. (2016) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo en el que encontraron que el uso de AO se asocia posteriormente con un diagnóstico de depresión y consumo de antidepresivos, fundamentalmente en mujeres adolescentes.

Como se ha comentado anteriormente, los anticonceptivos hormonales también se relacionan con cambios cognitivos. Warren et al. (2014), por ejemplo, llevaron a cabo una revisión sistemática sobre los cambios cognitivos asociados al uso de anticonceptivos hormonales, encontrando evidencia científica de una mejoría de la memoria verbal en las usuarias. También se encontraron otros cambios cognitivos relacionales con el uso de anticonceptivos (por ejemplo, en la memoria viso espacial), si bien estos resultados no fueron concluyentes. Por su parte Person y Oinonen (2020) analizaron si el consumo de AO se relacionaba con cambios significativos en la memoria y la emoción, hallando un menor recuerdo para los estímulos negativos en las usuarias de anticonceptivos hormonales.

Con respecto a los cambios cerebrales estructurales, Pletzer et al. (2010) llevaron a cabo un estudio con este fin, encontrando mayores volúmenes de materia gris en la corteza prefrontal, las circunvoluciones parahipocampal, precentral y poscentral, así como también en la fusiforme y las regiones temporales en las usuarias de este tipo de anticonceptivos.

Si bien se han comentado efectos farmacológicos de los AO, que podrían considerarse beneficiosos para la mujer, Hill (2020) expone algunas consecuencias no deseadas de tomar la píldora que se describen a continuación. Se ha evidenciado dos razones por las que las mujeres usuarias de la píldora anticonceptiva experimentan una disminución en su deseo sexual (la libido). Una de ellas tiene que ver con los estrógenos. Como es sabido, estos están implicados en la liberación del óvulo, pero también en el deseo sexual, dado que ambos procesos están regulados por esta hormona ovárica. De esta manera, en las mujeres que toman la píldora anticonceptiva los niveles de estrógenos se mantienen relativamente bajos; ello explicaría que estas mujeres no experimenten de manera natural el aumento del deseo sexual que tiene lugar con la ovulación. Asimismo, la testosterona (T) es otra de las hormonas responsables de la disminución del apetito sexual. A pesar de lo que se suele pensar, la testosterona también está presente en el cuerpo de la mujer, y se encarga de generar la respuesta sexual y de sintetizar estrógenos (hormonas con un papel fundamental en la motivación sexual). Las investigaciones indican que los niveles de T en mujeres usuarias de AO, caen en hasta un 61% en comparación con las mujeres con ciclos menstruales naturales.

Además, se ha encontrado que el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) de las mujeres usuarias de la píldora anticonceptiva tiene un patrón de acción disfuncional, podría decirse que está desactivado. Este eje permite la adaptación a las amenazas y novedades del medio gracias a la liberación de cortisol. Si el HPA no funciona correctamente, la capacidad de las mujeres para adaptarse al medio se verá mermada. De manera más amplia, que el cerebro de las mujeres usuarias de AO no procese como relevante determinadas situaciones o personas, puede provocar una visión del mundo por parte de estas mujeres, carente de estimulación, retos y novedades (Hill, 2020).

No obstante, es importante señalar que los hallazgos comentados sobre los efectos de los AO en las mujeres no son concluyentes. Ejemplo de ello es la controversia existente en el estudio de los síntomas depresivos asociados con el consumo de AO, mencionados anteriormente, o el caso del estudio de la libido. La literatura científica con respecto a este último tema es muy diversa. De manera contraria a los estudios que indican que el consumo de píldoras anticonceptivas no tiene impacto sobre la sexualidad de la mujer, hay investigadores que sugieren que el efecto de estos anticonceptivos en el deseo sexual es diferente entre las diversas mujeres, llegando incluso a observar un aumento de este en algunas de ellas (Burrows et al., 2012).

Justificación y Objetivos

Los AO constituyen el método anticonceptivo de primera elección en millones de mujeres de todo el mundo, lo que ha propiciado que exista una amplia literatura científica dirigida a analizar sus efectos adversos y beneficiosos en la salud física y emocional de la mujer (Pletzer et al., 2019). No obstante, a pesar de que las mujeres prolongan cada vez más el tiempo de uso de estos anticonceptivos y la edad del primer uso es cada vez más cercana a los periodos neuroplásticos (es decir, la pubertad), son escasos los estudios dirigidos a analizar el efecto de los AO en la estructura del cerebro (Pletzer y Kerschbaum, 2014). Estos estudios, además, muestran a menudo limitaciones metodológicas destacables, dado que no suelen utilizar un diseño intrasujetos, que implique analizar el tejido cerebral antes y después del consumo de estos fármacos, y tampoco se comparan en ocasiones las diferencias estructurales entre las consumidoras y las no consumidoras de AO (Pletzer et al., 2019). Es por todo ello que se considera necesario hacer una revisión sistemática que analice la evidencia científica más actual

acerca de esta cuestión, con el objetivo de dar respuesta a la pregunta ¿cuáles son los cambios cerebrales estructurales asociados con el uso de AO? Responder a esta pregunta constituye el objetivo fundamental del presente TFG, un objetivo que se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

- (a) Conocer la regulación hormonal del sistema reproductor femenino.
- (b) Describir el modo en que los anticonceptivos modulan el funcionamiento hormonal del sistema reproductor femenino.
- (c) Revisar los efectos farmacológicos que tienen los AO no relacionados con la modulación del ciclo reproductor femenino.
- (d) Revisar los trabajos más recientes que han abordado, desde una perspectiva científica, el estudio de los efectos de los AO en el SNC.

Metodología

Adquisición de Datos y Estrategia de Búsqueda

Para abordar el objetivo del presente TFG, se realizó una búsqueda durante el mes de marzo de 2022, siguiendo las indicaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA; Page et al., 2021). Se consultaron las bases de datos PubMed y Scopus, por la validez científica que confieren y la posibilidad de acceso gratis a una gran cantidad de textos. Asimismo, ambas plataformas proporcionan una búsqueda exhaustiva gracias a los filtros metodológicos aplicables. Para la búsqueda se introdujeron los siguientes términos en combinación booleana; (oral contraceptives pills) AND (nuclear magnetic resonance), (brain structure) AND (oral contraceptives) y (brain structure) AND (oral contraceptives pills). Para evitar una saturación de la literatura científica se aplicaron los filtros: texto completo gratis y fecha de publicación desde 2010 hasta la actualidad.

Criterios de Elegibilidad y de Exclusión

En relación con los criterios de elegibilidad o inclusión, se aceptaron los ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados con acceso completo gratuito y acceso a texto completo, que incluyesen resonancia magnética nuclear, publicados desde 2010 hasta la actualidad, en español e inglés.

En cuanto a los criterios de exclusión, no se seleccionaron los ensayos de caso único, subjetivos, de corta duración, sin grupo control y ajenos al objetivo del estudio de la revisión.

Resultados

Utilizando esta estrategia, con la búsqueda se obtuvieron 216 trabajos, 152 de PubMed y 64 de Scopus. Con el término de búsqueda (oral contraceptives pills) AND (nuclear magnetic resonance) se obtuvieron 13 estudios en PubMed y 39 en Scopus; con el término (brain structure) AND (oral contraceptives) se seleccionaron 124 estudios en PubMed y 19 en Scopus y con el término (brain structure) AND (oral contraceptives pills) aparecieron 15 estudios en PubMed y 6 en Scopus.

Se examinaron los títulos de estos, siendo inicialmente elegidos aquellos que tenían relación con el tema de estudio de la presente revisión, de esta forma se excluyeron 192 trabajos, seleccionando 24 para comprobar su elegibilidad. Estos trabajos seleccionados, fueron examinados más detalladamente leyendo su resumen y discusión. Si estos apartados cumplían los criterios de inclusión, se leía el estudio completo para comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Tras este análisis, 8 artículos fueron excluidos por estar duplicados en ambas bases de datos y 9 por razones metodológicas. De esta forma, son 7 los trabajos seleccionados para la presente revisión, 4 procedentes de PubMed y 3 de Scopus. Estos trabajos son revisados a continuación.

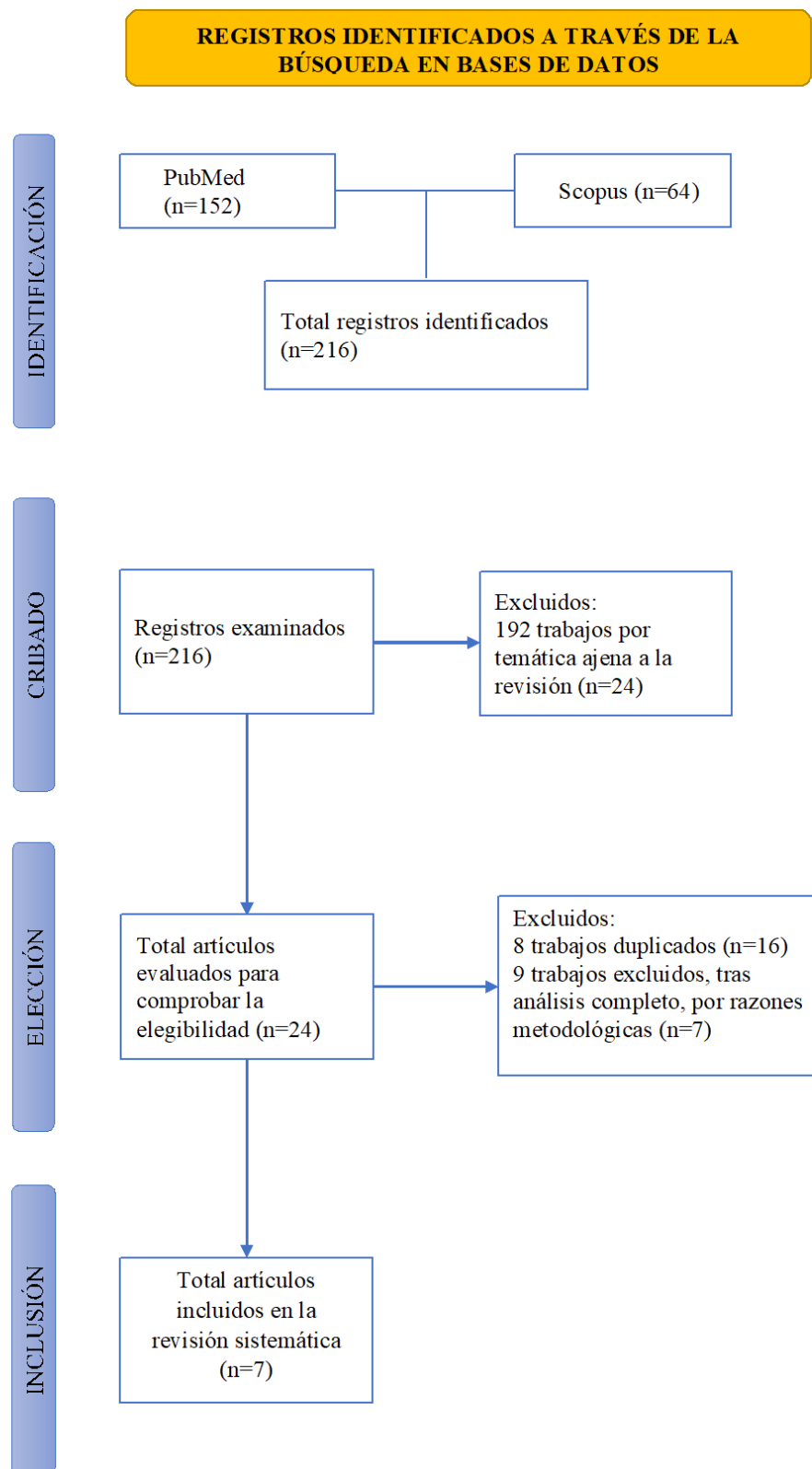
Tabla 1

Registros obtenidos en las bases de datos.

Base de datos	PubMed	Scopus
Número de registros identificados	• (oral contraceptives pills) AND (nuclear magnetic resonance) (n=13) • (brain structure) AND (oral contraceptives) (n=124) • (brain structure) AND (oral contraceptives pills) (n=15)	• (oral contraceptives pills) AND (nuclear magnetic resonance) (n=39) • (brain structure) AND (oral contraceptives) (n=19) • (brain structure) AND (oral contraceptives pills) (n=6)

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA de artículos seleccionados.



Anticonceptivos Orales y Cambios Estructurales Cerebrales

Pletzer, Kronbichler y Kerschbaum, llevaron a cabo un estudio no aleatorizado en 2015 con 60 mujeres, 20 con ciclo menstrual natural y 40 usuarias de anticonceptivos hormonales orales, con los objetivos de diferenciar los efectos de la progestina con efecto androgénicos y de la progestina con efecto anti androgénicos en las estructuras del cerebro en las usuarias y no usuarias de AO, de diferenciar los efectos de las progestinas sintéticas de los efectos del EE, y de conocer la reversibilidad de los efectos de los anticonceptivos, controlando la variable edad.

La media de edad de las participantes con ciclo menstrual natural era de 26,60 años, 6 de estas participantes no habían usado previamente AO y el resto había sido usuarias de un mismo AO (12 antiandrogénicos y 2 androgénicos), con un tiempo de uso previo de 2,18 años de media y una retirada del mismo 6 meses antes del comienzo del estudio.

Con respecto a las combinaciones de los anticonceptivos de las mujeres del grupo AO, 22 era antiandrogénicos (drospirenona o dienogest) y 18 eran andróginos (Levonorgestrel, desogestrel, Norgestimato o Gestoden). Todas las usuarias habían utilizado siempre el mismo AO a excepción de 6 usuarias consumidoras de progestágenos antiandrógenos, que con anterioridad habían hecho uso de un anticonceptivo androgénico, durante una media de $2,43 \pm 1,99$ años. Asimismo, el tiempo de uso del anticonceptivo fue mayor en las mujeres que utilizaban progestágenos antiandrogénicos con una media de 6,18 años, con respecto a los 3,84 años de media en las usuarias de progestágenos con propiedades androgénicas.

Para comprobar los objetivos, llevaron a cabo dos sesiones. La primera medición tuvo lugar durante la menstruación en las mujeres de ciclo natural, ya que durante esta fase del ciclo los niveles de estradiol y progesterona son bajos, asemejándose así a los niveles de estas hormonas durante el uso de AO. Para obtener las imágenes estructurales se hizo uso la resonancia magnética nuclear. Los resultados de esta primera sesión mostraron diferencias significativas en las estructuras cerebrales entre las usuarias y no usuarias de AO. Más concretamente, se halló un mayor volumen relativo de materia gris en las usuarias de progestágenos antiandrogénicos en comparación con las mujeres de ciclos naturales, y también, en las circunvoluciones fusiforme bilaterales, el área fusiforme de las caras (FFA), el área parahipocampal (PPA) y en el cerebelo. Además, en

las usuarias de combinaciones que contenían progestágenos androgénicos los volúmenes relativos de materia gris fueron más pequeños en las circunvoluciones frontales media y superior en comparación con las no usuarias. Estos cambios en las estructuras cerebrales se relacionaron con el rendimiento en la tarea de reconocimiento facial, más específicamente, con los volúmenes absolutos y relativos de la materia gris izquierdos y derechos de la FFA e izquierdos de PPA, encontrando una mejora significativa en las usuarias del grupo antiandrogénico en comparación con los otros grupos. Así, a menos errores cometidos por este grupo, mayores fueron los volúmenes de materia gris de estas áreas.

Dos semanas después de esta sesión y una vez comprobado estos cambios estructurales asociados con el uso de AO, se inició la segunda medición en 15 mujeres usuarias de progestágenos antiandrogénicos y 12 androgénicos, con el objetivo de comprobar si existían cambios en las estructuras cerebrales tras la retirada de los AO en la semana placebo. Para ello la medición se realizó en la semana de píldora inactiva de las usuarias de AO y se utilizó de nuevo la resonancia magnética nuclear. Los resultados de esta fase mostraron mayores volúmenes relativos de materias gris en FFA izquierda y derecha, la circunvolución fusiforme izquierda, la PPA izquierda y cerebelo derecho, durante la fase inactiva de la píldora, en el grupo androgénico. No obstante, en el grupo antiandrogénico no se encontraron diferencias significativas.

Asimismo, se encontró que los volúmenes absolutos de materia gris en el hipocampo, las circunvoluciones fusiformes bilaterales, circunvoluciones frontales medias, corteza cingulada anterior, FFA, PPA, parahipocampo mostraron una relación significativa positiva con el tiempo de uso de los AO. Esta relación se acentúa conforme aumenta el componente androgénico de las progestinas. Por su parte en las mujeres que tenían ciclos naturales, pero habían sido usuarias de AO, se encontró una relación positiva entre la duración del tratamiento previo y los volúmenes hipocámpicos.

Cuando se controló la variable edad, en usuarias de progestágenos antiandrogénicos se encontró una relación negativa de esta variable con el volumen total de materia gris y volúmenes absolutos de materia gris dentro de las circunvoluciones frontales media y superior bilaterales.

En 2015, con el fin de estudiar si las mujeres usuarias de AOC mostraban diferencias significativas con respecto a no usuarias en regiones cerebrales relacionadas

con el procesamiento afectivo, Petersen, Touroutoglou, Andreano y Cahill, realizaron un ensayo no aleatorizado con 90 mujeres. Las participantes se clasificaron en cuatro categorías en función del momento hormonal de su ciclo menstrual y del momento de consumo de los anticonceptivos: 21 estaban en fase folicular, 25 en fase lútea, 22 eran usuarias de AOC en fase activa y 22 estaban en la fase inactiva de su tratamiento con AOC. Para asegurar que las participantes no tenían trastornos médicos, que incluyesen patologías neurológicas, psiquiátricas o endocrinas, se realizó una entrevista vía telefónica, en la que también se garantizó la seguridad de las participantes a la resonancia magnética nuclear.

En las imágenes de resonancia magnética nuclear se observó cómo la corteza orbitofrontal lateral izquierda era significativamente menos gruesa en las usuarias de AOC, tanto en la fase activa como inactiva de la píldora, en comparación con las participantes que se encontraban en la fase folicular. Además, en la corteza orbitofrontal lateral derecha, se encontró una diferencia significativa en el grosor de la corteza, siendo el grupo folicular el de mayor grosor en comparación con el grupo AOC inactivo y activo y la fase lútea.

Asimismo, los resultados mostraron un mayor grosor en la corteza del cíngulo posterior izquierdo en las mujeres que se encontraban en la fase lútea y folicular al compararse con las usuarias de AOC en fase activa.

Los hallazgos encontrados en las estructuras cerebrales en las mujeres usuarias de AOC en comparación con las de ciclo natural, tuvieron lugar mayormente cuando este último grupo se encontraba en la fase folicular del ciclo menstrual. De esta manera cabe pensar que el efecto sobre las estructuras no es producido por la bajada de hormonas endógenas, ya que, si así fuera, se habría encontrado una mayor diferencia entre el grupo de AOC, cuyos niveles de hormonas son bajos, y el grupo de la fase lútea, cuyos niveles de hormonas son elevados. Además, la existencia de diferencias entre las mujeres que se encontraban en la fase inactiva de la píldora y las ciclaban de manera natural, ponen de manifiesto que los efectos de los AOC no son agudos, si no que al menos su efecto se extiende durante la semana de píldoras placebo.

En 2016, Lisofsky, Riediger, Gallinat, Lindenberg, Kühn, llevaron a cabo un ensayo no aleatorizado con el objetivo de estudiar los cambios neurales que tenían lugar en mujeres usuarias de AOC. Para ello, compararon a 28 mujeres que empezaron a usar

AOC (exceptuando dos mujeres que usaron POP), antes y tres meses después de su consumo, con 28 mujeres sanas que tenían un ciclo menstrual natural. La edad media de las participantes de este estudio fue de 21,25 años y se excluyó a las mujeres que habían usado AOC 6 meses antes de la investigación, que estaban en un estado de gestación que superara las 8 semanas, que tuvieran trastornos hormonales o antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica.

El estudio del SNC se realizó a través de dos mediciones. En las mujeres del grupo experimental se realizó una primera medición (T1) antes de comenzar el tratamiento farmacológico, y una segunda (T2) durante la semana de píldoras inactivas del tercer ciclo. En el grupo control por su parte, se hicieron igualmente dos mediciones con un intervalo temporal entre ellas de tres meses, asegurando que las participantes se encontraban en la fase folicular temprana. Además del estudio neuroanatómico, se recopilaron datos de función cognitiva a través de la realización de tareas relacionadas con memoria verbal episódica y de trabajo. También se aplicaron tareas de memoria de ubicación de objetos, medición de habilidades y orientación espacial, rotación mental, navegación, orientación espacial y toma de perspectiva, y tests para evaluar las funciones ejecutivas.

Los resultados de la resonancia magnética nuclear mostraron un menor volumen de materia gris en la amígdala izquierda/ circunvolución parahipocampal anterior en las mujeres usuarias de AOC en comparación con las no usuarias. Estos cambios estructurales se relacionaron con una disminución del afecto positivo en las mujeres usuarias de la píldora, encontrando así, una relación positiva entre los volúmenes de materia gris en amígdala izquierda/ circunvolución parahipocampal anterior y el afecto positivo. No obstante, no se encontraron datos significativos en el rendimiento de las participantes en las tareas cognitivas.

Por su parte, Hertel y su grupo de investigación realizaron un estudio en 2017 dirigido a analizar la hipótesis de que las alteraciones asociadas al estrés crónico pueden ser simuladas hasta cierto punto por la respuesta fisiológica que genera el organismo durante el consumo de AOC. Con este fin, llevaron a cabo un ensayo no aleatorizado con 233 mujeres con edades comprendidas entre los 20 y los 54 años, usuarias de AO desde hacía un mínimo de dos años (a excepción de 11 participantes que informaron ser la

primera vez que consumían AO). De la muestra total, 159 tenían ciclo menstrual natural y 74 eran usuarias. Dentro del grupo de consumidoras de AO, 70 tomaban AOC y 4 POP.

Los resultados mostraron niveles de cortisol elevados en las mujeres usuarias de AO, en comparación con las no usuarias, y las consiguientes consecuencias metabólicas de esta elevación, como un aumento de los triglicéridos. Teniendo en cuenta estos resultados obtenidos y los estudios que evidencian una relación entre el estrés crónico y los niveles elevados de cortisol con una disminución del hipocampo, estos autores llevaron a cabo el análisis de esta estructura cerebral a través de la resonancia magnética nuclear, encontrando una disminución de la misma, pero que de manera contraria a lo que cabía esperar, no estaba mediada por los niveles de cortisol.

Otro estudio relevante fue el llevado a cabo por Pletzer, Harris e Hidalgo-López (2019), quienes realizaron un ensayo no aleatorizado, con el objetivo de analizar el efecto AO sobre las estructuras cerebrales como el hipocampo y los ganglios basales. Para ello, conformaron una muestra de 131 mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 35 años, que tuvieran ciclos menstruales naturales en el momento de hacer el estudio. De estas mujeres, 52 no habían hecho nunca uso de AO, 52 habían usado AO una vez durante un periodo de tiempo mínimo de 3 meses y de manera continua y 27 fueron usuarias de diferentes tipologías de anticonceptivos. Debido a la dificultad que implicaba estudiar el efecto de cada uno de los diferentes métodos anticonceptivos que habían utilizado en el pasado, estas últimas 27 mujeres fueron descartadas del estudio, quedando la muestra conformada por 52 mujeres que habían usado un solo AO anteriormente, siendo el tiempo de uso medio de AO de 3,60 años y el tiempo medio transcurrido desde que abandonaron el consumo de 3,32 años.

Para la obtención de las imágenes estructurales se utilizó la resonancia magnética nuclear. El análisis mostró una asociación positiva entre el tiempo uso de AO y el volumen del hipocampo y los ganglios basales bilateralmente, es decir, cuanto más tiempo habían usado previamente las mujeres los AO, más grande era su hipocampo y ganglios basales. Además, se encontró una relación negativa entre el tiempo transcurrido desde el abandono del tratamiento y los volúmenes de materia gris en el hipocampo y los ganglios basales. No obstante, en los ganglios basales, el efecto del uso previo de AO se mantuvo cuando se controló el tiempo transcurrido desde la interrupción de los

anticonceptivos, esto indica que el efecto de los AO sobre las estructuras cerebrales fue reversible en el hipocampo, pero no en los ganglios basales.

Asimismo, cuando se tuvo en cuenta la androgenicidad de la progestina, no se encontró relación entre esta y el uso previo de AO, sugiriendo así que ambas variables son independientes. No obstante, estos resultados no son concluyentes, pues 20 mujeres de las 58 que conformaban la muestra no pudieron recordar la marca del AO que utilizaron.

Por su parte, Petersen et al. (2021) llevaron a cabo un estudio cruzado, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de analizar si las píldoras producían modificaciones estructurales en la corteza prefrontal, una región implicada en la regulación del estado de ánimo. Para ello, conformaron una muestra de 26 mujeres sanas con edades comprendidas entre 18 y 35 años, que hubieran manifestado y avalado un deterioro en su estado anímico durante el uso de los AO, cursando con trastornos del estado de ánimo. Estas participantes fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo experimental o a un grupo control o placebo. El grupo experimental recibió 21 comprimidos de AO compuestos por 0.30 µg EE /0.15 mg de levonorgestrel, mientras que el grupo control recibió una pastilla placebo. Concluido el tratamiento se realizaron dos sesiones de análisis del cerebro por neuroimagen con resonancia, una a los 18 días y otra a los 21 días de iniciado el tratamiento.

Los resultados de la resonancia magnética nuclear mostraron una reducción del grosor de la circunvolución frontal inferior derecha, concretamente, en la pars triangularis derecha en las mujeres usuarias de AOC en comparación con aquellas que ciclaban de manera natural. Estos cambios estructurales de la corteza prefrontal, no mostraron relación con los síntomas de estado de ánimo negativo, sugiriendo así que la disminución de la corteza prefrontal provocada por el uso de AOC, no se encuentra implicada en la regulación del estado de ánimo.

En 2021, Chen y su grupo de investigación, realizaron un estudio no aleatorizado con mujeres sanas, dirigido a identificar posibles cambios en el volumen de la glándula pituitaria y el hipotálamo asociados con el uso de pastillas anticonceptivas. La muestra de participantes incluyó 50 mujeres atletas sanas, 21 usuarias de AOC, con edades comprendidas entre 19 y 29 años y 29 no usuarias, con edades comprendidas entre los 18 y 36 años. Las participantes no podían estar embarazadas, tener trastornos médicos o

enfermedades neurológicas, endocrinas o psiquiátricas, estar consumiendo otro anticonceptivo que no fuese la pastilla anticonceptiva, tomar esteroides o participar en deportes de colisión. Concluida la selección de las participantes se recopiló información sobre si las mismas hacían uso o no de AOC, historia de consumo de alcohol y tabaco y, el índice de masa corporal (IMC). No se observaron diferencias significativas en estas variables entre ambos grupos, a excepción del consumo de alcohol, siendo este mayor en las usuarias de AOC. También se tuvo en cuenta la fase del ciclo menstrual en la que se encontraba la participante. Sobre la base de esta información, las mujeres se asignaron a cuatro grupos: fase folicular, fase periovulatoria, fase lútea y usuarias de AOC.

Tras el análisis de neuroimagen por resonancia magnética nuclear, se observó un menor volumen del hipotálamo y la glándula pituitaria en las usuarias de AOC en comparación con las no usuarias. De manera específica, las usuarias de AOC tenían un menor volumen hipotalámico con respecto a las mujeres con ciclos naturales en la fase lútea, pero no en comparación con las mujeres que se encontraban en las otras fases del ciclo. Según los investigadores, esto podría deberse a la diferencia en los niveles de hormonas ováricas: estradiol y progesterona, existentes entre la fase lútea del ciclo menstrual y la fase activa de la píldora anticonceptiva. No obstante, en la glándula pituitaria no se encontraron diferencias del grupo AOC con una fase específica del ciclo menstrual, si no que esta diferencia era generalizada con respecto al mismo, por lo que se planteó la hipótesis de que el hipotálamo pudiera ser la estructura principal sobre la que recaen los efectos de los AOC.

Tabla 2*Datos generales de los artículos revisados.*

AUTORES	AÑO DEL ESTUDIO	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	EDAD	TIPO DE AO	TIPO DE RESONANCIA
Pletzer et al.	2015	No aleatorizado	60 mujeres (40 usuarias y 20 no usuarias)	26,60 ± 6,24 años (ciclo natural)	No especifica	Resonancia magnética nuclear
Petersen et al.	2015	No aleatorizado	90 mujeres (44 usuarias y 46 no usuarias)	No especifica	No especifica	Resonancia magnética nuclear
Lisofsky et al.	2016	No aleatorizado	56 mujeres (28 usuarias y 28 no usuarias)	21,25 años	No especifica	Resonancia magnética nuclear
Hertel et al.	2017	No aleatorizado	233 mujeres (159 usuarias y 74 usuarias)	20-54 años	Monofásicos y trifásicos	Resonancia magnética nuclear
Pletzer et al.	2019	No aleatorizado	131 mujeres (52 usuarias, 52 no usuarias y 27 eliminadas)	18-35 años	No especifica	Resonancia magnética nuclear
Petersen et al.	2021	Cruzado, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo	26 mujeres	18-35 años	0.30 µg de EE/ 0.15 mg de levonorgestrel	Resonancia magnética nuclear

Chen et al.	2021	No aleatorizado	50 mujeres (21 usuarias y 29 no usuarias)	Usuarias: 18-36 años No usuarias: 19-39 años	No especifica	Resonancia magnética nuclear
-------------	------	-----------------	---	---	---------------	------------------------------

Discusión y Conclusiones

Los anticonceptivos más utilizados actualmente por las mujeres, son los AO, siendo ampliamente estudiados desde su comercialización por los efectos de los mismos en la salud física de las mujeres. Esto hizo que las primeras investigaciones sobre este tipo de anticonceptivos no trataran los efectos de los mismos sobre el SNC. Además, los primeros trabajos que investigaron el efecto sobre el tejido cerebral no seguían una metodología idónea, pues dejaban fuera variables esenciales para el estudio. Es por esto, que el objetivo del TFG, ha sido revisar la literatura científica más actual sobre el efecto de los AO en las estructuras cerebrales. Los hallazgos más relevantes se resumen y discuten a continuación.

En relación con los cambios estructurales que tienen lugar en las mujeres usuarias de AO en comparación con las de ciclo natural, se ha encontrado que la corteza orbitofrontal lateral izquierda y corteza orbitofrontal lateral derecha son menos gruesas en las usuarias de AOC (en fase activa e inactiva de la píldora), en comparación con las mujeres que se encuentran en la fase folicular del ciclo. Además, la corteza del cíngulo posterior izquierdo es menor en mujeres usuarias de AOC, con respecto a las mujeres que están en la fase folicular y lútea del ciclo. Asimismo, los volúmenes del hipotálamo son menores en las mujeres que usan AOC en contraste con las mujeres que se encuentran en la fase lútea del ciclo. De manera similar, la glándula pituitaria tiene un menor volumen en las mujeres que usuarias de AOC en comparación con las mujeres que ciclan naturalmente. Se plantea la opción de que estos cambios puedan estar provocados por la diferencia de hormonas ováricas entre la fase lútea y la fase activa de la píldora, siendo así el hipotálamo la estructura de referencia donde actúan los AOC, puesto que en la glándula pituitaria los cambios estructurales observados entre las mujeres usuarias y no usuarias de estos anticonceptivos son respecto al ciclo menstrual al completo y no de manera específica con la fase lútea.

Los cambios estructurales en el cerebro también se ven mediados por el tipo de componente (androgénico o antiandrogénico) de la progesterona. El volumen relativo de materia gris en las usuarias de progestágenos antiandrogénicos en comparación con las mujeres de ciclos naturales, es mayor en circunvoluciones fusiforme bilaterales, FFA, PPA y en el cerebelo. Además, en las usuarias de combinaciones que contienen progestágenos androgénicos los volúmenes relativos de materia gris son más pequeños en las circunvoluciones frontales media y superior en comparación con las no usuarias.

Cuando se introduce la variable edad en el estudio, se encuentra que las usuarias de progestágenos antiandrogénicos muestran una relación negativa de esta variable con el volumen total de materia gris y volúmenes absolutos de materia gris dentro de las circunvoluciones frontales media y superior bilateral.

Teniendo en cuenta el componente antiandrogénico o androgénico de las progestinas, se ha comprobado que el tiempo de uso previo muestra relación con los cambios estructurales en el SNC. Los volúmenes absolutos de materia gris en el hipocampo, las circunvoluciones fusiformes bilaterales, circunvoluciones frontales medias, corteza cingulada anterior, FFA, PPA, parahipocampo muestran una relación significativa positiva con el tiempo de uso de los AO. Esta relación se acentúa conforme aumenta el componente androgénico de las progestinas. Asimismo, las mujeres con ciclos naturales, pero que han sido usuarias de AO, muestran una relación positiva entre la duración del tratamiento previo y los volúmenes hipocámpicos y los ganglios basales, si bien, tras el abandono del tratamiento se da reversibilidad en el hipocampo, en los ganglios basales se mantiene el efecto.

Con respecto a la reversibilidad de los cambios cerebrales estructurales asociados al uso previo de AO, se ha comprobado que las usuarias de estos anticonceptivos con un componente de progesterona androgénico, que se encuentra en la fase inactiva de la píldora, muestran mayores volúmenes relativos de materias gris en FFA izquierda y derecha, la circunvolución fusiforme izquierda, y PPA izquierda y cerebelo derecho, en comparación con las de ciclos naturales. No obstante, en el grupo antiandrogénico no se encontraron diferencias significativas. El hecho de que haya esta diferencia entre las mujeres que están en la fase inactiva de la píldora y las que tienen un ciclo menstrual natural, pone de manifiesto que los efectos de los AOC no son agudos, si no que al menos su efectividad se extiende durante la semana de píldoras placebo.

Estas modificaciones que tienen lugar en el SNC con el uso de los AO, han sido estudiadas por su posible implicación en el estado de ánimo, el afecto, el rendimiento en tareas y los niveles de cortisol en las mujeres. En este sentido, se ha comprobado que las usuarias de la píldora poseen un menor volumen de materia gris en la amígdala izquierda/ circunvolución parahipocampal anterior, en comparación con las no usuarias, lo cual se relaciona con la disminución del afecto positivo. No obstante, la reducción del grosor de la circunvolución frontal inferior derecha, concretamente, en la pars triangularis derecha en las mujeres usuarias de AOC, no muestra relación con la regulación del estado de ánimo de las mismas.

El rendimiento en tareas de reconocimiento facial está mejorado en aquellas mujeres usuarias de progestágenos antiandrogénicos en comparación con las del grupo androgénico o las de ciclo natural, existiendo una relación positiva entre los volúmenes absolutos y relativos de la materia gris izquierdos y derechos la FFA e izquierdos de PPA con el rendimiento en dicha tarea.

Con respecto a los niveles de cortisol, estos son elevados en mujeres usuarias de AO, apreciándose consecuencias metabólicas de esta elevación. A diferencia de los estudios anteriores, no se aprecia relación entre los niveles elevados de cortisol y la reducción del volumen hipotalámico que convergen en estas mujeres.

Cabe destacar ciertas discrepancias entre estudios con respecto a los cambios observados en la estructura del hipocampo. Así mientras algunos estudios evidencian un menor volumen hipocámpico en las usuarias de AO en comparación con aquellas mujeres que ciclan de manera natural, otros hallan un mayor volumen de esta estructura conforme el tiempo de uso previo del anticonceptivo es mayor.

En conclusión, la literatura científica publicada desde 2013 hasta la actualidad, pone de manifiesto el impacto que los AO tienen en el SNC, y cómo estos repercuten en la cognición, emoción y conducta de las mujeres. Asimismo, y a diferencia de estudios previos, esta revisión permite obtener una información más individualizada y específica al hacer un estudio comparativo entre las mujeres con ciclos naturales y usuarias de AO, que facilita conocer los efectos asociados al uso de los mismos.

No obstante, a pesar de estos avances, siguen existiendo limitaciones metodológicas relevantes en esta línea de investigación. Cómo se ha podido observar son escasos los trabajos que incluyen como variables a controlar en sus estudios la

androgenicidad de las progestinas utilizadas, y el tiempo de uso previo de los mismos. En este sentido que las próximas investigaciones tuvieran en cuenta estas variables, permitiría un conocimiento más detallado del efecto en el SNC en función del tipo de anticonceptivo utilizado y los componentes del mismo. De esta forma, se facilitaría a las mujeres una información más pormenorizada del efecto que provoca el anticonceptivo que usa, para que con esta información pueda llevar a cabo una toma de decisiones más fundamentada científicamente sobre el consumo de los mismos.

Además, los estudios publicados hasta la fecha, han investigado escasamente sobre el papel que juega la variable edad en los cambios estructurales de la corteza cerebral. En este sentido, teniendo en cuenta que se ha evidenciado una relación negativa entre la edad de las usuarias y los volúmenes de ciertas estructuras cerebrales, y la temprana edad de inicio del consumo de los AO en la población femenina, es necesario hacer una comparativa del efecto que tienen estos anticonceptivos sobre mujeres de diferente edad, tratando de analizar si estos pudieran afectar al correcto neurodesarrollo de usuarias que aún están en un periodo de crecimiento. Ello permitiría un mejor uso de este medicamento y la correcta prescripción médica del mismo.

Aunque es evidente el avance en la investigación, se plantea necesario un cambio, de tal forma, que los AO no solo sean estudiados por su eficacia con respecto al control de la natalidad o por su implicación en la salud física de las mujeres. Es importante crear conciencia científica en la sociedad sobre los efectos que genera el uso de AO en el cerebro de las mujeres, de tal forma que no sea un mito o percepciones aisladas de las usuarias. Ello permitiría crear un clima de confianza donde se sintieran cómodas hablando sobre ello. Por tanto, se hace necesario un cambio en el paradigma de estudio en el que el objetivo se ponga en el bienestar de las mujeres y la independencia que les otorga el conocimiento sobre el uso de los AO, pues restringir la información sobre los anticonceptivos limita el control de la mujer sobre su cuerpo y las decisiones sobre el mismo.

Referencias

- Burrows, L. J., Basha, M. y Goldstein, A. T. (2012). The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *The journal of sexual medicine*, 9(9), 2213–2223. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x>
- Chen, K. X., Worley, S., Foster, H., Edasery, D., Roknsharifi, S., Ifrah, C. y Lipton, M. L. (2021). Oral contraceptive use is associated with smaller hypothalamic and pituitary gland volumes in healthy women: A structural MRI study. *PloS one*, 16(4), e0249482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249482>
- Cooper, D. B., Patel, P. y Mahdy, H. (2022). Oral Contraceptive Pills. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Dhont, M. (2010). Historia de la anticoncepción oral. *Revista Europea de Anticoncepción y Atención de la Salud Reproductiva*, 15(2), 12-18. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>
- Díaz, G. (1995). Historia de la anticoncepción. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 11(2), 192-194. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251995000200015&lng=es&tlng=es.
- Dragoman M. V. (2014). The combined oral contraceptive pill -- recent developments, risks and benefits. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(6), 825–834. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003>
- García, P., Martínez, F., Pintor, A., Caelles, N. y Ibañez, J. (2009). *Anticonceptivos hormonales*. <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/33077/guia%20anticonceptivos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Hamstra, D. A., de Kloet, E. R., de Rover, M. y Van der Does, W. (2017). Oral contraceptives positively affect mood in healthy PMS-free women: A longitudinal study. *Journal of psychosomatic research*, 103, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.10.011>
- Hertel, J., König, J., Homuth, G., Van der Auwera, S., Wittfeld, K., Pietzner, M., Kacprowski, T., Pfeiffer, L., Kretschmer, A., Waldenberger, M., Kastenmüller, G., Artati, A., Suhre, K., Adamski, J., Langner, S., Völker, U., Völzke, H., Nauck, M., Friedrich, N. y Grabe, H. J. (2017). Evidence for Stress-like Alterations in the

- HPA-Axis in Women Taking Oral Contraceptives. *Scientific reports*, 7(1), 14111.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13927-7>
- Hill, Sarah. E. (2020). *Tu cerebro cuando tomas la píldora*. Amat editorial.
- Keyes, K. M., Cheslack-Postava, K., Westhoff, C., Heim, C. M., Haloossim, M., Walsh, K. y Koenen, K. (2013). Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *American journal of epidemiology*, 178(9), 1378–1388.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt188>
- Lisofsky, N., Riediger, M., Gallinat, J., Lindenberger, U. y Kühn, S. (2016). Hormonal contraceptive use is associated with neural and affective changes in healthy young women. *NeuroImage*, 134, 597–606.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.042>
- Ministerio de Sanidad. (1997). *Los anticonceptivos orales: criterios de selección, utilización y manejo*.
https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/anticonc.htm
- Mtawali, G., Pina, M., Angle, M. y Murphy, C. (1998). *El ciclo menstrual y su relación con los métodos anticonceptivos. Una guía para capacitadores en salud reproductiva*. http://www.prime2.org/prime2/pdf/MenCyc_SP.pdf
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Person, B. y Oinonen, KA (2020). Memoria emocional en usuarias de anticonceptivos orales: los estímulos negativos son más olvidables. *Informes psicológicos*, 123 (6), 2282–2304. <https://doi.org/10.1177/0033294119856554>
- Petersen, N., Kearley, N. W., Ghahremani, D. G., Pochon, J. B., Fry, M. E., Rapkin, A. J. y London, E. D. (2021). Effects of oral contraceptive pills on mood and

- magnetic resonance imaging measures of prefrontal cortical thickness. *Molecular psychiatry*, 26(3), 917–926. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00990-2>
- Petersen, N., Touroutoglou, A., Andreano, J. M. y Cahill, L. (2015). Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness. *Human brain mapping*, 36(7), 2644–2654. <https://doi.org/10.1002/hbm.22797>
- Pletzer, B. y Kerschbaum, H. (2014). 50 years of hormonal contraception - time to find out, what it does to our brain. *Frontiers in neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00256>
- Pletzer, B., Harris, T. y Hidalgo-Lopez, E. (2019). Previous contraceptive treatment relates to grey matter volumes in the hippocampus and basal ganglia. *Scientific reports*, 9(1), 11003. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47446-4>
- Pletzer, B., Kronbichler, M. y Kerschbaum, H. (2015). Differential effects of androgenic and anti-androgenic progestins on fusiform and frontal gray matter volume and face recognition performance. *Brain research*, 1596, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.025>
- Pletzer, B., Kronbichler, M., Aichhorn, M., Bergmann, J., Ladurner, G. y Kerschbaum, H. H. (2010). Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain research*, 1348, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.019>
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2008). Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertility and sterility*, 90(5 Suppl), S103–S113. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.093>
- Rapkin, A. J., Sorger, S. N. y Winer, S. A. (2008). Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 44(2), 133–145. <https://doi.org/10.1358/dot.2008.44.2.1191057>
- Rosner, J., Samardzic, T. y Sarao, M. S. (2021). Physiology, Female Reproduction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ruíz, M. T., Cabré, A., Castro, T. y Solsona, M. (2005). *Anticoncepción y salud reproductiva en España: crónica de una revolución*. CSIC. https://books.google.com.pr/books?id=zWUTRmBzz2IC&hl=es&source=gbv_avlinks_s

- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V. y Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA psychiatry*, 73(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Taggart, T., Eaton, N., Keyes, K., Hammett, J. y Ulloa, E (2018). El uso de anticonceptivos orales se asocia con una mayor estabilidad del estado de ánimo y una mayor satisfacción en la relación. *Neurología, Psiquiatría e Investigación del Cerebro*, 30, 154-162. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2018.10.004>
- Thiyagarajan, D. K., Basit, H. y Jeanmonod, R. (2021). Physiology, Menstrual Cycle. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Warren, A. M., Gurvich, C., Worsley, R. y Kulkarni, J. (2014). A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition. *Contraception*, 90(2), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.03.015>