



OPEN ACCESS

EDITED BY

Redhwan Ahmed Al-Naggar,
National University of Malaysia, Malaysia

REVIEWED BY

David Archer,
Eastern Virginia Medical School, United States
Ahmed Mohammed Alwan,
Mashhad University of Medical Sciences, Iran

*CORRESPONDENCIA

Ignacio Segarra
✉ isegarra@ucam.edu

RECIBIDO el 10 de marzo de 2023
ACEPTADA 30 de mayo de 2023
PUBLICADO el 30 de junio de 2023

CITACIÓN

Segarra I, Menárguez M y Roqué MV (2023)
Women's health, hormonal balance, and
personal autonomy. *Front. Med.* 10:1167504.
doi: 10.3389/fmed.2023.1167504

COPYRIGHT

2023 Segarra, Menárguez y Roqué. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia de Atribución Creative Commons \(CC BY\)](#). Se permite su uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor o autores originales y al propietario o propietarios de los derechos de autor y que se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla estas condiciones.

Traducción del artículo original en *Frontiers in Medicine* publicado en inglés.

Título traducido:

["Salud femenina, equilibrio hormonal y autonomía personal"](#)

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1167504/full>

Women's health, hormonal balance, and personal autonomy

Ignacio Segarra^{1,2 *}, Micaela Menárguez³ y María Victoria Roqué^{2,3}

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad Católica de Murcia (UCAM), Murcia, España, ²Grupo de Investigación "Farmacocinética, Atención al Paciente y Bioética Traslacional", Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad Católica de Murcia (UCAM), Murcia, España, ³Cátedra de Bioética, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Murcia (UCAM), Murcia, España.

La anticoncepción hormonal altera el equilibrio hormonal, creando estados artificiales de anovulación y amenazando la salud de la mujer. Revisamos sus principales efectos adversos y mecanismos sobre el envejecimiento ovárico acelerado, la salud mental (trastornos emocionales, depresión y suicidio), la sexualidad (disminución de la libido), cardiovascular (ictus cerebral, infarto de miocardio, hipertensión y trombosis) y oncológica (cáncer de mama, de cuello uterino y de endometrio). Otros "daños colaterales" son los efectos negativos sobre la comunicación, la desconfianza científica, las malas relaciones médico-paciente, el aumento de la carga para el paciente, la carga económica para el sistema sanitario y la contaminación ambiental. Los tumores hormonosensibles presentan un dilema debido a sus posibles efectos duales: la prevención de algunos cánceres frente al mayor riesgo de otros sigue siendo controvertida, con la negación o el descarte como efectos adversos no relevantes, la sustracción de información y la modificación de criterios científicos. Esta falta de evaluación clínica plantea retos para la salud de las mujeres y su derecho a la autonomía. Superar estos retos requiere una integración antropológica de la sexualidad, ya que centrarse únicamente en la unión corporal genital no abarca la expresión relacional íntima de las personas, la satisfacción sexual completa y los sentimientos entrelazados de confianza, seguridad, ternura y respaldo de la feminidad de la mujer.

PALABRAS CLAVE

anticoncepción, prestación de asistencia sanitaria, humanidades médicas, salud de la mujer, autonomía, efectos adversos

1. Introducción

Si hay un acontecimiento en la naturaleza que se rige por una sincronización perfecta para garantizar un resultado satisfactorio, ése es la reproducción. Todos los procesos fisiológicos y bioquímicos femeninos relacionados con la fertilidad y la posibilidad de embarazo están altamente regulados, manteniendo un preciso equilibrio hormonal a lo largo de la duración de un ciclo menstrual (1-3). La secreción hormonal sincronizada a lo largo del ciclo menstrual desencadena las condiciones fisiológicas del endometrio para recibir el óvulo fecundado y proporcionarle "alimento y cobijo" para que alcance la madurez (4-6).

Cuando el embarazo, la lactancia o la menopausia no son las causas de irregularidades persistentes en el ciclo menstrual, es probable que estén asociadas al estrés y al estilo de vida, a trastornos endocrinos, a factores ginecológicos, nutricionales, genéticos e incluso iatrogénicos (7). Esta situación puede alterar el equilibrio hormonal preciso, dando lugar a situaciones patológicas que pueden merecer atención médica, como el síndrome de ovario poliquístico, la diabetes, el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo (3). Por lo tanto, un ciclo menstrual regular es un indicador de salud en la mujer (6). Por el contrario, algunos factores facilitan la regulación y la ovulación normal (por ejemplo, un comportamiento y un estilo de vida saludables, la calma frente al estrés, el restablecimiento de las condiciones normales de los procesos patológicos, etc.), incluida la evaluación de las necesidades personales específicas (7).

Así, cualquier interferencia con el ciclo hormonal impediría la ovulación o la implantación y constituiría la base farmacológica de todos los métodos anticonceptivos hormonales (HBC). Por lo tanto, comprender la regulación hormonal y la evolución de los ovarios es esencial para evaluar el impacto de la HBC en la salud de la mujer, incluido el envejecimiento de los ovocitos y la reserva ovárica. Cuando el desarrollo de la fisiología sigue su curso natural, los órganos o tejidos evolucionan con el tiempo, lo que afecta a su funcionalidad. Si un tejido u órgano sufre una intervención, puede verse afectado de forma positiva (para recuperar la funcionalidad perdida debido a una patología) o negativa (ya que un traumatismo o una infección pueden reducir la funcionalidad de ese órgano).

Los ovarios también pasan por algunas etapas que determinan su funcionalidad (8). Durante la infancia, los folículos se desarrollan progresivamente, y no es hasta la pubertad cuando se produce un aumento de las hormonas gonadotrópicas, dando lugar a un estado preovulatorio y a la primera ovulación en torno a los 12-13 años (8, 9). Hasta entonces, la anovulación es una manifestación normal de la salud de la niña. A partir de ese momento se inicia la actividad ovárica cíclica, que puede presentar algunas irregularidades hasta que la mujer tenga aproximadamente 18 años. Durante la adolescencia, las irregularidades del ciclo menstrual se consideran saludables y normales, mientras que la actividad del eje hipotálamo-hipofisario aumenta gradualmente hasta volverse regular, lo que es propio de la edad fértil de la mujer. Esta actividad cíclica se mantiene regular en las mujeres sanas hasta que la funcionalidad ovárica disminuye, al igual que la actividad del eje hipotalámico-hipofisario, que entra gradualmente en un periodo premenopáusic que puede durar varios años. Durante este periodo, se produce un aumento de los niveles de estrógenos, lo que favorece el crecimiento del tejido endometrial asociado a un aumento del flujo sanguíneo, hemorragias irregulares y la pérdida de fertilidad, dando paso a la menopausia.

El envejecimiento de los ovarios en la mujer sigue la evolución normal del órgano, reduciendo la cantidad y la calidad de los ovulos (10-12). Una característica fisiológica singular del cambio en curso es la "reserva ovárica", o capacidad de los ovarios para generar óvulos que puedan ser fecundados (13-15). Esta capacidad puede evaluarse mediante biomarcadores que indican el *status quo* de los ovarios: la hormona antimulerina (AMH), el recuento de folículos antrales (AFC) y el volumen ovárico. Los folículos segregan AMH, y su valor sérico refleja cuántos óvulos válidos quedan en los ovarios de la mujer (16), independientemente de la fecundabilidad de la mujer (17); el AFC y el volumen de los ovarios se determinan mediante ecografía. Estos biomarcadores evalúan el estado ovárico para valorar los problemas de fertilidad en mujeres que utilizan o han utilizado anticonceptivos orales (12, 18-20).

Toda esta información hace recaer sobre los proveedores de asistencia sanitaria, incluida la industria farmacéutica (21), la responsabilidad de comprender mejor el impacto de la HBC, proporcionar información adecuada a las usuarias y capacitarlas para llevar una sexualidad sana y satisfactoria en su elección.

Abreviaturas: ADR, reacciones adversas a medicamentos; AFC, recuento de folículos antrales; AMH, hormona antimulerina; IMC, índice de masa corporal; IC, intervalo de confianza; EE, etinilestradiol; GABA, ácido γ -aminobutírico; HBC, anticoncepción hormonal/anticonceptivos; RR, riesgo relativo; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; OMS, Organización Mundial de la Salud.

1.1. Contexto histórico: medicina, cultura y sociedad

El primer HBC introducido a finales de los años 50 combinaba altas dosis de estrógeno y progestágeno, pero con el tiempo se modificó (22). Los HBC actuales tienen dosis más bajas e introducen la temporalidad mediante formulaciones bifásicas y trifásicas (23, 24). Esta estrategia de reducción pretendía minimizar los efectos adversos sobre el metabolismo lipídico (obesidad, acumulación de grasa en el tronco característica de los varones y niveles elevados de colesterol y triglicéridos), el metabolismo de los hidratos de carbono, incluida la resistencia a la insulina y la diabetes (25), los parámetros homeostáticos asociados a riesgos cardiovasculares (26), y producir un control eficaz sobre el ciclo ovulatorio. Un paso tecnológico posterior introduciría análogos químicamente estructurales que, en lugar de impedir la ovulación y la fecundación, impedirían la anidación e implantación del óvulo fecundado, provocando un aborto inducido, por ejemplo, la anticoncepción postcoital de emergencia (27, 28) o el aborto autoinducido (29, 30). Sin embargo, su evaluación queda fuera del alcance de esta revisión.

Así, el objetivo fisiológico de la HBC actual es crear una situación artificial de anovulación alterando el equilibrio hormonal y suprimiendo el ciclo ovulatorio para evitar la fecundación y minimizar el riesgo de efectos adversos asociados a la administración de derivados estrogénicos como el etinilestradiol (EE). La tasa real de interrupción del uso de HBC alcanza el 59%, de la que el 61% se atribuye a efectos adversos sobre la salud de la mujer (22).

Por lo tanto, una revisión de los efectos potenciales y su impacto en la salud de las mujeres puede proporcionar una mejor comprensión de las necesidades de las mujeres.

2. Efectos adversos

Los efectos adversos de la HBC han sido uno de los temas más controvertidos en los últimos 40-50 años de atención sanitaria. Una revisión reciente resumió sus principales efectos adversos y otras características, así como su comunicación (31). Además de los efectos adversos generalmente reconocidos (cáncer de mama y otros tipos de cáncer, trastornos emocionales y psiquiátricos, riesgos cardiovasculares, etc.), otros efectos adversos que no suelen reconocerse y que corren el riesgo de no comunicarse son el aumento del riesgo de transmisión del VIH, los trastornos inmunológicos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso), "el suicidio, la esclerosis múltiple, la cistitis intersticial, la disfunción sexual femenina, las fracturas óseas y el aumento de la masa grasa". Los autores también identificaron efectos adversos para los que la información médica proporcionada al usuario suele ser sesgada: riesgos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus y trombosis) (31).

2.1. Envejecimiento ovárico

La funcionalidad ovárica puede evaluarse objetivamente mediante tres biomarcadores: volumen ovárico, AMH y AFC. La concentración sérica de AMH es un predictor fiable del envejecimiento ovárico próximo a la menopausia (32, 33) para evaluar la fertilidad de la mujer (17, 18, 20). Un estudio que

analizaba la reserva ovárica (16) mostró que la HBC combinada, en comparación con la HBC con progestágeno solo, provoca una disminución estadísticamente significativa de los niveles de AMH (-31,1 y -35,6%); la AFC (-31,3 y -29,7%); y volumen ovárico (-57,2 y -10,5%), respectivamente. Los sistemas intrauterinos y los anillos vaginales tuvieron efectos menos pronunciados: -17,1 y -12,2% para la AMH, respectivamente; -5,9 y -22,7% para la AFC, respectivamente; su efecto sobre el volumen ovárico dependió en gran medida del método: el sistema intrauterino causó una disminución de -5,1%, mientras que el anillo vaginal produjo una disminución de -55,8% (16). Estos resultados validan otros estudios en los que los valores de AMH, AFC y el volumen de ambos ovarios disminuyeron significativamente en un 19%, 18% y 50%, respectivamente, en las usuarias de HBC (18, 20). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la duración del uso de HBC (así como la ligadura de trompas) y niveles séricos más bajos de AMH ($p = 0,036$) y fue independiente de la edad de inicio del uso de anticonceptivos (34), aunque esto no necesariamente puede conducir a una menopausia precoz (35).

El envejecimiento ovárico también puede estudiarse a través de la evolución del moco cervical. Las glándulas S, L y G específicas del cuello uterino segregan varios tipos de moco cervical (36, 37). Su porcentaje varía con las fases del ciclo menstrual para facilitar o impedir que los espermatozoides alcancen el óvulo (38, 39), de forma similar al embarazo o la menopausia (40), y las desviaciones de su variación cíclica pueden mostrar problemas subyacentes de ovulación (38). Estas variaciones también están asociadas a la edad (41-43): el número de glándulas de tipo S disminuye a un ritmo estimado del 2% desde la adolescencia y es sustituido por el tipo L a partir de la base del cuello uterino (42). El embarazo parece ejercer una protección contra una mayor sustitución de los tipos de moco S y L por G en el cuello uterino debido a una tasa de disminución inferior del 1,2% o incluso rejuveneciendo el cuello uterino, lo que equivale a 2-3 años (42). Sin embargo, la HBC provoca cambios bioquímicos en la composición del moco (44-46) y favorece su sustitución por el tipo G a un ritmo del 4% (más rápido que el proceso natural de envejecimiento independientemente de los embarazos), provocando una menor puntuación del moco debido a la atrofia cervical carente de funcionalidad (41, 47-49).

Los cambios en los biomarcadores séricos y en el moco cervical podrían manifestarse como un envejecimiento ovárico acelerado. Las mujeres que utilizan HBC durante 10 años pueden verse obstaculizadas en la posibilidad de embarazos posteriores debido a la pérdida de funcionalidad (42, 50) y a las dificultades para restablecer la fertilidad tras la interrupción del HBC (18, 35, 51).

2.2. Efectos en la salud mental

Los efectos psicológicos asociados a la HBC son una de las principales causas de insatisfacción y abandono (22, 52). Incluyen una variedad de escenarios neuro-bio-psicológicos de diferente gravedad: cambios conductuales, cambios emocionales y afectivos, ansiedad, depresión, intentos de suicidio y suicidio.

2.2.1. Efectos psicológicos: trastornos afectivos y emocionales

Los primeros estudios que observaron estos cambios, que datan de la década de 1980, describieron tasas de diagnóstico de entre el

20 y el 50% (53). Los nuevos enfoques de HBC combinados con 35 µg de EE llevaron al 47% de las mujeres a interrumpirlo después de 1 año, citando efectos adversos emocionales y afectivos en el 33% de las mujeres; sólo el 27% continuó después de 6 meses debido a los efectos sobre el estado de ánimo (53). Los estudios comparativos concluyeron que las mujeres que utilizaban el anillo vaginal frente al HBC administrado por vía oral tenían menos cambios emocionales negativos (54), menos irritabilidad, depresión y variabilidad emocional (55), similares a los encontrados en mujeres que utilizan parches transdérmicos de HBC (56). Sin embargo, hay que tener precaución. Algunos artículos comparan diferentes formulaciones de HBC sin grupos de control, lo que complica la interpretación (53).

La evaluación del consumo de psicofármacos validó el impacto de la HBC en el estado de ánimo. Un estudio realizado en Finlandia (57) comparó a las consumidoras de HBC con las que nunca la habían consumido ($n = 294.356$ mujeres por grupo) y analizó sus fármacos psicotrópicos. Los resultados mostraron que las consumidoras de HBC tenían un riesgo relativo (RR) moderadamente superior, que oscilaba entre 1,1 y 1,3, para todas las clases de psicofármacos ($p < 0,0001$): antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos/sedantes, antidepresivos y una combinación de psicolepticos con psicoanalépticos, excepto para los psicoestimulantes, y se encontró una mayor incidencia de consumo de psicofármacos en mujeres adolescentes (57).

Las mujeres con un historial clínico de efectos emocionales adversos del HBC, que fueron reexpuestas al EE combinado con levonorgestrel, mostraron un deterioro emocional en comparación con el grupo de control (que recibió un placebo), en el que no se observó ningún cambio emocional. El grupo que recibió HBC también mostró una menor respuesta emocional inducida en las áreas cerebrales asociadas con el reconocimiento y la regulación de las emociones (58-61). Otros estudios realizados en mujeres jóvenes antes y después de empezar a tomar HBC mostraron un menor volumen de materia gris en la amígdala, el parahipocampo y la conectividad entre la amígdala y el córtex prefrontal (62), lo que subraya la necesidad de investigar los cambios cerebrales inducidos por el HBC.

Mecánicamente, los análogos hormonales sintéticos atraviesan la barrera hematoencefálica, alcanzan los receptores, desarrollan sus efectos en el sistema nervioso central (63-65) e inducen resultados psicológicos a través de mecanismos bioquímico-neurológicos (66). Las hormonas sexuales ejercen sus efectos en el cerebro humano a través de los receptores de estrógenos en áreas implicadas en la regulación de las emociones (la amígdala y el hipocampo), afectando a la síntesis de neurotransmisores asociados a las emociones, la serotonina y el ácido γ -aminobutírico (GABA) (67-70). Además, la duración del consumo de HBC se correlaciona con cambios en el volumen de la materia gris del hipocampo, los núcleos basales cerebrales (71), la amígdala y el *núcleo accumbens*. Este hallazgo es especialmente relevante: los efectos parecen más graves si la HBC se utiliza durante la adolescencia (72, 73); no son inmediatamente reversibles tras su interrupción, y parece existir una relación con la depresión, la prescripción de psicofármacos y los antidepresivos (74). Además, los trastornos emocionales muestran una mayor gravedad en las mujeres que tenían trastornos emocionales preexistentes antes de usar HBC, así como en las adolescentes, debido a su vulnerabilidad (68).

2.2.2. Efectos en la vida sexual

El efecto de los cambios hormonales provocados por la HBC en la vida sexual de las mujeres y en las relaciones hombre-mujer a lo

largo del ciclo menstrual era evidente:

"...los aumentos de estradiol afectaron negativamente a las relaciones románticas de mujeres y hombres. En concreto, a medida que aumentaba el estradiol, las mujeres evaluaban a sus parejas de forma menos positiva y se sentían menos atraídas físicamente por ellas.

[...] Los aumentos de progesterona (que alcanza su punto máximo tras la ovulación) se asociaron a evaluaciones más positivas de las relaciones y al bienestar personal de las mujeres" (75).

La disminución de la reactividad frente a estímulos negativos y la presencia constante de derivados estrogénicos (principalmente EE) podrían causar desestabilización emocional a nivel psicológico y conductual. Además, la HBC combinada aumentó los niveles séricos de SHBG y disminuyó la hormona andrógena testosterona, independientemente de las dosis de progestágeno y estrógeno utilizadas (76), con niveles séricos elevados de SHBG después de 120 días tras la interrupción (77). Estos cambios provocan una pérdida del deseo sexual y de la libido, afectando a la vida sexual de la mujer (76-79). Otros estudios también han mostrado efectos negativos en la sexualidad de la mujer, y la controversia incluye: "hay que evitar a toda costa atribuir una disfunción sexual al uso de un anticonceptivo", aunque se reconoce que "los anticonceptivos también podrían causar un trastorno sexológico" (80) o disfunciones sexuales en la mujer (78, 81-83).

2.2.3. Depresión

Estudios recientes han utilizado hormonas sexuales para identificar los mecanismos subyacentes que conducen a la depresión y las formas de prevenirla, incluida la modificación del transporte de serotonina (84, 85). Así pues, no es sorprendente que la HBC pueda inducir depresión (52).

En un estudio que incluyó a 815.662 mujeres (de 12 a 30 años), al 3,1% de las participantes se les dispensaron psicofármacos (52), que fue del 3,7% y el 2,5% para las usuarias y no usuarias de HBC, respectivamente, con un RR de 1,34 (IC 95%: 1,30-1,37). El riesgo de consumo de psicofármacos fue mayor en las mujeres de 12 a 20 años, con un rango de 4-3,5% en las usuarias frente a <2% en las no usuarias, y fue >4% (usuarias) frente a 0,9% (no usuarias) en las mujeres de 12 a 14 años, con un RR = 3,46 (IC 95%: 3,04-3,94) o 4,47 (IC 95%: 2,08-8,78) para las formulaciones sólo con progesterona (anillo intravaginal y parche transdérmico) (52). Estos resultados concuerdan con otros estudios que hallaron una asociación entre el uso de HBC y el diagnóstico de depresión en mujeres (particularmente en mujeres de 12 a 19 años) con un RR de 1,12 (IC 95%: 1,05-1,19) frente a las no usuarias (86, 87). Ambos estudios han descubierto que el consumo prematuro de HBC conlleva graves riesgos para la salud mental de las mujeres, incluido el impacto en la afectividad de la adolescente y en sus futuras relaciones sexuales (88). Este efecto adverso parece estar asociado a la desregulación de la enzima monoaminoxidasa debido a las elevadas concentraciones de estrógenos y progesterona (89, 90).

2.2.4. Riesgo de suicidio

El efecto adverso más grave de la HBC que más ha llamado la atención es el suicidio y el intento de suicidio (91-93). Un estudio realizado en Dinamarca (1996-2013) con 475.802 mujeres

identificadas como consumidoras de HBC de entre 15 y 33 años tuvo un RR de 1,97 (IC 95%: 1,85-2,1) para un primer intento de suicidio y de 3,08 (IC 95%: 1,34-7,08) para suicidio (91). Las mujeres jóvenes (15-19 años) fueron las más susceptibles, con un RR de 2,06 (IC 95%: 1,92-2,21), altamente significativo ($p < 0,0001$); este RR fue de 2,5 después de 1 mes de uso de HBC, se mantuvo por encima de 2 durante el primer año y fue un 30% mayor después de 7 años. Estos hallazgos corroboran otro estudio con mujeres de 15-22 años: el RR de conducta suicida osciló entre 1,56-2,13 después de 1 mes de comenzar el uso de HBC y 1,19-1,48 después de un año (92). Más información y evidencia sobre el mayor riesgo de suicidio asociado a la HBC muestran un RR de 1,36 (IC 95%: 1,06-1,75) (94), 1,23 (IC 95%: 1,1-1,37) en un estudio coreano (95), y otros (96).

La interrupción del uso de HBC no eliminó el RR de primer intento de suicidio (RR = 3,4; IC: 3,11-3,71) o de suicidio (RR = 4,82; IC: 1,93-12,1) en mujeres que habían usado previamente HBC, teniendo un impacto similar las formulaciones combinadas a base de estrógenos frente a las de sólo progestágenos (91). Aunque todos los tipos de HBC aumentan los riesgos de suicidio o intento de suicidio, los parches e implantes de norelgestromina los aumentan en 3,9 (IC 95%: 2,48-6,14) y 5,85 (IC 95%: 4,80-7,13), respectivamente, y los implantes de acetato de medroxi-progesterona en un 10,2 (IC 95%: 7,87-13,2).

Otros estudios parecen contradecir estos riesgos. Por lo general, estos estudios carecen de un análisis longitudinal o de un diseño experimental coherente. Así, se ha sugerido una reducción del RR de suicidio, pero el estudio se diseñó para evaluar la depresión, careciendo de una selección adecuada de la población (97); de forma similar, los usuarios de HBC no mostraron un mayor RR, pero se limitó a 12 años y evaluó la mortalidad general en lugar del suicidio (98). En otros casos, el efecto del HBC no puede determinarse debido a factores de confusión y al sesgo de la población: tanto los grupos de estudio como los de control utilizan HBC, aunque las diferentes clases y la mortalidad asociada a otras patologías (cáncer de ovario, de cuello uterino y enfermedades cardiovasculares) no pueden aislarse del uso de HBC (99). Esta variabilidad entre estudios parece ser consecuencia de la "baja o moderada calidad metodológica del estudio" (100), incluida la escasa potencia estadística para identificar un efecto (101, 102), el solapamiento y la redundancia de factores y variables (103), la escasez de datos demográficos (97), la elevada heterogeneidad de los grupos (102) o la extracción de conclusiones más allá del diseño del estudio (98, 99, 101, 104, 105).

2.3. Mayor riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular es uno de los efectos adversos mejor estudiados de la HBC debido a su capacidad para interactuar con los receptores de estrógeno y progesterona presentes en las capas tisulares de los vasos sanguíneos (106). Varios estudios han reconocido la asociación entre la HBC y un mayor riesgo de trombosis venosa o arterial (106-113), ictus cerebral (114-117), infarto de miocardio (118), e hipertensión (119-121).

Los estudios realizados por la OMS mostraron un mayor RR de tromboembolia asociado a la duración, el tipo y la dosis: los usuarios de un año tuvieron un RR = 5,63, que se mantuvo >3 hasta los 8 años (108); el RR global fue de 4,1 (IC 95%: 3,2-5,2), 9,1 (IC: 4,9-17,0) para desogestrel, y 9,1 (IC: 4,9-16,7) con gestodeno (110); fue dependiente de la dosis, con el doble de riesgo a 50 µg (106). En el HBC de tercera generación, el RR de trombosis

fue de 3,6 (IC 95%: 2,9-4,6) para el levonorgestrel, y de 5,6 (IC 95%: 3,7-8,4) para el gestodeno, 6,3 (IC 95%: 2,9-13,7) para drospirenona, 6,8 (IC 95%: 4,7-10) para acetato de ciproterona, y 7,3 (IC 95%: 5,3-10) para el desogestrel (106), lo que sugiere que el HBC de tercera generación no eliminó los riesgos. Además, el RR aumentó sinérgicamente (12-24 veces) en mujeres con factores de riesgo adicionales, por ejemplo, obesidad (111-113). El daño vascular puede estar relacionado con los cambios causados por la EE en la cadena homeostática de la coagulación (109): mayor generación de trombina y factores de coagulación (fibrinógeno, VII, VIII, IX, XII, XIII) y reducción de los inhibidores de la coagulación (proteína C, antitrombina). Estas acciones podrían provocar complicaciones cardiovasculares, incluida la formación de trombos. La HBC de tercera generación puede haber agravado el problema debido al aumento de la resistencia a la proteína C, lo que confirma las conclusiones de la OMS (106).

También se ha demostrado una mayor incidencia de ictus cerebral entre los consumidores de HBC en comparación con los no consumidores. Para las dosis de EE >50 µg, el RR resultó ser de 5,3 (IC 95%: 2,6-11), mientras que para dosis inferiores a 50 µg, el RR fue de 1,53 (IC 95%: 0,71-3,31) (114). Además, los HBC que contienen dosis bajas de norgestrel o levonorgestrel (117) mostraron un aumento del RR de ictus hemorrágico a 3,23 (IC 95%: 1,24-8,41), y el RR de hemorragia aneurismática aumentó a 4,46 (IC 95%: 1,58-12,53). Se encontraron resultados similares en un estudio que abordaba el papel de la migraña, y el RR de riesgo de ictus cerebral fue de 2,52 (115) en pacientes con y sin aura, aumentó a 6,25 y 6,35, respectivamente (116), y estuvo relacionado con la dosis (122). Además, los datos sugieren que el RR de ictus en usuarios de HBC se ve afectado por la presencia y el grado de otras patologías (115, 123).

También pueden mencionarse el infarto de miocardio y la hipertensión. El RR de infarto de miocardio aumentó a 2,48 (IC 95%: 1,91-3,22) en usuarias de HBC frente a nunca usuarias y se mantiene moderada tras su interrupción en 1,15 (IC 95%: 0,98-1,35) sin su completa desaparición (118). Se observó una prevalencia un 43% mayor en las mujeres posmenopáusicas que utilizaron HBC durante más de 30 meses (124).

3. Efectos adversos relacionados con la oncología

La incidencia de diversos tipos de cáncer ha impulsado la investigación de sus mecanismos de generación y progresión, revelando el papel de las hormonas en su desarrollo (125). En concreto, los tipos de cáncer dependientes de estrógenos se caracterizan por células tumorales que poseen receptores de estrógenos y se benefician de la hormona estrógeno para progresar.

Así, la terapia endocrina antiestrogénica puede bloquear su crecimiento, mientras que los tipos de cáncer dependientes de la progesterona dependen de la sensibilidad de las células cancerosas a la progesterona para crecer, lo que puede bloquearse mediante un tratamiento hormonal endocrino. Por otro lado, los tipos de cáncer no dependientes carecen de receptores hormonales y su crecimiento no se ve afectado por las hormonas.

3.1. Una controversia terapéutica

La identificación de tumores hormono-sensibles ha dado lugar

a una de las cuestiones científicas más debatidas a lo largo de los años: si los HBC pueden aumentar el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer en las mujeres (126-129). El motivo es que la mayoría de las formulaciones de HBC son análogas o idénticas a los estrógenos u otras hormonas que pueden afectar a la progresión tumoral. Esta cuestión ha suscitado mucha controversia en la interpretación de los datos, con afirmaciones de protección contra el cáncer por un lado y negación de la evidencia científica por otro, probablemente influidas por el deseo de aliviar las preocupaciones que rodean el uso de HBC (82, 130-134), el análisis sesgado de los datos y la selección inadecuada de las poblaciones de estudio (135, 136).

Sus posibles efectos duales plantean un dilema terapéutico (135): mayor RR de tipos específicos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) *versus* al efecto protector frente a otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de endometrio). Los autores propusieron su uso en mujeres que han estado o están en tratamiento contra el cáncer, pero también afirmaron la falta de pruebas para extraer conclusiones válidas. Un análisis de su metodología muestra una falta de selección de la población, ya que la población de estudio (mujeres con cáncer) no representaría a la población general. Dadas las limitaciones de su estudio, los autores advirtieron adecuadamente contra el uso de HBC debido a los posibles efectos sobre los tumores sensibles a las hormonas.

Otro estudio concluyó que las usuarias de HBC no tendrían un mayor riesgo de cáncer a largo plazo, sino más bien un riesgo reducido y protección frente a algunos tipos de cáncer (136). Asimismo, la falta de selección de la población conduce a esa interpretación: en primer lugar, se excluyó a las mujeres que tenían cáncer antes del inicio del estudio (aunque utilizaran HBC); en segundo lugar, no se estableció bien la estratificación de las usuarias de HBC frente a las no usuarias; en tercer lugar, hubo una notable falta de seguimiento del estudio (el 53% de las participantes dejaron de facilitar la información); en cuarto lugar, sólo se contabilizaron los primeros casos de cáncer y posteriormente se censuraron. Esto significaba que el tamaño de la muestra de consumidores de HBC que tenían cáncer disminuía progresivamente y, en comparación con los no consumidores de HBC, producía un efecto protector aparente. No obstante, los autores informaron de un RR 5 años después de dejar de tomar HBC de 2,33 (IC 95%: 0,43-12,6) para el cáncer de páncreas, 1,48 (IC 95%: 1,10-1,97) para el cáncer de mama, 2,32 (IC 95%: 1,24-4,34) para el cáncer invasivo de cuello uterino, 2,20 (IC 95%: 0,49-9,99) para el cáncer del sistema nervioso central, y 1,45 (IC 95%: 0,14-14,8) para el cáncer de tiroides. Independientemente de los fallos metodológicos, ambos estudios aportan pruebas de una mayor incidencia de cáncer entre los consumidores de HBC.

3.2. Riesgo de cáncer de mama

Estudios iniciales antiguos calcularon un aumento preocupante del RR de cáncer de mama de hasta el 40% para las mujeres de 20-40 años (137), 88% (138), y 42% (139), y RR del 50% si se utilizaba HBC en los 5 años siguientes al inicio de la menstruación (140, 141). En general, estos estudios no abordaban los mecanismos, carecían de una población de estudio significativamente grande (a diferencia de los estudios longitudinales posteriores) y presentaban errores metodológicos, p. ej., mezclar poblaciones de usuarias y no usuarias en los grupos de control (140). Estudios más recientes incluyen un alcance mecanicista y han confirmado la influencia de

los estrógenos en la dinámica de regulación del proceso de transcripción (142, 143), así como de los genes implicados en la proliferación de las células tumorales, especialmente el levonorgestrel, el desogestrel y el gestodeno (144). Estas evidencias recientes plantean la necesidad de un análisis en profundidad de los efectos del HBC en el cáncer de mama (145).

En un estudio en el que participaron 1,8 millones de mujeres durante casi 11 años, el RR de incidencia de cáncer de mama fue de 1,20 (IC 95%: 1,14-1,26) para las usuarias de HBC (146). El RR fue de 1,09 (IC 95%: 0,96-1,23) para las usuarias de HBC durante <1 año y de 1,46 (IC 95%: 1,32- 1,61) para las usuarias durante más de 10 años el RR se mantuvo 10 años después de interrumpir el uso de HBC, y fue >2 en las mujeres que lo habían utilizado durante más de 10 años. Sin embargo, la magnitud específica del riesgo relativo varió en función del tipo de HBC utilizado. Otros estudios han aportado confirmación adicional, indicando un RR de 1,2 (IC 95%: 1,14-1,26) para el cáncer de mama entre las usuarias de HBC (147). En concreto, los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel se asociaron a un RR de 1,16 (IC 95%: 1,06-1,28). Cabe destacar que el RR difería entre grupos de edad, con un valor de 1,12 (IC 95%: 1,02- 1,22) para mujeres menores de 50 años y de 1,52 (IC 95%: 1,34-1,72) para mujeres mayores de 50 años, lo que sugiere un riesgo subyacente que puede aumentar con el tiempo (148).

Se ha propuesto una relación causal entre el HBC que contiene EE y el desarrollo de cáncer de mama RR (142, 143). Sin embargo, parece que estos hallazgos científicos a menudo se ven eclipsados por los beneficios percibidos de la HBC y sólo se tienen en cuenta en casos particulares. "Estos datos deberían sacarse a la luz en vista del gran beneficio de la anticoncepción hormonal en el contexto reproductivo femenino" (149), reconociendo al mismo tiempo los posibles efectos adversos que pueden haberse pasado por alto o no haberse tenido en cuenta (150-152).

3.3. Riesgo de cáncer de cuello de útero

El HBC altera el equilibrio de estrógenos, induciendo cambios celulares artificiales. Se observó una correlación significativa ($p < 0,01$) entre la duración del uso de HBC y la incidencia de cáncer de cuello uterino, con un RR global de 4,2 (IC 95%: 1,01-5,69) cuando su uso superaba los 5 años, que alcanzó 7,1 (IC 95%: 1,74-28,9) para las formulaciones orales (153); estos resultados concuerdan con los de estudios anteriores: El RR fue de 1,1 (IC 95%: 1,1-1,2), 1,6 (IC 95%: 1,4-1,7), y 2,2 (IC 95%: 1,9-2,4) para <5 años, 5-10, y más de 10 años de uso de HBC, respectivamente (154). Se observaron resultados similares en mujeres de 15 a 49 años en 1995-2014, con un RR global de 1,19 (IC 95%: 1,10-1,29), que aumentó a 1,40 (IC 95%: 1,28-1,53) con la duración y el tipo combinado (155). Además, los autores identificaron otros ítems relevantes: primero, el RR en usuarias de CBH a largo plazo requiere más de 10 años para desaparecer tras la interrupción y se mantiene en 1,29 (IC 95%: 0,65-2,56); segundo, las nuevas formulaciones combinadas de EE-noretisterona presentan el mismo riesgo que las formulaciones anteriores, un RR de 2,68 (IC 95%: 1,68-4,28), lo que era de esperar ya que ambas formulaciones tienen los mismos componentes activos; y tercero, las mujeres necesitan ser informadas correctamente sobre los riesgos para tomar una decisión informada o elegir otras alternativas (155).

3.4. Riesgo de carcinoma endometrial

Las células del carcinoma endometrial presentan receptores de estrógenos, y su crecimiento se ve estimulado por los estrógenos (156). Mecánicamente, los estudios preclínicos han demostrado que el metabolito del estradiol, el 4-hidroxi-estradiol, induce daños en el ADN de las células endometriales (157, 158). Además, otros metabolitos (por ejemplo, el 17 α -etinilestradiol) aumentaron la incidencia de adenocarcinoma uterino (159, 160). Asimismo, también se han asociado cambios en la morfología, histología y funcionalidad del endometrio con los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel (161-163). El aumento del riesgo de cáncer de endometrio puede estar relacionado con el equilibrio hormonal de las concentraciones de estrógeno y progesterona que modulan los cambios de la tasa de actividad mitótica endometrial durante el ciclo menstrual (164). Las interferencias podrían causar una actividad mitótica desregulada y un mayor riesgo de cáncer de endometrio, lo que incluso llevó a retirar del mercado algunas formulaciones (165).

El daño carcinogénico endometrial asociado a la HBC combinada se ha comunicado en estudios clínicos (165-167) y con menor evidencia en series de casos (168-174). Se calculó un RR de cáncer de endometrio de 1,36 (IC 95%: 0,39-4,70) en mujeres con un IMC <22,1 kg/m² frente a 0,31 (IC 95%: 0,11-0,92) en mujeres con un IMC >22,1 kg/m² (166). La obesidad modifica en gran medida el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos debido a su alta afinidad por el tejido adiposo, lo que conduce a la eliminación del fármaco del torrente sanguíneo y a su acumulación en el tejido adiposo. Esto proporcionaría una explicación basada en la farmacocinética, de la concentración plasmática un 30% inferior observada en las mujeres obesas (175) y de la mayor tasa de fracaso de la HBC en las mujeres obesas (176, 177). Así, las mujeres con un IMC superior a 22,1 kg/m² que presentan concentraciones sanguíneas bajas de HBC tendrían un menor riesgo de cáncer de endometrio y de efectos adversos significativos. Para evitar una tasa elevada de fracaso anticonceptivo, las mujeres con un IMC elevado se excluyeron sistemáticamente de los estudios clínicos (178).

Aunque la evaluación del efecto protector del HBC excede los objetivos de esta revisión, es importante señalar que varios estudios (de calidad diversa) han indicado protección frente al cáncer de endometrio (136, 165, 179, 180), no sin menosprecio de los posibles efectos adversos (181-183). Una evaluación del riesgo de cáncer de endometrio basada en el tipo de formulación concluyó un efecto protector con un rango de RR de 0,94-0,37 (167). Sin embargo, este estudio presenta un sesgo en la selección de la población: el grupo de control incluye usuarias que nunca utilizaron HBC junto con mujeres que habían utilizado otros métodos como diafragma o dispositivo intrauterino (18,1%), anticoncepción masculina (32,7%), ligadura de trompas (9,8%) u otros (23,6%). Por lo tanto, no se puede extraer ninguna conclusión, ya que algunos de esos otros métodos pueden afectar al equilibrio hormonal.

Sin embargo, aunque estos beneficios estuvieran plenamente demostrados en ensayos clínicos *ad hoc*, no puede pasarse por alto su repercusión en otros aspectos de la salud de la mujer, no sea que aparezcan otros efectos adversos al tratamiento preventivo del cáncer de endometrio (123). Por el contrario, existen pruebas claras de una reducción del 40% del cáncer de endometrio en las mujeres paridas frente a las nulíparas, probablemente debido al efecto protector de la progesterona sobre el endometrio (184, 185).

4. Efectos adversos colaterales

También se ven afectados negativamente otros aspectos generales relacionados con la salud de la mujer, como la falta de información sobre los efectos adversos facilitada a las usuarias actuales y nuevas usuarias de HBC en los procesos de prescripción o dispensación; la degradación de la relación paciente-profesional sanitario; el relativismo científico con un 'doble estándar' criterios de validez de dos niveles y el cambio de lenguaje; el impacto de la anticoncepción en las personas y en la sociedad en general; y la degradación del medio ambiente.

4.1. Información al paciente

Una información precisa y oportuna sobre la HBC es necesaria para garantizar una decisión informada y asegurar unos buenos resultados clínicos. Los estudios que examinan el suministro de información a las mujeres sobre los riesgos cardiovasculares asociados a la HBC han puesto de manifiesto su insuficiencia. A menudo se hace hincapié en la eficacia y la utilización de HBC, prestando una atención mínima a los posibles efectos adversos y a su reversibilidad (155). La gravedad de algunos efectos adversos puede influir en la decisión de utilizar HBC (22, 54, 83, 186), y también podría afectar a la capacidad fisiológica de la mujer para restablecer su fisiología normal (51, 124) y su fertilidad tras experimentar años de desequilibrio hormonal (18, 19, 134, 187). Además, las mujeres con patologías podrían sufrir efectos adversos más graves, potenciación de la patología (111-113, 115, 118, 124, 177) o secuelas no deseadas (155, 188-191). Así, cabe destacar que las mujeres con patologías cardiovasculares, como diabetes, depresión y síndrome de ovario poliquístico, son especialmente vulnerables y requieren una mayor atención para mitigar los riesgos asociados a la HBC para su salud y bienestar general (192, 193).

No proporcionar información precisa, correcta o inclusiva debido a prejuicios o negligencia supondría un menosprecio de la autonomía de las mujeres a la hora de tomar decisiones relacionadas con su salud y podría obstaculizar su capacidad de tener una sexualidad sana y plena (78, 80, 81, 194). La falta de información también puede dar lugar a resultados terapéuticos potenciales o definitivos asociados a la medicación, dejando a las personas sin la posibilidad de optar. Esto resulta especialmente crítico cuando estos efectos persisten durante el resto de sus vidas o durante varios años. La falta de intercambio de información socava la confianza entre los profesionales sanitarios/proveedores y los usuarios de HBC (195). Esta desconfianza se agravaría si no se ofrecieran a las mujeres otras alternativas farmacológicas, tratamientos o métodos de control de la fertilidad (196, 197).

Se han propuesto varias recomendaciones para evitar que se eluda la información y facilitar la difusión de los posibles efectos adversos (31). Entre ellas, especificarlos completamente en el etiquetado, incorporar una advertencia de caja negra o símbolos de alerta que indiquen un posible aumento del riesgo en patologías específicas, o considerar su retirada del mercado cuando existan pruebas suficientemente consistentes. Además, se pueden ofrecer cursos de formación a los profesionales sanitarios para mejorar su servicio (198-203) y el conocimiento de enfoques alternativos para alcanzar una anticoncepción "libre de coerción" (197). Los profesionales del ámbito científico, comercial o sanitario no pueden retirar su compromiso de proporcionar información

completa y veraz sobre la seguridad y eficacia de los fármacos, incluidos sus efectos adversos (21, 204). Las fuentes 'online' y en red no serían suficientes debido a los riesgos de información no verificada y al efecto que la validez del contenido puede tener en la salud de los pacientes (205-207). En realidad, una atención sanitaria femenina de calidad exige que los profesionales de la salud busquen canales de comunicación de información exacta, fiable, precisa, equilibrada, imparcial y personalizada para responder a las preguntas planteadas por las mujeres usuarias de anticonceptivos (193, 194, 197) y evitar que las usuarias de HBC terminen recabando información que pueda poner en peligro su salud, su bienestar u otros intereses (208). Esta actitud garantizaría el derecho de las mujeres a la autonomía personal, reconocería su dignidad y su deseo de sentirse respetadas, y aseguraría una relación médico-paciente eficaz (192, 196).

4.2. Lenguaje científico

Si existe controversia con respecto a los efectos adversos del HBC, Brabaharan et al. adoptaron una postura totalmente contraria a la evidencia científica publicada anteriormente afirmando que "las asociaciones entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo cardiovascular, el riesgo de cáncer y otros resultados adversos importantes para la salud no estaban respaldadas por evidencia de alta calidad" (209). El fundamento de una afirmación tan categórica reside en la reinterpretación del valor p (p) como criterio estadístico (210-212). Los autores definen la "calidad de la evidencia" basándose en cuatro categorías arbitrarias: clase 1, un valor "convinciente" respaldado por $p < 0,000001$ junto con criterios objetivos y subjetivos; clase 2, con una evidencia "altamente sugestiva" con $p < 10^{-6}$; clase 3, con un valor de calidad "sugestiva" y $p < 0,001$; y, por último, clase 4, con una pobre calidad de la evidencia y $p < 0,05$. A continuación, los autores exigen $p < 10^{-6}$ para afirmar efectos estadísticamente significativos de cualquier intervención, en lugar del valor $p < 0,05$ generalmente aceptado (212-215). Esto da lugar a diferentes interpretaciones (216), incluida la de "sin efecto" a menos que la intervención alcance un valor $p < 10^{-6}$: los resultados sin $p < 10^{-6}$ se considerarían irrelevantes, desestimando miles de estudios realizados a lo largo de décadas de investigación. Tomar un valor p de $< 10^{-6}$ excluye la gran mayoría de estudios que informan de cualquier efecto adverso relacionado con la HBC. Sin embargo, el estudio sí corrobora 30 asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con un mayor riesgo de efectos adversos: cardiovasculares (tromboembolismo), cáncer (de mama, de cuello de útero), hipertensión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, suicidio y mayores niveles de triglicéridos y colesterol en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, entre otros. Del mismo modo, utilizando el mismo valor p (0,05), identificaron 10 asociaciones que sugerían una reducción del riesgo, incluyendo cáncer (glioma, colon, riñón y ovario) y otras patologías (209).

Así, los cambios arbitrarios en el sistema de referencia, carentes de rigor, no sólo muestran desprecio por los estudios previos, sino que pueden conducir a un relativismo científico capaz de avalar cualquier idea preconcebida (217) y, por tanto, ponen en riesgo la salud de las mujeres debido a la falta de una evaluación clínica objetiva.

4.3. El impacto social e individual de la anticoncepción

La generalización de la HBC en los últimos 60 años ha supuesto un cambio radical en la percepción de las relaciones sexuales de las mujeres y las parejas (26). Ha contribuido al surgimiento de una nueva cultura social caracterizada por la libertad sexual, que a menudo se desliga de la naturaleza biológica y trascendente del comportamiento sexual humano, arraigada en la dimensión antropológica de la relación sexual (218). Este punto de vista ha creado conflictos con creencias culturales y religiosas arraigadas, así como con la propia comprensión de la salud sexual por parte de las mujeres (219). La creciente aceptación social de la anticoncepción ha provocado un aumento de las tensiones en relación con la autonomía de la mujer y el proceso compartido de toma de decisiones dentro de la pareja en lo que respecta al control de la natalidad (o quién establece el control sexual dentro de una pareja), la satisfacción sexual, la libido y el interés (197, 218). Además, este cambio ha dado lugar a importantes injusticias debido a las políticas centradas en el "funcionamiento sexual" y que hacen hincapié en el embarazo sin riesgo (218, 219), especialmente entre las poblaciones vulnerables (193).

Un estudio mundial (93) que examinó a adolescentes (116.820 chicos y chicas) de entre 12 y 15 años de 38 países (excluidos la UE y Norteamérica) ha revelado que el 8,8% de los chicos y el 9,3% de las chicas declararon haber intentado suicidarse. Entre los adolescentes que tienen relaciones sexuales, la tasa fue del 19%, y para las que tienen múltiples parejas, la tasa fue del 28,7% (RR 1,58; IC 95%: 1,27-1,96). Entre otros factores, los autores identificaron el "sexo impersonal", la insatisfacción vital y la falta de madurez psicológica para integrar las relaciones sexuales (93). Estos hallazgos podrían ayudar a mitigar la elevada tasa de suicidios e intentos de suicidio observada entre las mujeres jóvenes que consumen HBC (91, 92, 100, 188, 220). Además, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU (221) han mostrado el impacto negativo de la HBC en las relaciones, incluido el aumento de las tasas de divorcio con las consecuencias asociadas para los hijos (pobreza, educación, etc.). Los CDC también han señalado la relación entre la anticoncepción hormonal y el aborto, que puede tener efectos negativos en las mujeres (222), así como la asociación con el abuso y la violencia (223).

Estos resultados ponen de relieve la necesidad de estudios que vayan más allá de las meras descripciones, profundicen en otras dimensiones de la sexualidad más allá del fenómeno fisiológico y busquen soluciones que impidan la deconstrucción y fragmentación de la procreación humana natural mediante sustancias químicas. Esta reconfiguración de la estructura ética interna del individuo puede conducir a una disminución de la salud y la satisfacción sexual, tanto en hombres como en mujeres, especialmente con el uso prolongado de HBC (76, 78). Resolver esta cuestión requiere comprender el significado de la sexualidad humana desde una perspectiva antropológica y esforzarse por lograr una experiencia sexual satisfactoria y plena dentro de la pareja. Centrarse meramente en el acto físico de la unión genital puede no integrar plenamente la expresión relacional íntima de los individuos implicados, limitando así el potencial de satisfacción sexual completa. Esto podría atribuirse a los sentimientos entrelazados de confianza, seguridad, ternura y el respaldo de la feminidad de la mujer, entre otros (224, 225).

4.4. Impacto económico

La reducción de los problemas relacionados con la medicación sigue siendo un reto importante en la asistencia sanitaria (226) debido a la carga adicional que supone para los pacientes y los costes asociados para el sistema sanitario, incluidas las hospitalizaciones (227-229). Se han realizado diversos esfuerzos para abordar esta cuestión, como la implantación de programas para identificar las interacciones entre medicamentos, la realización de análisis racionales de la polifarmacia y la optimización de las pautas de prescripción (230, 231).

La carga económica del uso generalizado de HBC se evaluó analizando datos de usuarios de HBC de entre 15 y 49 años, proporcionados por los CDC estadounidenses (221). El análisis se centró específicamente en el exceso de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) derivadas del aumento del RR asociado al uso de HBC (223). Tomando un enfoque conservador (el RR más bajo para cada RAM), se estimó que "más de 1,04 millones de mujeres han desarrollado enfermedades o trastornos relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales, con unos costes para la sociedad de más de 16.000 millones de dólares anuales". El mayor contribuyente es el cáncer de mama (10.000 millones de dólares), seguido de la depresión (3.350 millones de dólares), la enfermedad de Crohn (1.900 millones de dólares) y el cáncer de cuello de útero (1.000 millones de dólares), entre otros. Además, se consideró que el hipertiroidismo y los cánceres de útero y ovario provocan una reducción de casos y, en consecuencia, un ahorro de costes para el sistema sanitario (-1.450 millones de dólares).

4.5. Impacto medioambiental

El uso generalizado de HBC ha provocado la liberación de moléculas de HBC (naturales y sintéticas) y sus metabolitos en el medio ambiente a través de las aguas residuales. Esta consecuencia involuntaria ha sido descrita como una "amenaza invisible" (232) debido a su potencial impacto medioambiental (223). Los análisis de fármacos en aguas superficiales del medio ambiente detectaron concentraciones efectivas de levonorgestrel, didrogestrona (233), 17 α -etinilestradiol (234), estradiol (235), progestinas y otros esteroides (236, 237). Se desconocen las consecuencias a largo plazo, aunque algunos efectos iniciales incluyen cambios bioquímicos, histológicos y en el transcriptoma (235, 237), pérdida de fertilidad en humanos y animales (232, 238) y feminización inducida en peces (238). El tratamiento de las aguas residuales se ha convertido en un elemento crucial para eliminar o disminuir las concentraciones de HBC en las aguas superficiales y garantizar una concentración sin efectos (223).

5. Conclusiones

El uso de HBC implica un estado artificial en la mujer que provoca cambios fisiológicos y psicológicos, incluyendo consecuencias conductuales (68). Dado el enfoque utilitarista de la información proporcionada sobre HBC (239, 240), no se han investigado con suficiente profundidad aspectos clave que podrían identificar mecanismos básicos subyacentes a los efectos adversos (241, 242). Así pues, cabe preguntarse por qué no se han desarrollado o aplicado requisitos para el cumplimiento de los

parámetros de calidad asistencial, incluida la transparencia y las normativas destinadas a proteger la salud de las mujeres. Por el contrario, observamos intentos de minimizar los efectos adversos de la HBC remitiendo a estudios que minimizan los resultados opuestos (243), buscando explicaciones fuera del ámbito del estudio (244) en poblaciones con una estratificación diferente (97), o haciendo caso omiso de criterios establecidos científicamente (209).

Estas controversias identificadas son diversas: primero, la negación o minimización de los efectos adversos de la HBC; segundo, su desestimación como no relevantes; tercero, la modificación de los criterios científicos para su análisis; y cuarto, la sustracción de información. Todos ellos presentan el uso de la HBC como algo ordinario, integrado en la rutina diaria de las mujeres, ignorando el hecho de que la HBC crea una situación artificial en la fisiología de la mujer. Por lo tanto, es necesario explorar los posibles efectos adversos derivados de un estado fisiológico inducido, adoptando un enfoque holístico de la salud de la mujer. Dicho enfoque puede ayudar a identificar las intervenciones farmacológicas, psicológicas y médicas para satisfacer las necesidades a las que se enfrentan las mujeres durante su etapa de fertilidad. Además, la falta de una ética médica, farmacéutica y científica adecuada provoca incertidumbre, inseguridad, desconfianza y la degradación de la relación personal sanitario-paciente en la atención sanitaria. Por el contrario, las investigaciones imparciales y veraces basadas en la categoría antropológica de respeto pueden garantizar un enfoque óptimo y respetuoso de la salud de la mujer.

Por último, cuando se observa desde una perspectiva histórica, se hace evidente que la HBC no satisfizo una necesidad médica insatisfecha, sino que se convirtió en una herramienta para separar la procreación y la fertilidad humanas de la conducta sexual humana. Este cambio pone mayor énfasis en la reivindicación del derecho a la salud sexual (192, 196, 197). Este derecho abarca varios aspectos, entre ellos el derecho a evitar un trato injusto que

comprometa el bienestar y la integridad física y mental de la persona, derecho a no sufrir discriminación ni ver obstaculizado el acceso a tratamientos alternativos y, lo que es más importante, derecho fundamental a acceder a información suficiente y transparente para tomar decisiones informadas y libres en relación con su fertilidad y su vida sexual.

Contribuciones de los autores

IS y MM conceptualizaron las ideas principales. IS y MVR realizaron la búsqueda bibliográfica principal y la recopilación de la información. IS, MM y MVR desarrollaron la interpretación y el análisis relacional. IS redactó el manuscrito. Todos los autores leyeron, revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflicto de interés

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los redactores y los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto que pueda evaluarse en este artículo, ni ninguna afirmación que pueda hacer su fabricante.

Referencias

- Coss D. Regulation of reproduction via tight control of gonadotropin hormone levels. *Mol Cell Endocrinol.* (2018) 463:116–30. 10.1016/j.mce.2017.03.022 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* (2020) 100:1149–79. 10.1152/physrev.00031.2019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab.* (2020) 18:e106694. 10.5812/ijem.106694 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- George RP, Tollefsen C. *Embryo: A Defense of Human Life*, 1st ed. New York, NY: Bantam Dell (2008), p. 242. [Google Scholar]
- Deligdisch-Schor L, Mareş Miceli A. Hormonal biophysiology of the uterus. *Adv Exp Med Biol.* (2020) 1242:1–12. 10.1007/978-3-030-38474-6_1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ng S-W, Norwitz GA, Pavlicev M, Tilburgs T, Simón C, Norwitz ER. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *Int J Mol Sci.* (2020) 21:E4092. 10.3390/ijms21114092 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Vigil P, Lyon C, Flores B, Rioseco H, Serrano F. Ovulation, a sign of health. *Linacre Q.* (2017) 84:343. 10.1080/00243639.2017.1394053 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Rojas J, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo M, Mejías J, Rojas M, et al. Physiologic course of female reproductive function: a molecular look into the prologue of life. *J Pregnancy.* (2015) 2015:715735. 10.1155/2015/715735 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Biason-Lauber A, Chaboissier M-C. Ovarian development and disease: the known and the unexpected. *Semin Cell Dev Biol.* (2015) 45:59–67. *Frontiers in Medicine*
- Otolenghi C, Uda M, Hamatani T, Crisponi L, Garcia J-E, Ko M, et al. Aging of oocyte, ovary, and human reproduction. *Ann N Y Acad Sci.* (2004) 1034:117–31. 10.1196/annals.1335.015 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction.* (2021) 162:R19–33. 10.1530/REP-21-0022 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* (2009) 30:465–93. 10.1210/er.2009-0006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* (2011) 4:108–13. 10.4103/0974-1208.92283 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Macklon NS, Fauser BCJM. Ovarian reserve. *Semin Reprod Med.* (2005) 23:248–56. 10.1055/s-2005-872453 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Yap C. Ontogeny: the evolution of an oocyte. *Obstet Gynecol Surv.* (2000) 55:449–54. 10.1097/00006254-200007000-00024 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, Larsen EC, Nøhr B, Hvidman HW, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* (2020) 25:65–71. 10.1080/13625187.2019.1702158 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Qiu W, Luo K, Lu Y, Zhao J, Wang Y, Yang H, et al. Anti-Müllerian hormone has limited ability to predict fecundability in Chinese women: a preconception cohort study. *Reprod Biomed Online.* (2022) 44:1055–63. 10.1016/j.rbmo.2022.02.014 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod.* (2015) 30:2364–75. *frontiersin.org*

10.1093/humrep/dev197 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19. Landersøe SK, Petersen KB, Vassard D, Larsen EC, Nielsen HS, Pinborg A, et al.. Concerns on future fertility among users and past-users of combined oral contraceptives: a questionnaire survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. (2019) 24:347–55. 10.1080/13625187.2019.1639659 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Yin W-W, Huang C-C, Chen Y-R, Yu D-Q, Jin M, Feng C. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. (2022) 22:158. 10.1186/s12902-022-01065-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Collins J. Professionalism and physician interactions with industry. *J Am Coll Radiol*. (2006) 3:325–32. 10.1016/j.jacr.2006.01.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Vitzthum VJ, Ringheim K. Hormonal contraception and physiology: a research-based theory of discontinuation due to side effects. *Stud Fam Plann*. (2005) 36:13–32. 10.1111/j.1728-4465.2005.00038.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Kaunitz AM. Enhancing oral contraceptive success: the potential of new formulations. *Am J Obstet Gynecol*. (2004) 190:S23–29. 10.1016/j.ajog.2004.01.062 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. (2011) 2011:CD003553. 10.1002/14651858.CD003553.pub3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25. Halperin JJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod*. (2011) 26:191–201. 10.1093/humrep/deq301 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

26. Velazquez, editor. *Farmacología Básica y Clínica*, 18th ed. Buenos Aires: Panamericana (2008), p. 668–71. [Google Scholar]

27. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*. (1997) 337:1058–64. 10.1056/NEJM199710093371507 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Baird DT. Emergency contraception: how does it work? *Reprod Biomed Online*. (2009) 18(Suppl 1):32–6. 10.1016/S1472-6483(10)60113-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Mark A, Foster AM, Perritt J. The future of abortion is now: mifepristone by mail and in-clinic abortion access in the United States. *Contraception*. (2021) 104:38–42. 10.1016/j.contraception.2021.03.033 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Conti J, Cahill EP. Self-managed abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol*. (2019) 31:435–40. 10.1097/GCO.0000000000000585 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Williams WV, Brind J, Haynes L, Manhart MD, Klaus H, Lanfranchi A, et al.. Hormonally active contraceptives Part I: risks acknowledged and unacknowledged. *Linacre Quarterly*. (2021) 88:126–48. 10.1177/0024363920982709 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Tehrani FR, Firouzi F, Behboudi-Gandevani S. Investigating the clinical utility of the anti-Müllerian hormone testing for the prediction of age at menopause and assessment of functional ovarian reserve: a practical approach and recent updates. *Aging Dis*. (2022) 13:458–67. 10.14336/AD.2021.0825 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Zhang J, Wang X, Ren Z, Shao S, Hou Z, Wang Z, et al.. Impact of age and menopausal stage on serum anti-Müllerian hormone levels in middle-aged women. *Climacteric*. (2021) 24:618–23. 10.1080/13697137.2021.1965114 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Sievert LL, Hankinson SE, Manson JE, et al.. Association of oral contraceptives and tubal ligation with antimüllerian hormone. *Menopause*. (2021) 29:225–30. 10.1097/GME.0000000000001905 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Sievert LL, Hankinson SE, Manson JE, et al.. Association of oral contraceptives and tubal ligation with risk of early natural menopause. *Hum Reprod*. (2021) 36:1989–98. 10.1093/humrep/deab054 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Menárguez M, Pastor LM, Odeblad E. Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy. *Hum Reprod*. (2003) 18:1782–9. 10.1093/humrep/deg382 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Curlin M, Bursac D. Cervical mucus: from biochemical structure to clinical implications. *Front Biosci*. (2013) 5:507–15. 10.2741/S386 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Katz DF. Human cervical mucus: research update. *Am J Obstet Gynecol*. (1991) 165:1984–6. 10.1016/S0002-9378(11)90559-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Martyn F, McAuliffe FM, Wingfield M. The role of the cervix in fertility: is it time for a reappraisal? *Hum Reprod*. (2014) 29:2092–8. 10.1093/humrep/deu195 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Chrétien FC. Ultrastructure and variations of human cervical mucus during pregnancy and the menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*. (1978) 57:337–48. 10.3109/00016347809154028 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Najmabadi S, Schliep KC, Simonsen SE, Porucznik CA, Egger MJ, Stanford JB. Cervical mucus patterns and the fertile window in women without known subfertility: a pooled analysis of three cohorts. *Hum Reprod*. (2021) 36:1784–95. 10.1093/humrep/deab049 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Odeblad E. The discovery of different types of cervical mucus and billings ovulation method. *Bull Ovulation Method Res Ref Cent Aust*. (1994) 21:3–35. [Google Scholar]

43. Erickson EN, Knight AK, Smith AK, Myatt L. Advancing understanding of maternal age: correlating epigenetic clocks in blood and myometrium. *Epigenetics Commun*. (2022) 2:3. 10.1186/s43682-022-00010-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Singh EJ. Oral contraceptives and human cervical mucus lipids. *Am J Obstet Gynecol*. (1975) 123:128–32. 10.1016/0002-9378(75)90515-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Wolf DP, Blasco L, Khan MA, Litt M. Human cervical mucus. V. Oral contraceptives and mucus rheologic properties. *Fertil Steril*. (1979) 32:166–9. 10.1016/S0015-0282(16)44174-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Han L, Taub R, Jensen JT. Cervical mucus and contraception: what we know and what we don't. *Contraception*. (2017) 96:310–21. 10.1016/j.contraception.2017.07.168 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Ansari AH, Gould KG. Contraception and the cervix. *Adv Contracept*. (1986) 2:101–15. 10.1007/BF01849219 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Expert Rev Clin Pharmacol*. (2020) 13:1103–23. 10.1080/17512433.2020.1821649 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Han L, Creinin MD, Hemon A, Glasier A, Chen MJ, Edelman A. Mechanism of action of a 0075 mg norgestrel progestogen-only pill 2. Effect on cervical mucus and theoretical risk of conception. *Contraception*. (2022) 112:43–7. 10.1016/j.contraception.2022.03.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Kuhn L, Denny L, Pollack AE, Wright TC. Prevalence of visible disruption of cervical epithelium and cervical ectopy in African women using Depo-Provera. *Contraception*. (1999) 59:363–7. 10.1016/S0010-7824(99)00049-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Res*. (2018) 7:F1000. 10.12688/f1000research.16509.1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Zettermark S, Vicente RP, Merlo J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: a pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLoS ONE*. (2018) 13:e0194773. 10.1371/journal.pone.0194773 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. (2016) 21:347–55. 10.1080/13625187.2016.1217327 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. (2006) 74:220–3. 10.1016/j.contraception.2006.03.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. (2013) 2013:CD003552. 10.1002/14651858.CD003552.pub4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Urdl W, Apter D, Alperstein A, Koll P, Schönián S, Bringer J, et al.. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. (2005) 121:202–10. 10.1016/j.ejogrb.2005.01.021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Toffol E, Partonen T, Heikinheimo O, But A, Latvala A, Haukka J. Associations between use of psychotropic medications and use of hormonal contraception among girls and women aged 15–49 years in Finland: a nationwide, register-based, matched case-control study. *BMJ Open*. (2022) 12:e053837. 10.1136/bmjopen-2021-053837 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Gingnell M, Engman J, Frick A, Moby L, Wikström J, Fredrikson M, et al.. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill—a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. (2013) 38:1133–44. 10.1016/j.psyneuen.2012.11.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Gingnell M, Bannbers E, Engman J, Frick A, Moby L, Wikström J, et al.. The effect of combined hormonal contraceptives use on brain reactivity during response inhibition. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. (2016) 21:150–7. 10.3109/13625187.2015.1077381 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Petersen N, Cahill L. Amygdala reactivity to negative stimuli is influenced by oral contraceptive use. *Soc Cogn Affect Neurosci*. (2015) 10:1266–72. 10.1093/scan/nsv010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Petersen N, Touroutoglou A, Andreano JM, Cahill L. Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness. *Hum Brain Mapp*. (2015) 36:2644–54. 10.1002/hbm.22797 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Lisofsky N, Riediger M, Gallinat J, Lindenberger U, Kühn S. Hormonal contraceptive use is associated with neural and affective changes in healthy young

- women. *Neuroimage*. (2016) 134:597–606. 10.1016/j.neuroimage.2016.04.042 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Westberg L, Eriksson E. Sex steroid-related candidate genes in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. (2008) 33:319–30. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
64. Osterlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. (2001) 64:251–67. 10.1016/S0301-0082(00)00059-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Ziyani YZ, Lefauconnier JM, Bernard G, Bourre JM. Blood-brain barrier permeability: regional alterations after acute and chronic administration of ethinyl estradiol. *Neurosci Lett*. (1990) 118:181–4. 10.1016/0304-3940(90)90621-F [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal contraceptives and mood: review of the literature and implications for future research. *Curr Psychiatry Rep*. (2019) 21:57. 10.1007/s11920-019-1034-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Toffoletto S, Lanzemberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. (2014) 50:28–52. 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Fruzzetti F, Fidecicchi T. Hormonal contraception and depression: updated evidence and implications in clinical practice. *Clin Drug Investig*. (2020) 40:1097–106. 10.1007/s40261-020-00966-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Front Public Health*. (2018) 6:141. 10.3389/fpubh.2018.00141 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Pletzer B, Winkler-Crepaz K, Hillerer K. Progesterone and contraceptive progestin actions on the brain: a systematic review of animal studies and comparison to human neuroimaging studies. *Front Neuroendocrinol*. (2023) 69:101060. 10.1016/j.yfrne.2023.101060 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Pletzer B, Harris T, Hidalgo-Lopez E. Previous contraceptive treatment relates to grey matter volumes in the hippocampus and basal ganglia. *Sci Rep*. (2019) 9:11003. 10.1038/s41598-019-47446-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Vigil P, Del Río JP, Carrera Bá, ArÁnguiz FC, Rioseco H, Cortés ME. Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: an update. *Linacre Q*. (2016) 83:308–29. 10.1080/00243639.2016.1211863 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Vigil P, Orellana RF, Cortés ME, Molina CT, Switzer BE, Klaus H. Endocrine modulation of the adolescent brain: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. (2011) 24:330–7. 10.1016/j.jpjag.2011.01.061 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidgaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. (2016) 73:1154–62. 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Righetti F, Tybur J, Van Lange P, Echelmeyer L, van Esveld S, Kroese J, et al. How reproductive hormonal changes affect relationship dynamics for women and men: a 15-day diary study. *Biol Psychol*. (2020) 149:107784–107784. 10.1016/j.biopsycho.2019.107784 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, Blankenstein MA, Fauser BCJM. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. (2014) 20:76–105. 10.1093/humupd/dmt038 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Panzer C, Wise S, Fantini G, Kang D, Munarriz R, Guay A, et al. Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: a retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med*. (2006) 3:104–13. 10.1111/j.1743-6109.2005.00198.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. Impact of contraception on female sexual function. *J Womens Health*. (2017) 26:207–13. 10.1089/jwh.2015.5703 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Butt MR, Lema V, Mukaindo A, Mohamoud G, Shabani J. Prevalence of and factors associated with female sexual dysfunction among women using hormonal and non-hormonal contraception at the AGA Khan University Hospital Nairobi. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. (2019) 11:e1–9. 10.4102/phcfm.v11i1.1955 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Caruso S, Palermo G, Caruso G, Rapisarda AMC. How does contraceptive use affect women's sexuality? A novel look at sexual acceptability. *J Clin Med*. (2022) 11:810. 10.3390/jcm11030810 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JI, Bote-Bonaecha B, Montejó ÁL. Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: a review. *J Clin Med*. (2019) 8:E908. 10.3390/jcm8060908 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, Tripodi F, et al. Hormonal contraception and female sexuality: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. (2019) 16:1681–95. 10.1016/j.jsxm.2019.08.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Novick AM, Johnson RL, Lazorwitz A, Belyavskaya A, Berkowitz L, Norton A, et al. Discontinuation of hormonal contraception due to changes in mood and decreases in sexual desire: the role of adverse childhood experiences. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. (2022) 27:212–20. 10.1080/13625187.2022.2030702 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Frokjaer VG. Pharmacological sex hormone manipulation as a risk model for depression. *J Neurosci Res*. (2020) 98:1283–92. 10.1002/jnr.24632 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Mehta D, Rex-Haffner M, Søndergaard HB, Pinborg A, Binder EB, Frokjaer VG. Evidence for oestrogen sensitivity in perinatal depression: pharmacological sex hormone manipulation study. *Br J Psychiatry*. (2019) 215:519–27. 10.1192/bjp.2018.234 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Ditch S, Hansen S, Roberts T. 63 Association of hormonal contraception initiation with subsequent depression diagnosis and antidepressant use in United States military health system beneficiaries: a Cohort Study...SAHM Annual Meeting, Psychosocial Wellbeing: International Transcultural Perspectives, March 6–9, 2019, Washington, DC, USA. *J Adolesc Health*. (2019) 64:S34. 10.1016/j.jadohealth.2018.10.078 [CrossRef] [Google Scholar]
87. Ditch S, Roberts TA, Hansen S. The influence of health care utilization on the association between hormonal contraception initiation and subsequent depression diagnosis and antidepressant use. *Contraception*. (2020) 101:237–43. 10.1016/j.contraception.2019.12.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Lara LAS, Abdo CHN. Age at time of initial sexual intercourse and health of adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. (2016) 29:417–23. 10.1016/j.jpjag.2015.11.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Grant ECG. Hormonal contraception and its association with depression. *JAMA Psychiatry*. (2017) 74:301–2. 10.1001/jamapsychiatry.2016.3701 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Karina IM, Sivakumaran P. Hormonal contraception and its association with depression. *JAMA Psychiatry*. (2017) 74:301–301. 10.1001/jamapsychiatry.2016.3350 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidgaard Ø. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry*. (2018) 175:336–42. 10.1176/appi.ajp.2017.17060616 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Edwards AC, Lönn SL, Crump C, Mościcki EK, Sundquist J, Kendler KS, et al. Oral contraceptive use and risk of suicidal behavior among young women. *Psychol Med*. (2020) 52:1710–7. 10.1017/S0033291720003475 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Smith L, Jackson SE, Vancampfort D, Jacob L, Firth J, Grabovac I, et al. Sexual behavior and suicide attempts among adolescents aged 12–15 years from 38 countries: a global perspective. *Psychiatry Res*. (2020) 287:112564. 10.1016/j.psychres.2019.112564 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Pérez-López FR, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Santabárbara J, Chedraui P. Hormonal contraceptives and the risk of suicide: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. (2020) 251:28–35. 10.1016/j.ejogrb.2020.04.053 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2016). *J Affect Disord*. (2019) 243:8–15. 10.1016/j.jad.2018.09.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Weakley J, Sachs V, Crosby K, Skafason H, Migdalski A. Is the use of hormonal contraception associated with suicide and suicide attempts? *Am Fam Physician*. (2022) 105:82–3. [PubMed] [Google Scholar]
97. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, Heim CM, Haloosim M, Walsh K, et al. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *Am J Epidemiol*. (2013) 178:1378–88. 10.1093/aje/kwt188 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. (1994) 120:821–6. 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. (1999) 318:96–100. 10.1136/bmj.318.7176.96 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Amarasekera S, Catalao R, Molyneux E, Fuhr DC. Hormonal contraceptive use and risk of attempted and completed suicide: a systematic review and narrative synthesis. *Psychiatr Q*. (2020) 91:1075–87. 10.1007/s1126-020-09815-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Yeates D. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *BMJ*. (1989) 299:1487–91. 10.1136/bmj.299.6714.1487 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. Post-marketing surveillance of Norplant(R) contraceptive implants: II. Non-reproductive health(1). *Contraception*. (2001) 63:187–209. 10.1016/S0010-7824(01)00187-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Vessey MP, McPherson K, Lawless M, Yeates D. Oral contraception and serious psychiatric illness: absence of an association. *Br J Psychiatry*. (1985) 146:45–9. 10.1192/bjp.146.1.45 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of

- General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. (2010) 340:c927. 10.1136/bmj.c927 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ*. (2014) 349:g6356. 10.1136/bmj.g6356 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol*. (2011) 96:e81–9. 10.1590/S0066-782X201100500022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Escalante CP, Chang YC, Liao K, Rouleau T, Halm J, Bossi P, et al. Meta-analysis of cardiovascular toxicity risks in cancer patients on selected targeted agents. *Support Care Cancer*. (2016) 24:4057–74. 10.1007/s00520-016-3310-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. (1995) 16:1575–82. 10.1016/S0140-6736(95)91926-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Woods GM, Kerlin BA, O'Brien SH, Bonny AE. A review of hormonal contraception and venous thromboembolism in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. (2016) 29:402–8. 10.1016/j.jpag.2015.05.007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. WHO. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. (1995) 346:1582–70. 10.1016/S0140-6736(95)91927-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Rosano GMC, Rodriguez-Martinez MA, Spoletini I, Regidor PA. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. *ESC Heart Fail*. (2022) 9:3761–7. 10.1002/ehf2.14104 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. AlSheef M, Abuzied Y, Alzahran GR, AlAras N, AlAqeel N, Aljishi H, et al. Combined oral contraceptives and vascular thrombosis: a single-center experience. *Cureus*. (2022) 14:e25865. 10.7759/cureus.25865 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Maher KN, Quint EH, Weyand AC. Management of contraception in adolescent females with hormone-related venous thromboembolism. *J Adolesc Health*. (2022) 71:127–31. 10.1016/j.jadohealth.2022.02.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Heinemann LJ. The changing scene-an unnecessary pill crisis. *Hum Reprod Update*. (1999) 5:746–55. 10.1093/humupd/5.6.746 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. (2017) 18:108. 10.1186/s10194-017-0815-1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, Raghunathan TE, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. (1998) 29:2277–84. 10.1161/01.STR.29.11.2277 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med*. (1997) 127:596–603. 10.7326/0003-4819-127-8_Part_1-199710150-00003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. (2003) 68:11–7. 10.1016/S0010-7824(03)00073-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Kovell LC, Meyerovitz CV, Skaritanov E, Ayturk D, Person SD, Kumaraswami T, et al. Hypertension and contraceptive use among women of child-bearing age in the United States from 2001 to 2018. *J Hypertens*. (2022) 40:776–84. 10.1097/HJH.0000000000003077 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Gunaratne MDSK, Thorsteinsdottir B, Garovic VD. Combined oral contraceptive pill-induced hypertension and hypertensive disorders of pregnancy: shared mechanisms and clinical similarities. *Curr Hypertens Rep*. (2021) 23:29. 10.1007/s11906-021-01147-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Shufelt C, LeVe A. Hormonal contraception in women with hypertension. *JAMA*. (2020) 324:1451–2. 10.1001/jama.2020.11935 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Batur P, Yao M, Bucklan J, Soni P, Suneja A, Farrell R, et al. Use of combined hormonal contraception and stroke: a case-control study of the impact of migraine type and estrogen dose on ischemic stroke risk. *Headache*. (2023) 1–9. 10.1111/head.14473 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Edelman AB, Jensen JT. Obesity and hormonal contraception: safety and efficacy. *Semin Reprod Med*. (2012) 30:479–85. 10.1055/s-0032-1328876 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Lee J, Jeong H, Yoon JH, Yim HW. Association between past oral contraceptive use and the prevalence of hypertension in postmenopausal women: the fifth (2010–2012) Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *BMC Public Health*. (2022) 22:27. 10.1186/s12889-021-12410-3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Chen GG, Zeng Q, Tse GM. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev*. (2008) 28:954–74. 10.1002/med.20131 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Khoo SK. Cancer risks and the contraceptive pill. What is the evidence after nearly 25 years of use? *Med J Aust*. (1986) 144:185–90. 10.5694/j.1326-5377.1986.tb128354.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Kay CR. Latest views on pill prescribing. *J R Coll Gen Pract*. (1984) 34:611–4. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
128. Collins J, Crosignani PG, ESHRE Capri Workshop Group. Hormonal contraception without estrogens. *Hum Reprod Update*. (2003) 9:373–86. 10.1093/humupd/dmb025 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. (2004) 16:27–9. 10.1097/00001703-200402000-00006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Basciani S, Porcaro G. Counteracting side effects of combined oral contraceptives through the administration of specific micronutrients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2022) 26:4846–62. 10.26355/eurrev_202207_29210 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Sedlander E, Yilma H, Emaway D, Rimal RN. If fear of infertility restricts contraceptive use, what do we know about this fear? An examination in rural. *Ethiopia Reprod Health*. (2022) 19:57. 10.1186/s12978-021-01267-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Al Basri SF, Al Abdali JA, Alzubaidi HM, Almarhabi AA, Alzubaidi MA, Al Qarni G, et al. Knowledge of reproductive age women about oral contraceptive pills in Al-Qunfudah, Saudi Arabia. *Open Access J Contracept*. (2022) 13:61–71. 10.2147/OAJC.S354452 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Le Guen M, Schantz C, Régnier-Loilier A, de La Rochebrochard E. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: a systematic review. *Soc Sci Med*. (2021) 284:114247. 10.1016/j.socscimed.2021.114247 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. (2011) 84:465–77. 10.1016/j.contraception.2011.04.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccah-Tubekba B, Rousset-Jablonski C. [Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. (2018) 46:834–44. 10.1016/j.gofs.2018.10.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. (2017) 216:580.e1–9. 10.1016/j.ajog.2017.02.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
137. Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Obstet Gynecol*. (1991) 78:161–70. 10.2307/1966458 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Palmer JR. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol*. (2009) 169:473–9. 10.1093/aje/kwn360 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
139. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst*. (1995) 87:827–35. 10.1093/jnci/87.11.827 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young US women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst*. (1994) 86:505–14. 10.1093/jnci/86.7.505 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Kahlenborn C. *Breast Cancer. Its Link to Abortion and the Birth Control Pill*. Dayton, OH: One More Soul; (2000). [Google Scholar]
142. Hah N, Kraus WL. Hormone-regulated transcriptomes: lessons learned from estrogen signaling pathways in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. (2014) 382:652–64. 10.1016/j.mce.2013.06.021 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. Santillán-Benítez JG, Quiroz-Ordóñez Á, Mendieta-Zerón H, Gómez-Oliván LM. Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario "El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas". *Rev Med Inv*. (2013) 1:17–24. [Google Scholar]
144. Shamseddin M, De Martino F, Constantin C, Scabia V, Lancelot A-S, Laszlo C, et al. Contraceptive progestins with androgenic properties stimulate breast epithelial cell proliferation. *EMBO Mol Med*. (2021) 13:e14314. 10.15252/emmm.202114314 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Depypere HT, Stanczyk FZ, Croubels S, Blondeel PN, Roche NA, Depypere BP, et al. Breast levonorgestrel concentrations in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. (2019) 100:299–301. 10.1016/j.contraception.2019.07.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *Obstet Gynecol Surv*. (2018) 73:215–7. 10.1097/01.ogx.0000531328.30801.b7 [CrossRef] [Google Scholar]
147. Schneyer R, Lerma K. Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. (2018) 30:414–8.

10.1097/GCO.0000000000000493 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira Dória M, Françoise Mauricette Derchain S, Rieira R, et al.. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* (2020) 99:970–82. 10.1111/aogs.13817 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Borges JBR, Torresan RZ, Borges JBR, Torresan RZ. Breast cancer and hormonal contraception: should we rethink our concepts? *Rev Assoc Méd Bras.* (2018) 64:201–3. 10.1590/1806-9282.64.03.201 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

150. Vyver E, Hwang LY. A paediatric perspective on hormonal contraception and breast cancer risk: new literature about a recurring question. *Paediatr Child Health.* (2019) 24:224–6. 10.1093/pch/pxy169 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* (2019) 137:123–30. 10.1016/j.critrevonc.2019.03.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Marsden J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post Reprod Health.* (2017) 23:116–27. 10.1177/2053369117115370 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Kusmiyati Y, Prasistiyami A, Wahyuningsih HP, Widayasi H, Adnani QES. Duration of hormonal contraception and risk of cervical cancer. *Kesmas.* (2019) 14:1–1. 10.21109/kesmas.v14i1.2713 [CrossRef] [Google Scholar]

154. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al.. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* (2003) 361:1159–67. 10.1016/S0140-6736(03)12949-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

155. Iversen L, Fielding S, Lidgaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer.* (2021) 149:769–77. 10.1002/ijc.33585 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

156. Miyamoto T, Shiozawa T. Two-sided role of estrogen on endometrial carcinogenesis: stimulator or suppressor? *Gynecol Endocrinol.* (2019) 35:370–5. 10.1080/09513590.2018.1549219 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

157. Wan L, O'Brien P. Molecular mechanism of 17 α -ethinylestradiol cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Can J Physiol Pharmacol.* (2013) 92:21–6. 10.1139/cjpp-2013-0267 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

158. Metzler M, Blaich G, Tritscher AM. Role of metabolic activation in the carcinogenicity of estrogens: studies in an animal liver tumor model. *Environ Health Perspect.* (1990) 88:117–21. 10.1289/ehp.9088117 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

159. Newbold RR, Liehr JG. Induction of uterine adenocarcinoma in CD-1 mice by catechol estrogens. *Cancer Res.* (2000) 60:235–7. [PubMed] [Google Scholar]

160. Metzler M. Metabolism of stilbene estrogens and steroidal estrogens in relation to carcinogenicity. *Arch Toxicol.* (1984) 55:104–9. 10.1007/BF00346047 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

161. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clin Pathol.* (2003) 56:305–7. 10.1136/jcp.56.4.305 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

162. Chang RJ, Rivera-Colon G, Chen H, Niu S, Carrick K, Lucas E, et al.. Navigating through perplex morphologic changes after exogenous hormone usage. *Semin Diagn Pathol.* (2022) 39:148–58. 10.1053/j.semdp.2021.10.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

163. Chodankar RR, Murray A, Nicol M, Whitaker LHR, Williams ARW, Critchley HOD. The endometrial response to modulation of ligand-progesterone receptor pathways is reversible. *Fertil Steril.* (2021) 116:882–95. 10.1016/j.fertnstert.2021.02.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

164. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* (1988) 57:205–12. 10.1038/bjc.1988.44 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

165. Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* (2006) 98:288–96. 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_277.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

166. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, et al.. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol.* (2006) 103:535–40. 10.1016/j.ygyno.2006.03.046 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

167. Burchardt NA, Shafir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: the Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* (2021) 36:827–39. 10.1007/s10654-020-00705-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

168. Steshenko A, Hanna L, Collins D. Development of endometrial cancer after long-term usage of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *BMJ Case Rep.* (2021) 14:e242094. 10.1136/bcr-2021-242094 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

169. Kuzel D, Mara M, Zizka Z, Koliba P, Dundr P, Fanta M. Malignant endometrial polyp in woman with the levonorgestrel intrauterine system – a case report. *Gynecological Endocrinology.* (2019) 35:112–4. 10.1080/09513590.2018.1491028

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

170. Thomas M, Briggs P. A case of endometrial carcinoma in a long-term Levonorgestrel Intrauterine System (LNG 52 mg-IUS) user. *Post Reprod Health.* (2017) 23:13–4. 10.1177/2053369117691201 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

171. Abu J, Brown L, Ireland D. Endometrial adenocarcinoma following insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (mirena) in a 36-year-old woman. *Int J Gynecol Cancer.* (2006) 16:1445–7. 10.1136/ijgc-00009577-200605000-00077 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

172. Flemming R, Sathiyathan S, Jackson A. Endometrioid Adenocarcinoma after Insertion of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System. *J Minim Invasive Gynecol.* (2008) 15:771–3. 10.1016/j.jmig.2008.08.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

173. Ndumbe FM, Husemeyer RP. Endometrial adenocarcinoma in association with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®). *BMJ Sex Reprod Health.* (2006) 32:113–4. 10.1783/147118906776276143 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

174. Jones K, Georgiou M, Hyatt D, Spencer T, Thomas H. Endometrial adenocarcinoma following the insertion of a mirena IUCD. *Gynecol Oncol.* (2002) 87:216–8. 10.1006/gyno.2002.6817 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

175. Jusko WJ. Clarification of contraceptive drug pharmacokinetics in obesity. *Contraception.* (2017) 95:10–6. 10.1016/j.contraception.2016.08.003 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

176. Robinson JA, Burke AE. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health.* (2013) 9:453–66. 10.2217/WHE.13.41 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

177. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril.* (2016) 106:1282–8. 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Mody SK, Han M. Obesity and contraception. *Clin Obstet Gynecol.* (2014) 57:501–7. 10.1097/GRF.0000000000000047 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

179. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update.* (2015) 21:640–51. 10.1093/humupd/dmv023 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Mu N, Dong M, Li L, Xia M, Qv L, Wang Y, et al.. Synergistic effect of metformin and medroxyprogesterone 17-acetate on the development of endometrial cancer. *Oncol Rep.* (2018) 39:2015–21. 10.3892/or.2018.6236 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancermedicalscience.* (2022) 16:1416. 10.3332/ecancer.2022.1416 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

182. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. *Cancer Res.* (2021) 81:1153–62. 10.1158/0008-5472.CAN-20-2476 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Bahamondes L, Makuch MY. Awareness of the non-contraceptive benefits of reversible contraceptive methods in a cohort of Brazilian women: an exploratory study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* (2022) 27:294–9. 10.1080/13625187.2022.2054983 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

184. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al.. Risk factors for endometrial cancer: an umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* (2019) 145:1719–30. 10.1002/ijc.31961 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

185. Wu Q-J, Li Y-Y, Tu C, Zhu J, Qian K-Q, Feng T-B, et al.. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* (2015) 5:14243. 10.1038/srep14243 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

186. Niño-Avenidaño CA, Vargas-Rodríguez LJ, González-Jiménez NM. Abandono, cambio o falla de los anticonceptivos hormonales en población universitaria. *Ginecol Obstet Mex.* (2019) 87:499–505. 10.24245/gom.v87i8.2935 [CrossRef] [Google Scholar]

187. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, Cappelli V, De Leo V. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* (2018) 34:4–9. 10.1080/09513590.2017.1370644 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

188. Brent D. Contraceptive conundrum: use of hormonal contraceptives is associated with an increased risk of suicide attempt and suicide. *AJP.* (2018) 175:300–2. 10.1176/appi.ajp.2018.18010039 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

189. Bonfiglio R, Di Pietro ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol.* (2021) 72:11–18. 10.1016/j.semcancer.2020.10.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

190. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. *Cancers.* (2020) 12:E1766. 10.3390/cancers12071766 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

191. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al.. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2022) 10:668–80. 10.1016/S2213-8587(22)00163-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

192. Taylor JS. The value of autonomy and the right to self-medication. *J Med Ethics.* (2012) 38:587–8. 10.1136/medethics-2012-100668 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

193. Höglund B, Larsson M. Ethical dilemmas and legal aspects in contraceptive counselling for women with intellectual disability-Focus group interviews among midwives in Sweden. *J Appl Res Intellect Disabil*. (2019) 32:1558–66. [10.1111/jar.12651](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Gebeyehu NA, Tegegne KD, Biset G, Sewuyew DA, Alemu BW, Yitayew AM. Discontinuation of long acting reversible contraceptive use and its determinants among women in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. (2022) 10:979231. [10.3389/fpubh.2022.979231](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Entwistle VA, Carter SM, Cribb A, McCaffery K. Supporting patient autonomy: the importance of clinician-patient relationships. *J Gen Intern Med*. (2010) 25:741–5. [10.1007/s11606-010-1292-2](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Senderowicz L. Contraceptive autonomy: conceptions and measurement of a novel family planning indicator. *Stud Fam Plann*. (2020) 51:161–76. [10.1111/sifp.12114](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Black A, Bow M, Armon BA, Guilbert É, Dunn S, Fisher WA. Committee opinion no. 419: coercion free contraceptive care. *J Obstet Gynaecol Can*. (2021) 43:1107–11. [10.1016/j.jogc.2021.07.001](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Hoss F, London AJ. Assessing the moral coherence and moral robustness of social systems: proof of concept for a graphical models approach. *Sci Eng Ethics*. (2016) 22:1761–79. [10.1007/s11948-015-9743-0](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Levin A, Berger K. Call to action: the pharmacist's role in improving contraceptive knowledge and access. *J Am Pharm Assoc*. (2003). 63:43–5. [10.1016/j.japh.2022.08.021](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Eckhaus LM Ti AJ, Curtis KM, Stewart-Lynch AL, Whiteman MK. Patient and pharmacist perspectives on pharmacist-prescribed contraception: a systematic review. *Contraception*. (2021) 103:66–74. [10.1016/j.contraception.2020.10.012](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Rodríguez MI, Edelman AB, Skye M, Anderson L, Darney BG. Association of pharmacist prescription with dispensed duration of hormonal contraception. *JAMA Netw Open*. (2020) 3:e205252. [10.1001/jamanetworkopen.2020.5252](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Wernow JR, Grant DG. Dispensing with conscience: a legal and ethical assessment. *Ann Pharmacother*. (2008) 42:1669–78. [10.1345/aph.1L049](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Stone RH, Rafie S, Griffin B, Shealy K, Stein AB. Pharmacist self-perception of readiness to prescribe hormonal contraception and additional training needs. *Curr Pharm Teach Learn*. (2020) 12:27–34. [10.1016/j.cptl.2019.10.005](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Altizio JV. The pharmacist's obligations to patients: dependent or independent of the physician's obligations? *J Law Med Ethics*. (2009) 37:358–68. [10.1111/j.1748-720X.2009.00379.x](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Tatsioni A, Gerasi E, Charitidou E, Simou N, Mavreas V, Ioannidis JPA. Important drug safety information on the internet: assessing its accuracy and reliability. *Drug Saf*. (2003) 26:519–27. [10.2165/00002018-200326070-00005](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Nguyen C. The accuracy and completeness of drug information in Google snippet blocks. *J Med Libr Assoc*. (2021). 109:613–617. [10.5195/jmla.2021.1229](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Scarton LA, Del Fiol G, Treitler-Zeng Q. Completeness, accuracy and presentation of information on interactions between prescription drugs and alternative medicines: an internet review. *Stud Health Technol Inform*. (2013) 192:841–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Golman R, Hagmann D, Loewenstein G. Information avoidance. *J Econ Lit*. (2017) 55:96–135. [10.1257/jel.20151245](#) [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Brabharan S, Veetil SK, Kaiser JE, Raja Rao VR, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, et al. Association of hormonal contraceptive use with adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies. *JAMA Netw Open*. (2022) 5:e2143730. [10.1001/jamanetworkopen.2021.43730](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Mailankoty S, Bajpai J, Gupta S. “Petite” p value: a researchers' dream! readers, beware of the pit *Indian J Crit Care Med*. (2020) 24:S140–1. [10.5005/jp-journals-10071-23399](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Griffiths P, Needleman J. Statistical significance testing and p-values: defending the indefensible? A discussion paper and position statement. *Int J Nurs Stud*. (2019) 99:103384. [10.1016/j.ijnurstu.2019.07.001](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Amrhein V, Korner-Nievergelt F, Roth T. The earth is flat (p > 005): significance thresholds and the crisis of unreplicable research. *PeerJ*. (2017) 5:e3544. [10.7717/peerj.3544](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Andrade C. The P value and statistical significance: misunderstandings, explanations, challenges, and alternatives. *Indian J Psychol Med*. (2019) 41:210–5. [10.4103/IJPSYM.IJPSYM_193_19](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. (2016) 31:337–50. [10.1007/s10654-016-0149-3](#) [Frontiers in Medicine](#)
- [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Lytys P, P. In the right place: revisiting the evidential value of P-values. *J Evid Based Med*. (2018) 11:288–91. [10.1111/jebm.12319](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Held L. The assessment of intrinsic credibility and a new argument for p < 0.005. *R Soc Open Sci*. (2019) 6:181534. [10.1098/rsos.181534](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Farrugia A, Fraser S. Science and scepticism: drug information, young men and counterpublic health. *Health*. (2017) 21:595–615. [10.1177/1363459315628042](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Higgins JA, Smith NK. The sexual acceptability of contraception: reviewing the literature and building a new concept. *J Sex Res*. (2016) 53:417–56. [10.1080/00224499.2015.1134425](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Srikanthan A, Reid RL. Religious and cultural influences on contraception. *J Obstet Gynaecol Can*. (2008) 30:129–37. [10.1016/S1701-2163\(16\)32736-0](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Song S, Lee G. Association between sexual behavior and suicidal ideation among South Korean middle school students. *Jpn J Nurs Sci*. (2019) 16:300–8. [10.1111/jjns.12237](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Daniels K. Current contraceptive status among women aged 15–49: United States, 2017–2019. *NCHS Data Brief*. (2020) 8:1–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Fehring RJ, Bouchard T, Meyers M. Influence of contraception use on the reproductive health of adolescents and young adults. *Linacare Q*. (2018) 85:167–77. [10.1177/0024363918770462](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Williams WV, Brind J, Haynes L, Manhart MD, Klaus H, Lanfranchi A, et al. Hormonally active contraceptives, part II: sociological, environmental, and economic impact. *Linacare Q*. (2021) 88:291–316. [10.1177/00243639211005121](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Bień A, Rzońca E, Chruściel P, Luka M, Iwanowicz-Palus GJ. Female sexuality at reproductive age as an indicator of satisfaction with life – descriptive cross-sectional survey. *Ann Agric Environ Med*. (2020) 27:599–604. [10.26444/aaem/114176](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Robinson JG, Molzahn AE. Sexuality and quality of life. *J Gerontol Nurs*. (2007) 33:19–27. [10.3928/00989134-20070301-05](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic factors and pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Int J Mol Sci*. (2021) 22:13302. [10.3390/ijms222413302](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. (2013) 69:1985–96. [10.1007/s00228-013-1563-z](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Lim R, Ellett LMK, Semple S, Roughead EE. The extent of medication-related hospital admissions in Australia: a review from 1988 to 2021. *Drug Saf*. (2022) 45:249–57. [10.1007/s40264-021-01144-1](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
229. Riaz M, Brown JD. Association of adverse drug events with hospitalization outcomes and costs in older adults in the USA using the Nationwide Readmissions Database. *Pharmaceut Med*. (2019) 33:321–9. [10.1007/s40290-019-00286-z](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Ali MU, Sherifali D, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Lamarche L, Raina P, et al. Interventions to address polypharmacy in older adults living with multimorbidity: review of reviews. *Can Fam Physician*. (2022) 68:e215–26. [10.46747/cfp.6807e215](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Mucherino S, Casula M, Galimberti F, Guarino I, Olmastroni E, Tragni E, et al. The effectiveness of interventions to evaluate and reduce healthcare costs of potentially inappropriate prescriptions among the older adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. (2022) 19:6724. [10.3390/ijerph19116724](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Kaur H, Bala M, Bansal G. Reproductive drugs and environmental contamination: quantum, impact assessment and control strategies. *Environ Sci Pollut Res Int*. (2018) 25:25822–39. [10.1007/s11356-018-2754-z](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
233. Shi W-J, Long X-B, Li S-Y, Ma D-D, Liu F, Zhang J-G, et al. Dydrogesterone and levonorgestrel at environmentally relevant concentrations have antagonist effects with rhythmic oscillation in brain and eyes of zebrafish. *Aquat Toxicol*. (2022) 248:106177. [10.1016/j.aquatox.2022.106177](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Tang Z, Liu Z-H, Wang H, Dang Z, Liu Y. A review of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in surface water across 32 countries: sources, concentrations, and potential estrogenic effects. *J Environ Manage*. (2021) 292:112804. [10.1016/j.jenvman.2021.112804](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
235. García-Camero JP, Corpa C, Lucena MA, Méndez P, Sierra P, Galán-Madruga D, et al. Presence of diclofenac, estradiol, and ethynylestradiol in Manzanares River (Spain) and their toxicity to zebrafish embryo development. *Environ Sci Pollut Res Int*. (2021) 28:49921–35. [10.1007/s11356-021-14167-z](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Ting YF, Praveena SM. Sources, mechanisms, and fate of steroid estrogens in wastewater treatment plants: a mini review. *Environ Monit Assess*. (2017) 189:178. [frontiersin.org](#)

10.1007/s10661-017-5890-x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

237. Zhao Y, Castiglioni S, Fent K. Synthetic progestins medroxyprogesterone acetate and dydrogesterone and their binary mixtures adversely affect reproduction and lead to histological and transcriptional alterations in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Technol.* (2015) 49:4636–45. 10.1021/es505575v [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

238. Wedekind C. Fish populations surviving estrogen pollution. *BMC Biol.* (2014) 12:10. 10.1186/1741-7007-12-10 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

239. Lukasse M, Baglo MCG, Engdal E, Lassemo R, Forsberg KE. Norwegian women's experiences and opinions on contraceptive counselling: a systematic textcondensation study. *Eur J Midwifery.* (2021) 5:4. 10.18332/ejm/132224 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

240. Shiferaw M, Kassahun W, Zawdie B. Anthropometric indices, blood pressure, and lipid profile status among women using progestin-only contraceptives: comparative cross-sectional study. *BMC Womens Health.* (2021) 21:34. 10.1186/s12905-021-01178-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Bick AJ, Louw-du Toit R, Skosana SB, Africander D, Hapgood JP. Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. *Pharmacol Ther.* (2020) 222:107789. 10.1016/j.pharmthera.2020.107789 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

242. Sunaga T, Cicali B, Schmidt S, Brown J. Comparison of contraceptive failures associated with CYP3A4-inducing drug-drug interactions by route of hormonal contraceptive in an adverse event reporting system. *Contraception.* (2021) 103:222–4. 10.1016/j.contraception.2020.12.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

243. Berlin I, Aubin H-J, Thomas D. Comment on the association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry.* (2018) 175:683–683. 10.1176/appi.ajp.2018.18010057 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

244. Lande RG, Karamchandani V. Chronic mental illness and the menstrual cycle. *J Am Osteopath Assoc.* (2002) 102:655–9 [PubMed] [Google Scholar]