

Anticonceptivos orales combinados y enfermedad cardiovascular

JOSUÉ GARZA FLORES,^{a,b} JOSÉ ALFREDO SIERRA-RAMÍREZ^{a,c}

RESUMEN

Alrededor del mundo existen más de 120 millones de mujeres que emplean algún tipo de anticonceptivo hormonal oral. Si bien la disminución en la dosis de los anticonceptivos orales combinados, particularmente en el contenido total de estrógenos, ha hecho que esta opción anticonceptiva, una de las más atractivas en la regulación de la fertilidad. Las usuarias, en su mayoría mujeres sanas con una baja incidencia general de enfermedades importantes, requieren de información veraz y actualizada acerca de los riesgos cardiovasculares que conllevan el empleo de estos métodos anticonceptivos.

En este trabajo de revisión, se examinan estudios epidemiológicos sobre la relación entre las enfermedades cardiovasculares y el empleo de anticonceptivos hormonales orales. Específicamente, se analiza los factores de riesgo para el desarrollo de infarto agudo del miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquémicos y hemorrágicos, así como tromboembolismo venoso.

Se recomienda que antes de prescribir anticonceptivos hormonales orales a mujeres en edad reproductiva, se haga un análisis individual y profundo de los factores de riesgo asociados con su empleo.

Palabras clave: Anticonceptivo hormonal oral, anticonceptivo oral combinado, estrógenos, método anticonceptivo.

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos hormonales orales, en particular las preparaciones anticonceptivas orales combinadas, están constituidos por una mezcla estrógeno/progestina y son probablemente los fármacos más estudiados de todos los

que se utilizan en la medicina humana. La razón que justifica este interés, radica en que las usuarias son, en su mayoría, mujeres sanas con una baja incidencia de enfermedades importantes, incluyendo enfermedades cardiovasculares (ECV).¹

Las primeras formulaciones desarrolladas a finales de la década de los 50 por Gregory Pincus, contenían elevadas dosis de progestinas y estrógenos, por lo que pronto surgieron los primeros informes sobre los efectos adversos, incluyendo los cardiovasculares. En respuesta a esta situación, se desarrollaron los anticonceptivos orales de “bajas dosis”, a finales de los años sesenta y principios de los 60.

ESTRÓGENOS Y PROGESTINAS

La figura 1 muestra las progestinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación.² En el caso de los

^a Subdirección de Investigación Biomédica, Instituto Nacional de Perinatología. Isidro Espinosa de los Reyes.

^b Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

^c Departamento de Posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

Correspondencia:

Josué Garza Flores

Subdirección de Investigación Biomédica.

Instituto Nacional de Perinatología. Isidro Espinosa de los Reyes.

Montes Urales 800. Col. Lomas Virreyes. Del. Miguel Hidalgo.

México, D.F., C.P. 11000

Correo electrónico: joshuadgsr@yahoo.com.mx

Recibido: 8 de septiembre de 2006

Aceptado: 25 de octubre de 2006

estrógenos, sólo se han empleado dos tipos en anticonceptivos orales combinados: el etinilestradiol y el mestranol. Este último se convierte a etinilestradiol en el hígado, para evitar esta transformación innecesaria (demetilación en el carbono 3) hace más de 30 años, el mestranol fue retirado de las formulaciones anticonceptivas, y en la actualidad, todas las formulaciones de anticonceptivos hormonales combinados de administración oral, contienen etinilestradiol como componente estrogénico.

La diferencia más importante en la presentación de los estrógenos, es el cambio en la dosificación, la cual pasó de 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los años 60, a 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los años 70. A partir de los años 80, se redujo aún más (30 μg), y actualmente se utilizan de 20 μg a 15 μg diarios.

Además de su efecto progestacional primario, las progestinas empleadas en las formulaciones anticonceptivas orales o sus metabolitos activos, pueden exhibir diversos efectos: estrogénico, androgénico, antiandrogénico, mineralocorticoide, antimineralocorticoide, e inclusive glucocorticoide.^{2,3}

En la tabla 1, se puede observar que las progestinas, derivadas de los gonanos, especialmente los derivados de la 19 nortestosterona (*Norethisterona*, *Levonorgestrel*, *Gestodeno*, *desogestrel*, *Norgestimato*, *Dienogest*, y *Norelgestromin*), los cuales ejercen un potente efecto progestacional. Adicionalmente, estas progestinas, o sus metabolitos reducidos, exhiben ciertos efectos estro-

génicos y/o androgénicos, como en el caso de *Noretisterona*, *Desogestrel*, *Norgestimato* o *Gestodeno*. Otras, con potencia progestacional semejante, o ligeramente superior a la progesterona natural, incluyen: el acetato de clormadinona, acetato de ciproterona y acetato de nomegestrol, que poseen nulo efecto estrogénico e incluso androgénico. Sin embargo, exhiben cierto grado de actividad antiandrogénica.^{3,4}

Las progestinas derivadas de la progesterona e inclusive la progesterona misma, exhiben discreta actividad glucocorticoide. La progesterona natural ejerce un ligero efecto mineralocorticoide y la *Drospirenona* ejerce, además de su efecto progestacional, un efecto antimineralocorticoide y antiandrogénico.⁵

Las implicaciones clínicas de los efectos biológicos de las diferentes progestinas sintéticas son muy variadas y deberán ser tomadas en cuenta, en relación con sus efectos sobre el aparato cardiovascular.

DISEÑO EMPLEADO

El efecto de los anticonceptivos hormonales orales e inyectables se ha evaluado a partir de observaciones epidemiológicas.⁶ Los estudios de cohorte y los de casos y controles, suelen proporcionar información clínica más útil que las series de casos o los estudios transversales. Cada tipo de estudio tiene ventajas e inconvenientes,

Figura 1
Progestinas sintéticas empleadas en anticonceptivos hormonales orales

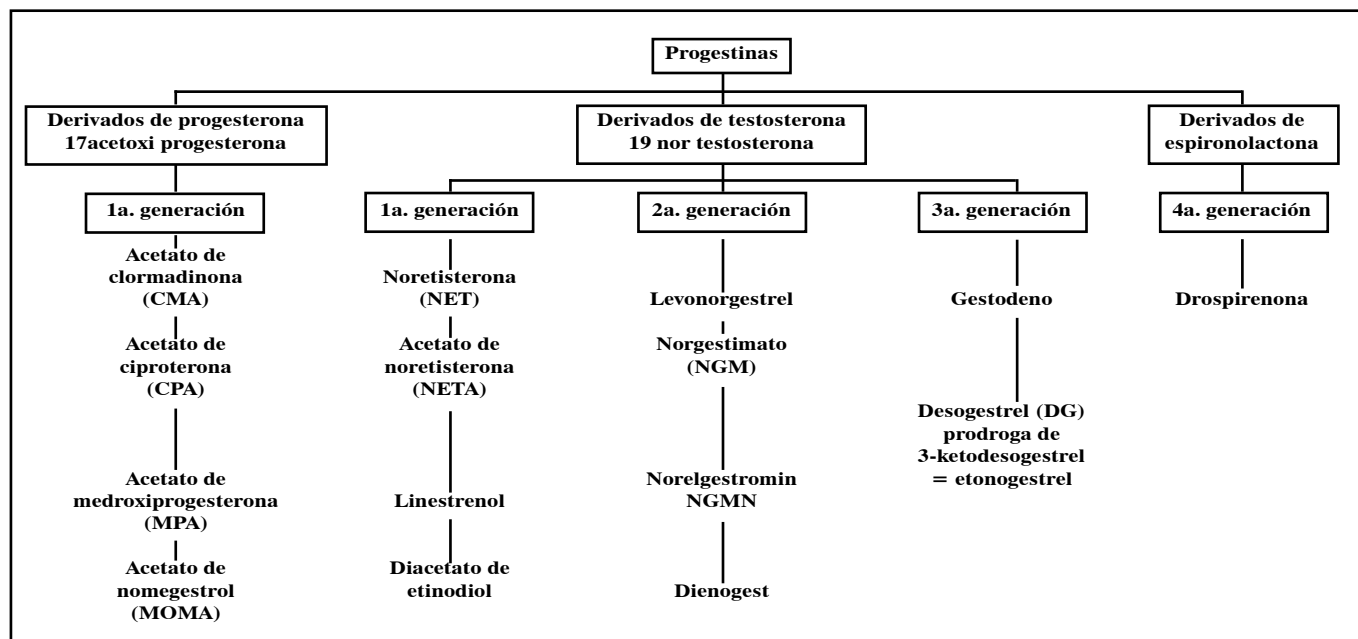


Tabla 1

Espectro biológico de las diferentes progestinas sintéticas empleadas en anticoncepción hormonal oral combinada. Basada en su mayoría en estudios en animales (modificada ref. 2)

Esteroides	Progestacional	Estrogénico	Androgénico	Antiandrogénico	Gucocorticoide	Mineralocort	Antimeralo*
Progesterona	+	-	-	+	+	+	-
Ac Clomadinona	+	-	-	+	+	-	-
Ac Ciproterona	+	-	-	++	+	-	-
Ac Nomegestrol	++	-	-	++	-	-	-
Noretisterona	++	++	+	-	-	-	-
Levonorgestrel	+++	-	++	-	-	-	-
Norgestimato	++	++	+	-	-	-	-
Gestodeno	++++	++	+	-	-	-	+
Desogestrel	+++	++	+	-	-	-	-
Dinogest	+++	-	+	-	-	-	-
Norelgestromin	+++	+	+	-	-	-	-
Drospirenona	++	-	-	+	-	-	++

respecto a los factores de confusión (distorsión de la relación real entre la exposición y el resultado debido a un factor extraño).

Estudios con clínicos controlados

Son diseños que permiten comprobar de forma eficiente la relación causa-efecto. Los sujetos de estudio se distribuyen al azar en diferentes grupos de tratamiento, a fin de seguir después su evolución, para determinar, quién o quiénes presentan el resultado o los resultados de interés. La principal ventaja de este tipo de estudio es la ausencia de factores de confusión, ya que los grupos deberán ser idénticos, excepto en la aplicación del tratamiento.

A manera de ejemplo, para poder demostrar si el riesgo de trombosis venosa puede duplicarse con el empleo de diferentes formulaciones anticonceptivas, se requiere incluir en un estudio alrededor de 60,000 mujeres y vigilar su evolución durante un año.⁷

Estudios de cohorte

En estas investigaciones se compara la evolución de las mujeres que utilizan anticonceptivos esteroides, con la que tienen las mujeres que no emplean este método de regulación de la fertilidad. Durante cierto tiempo, se sigue la evolución de los diferentes grupos, con el fin de determinar en qué casos ocurren ECV. Como en todo tipo de investigación basada en la observación, los estudios

de cohorte están expuestos a los sesgos de memoria e información, debido al complejo proceso de selección antes de asignar una determinada formulación.

Estudios de casos y controles

(estudios de casos controlados con testigos)

Su ejecución exige la constitución de un grupo de mujeres con ECV (casos) y de un grupo apropiado de mujeres sin ECV (testigos), que se emplea a manera de comparación o control. La elección de un grupo control adecuado es una tarea compleja.⁸ Las probabilidades de que las mujeres que contraen enfermedad cardiovascular ingresen en un hospital, dependen de numerosos factores, entre ellos, la disponibilidad y accesibilidad a los servicios de salud. Los estudios de casos y controles están expuestos a los sesgos de diagnóstico y a factores de confusión. Al igual que los estudios de cohorte, permiten hacer un análisis detallado de los problemas planteados.

Estudios transversales

Tienen como objetivo examinar la relación entre la enfermedad, y una o más características en una muestra representativa de la población, en un momento dado. Por lo general, son fáciles de ejecutar y poco costosos. La mayor parte de los estudios transversales realizados en usuarias de anticonceptivos, se enfocan a evaluar variables fisiológicas, tales como: la tensión arterial, el metabolismo de lípidos o carbohidratos y factores

hemostáticos; todos ellos, en función de la duración del tratamiento. Rara vez estos estudios permiten determinar si existe una relación causa efecto entre la exposición de anticonceptivos esteroides y la aparición de enfermedades.

Informes de casos y series de casos

Estas investigaciones constituyen la primera señal de alerta de un problema importante de salud. De ahí que los informes individuales sobre las presuntas relaciones medicamentosas adversas, sean un aspecto fundamental de la vigilancia epidemiológica de los medicamentos registrados.⁹ Sin embargo, como normalmente no se dispone de datos precisos sobre la incidencia, suele ser difícil determinar si se exagera el problema. Por consiguiente, los informes sobre las reacciones adversas espontáneas, no suelen ser más que el preludio de una investigación epidemiológica más amplia.

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

La solidez de la asociación entre la exposición a un factor y la aparición de una enfermedad, se expresa cuantitativamente en forma de riesgo relativo. Este indicador se define como la relación entre la incidencia de la enfermedad entre las mujeres expuestas a determinado factor (usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados) y la incidencia de la enfermedad entre las mujeres no expuestas (mujeres que han usado previamente anticonceptivos orales combinados, o que nunca los han usado).

En los estudios de cohorte puede medirse directamente el riesgo relativo, ya que es posible determinar la incidencia de la enfermedad entre las mujeres de los diferentes grupos. En los estudios de casos y controles se utiliza un índice diferente de la estimación del riesgo relativo: la razón de probabilidades (conocido también como riesgo relativo), el cual se determina por la relación entre la probabilidad de que los casos hayan estado expuestos al factor de riesgo y la probabilidad de exposición en los testigos. Es posible emplear indistintamente el riesgo relativo, aunque se refiera a la razón de probabilidades, derivada de un estudio de casos y controles.

Un riesgo relativo de 1.0, indica la ausencia de asociación; mientras que un riesgo superior a 1.0, implica una asociación positiva entre la exposición a un factor y la aparición de la enfermedad. A su vez, un riesgo relativo inferior a 1, significa que la exposición a un factor puede tener un efecto protector. Los riesgos relativos se expresan a menudo como estimaciones puntuales,

sin embargo, ningún estudio permite determinar con exactitud el efecto "real". Esto se debe a que aún en ausencia de sesgos, cada estudio entraña un error aleatorio a causa de la variabilidad derivada del proceso de muestreo. Con el fin de dar alguna indicación de esta variabilidad se calculan los intervalos de confianza. En la mayoría de los estudios se utilizan convencionalmente intervalos de confianza de 95%, teniendo en cuenta que la variabilidad de los datos dará una gama de valores, entre los cuales el efecto real se producirá en 95% de las ocasiones.

La fuerza estadística de un estudio, es decir, su capacidad para detectar con precisión un efecto real, depende de diversos factores, entre ellos: el número de fenómenos disponibles para el análisis, la prevalencia a la exposición y la magnitud del efecto de la exposición. La limitación del peso estadístico se refleja en la amplitud de los intervalos de confianza.

Aunque un estudio pueda revelar una asociación estadísticamente significativa, entre la exposición a un factor y la aparición de una enfermedad; esto no implica que se haya quedado demostrada una relación causal. Esto solo podrá alcanzarse cuando se hayan excluido otras explicaciones de la observación inicial. Entre estas explicaciones están, la coincidencia, el sesgo y la confusión.

Si se considera plausible un vínculo causal, se requiere una estimación del riesgo absoluto (en lugar del relativo). Un hallazgo estadísticamente significativo puede no tener repercusión clínica. Los riesgos absolutos dependen, tanto del volumen del riesgo relativo, como de la incidencia básica de la enfermedad en la población expuesta. En los estudios de cohorte el riesgo absoluto atribuible a una exposición, puede calcularse directamente restando la tasa de incidencia de la enfermedad en el grupo no expuesto, de la registrada en el grupo expuesto al factor en cuestión. Por ejemplo, si la incidencia de trombosis venosas es de 15 por 100,000 años-mujer, entre las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, y de 5 por 100,000 años-mujer, entre las que no utilizan este método de regulación de la fertilidad; por lo que el riesgo atribuible al uso de anticonceptivos orales combinados, será 10 por 100,000 años-mujer.¹⁰

DATOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El infarto del miocardio se produce por una reducción drástica o una interrupción del riego sanguíneo al tejido



cardíaco, durante suficiente tiempo para provocar necrosis celular. En la mayor parte de los casos, esta causado por la oclusión trombótica de una arteria coronaria en relación con una placa de ateroma.¹¹ Rara vez se debe a espasmos, disección o embolias de arterias coronarias. Aunque hasta ahora no hay pruebas determinantes, se puede pensar que en las mujeres jóvenes podría tener un carácter atípico y estar originado por algún tipo de disfunción endotelial y no por las lesiones clásicas. El infarto al miocardio es raro en las mujeres en edad fértil y esto ha limitado la búsqueda de factores etiológicos mediante encuestas epidemiológicas suficientemente amplias. Sin embargo, cierto número de estudios revelan que la edad, el consumo de cigarrillos, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el aumento de colesterol sérico total son factores de riesgo importantes para el infarto miocárdico en mujeres jóvenes.¹²

El primer informe sobre un caso de trombosis coronaria en una usuaria de anticonceptivos orales, fue descrito en 1963.¹³ A finales de los años sesenta, se publicaron los primeros estudios epidemiológicos sobre la patología vascular en usuarias de anticonceptivos orales combi-

nados con dosis altas de estrógenos. En tres estudios, a mediados de los años setenta, se observó que el riesgo de infarto agudo al miocardio era tres veces mayor en mujeres que utilizaron anticonceptivos orales combinados, e incluso, uno de ellos señaló que el aumento era 15 veces mayor.¹⁴⁻¹⁶

En la tabla 2 se resumen los resultados de seis estudios de casos y controles, y tres estudios de cohorte, en los que se examinó la relación existente entre el infarto al miocardio y el uso de anticonceptivos orales combinados, basándose en datos obtenidos después de 1980.¹⁷⁻²⁵

Los riesgos relativos derivados de los diferentes estudios que figuran en la tabla 2, muestran grandes variaciones: desde 0.9 hasta 5.0. En seis de esos estudios se mencionan riesgos relativos elevados, tres de los cuales son estadísticamente significativos. El estudio de la Organización Mundial de la Salud, realizado en 21 centros de diferentes países africanos, asiáticos, europeos y latinoamericanos,²⁴ mostró un riesgo relativo de 5.0.

Asociaciones específicas

En varios estudios se ha tratado de determinar si las

Tabla 2
Riesgo relativo de infarto agudo del miocardio en usuarias activas de cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado, en comparación con no usuarias o mujeres que nunca han usado anticonceptivos orales

Diseño del estudio	Periodo de acopio	País o territorio	Riesgo relativo (IC a 95%)	Referencia
Cohorte	1968-1985	Inglaterra y Escocia	0.9 (0.3-2.8)	17
Cohorte	1976-1984	EUA	2.5 (1.3-4.9)	18
Cohorte	1968-1987	Reino Unido	1.8 (0.9-3.6)	19
Casos y controles (Hospital)	1985-1988	EUA	1.1 (0.4-3.1)	20
Casos y controles (Comunidad)	1986-1988	Inglaterra y Gales	1.1 (0.6-2.4)	21
Casos y controles (Hospital)	1983-1992	Italia	2.0 (0.6-6.7)	22
Casos y controles (Comunidad)	1991-1994	EUA	1.7 (0.5-5.9)	23
Casos y controles (Hospital)	1989-1995	Países en desarrollo*	4.8 (2.5-9.1)	24
Casos y controles (Hosp.-Com.)	1991-1996	Europa**	5.0 (2.5-9.9)	
		Europa***	2.4 (1.4-3.9)	25

* Brasil, Chile, China, Colombia, Indonesia, Jamaica, Kenia, México, Tailandia, Zambia y Zimbawe.

** Eslovenia, Inglaterra, Hungría, Alemania y Yugoslavia.

*** Alemania, Austria, Escocia, Francia, Inglaterra y Suiza.

mujeres con factores de riesgo para infarto al miocardio, están expuestas a un riesgo particularmente elevado de sufrirlo, si utilizan anticonceptivos orales combinados. El riesgo relativo de infarto al miocardio cambió, en función del hábito de fumar de las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados, tal como se muestra en la tabla 3.

Solamente en dos estudios se ha comprobado directamente el riesgo relativo de infarto al miocardio entre usuarias actuales de anticonceptivos, con y sin antecedentes de hipertensión arterial (Tabla 4).^{19,24}

En ambos estudios, las usuarias de anticonceptivos orales combinados declararon no haberse sometido a un examen previo de la tensión arterial y presentaron un riesgo relativo de infarto mayor, que las que se habían sometido a ese examen.

Existe poca información sobre el riesgo de infarto al miocardio en usuarias de anticonceptivos orales combinados, con otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, en particular, con diabetes mellitus, hipercolesterolemia o antecedentes familiares de infarto. Esto se debe, en parte, a que en algunos estudios se ha excluido a las mujeres que se encuentran en esas circunstancias. No se ha confirmado la hipótesis, según la cual el riesgo de infarto al miocardio es menor en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contienen gestodeno o desogestrel, que en los que contienen levonorgestrel o noretisterona.¹⁰

ACCIDENTE

CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Los accidentes cerebrovasculares pueden dividirse en dos tipos principales, según la naturaleza de la lesión cerebral: infarto o hemorragia.²⁶ El infarto se debe a la oclusión temporal o permanente de una arteria o raramente de una vena extracraneal o craneal. La hemorragia espontánea se produce por ruptura de una arteria o arteriola anormal en el parénquima cerebral. La hemorragia subaracnoidea no lesiona el tejido cerebral, sin embargo, en muchos casos se complica a causa de una hemorragia intracerebral o de un infarto cerebral tardío, debido a vasoespasmos (Tabla 5).

Asociaciones específicas

En varios estudios se observó que la edad, el hábito de fumar, la hipertensión y la migraña, se asociaban independientemente al riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

En el estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud en países en desarrollo y en países europeos, se demostró que existía un riesgo relativo más alto entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados de 35 años o más. Este efecto sólo era aparente, en las mujeres que no se habían sometido a un examen de la tensión arterial.

ACCIDENTE

CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO

Tabla 3
Riesgo relativo de infarto del miocardio en usuarias activas de anticonceptivos orales combinados, poco expuestas a afecciones cardiovasculares en comparación con no usuarias según el hábito de fumar y haberse sometido a un examen de la presión arterial antes de iniciar el tratamiento (Estudio de la OMS)²²

Uso de anticonceptivos	País o territorio	Riesgo relativo (IC a 95%) No fumadoras	Riesgo relativo (IC a 95%) Fumadoras
No usuarias (0.9-5.1)	Países en desarrollo*	1.0	2.2
	Europa*	1.0	8.0
Usuarias actuales (5.4-178.0)	Países en desarrollo	9.6 (2.0-47.8)	31.0
Sin examen previo de T.A. (16.5-309.0)	Europa	16.4 (3.1-87.7)	71.4



Tabla 4
Riesgo relativo de infarto al miocardio en usuarias actuales
de anticonceptivos orales combinados, con o sin antecedente de hipertensión
arterial, en comparación con no usuarias o mujeres que nunca han usado anticonceptivos orales

Uso de anticonceptivos	Riesgo relativo (IC a 95%)	Riesgo relativo (IC a 95%)	Referencia
Nunca	1.0	5.4 (2.6-11.2)	19
Usuarias actuales	2.0 (1.1-3.9)	7.7 (1.2-49.2)	
No usuarias	1.0	9.5 (4.9-18.5)	24
Usuarias actuales	3.7 (1.8-7.4)	15.3 (3.3-71.6)	
(Países en desarrollo)			
No usuarias	1.0	5.4 (2.4-12.4)	
Usuarias actuales	3.9 (1.9-7.9)	68.1 (6.2-751.0)	
(Europa)			

* Ver nota de Tabla 2.

Tabla 5

Riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico en usuarias de anticonceptivos orales en comparación con no usuarias, según el grupo de edad y haber sido objeto de un examen de la tensión arterial antes del uso de anticonceptivo. (Estudio de la OMS en colaboración sobre enfermedades cardiovasculares y anticoncepción con hormonas esteroides: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multi-centered case-control study. Lancet 1996; 348: 498-505)

Edad (años)	País o territorio	Riesgo relativo (IC a 95%) Sin examen previo de TA	Riesgo relativo (IC a 95%) Con examen previo de TA
Menor de 35	Países en desarrollo*	2.6 (1.5-4.4)	1.6 (0.9-2.8)
	Europa*	2.8 (1.0-7.5)	2.2 (0.9-5.2)
Igual o mayor de 35	Países en desarrollo	5.9 (3.3-10.5)	2.7 (1.2-6.4)
	Europa	5.9 (1.9-18.7)	2.5 (0.8-7.8)
Todas las edades	Países en desarrollo	3.8 (2.6-5.6)	1.9 (1.2-3.1)
	Europa	3.9 (1.8-8.3)	2.3 (1.1-4.6)

* Ver nota de Tabla 2.

Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos que se registran en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, han sido objeto de estudios muy diversos. Algunos se han centrado exclusivamente en los episodios de hemorragia subaracnoidea, mientras que otros abarcan, además, episodios de hemorragia cerebral de otros tipos.

En la tabla 6 se muestran los principales resultados de cuatro estudios de casos y controles, y dos estudios de cohorte, en donde se examina el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en usuarias actuales (los datos fueron obtenidos después de 1980). Todos los riesgos relativos fueron superiores a 1.0.²⁷⁻³²

La encuesta analítica sobre accidentes cerebrovascula-

res publicada por el Colegio Real de Médicos Generales del Reino Unido,²⁹ mostró que las usuarias antiguas de anticonceptivos orales combinados presentaban un mayor riesgo de hemorragia subaracnoidea mortal, que mujeres que nunca habían empleado anticonceptivos hormonales (riesgo relativo de 3.0; IC al 95% de 1.1-7.8).

Asociaciones específicas

En la mayoría de los estudios recientes se ha llegado a la conclusión de que el hábito de fumar y la hipertensión son factores de riesgo importantes e independientes. El riesgo relativo de accidente hemorrágico en las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados que fuman, es entre tres y cuatro veces mayor, que el que

presentan las no usuarias que no fuman. En comparación con las no usuarias con antecedentes de hipertensión. Es evidente que las usuarias actuales con esos antecedentes tienen un riesgo relativo más alto de accidente hemorrágico. Este riesgo no varía por el hecho de que la mujer declare haberse sometido a un examen de la tensión arterial, antes de iniciar el uso del anticonceptivo.²⁴

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La trombosis es el resultado de una interacción de numerosos factores, en particular, por disfunciones de la pared vascular, de los componentes de la sangre y de la dinámica circulatoria. En la trombosis venosa el factor predominante es la estasis circulatoria. El punto de origen más frecuente es la vena profunda de la pantorrilla. Las trombosis circunscritas a esa región, rara vez plantean problemas graves. Sin embargo, al menos 20% de las trombosis no tratadas de dicha vena, parecen progresar en sentido proximal, produciendo un riesgo de embolias pulmonares de 50% y un aumento de secuelas a largo plazo.

En el caso de tromboembolismo venoso, los factores clínicos son: el embarazo y el puerperio, las operaciones quirúrgicas recientes, la inmovilización prolongada, los traumatismos, la infección, las venas varicosas; y diversas afecciones crónicas, como la insuficiencia cardíaca, el cáncer, las afecciones mieloproliferativas o las enfermedades de la colágena.

La mayoría de los estudios realizados coinciden en que las usuarias de anticonceptivos hormonales orales están expuestas a un mayor riesgo de afecciones tromboembólicas venosas, que las mujeres que no utilizan anticonceptivos (Tabla 7).³³⁻³⁶

Asociaciones específicas

El riesgo relativo de tromboembolias venosas, asociado al empleo actual de anticonceptivos orales combinados, no parece variar con la edad. En cambio, la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa aumenta con los años. Cabe deducir, que el riesgo absoluto de enfermedad tromboembólica venosa, atribuible a la anticoncepción oral, es más alto en mujeres de mayor edad que en las más jóvenes. En el estudio de la Organización Mundial de la Salud, las usuarias de anticonceptivos orales combinados con obesidad (definida con un índice de masa corporal superior a 25: peso (kg) sobre estatura al cuadrado) estaban expuestas a un riesgo relativo mayor que las no obesas.

Aunque un antecedente de venas varicosas puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso, las usuarias de anticonceptivos orales combinados con venas varicosas no parecen estar expuestas a un mayor riesgo relativo de trombosis venosa profunda, comparado con las usuarias que no tienen venas varicosas.³⁷

Recientemente se ha observado que las mujeres con

Tabla 6
Riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en usuarias actuales de cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado, en comparación con no usuarias o mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos orales

Diseño del estudio	Periodo de acopio	País o territorio	Riesgo relativo (IC a 95%)	Referencia
Cohorte	1968-1984	Inglaterra y Escocia	1.2 (0.2-9.0)	27
Casos y controles (Comunidad)	1986-1988	Inglaterra y Gales	1.1 (0.7-1.9)	28
Cohorte	1968-1990	Reino Unido	1.5 (0.6-3.7)	29
Casos y controles (Comunidad)	1991-1994	EUA	1.1 (0.6-2.2)	30
Casos y controles (Hospital)	1989-1993	Países en desarrollo*	1.8 (1.3-2.3)	31
Casos y controles (Comunidad)	1991-1995	Europa	1.4 (0.8-2.3)	32
		EUA	1.4 (0.7-3.0)	32

* Ver nota de Tabla 2.



defectos hereditarios de la coagulación (mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o defecto de antitrombina III) corren un riesgo mucho mayor de tromboembolismo, si utilizan anticonceptivos orales combinados. Las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados con mutación del factor V de Leiden, tienen un riesgo relativo de trombosis venosa profunda de 35 (IC al 95% de 7.8-154) en comparación con las usuarias sin mutación.³⁸

ESTUDIOS ACTUALES

Se considera que las ECV son la principal causa de muerte a nivel mundial.³⁹ La posibilidad de que los estrógenos reduzcan el riesgo de ECV, ha estimulado la realización de una amplia variedad de estudios tratando de dilucidar los potenciales mecanismos protectores de ECV, que podrían incluir: un efecto positivo en el perfil de lípidos, es decir, disminuir los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), incrementar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), reducir los niveles de fibrinógeno, aumentar la fibrinólisis, reducir

los niveles de homocisteína, aumentar las propiedades antioxidantes y mejorar la función endotelial. Por otra parte, algunos mecanismos que pueden incrementar el riesgo de ECV después de la administración de estrógenos, son: el aumento de los triglicéridos y de algunos marcadores de la coagulación (factor VII, fragmentos 1+2 de protrombina, resistencia a proteína C activada) y el incremento de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva).^{40,41}

En el inicio de la década de los años 90, los institutos nacionales de salud de EUA implementaron un amplio estudio, *The Women's Health Initiative* (WHI), para esclarecer si la terapia hormonal (TH) podría prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas y determinar el balance riesgo beneficio de su uso a largo plazo. Se incluyeron 16,608 mujeres entre 50 y 79 años de edad, con presencia de útero. Las participantes se asignaron en forma aleatoria en dos grupos: uno recibió diariamente TH (0.625 mg de estrógenos equinos conjugados, más 2.5 mg de la progestina sintética acetato de medroxiprogesterona, E+P); el otro recibió

Tabla 7
Riesgo relativo de tromboembolismo venoso en usuarias actuales de cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado, en comparación con no usuarias o mujeres que nunca han empleado anticonceptivos orales combinados

Diseño del estudio	Periodo de acopio	País o territorio	Riesgo relativo (IC a 95%)	Referencia
Cohorte	1980-1982	EUA	2.8 (0.8-10.5)	46
Cohorte	1968-1985	Inglaterra y Escocia	7.2 (2.9-17.7)	47
Casos y controles (Hospital)	1976-1983	EUA	8.1 (3.1-18.0)	48
Casos y controles	1979-1984	Ant. Rep. Dem.	2.9 (1.4-6.1)	49
	Alemania, Hong Kong y México			
Casos y controles (Comunidad)	1986-1988	Inglaterra y Gales	2.1 (0.8-5.2)	50
Casos y controles (Comunidad)	1988-1993	Países Bajos	3.8 (2.4-6.0)	38
Cohorte	1990-1991	Reino Unido	2.7 (1.8-4.2)	52
Casos y controles (Hospital)	1989-1993	Países en desarrollo*	3.3 (2.6-4.1)	53
		Europa	4.2 (3.1-5.6)	
Casos y controles (Hosp. y Com.)	1991-1995	Inglaterra, Escocia y Alemania	4.4 (3.4-5.8)	54

* Ver nota de Tabla 2.

sólo un placebo. Las mujeres que se habían sometido a histerectomía recibieron sólo estrógenos (E) o placebo. El estudio se detuvo en julio de 2002, después de 5.2 años de seguimiento, debido a que los beneficios de TH no sobrepasaron los riesgos (incremento de cáncer mamario, ECV, embolismo pulmonar). Actualmente, el estudio comparativo con sólo estradiol (E) continúa en desarrollo, con un monitoreo muy cercano.⁴²⁻⁴⁴

Otros estudios paralelos, incluidos: *Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention* (PEPI), *The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) y el *Estrogen Replacement in Atherosclerosis* (ERA), no han mostrado efectos benéficos de la TH sobre ECV en mujeres posmenopáusicas, e inclusive, parece que la TH puede incrementar el riesgo de tromboembolismo y enfermedades coronarias.^{42, 43}

A pesar de que los métodos utilizados en el estudio WHI parecen robustos, el estudio presenta ciertas limitaciones que conducen a muchas preguntas, aun sin responder. Por ejemplo, no se consideraron diversas condiciones en las mujeres que pueden afectar los resultados, tales como: enfermedades de la vesícula biliar, diabetes mellitus, calidad de vida y función cognitiva; así como la posibilidad de un riesgo elevado de ECV, por la presencia de mutaciones genéticas en factores trombogénicos (factor V de Leiden, mutaciones en el gen de protrombina y del activador de plasminógeno).^{44,45}

Otra limitación importante es que se utilizó un solo régimen farmacológico, de tal forma que, otras formulaciones orales de estrógenos y progestinas no se evaluaron ni el uso de dosis menores de hormonas o la administración no oral. Tampoco se consideraron mujeres en edades cercanas a la menopausia, como sucede en situaciones clínicas habituales.

En términos de "cardioprotección", el uso de TH debe considerarse con precaución y aplicarse, en todo caso, de acuerdo con las condiciones médicas de la mujer. La decisión debe ser tomada en forma individual, después de evaluar todos los riesgos y beneficios relevantes. El efecto "cardioprotector" de los estrógenos parece ser más complicado de lo que originalmente se pensó y requiere de una investigación más amplia y detallada.

CONCLUSIONES

Las mujeres que no fuman, que se someten a exámenes médicos periódicos, y que no padecen hipertensión arterial ni diabetes mellitus, no se exponen a un mayor riesgo de ECV si emplean anticonceptivos orales combinados, cualquiera que sea su edad. El riesgo relativo en mujeres fumadoras que usan anticonceptivos hormonales orales

combinados, puede ser hasta 10 veces mayor que en las fumadoras que no emplean anticonceptivos.

Las mujeres con hipertensión arterial tienen un riesgo absoluto de infarto al miocardio mayor. El riesgo relativo de infarto en las usuarias actuales de anticonceptivos hormonales orales que padecen de hipertensión arterial es, por lo menos, tres veces mayor que en usuarias sin hipertensión.

Aunque la incidencia de infarto al miocardio aumenta exponencialmente con los años, el riesgo relativo de infarto en las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados, no varía a medida que aumenta la edad.

En las mujeres con hipertensión arterial aumenta en el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo de accidente isquémico en usuarias actuales de anticonceptivos hormonales orales combinados parece ser tres veces mayor, que en las usuarias actuales sin hipertensión.

El riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales orales combinados menores de 35 años de edad, que no fuman y no tienen hipertensión. En las mujeres que fuman, el riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico puede ser hasta dos veces mayor.

Las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo absoluto bajo de tromboembolismo venoso, sin embargo, es de tres a seis veces mayor que en mujeres no usuarias. Este riesgo es mayor en el primer año de uso y desciende subsecuentemente.

Los mecanismos biológicos básicos de las enfermedades cardiovasculares comprenden una compleja interacción entre el metabolismo de lipoproteínas, ciertos reguladores humorales como la insulina, la coagulación y la fibrinólisis, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el funcionamiento del endotelio vascular.

Ciertos trastornos hereditarios como el defecto de antitrombina III y la mutación del factor V de Leiden, predisponen a las mujeres a trombosis venosa. Este efecto se acentúa en las mujeres que emplean anticonceptivos hormonales combinados. El uso de estrógenos como terapia substitutiva debe emplearse bajo estricta vigilancia médica.

Finalmente, el uso de anticonceptivos hormonales continúa siendo una de las opciones más seguras y eficaces de la regulación de la fertilidad para las mujeres. Sin embargo, se recomienda que antes de prescribir anticonceptivos hormonales orales combinados, se deben investigar los posibles factores de riesgos asociados e indi-



vidualizarse el análisis en relación con sus beneficios.

ABSTRACT

Currently, more than 120 millions of women around the world use some method of oral hormonal contraceptive. Although the decrease in the oral contraceptive dosage, especially in total estrogen content, allowed oral contraceptives as a popular method for fertility regulation in women. Users, most of them healthy with a low incidence of chronic diseases, request information on safety of oral contraceptives regarding cardiovascular risks associated with their long-time use.

In this review, we analyzed current available scientific epidemiological data on cardiovascular diseases, associated with the use of oral hormonal contraceptives, especially on its association with risk of; acute myocardial infarction, ischemic and hemorrhagic cerebrovascular diseases and venous thromboembolism.

It' is advisable that before prescribing oral hormonal contraceptives to women of reproductive age, a deep individual analysis of the risk factors associated with its use should be considered.

Key words: *Oral hormonal contraceptive, oral contraceptive dosage, estrogens, contraceptive method.*

REFERENCIAS

1. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: An up date of health benefits and risks. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 875-86.
2. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction* 2006; 12: 169-78.
3. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1: S7-S16.
4. Garza FJ, Martínez MDL, Pérez PG. Anticoncepción hormonal: reevaluación de sus riesgos y beneficios. En: López G, Ayunes J, Solís JA, Omran AR. *Salud reproductiva en las Américas*. Ed. Organización Panamericana de la Salud; 1992, p. 226-55.
5. Pérez-Palacios, Larrea F, Pérez AE, Chavez BA, Vilchis F, García GA, Garza-Flores J. Significado biológico del metabolismo de progestinas sintéticas. En: Pérez-Palacios G, Garza-Flores J y Hall (eds.) *Avances recientes en regulación de la fertilidad*. Vol. 1. Ed. México, D.F. Piensa; 1987.
6. Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Guidelines for the toxicological and clinical assessment and post-registration surveillance of steroidal contraceptive drugs. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. WHO/HRP/SP. REP/87.1.1987.
7. Lewis MA, Spitzer WO, MacRae KD. Third generation oral contraceptives. *Brith Med J* 1996; 312: 577-8.
8. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1019-28.
9. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report of the Committee on Safety of Drugs. *Brith Med J* 1970; 2: 203-9.
10. Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Cardiovasculares y Contracepción con Hormonas Esteroides. Informe Técnico 877. Ginebra, Suiza, 1998.
11. Davies MJ. The pathophysiology of ischaemic heart disease. In: Weatherall DJ, Ledingham, Warell DA (Eds.). *Oxford's Textbook of medicine*. New York; Oxford University Press; 1996; 2318-21.
12. Khaw KT. Epidemiology of coronary heart disease in women. In: Julian JD, Wenger NK. Eds. *Women and heart disease*. London: Martin Dunitz; 1997, p. 7-20.
13. Boyce J, Fawcett JW, Noall EWP. Coronary thrombosis and Conovid. *Lancet*, i: 111, 1963.
14. Mann JJ, Vessey MP, Thorogood M, Doll SR. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Brith Med J* 1975; 2: 241-5.
15. Mann JJ, Thorogood M, Waters WE, Powell C. Oral contraceptives and myocardial infarction in young women: a further report. *Brith Med J* 1975; 3: 631-2.
16. Jick H, Dinan B, Herman R, Rothman KJ. Myocardial infarction and other vascular diseases in young women. Role of estrogens and other factors. *JAMA* 1978; 240: 2548-52.
17. Mant D, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Yeates D. Myocardial infarction and angina pectoris in young women. *J Epidemiol Comm Health* 1987; 41: 215-9.
18. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1313-7.
19. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women. Evidence from the Royal College of Practitioner's Oral Contraception Study. *Brith Med J* 1989; 298: 165-8.
20. Rosenberg L, Palmer JR, Lesko SM, Shapiro S. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1009-16.
21. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Is oral contraceptives use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case control study. *Brith J Obst Gynecol* 1991; 98: 1245-53.
22. D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Oral contraceptive use and risk of myocardial infarction: an Italian case-control study. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48:324-5.



23. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr, Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 939-44.
24. OMS. Enfermedades Cardiovasculares y Contracepción con Hormonas Esteroides. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
25. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997; 56: 129-40.
26. Collaborative study of stroke in young women. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *N Eng J Med* 1973; 288: 871-8.
27. Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *Brith Med J* 1984; 289: 530-1.
28. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 35-45.
29. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Stroke* 1994; 25: 935-42.
30. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335: 8-15.
31. OMS. Estudio de la OMS en colaboración sobre enfermedades cardiovasculares y contracepción con hormonas esteroides. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results from an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 505-10.
32. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE, Lin D, Koepsell TD. Use of low-dose contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 596-603.
33. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Brith Med J* 1969; 2: 651-7.
34. Startwell PE, Masi AT, Arthes FG, Greene GR, Smith HE. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiological case-control study. *Am J of Epidemiol* 1969; 90: 365-80.
35. Maguire MG, Tonascia J, Sartwell PE, Stolley PD, Tockman MS. Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: a further report. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 188-95.
36. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Brit Med J* 1968; 2: 193-9.
37. Royal College of General Practitioners. Oral Contraception Study. Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. *J R Coll Gen Pract* 1978; 28: 393-9.
38. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
39. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenber JM. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148: 7-15.
40. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PWF. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 2004; 148: 16-26.
41. Zhu W, Everson WV, Smart EJ. Estrogen in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 589-93.
42. Kirschstein R. Menopausal Hormone Therapy: Summary of a Scientific Workshop. *Ann Intern Med* 2003; 138: 361-4.
43. Neves-e-Castro M. Menopause in crisis post-Women's Health initiative? A view based on personal clinic experience. *Human Reprod* 2003; 18: 2512-8.
44. Ramirez PM, Haas S. Hormone replacement therapy for women: the benefits, risks, and considerations for use in 2003. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003; 10: 400-18.
45. Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 2002; 53: 550-7.
46. Porter JB, Hunter JR, Jick H, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 1-4.
47. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral

- contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Brith Med J* 1986; 292: 526.
48. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, Strom B, Shapiro S. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 91-5.
 49. Estudio de la OMS en colaboración. Cardiovascular disease and use of oral contraceptives. *Bull of World Health Organization* 1989; 67: 417-23.
 50. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 48-52.
 51. Vandenbroucke JP. Increased risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
 52. Famen RDT, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low-oestrogen oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1995; 15: 195-200.
 53. Estudio de la OMS en colaboración sobre enfermedades cardiovasculares y contracepción con hormonas esteroides. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
 54. Lewis MA, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third-generation progestagens: role of bias in observational research. *Contraception* 1996; 54: 5-13.

