

LOS EFECTOS DE LAS DIFERENTES FORMULAS DE LOS AGENTES ANTICONCEPTIVOS ORALES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y LOS LIPIDOS

Ian F. Gosland, B. A., David Crook, Ph. D., Ruth Simpson, B. Sc., Carl Felton, Ph. D.,
Belinda Lees, B. Sc., Víctor Anyaoku, B. Sc., Maxeen Devenport, M. B., B. S.,
y Víctor Wynn, M. D.

RESUMEN

Antecedentes. Los anticonceptivos orales pueden producir cambios en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, similares a aquellos asociados con un riesgo incrementado de enfermedad coronaria, incluyendo un aumento de los triglicéricos séricos, colesterol con lipoproteína de baja densidad (LDL), niveles de insulina y disminución de los niveles del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL). En este estudio examinaremos si la modificación del tipo o dosis de la progestina en las preparaciones anticonceptivas orales disminuyen estos cambios.

Métodos. Se midieron los niveles de lipoproteína plasmática y se realizaron test orales de tolerancia a la glucosa en un estudio transversal con 1,060 mujeres, quienes llevaban tomando uno de los nueve anticonceptivos orales por lo menos tres meses, y con 418 mujeres, quienes no tomaban ninguno de ellos. Siete de las fórmulas anticonceptivas contenían varias dosis y tipos de progestina: levonorgestrel en dosis bajas (15 mcg), en dosis altas (250 mcg), y en dosis trifásicas (de 50 a 125 mcg). norethidrone en dosis bajas (500 mcg), en dosis altas (1000 Mcg), y en dosis trifásicas (500 a 1000 mcg); y una nueva progestina, desogestrel en una sola dosis (150 mcg). Las siete fórmulas contenían de 30 a 40 mcg de etinil estradiol. Dos fórmulas adicionales contenían sólo progestina.

Resultados. Comparado con otros métodos de control, las mujeres que tomaban pastillas combinadas no presentaban un incremento en los niveles totales de colesterol sérico, pero si, presentaban un rápido incremento de 13% a 75% en los niveles de triglicéridos en ayunas. Los niveles de colesterol LDL se redujeron aproximadamente un 14% en mujeres que tomaban combinaciones que contenían desogestrel, y aproximadamente un 12% en aquellas que tomaban bajas dosis de norethidrone. Los niveles de colesterol HDL disminuyeron aproximadamente un 5% y 16% en aquellas mujeres que tomaban combinaciones que contenían bajas dosis y altas dosis de levonogestrel respectivamente; estas disminuciones se originan debido a reducciones de 29% y 43% respectivamente en los niveles de HDL subclase. La píldora combinada que contenía altas dosis de norethidrone no afectó los niveles de colesterol HDL, mientras que aquellas que contenían bajas dosis de norethidrone aumentaban los niveles de colesterol HDL en aproximadamente un 10%. La combinación de desogestrel aumentó los niveles de colesterol HDL aproximadamente un 12%. Las pastillas combinadas generalmente aumentaron los niveles de las lipoproteínas A-I, A-II y B dependiendo de la dosis y el tipo de progestina, las pastillas combinadas se asociaron con niveles de glucosa plasmática que en los tests de tolerancia a la glucosa resultaron ser un 43% a 61% más altas que en los métodos de control, cuyas respuestas a la insulina eran de 12% a 40% más altas y cuyas respuestas

Del Instituto Wynn para el Estudio del Metabolismo, 21 Wellington Rd., St. John's Wood, London NW8 9SQ, England, a esta dirección pueden pedir las copias dirigidas al Profesor Wynn.

Apoyado por el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano de los Estados Unidos (contrato NO1-HD-52907).

Presentado parcialmente en el XII Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia, Rio de Janeiro, 1988.

Con autorización: The New England Journal of Medicine.

a los péptidos C eran de 18% a 45% más altas.. Las fórmulas que contenían sólo progestina provocaron efectos metabólicos menores.

Conclusiones: Una apropiada dosis y tipo de progestina puede reducir los efectos adversos de los anticonceptivos orales en muchos marcadores metabólicos de riesgo para enfermedad coronaria. Las fórmulas que contenían sólo progestina o las combinaciones que contenían desogestrel o bajas dosis de norethindrona fueron asociadas con los perfiles más favorables. (N. Engl. J. Met. 1990; 323: 1,375-81).

Los agentes anticonceptivos ORALES pueden inducir cambios metabólicos sustanciales semejantes a aquellos que se dan en las personas con un incremento de riesgo de enfermedad coronaria prematura (1). Estos cambios incluyen niveles elevados de triglicéridos séricos y niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), niveles reducidos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), daño a la tolerancia a la glucosa, y niveles elevados de insulina. (2, 3) Aunque sea incierto el hecho que los cambios que se dan en las personas que usan anticonceptivos orales contribuyan al incremento en el riesgo de enfermedad coronaria, (4) sería prudente minimizar estos disturbios.

Hemos estudiado los marcadores de riesgo de los lípidos y los carbohidratos en las personas que utilizan anticonceptivos orales que contienen progestinas, levonorgestrel, norethindrone, y desogestrel. El desogestrel (que no está aún en venta en los Estados Unidos) esta estructuralmente ligado al levonorgestrel, pero presenta efectos metabólicos colaterales disminuídos. (5) Sólo dos fórmulas contenían levonorgestrel o norethindrona.

Los anticonceptivos orales que combinaban la progestina con el estrógeno fueron clasificados como monofásicos si la dosis de esteroide se mantenía constante a través del ciclo menstrual, o como trifásico si las tres diferentes dosis de estrógeno y progestina se tomaban durante el ciclo menstrual. Todas las combinaciones contenían de 30 a 40 mcg de etinil estradiol y diferían básicamente en su contenido de progestina.

Las relaciones que se dan entre los marcadores de riesgo han sido pasadas por alto en el estudio de los anticonceptivos orales. En el presente estudio se han evaluado los marcadores de riesgo de los lípidos y los carbohidratos. También se midieron las concentraciones del péptido C plasmático, ya que éste puede proporcionar un indicador sensitivo de los disturbios en la

secreción de insulina, (6) y rara vez han sido medidos en los estudios de los anticonceptivos orales.

METODOS

Pacientes

Se hizo el estudio con 1,478 mujeres blancas cuyas edades fluctuaban entre los 18 y 45 años, y cuyo peso se encontraba dentro del 20% de su peso ideal (de acuerdo a los cuadros del Metropolitan Life); 1,060 utilizaban anticonceptivos orales, y 418 no lo hacían. Las participantes fueron reunidas principalmente por clínicas locales de planificación familiar y por practicantes; no se les pago y dieron su consentimiento por escrito. El estudio fué aprobado por los comités éticos de las Autoridades de Salud de Paddington y North Kensington, y por el Instituto Wynn para la investigación del Metabolismo. Las mujeres no conocían las condiciones médicas, no estaban tomando medicamentos conocidos que efectaran el metabolismo de los lípidos o los carbohidratos, y no habían estado embarazadas en los seis meses anteriores. Las usuarias de anticonceptivos orales habían estado tomando sus píldoras por lo menos durante tres meses; las no usuarias no habían tomado hormonas sexuales por lo menos tres meses.

Las composiciones y los nombres de las pastillas orales anticonceptivos son proporcionada en el Cuadro I. Las píldoras combinadas que contenían levonorgestrel fueron clasificadas de acuerdo al contenido de progestina como alta dosis (250 mcg), baja dosis (150 mcg) o dosis trifásicas (50 a 125 mcg). Igualmente, las combinaciones de norethindrona fueron clasificadas como alta dosis (1,000 mcg), baja dosis (500 mcg) o dosis trifásica (500 a 1,000 mcg). La combinación de levonorgestrel trifásica contenía la más baja dosis de las tres fórmulas que contenían levonorgestrel. La

CUADRO 1

FORMULAS ANTICONCEPTIVAS ORALES

TIPO DE PROGESTINA	PROGESTINA	ESTROGENO	CODIGO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	
				REINO UNIDO	ESTADOS UNIDOS
	microgramos				
Monofásica combinada					
Levonorgestrel	250	30	250/30EE	Ovran-30 Eugynon-30	No disponible
	150	30	150LG/30EE	vranette Microgynon	Nordette Levlen
Norethindrone	1000	35	1000NE/35EE	Norimin Neocon	Ortho-Novum 1/35 Norinyl 1+35
	500	35	500NE/35EE	Ovysmen Brevinor	Modicon Brevicon
Desogestrel	150	30	150DG/30EE	Marvelon	Not Available
Trifásica combinada +					
Levonorgestrel ‡	50-125	30-40	50-125LG/30-4033	Logynon Trinordiol	Triphasil Tri-Levlen
Norethindrone §	500-1000	35	500-1000NE/35EE	Trinovum	Ortho-Novum 7/7/7
Solo progestina					
Levonorgestrel	30	-	30,37.5LG	Microvial	Not available
	30	-		Norgeston	
	37.5¶	-			
Norethindrone	350	-	350NE,500ED	Neogest Micronor, Noriday	Ovrette Micronor, Nor-Q. D.
Dacetateo etinodiol	500	-		Femulen	No disponible

* Todos los anticonceptivos orales monofásicos y trifásicos contienen estradiol etinil como el estrógeno.

+ LG' denota levonorgestrel, etinil estradiol EE, norethindrone NE, desogestrel DG, y diacetato de etinodiol ED.

‡ Se utiliza el siguiente régimen: 500 mcg de levonorgestrel y 30 mcg de etinil estradiol durante 6 días, 75 mcg de levonorgestrel y 40 mcg de etinil estradiol durante 5 días, y 125 mcg de levonorgestrel y 3 mcg de etinil estradiol para 10 días.

§ Se utiliza el siguiente régimen: 500 mcg de norethindrone y 35 mcg de etinil estradiol para siete días, 750 mcg, de norethindrone y 35 mcg de etinil estradiol para siete días, y 1000 mcg de norethindrone y 35 mcg de etinil estradiol para siete días.

¶ Dado como 75 mcg de una mezcla rasémica de dextrinorgestrel (inactiva y levonorgestrel).

|| Los datos fueron combinados debido a que el diacetato es convertido en norethindrone antes de convertirse en metabólicamente activo.

combinación norethindrona trifásica contenía una dosis de progestina intermedia entre las dos fórmulas monofásicas. Las mujeres que sólo tomaban fórmulas de progestina que contenían 30 o 37.5 mcg de Levenorgestrel fueron tratadas como un grupo aparte. Aquellas que sólo tomaban fórmulas de progestina que contenían norethindrona o diacetato etinodiol fueron también tratadas como un grupo aparte, ya que el diacetato etinodiol se convierte en norethindrona antes de volverse biológicamente activo.

Procedimientos

Se le indicó a las pacientes que consumieran más de 200 gramos de carbohidratos diariamente durante tres días; para prepararlas para el test de tolerancia a la glucosa, ayunar por una noche (más de 12 horas), tomar sólo agua y abstenerse de fumar la mañana del test. Los tests metabólicos se llevaron a cabo entre las 9 y 10 a.m. en los días en que se esperaba que los efectos progestogénicos se manifestaran: en los días 15 a 21 en que se está tomando la píldora (usuarias), o en los días 21 a 27 del ciclo menstrual (no usuarias). Se les pidió a las pacientes que trajeran las píldoras que estaban tomando normalmente. Si no lo estaban haciendo, se les presentaba una cantidad de cajas de píldoras anticonceptivas y se les pedía que identificaran el tipo que ellas tomaban. Al momento que ellas llegaban se les pesaba, se les medía y se les tomaba la presión sanguínea, y un médico clínico les hacía una historia clínica general, incluyendo datos de antecedentes de reproducción, uso anterior y actual de píldoras anticonceptivas, consumo de alcohol y tabaco, hábitos de ejercicios y antecedentes familiares de diabetes y enfermedades del corazón.

De las 1,478 pacientes, 782 usuarias de los anticonceptivos orales y 346 no usuarias habían pasado por el test oral de tolerancia a la glucosa (OGTT). Luego que las pacientes descansaron durante 15 minutos en una posición semirecostada, se les insertó una canula fija en una vena cubital. Se debe evitar una prolongada éxtasis venosa. Se tomaron muestras de sangre para medir las lipoproteínas séricas en ayunas y se pusieron en tubos plásticos que contenían gránulos plásticos. Las muestras fueron mezcladas y se pusieron a temperatura ambiente una hora antes que el suero fuera separado por centrifugación a alta velocidad. Se colocaron dos muestras sucesivas de sangre, tomadas con

un intervalo de 10 minutos, en tubos tratados con litio y heparina para la medición de la glucosa plasmática en ayunas, insulina y niveles de péptido C. Inmediatamente después las pacientes tomaron una solución de glucosa (un gramo de glucosa por kilogramo de peso preparado como una solución de dextrosa al 5% [peso/vol]) y se tomaron muestras adicionales de sangre cada 30 minutos durante las próximas 3 horas.

El colesterol total sérico y los triglicéridos fueron medidos por procedimientos enzimáticos. (7, 8) Las concentraciones de colesterol 3 (HDL₃) subclase HDL y HDL fueron medidas después de precipitaciones secuenciales con heparina y iones de manganeso, (9) y sulfato dextrano (10) respectivamente. La concentración sérica del colesterol 2 (HDL₂) subclase HDL fué calculada como la diferencia entre los niveles de colesterol HDL y HDL₃. La ecuación Friedewald (11) fué utilizada para calcular los niveles de colesterol LDL. Las apolipoproteínas A-I, A, II y B fueron medidas por inmunturbidimetría. (12) Esta técnica se empezó a aplicar en nuestro laboratorio durante el curso del estudio y por lo tanto, no habían valores disponibles para todas las pacientes. La glucosa plasmática fué medida por un procedimiento de glucosa oxidasa. (13) Las muestras incubadas a 4 °C fueron analizadas en un día (glucosa) o 4 días (lípidos totales, lipoproteínas, y apolipoproteínas). La insulina plasmática fué medida en muestras incubadas a 20 °C de acuerdo al procedimiento de radioinmunoensayo de Albano et al., (14) y el péptido C fué medido con un set de radioinmunoensayo Guildhay (Surrey, Reino Unido).

El control de calidad fué llevado a cabo por el uso de suero liofilizado disponible comercialmente y mediante la participación en programas nacionales de control de calidad. Los coeficientes totales de variación fueron de 1% a 2% para el colesterol total sérico y triglicéridos, de 2% a 4% para el colesterol HDL de 5% a 7% para el colesterol HDL₃, de 6% a 9% para el colesterol HDL₂, de 3% a 4% para la apolipoproteína A-I, 3% para la apolipoproteína A-II, de 2% a 4% para la apolipoproteína, de 4% a 6% para la insulina plasmática, y de 7% a 9% para el péptido C plasmático.

Análisis Estadístico

Las concentraciones de triglicéridos e insulinas, fueron logarítmicamente transformadas para normalizar sus distribuciones. Las concentraciones promedio

de glucosa plasmática en ayunas, de insulina y de péptido C, fueron tomadas como el promedio de las dos muestras obtenidas antes de la OGTT. El área total de los perfiles de las concentraciones de glucosa, insulina y péptidos C en la OGTT fué calculada de la siguiente manera: $\text{área total} = (\text{Mfc}/2) + 30\text{'c} + 60\text{'c} + 90\text{'c} + 120\text{'c} + (180\text{'c}/2)$, donde t'c es la concentración en tiempo t' y Mfc es la concentración promedio en ayunas. Luego se utilizó el área diferencial (que es el área total - $(6 \times \text{Mfc})$ bajo la curva como una medida de la respuesta a la OGTT. El área diferencial es el área entre el perfil de concentración de la OGTT y el nivel de ayunas; y por lo tanto, refleja la magnitud de la respuesta.

Se utilizó un Software Estadístico BMDP (Los Angeles) para realizar análisis estadísticos. Los análisis múltiples de regresión lineal se llevaron a cabo con medidas metabólicas como variables dependientes. Las variables independientes incluían el tipo y duración del uso normal de los anticonceptivos orales, edad, porcentaje de peso ideal, número de embarazos, consumo actual y anterior de cigarrillos, consumo de alcohol, ejercicios, y antecedentes familiares de diabetes y enfermedad coronaria. Los resultados fueron estandarizados al valor promedio para cada variable independiente en el estudio de la población con los coeficientes de análisis de regresión. Las comparaciones entre los valores promedio estandarizados en las usuarias y no usuarias de pastillas anticonceptivas se hicieron con el Test "t" Impar de student (2 extremos). Los análisis que se han hecho con grupos semejantes de usuarias y no usuarias y la estandarización para las variables seleccionadas dan básicamente los mismos resultados. Los resultados se presentan como promedios de $\pm\text{SD}$ (desviación estándar, a menos que esté especificado de otra manera.

RESULTADOS

Las edades promedio $\pm\text{SD}$ de las usuarias que toman anticonceptivos orales combinados (28.0 ± 5.0 años) y agentes con dosis sólo de progestina (34.9 ± 5.8) se diferenciaron significativamente de aquellas que no tomaban anticonceptivos (32.5 ± 6.7 , $P < 0.001$). Los porcentajes de peso ideal, consumo de alcohol, y otras variables fueron similares en todos los grupos, a pesar que las usuarias habían tenido menos embarazos.

El período promedio de duración de uso regular varía de 1.5 años (combinación norethindrona trifásica) a 4 años (combinación levonorgestrel monofásica de alta dosis).

Los niveles totales de colesterol sérico no fueron afectados por los anticonceptivos orales combinados, en tanto que los niveles de triglicéridos séricos aumentaron de un 13% a un 75% (Cuadro 2). Los niveles de colesterol LDL disminuyeron, aproximadamente un 14% por la combinación de desogestrel monofásico y un 12% por la combinación de norethindrona de baja dosis (500 mcg). Las combinaciones de levonorgestrel monofásicas, pero no las trifásicas, disminuyeron los niveles de colesterol HDL. Las combinaciones de norethindrone monofásicas de alta dosis (1000 mcg) y las trifásicas no produjeron ningún efecto en los niveles de colesterol HDL, mientras que las combinaciones de desogestrel y norethindrone monofásicas de baja dosis, elevaron los niveles de colesterol HDL.

El HDL₂ fue el discriminador más sensitivo del tipo y dosis de la progestina tomada por las usuarias que utilizaban métodos orales combinados. Las combinaciones de levonorgestrel disminuyeron los niveles de colesterol HDL₂ aproximadamente de un 15% a un 43%, siendo la dosis más alta la que produce esta gran disminución en los niveles de colesterol. La combinación de norethindrone monofásico de alta dosis disminuyó los niveles de colesterol HDL₂ aproximadamente en un 27%, mientras que las combinaciones monofásicas de baja dosis no produjeron ningún efecto. Las combinaciones de norethindrone y levonorgestrel trifásicas disminuyeron los niveles de HDL₂ en un 8% y 15% respectivamente. En el caso de la combinación de norethindrona trifásica, esta disminución no fué significativa ($P = 0.066$) en el análisis estandarizado, pero sí fué significativa ($P = 0.020$) cuando se realizó un análisis comparado de control de grupo. La combinación de desogestrel monofásica no afectó los niveles de colesterol HDL₂. Todas las combinaciones orales anticonceptivas aumentaron los niveles de colesterol HDL₃, con excepción de las combinaciones de levonorgestrel monofásicas de alta dosis.

Los niveles de la alipoproteína B sérica fueron incrementados por todas las combinaciones de levonorgestrel (Cuadro 3), y por las combinaciones de norethindrone trifásico de alta dosis. Los niveles de la alipoproteína A-I fueron disminuídos por la combi-

CUADRO 2

NIVELES DE COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS Y LIPIDOS SERICOS EN LAS USUARIAS Y
NO USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES.*

GRUPO	N° DE PERSONAS	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICERIDOS	LDL	HDL	HDL ₂	HDL ₃
minimoles por litro							
No Usuarías	418	450±0.51	0.63 (-0.19, +0.27)	2.40±.69	1.73±0.32	0.72±0.27	1.01±0.18
Usuarías de Anticonceptivos Orales							
Monofásica Combinada							
250LG/30EE	31	4.29±0.51	0.71 (-0.20, +0.29)	2.41±0.52	1.46±0.20‡	0.41±0.17‡	1.06±0.15
150LG/30EE	296	4.50±0.75	0.86 (-0.26, +0.38)‡	2.43±0.72	1.65±0.32§	0.51±0.22‡	1.12±0.16‡
1000NE/35EE	53	4.51±0.65	1.08 (-0.29, +0.39)‡	2.26±0.66	1.66±0.28	0.52±0.20‡	1.14±0.18‡
50NE/35EE	116	4.57±0.72	1.05 (-0.28, +0.39)‡	2.11±0.63‡	1.90±0.35‡	0.67±0.25	1.22±0.19‡
150DG/30EE	104	4.58±0.60	1.10 (-0.28, +0.38)‡	2.07±0.56‡	1.94±0.33‡	0.73-0.22	1.20±0.22‡
Trifásica combinada							
50-125LG/30-40EE	243	4.54±0.75	0.93 (-0.27, +0.38)‡	2.32±0.64	1.75±0.32	0.61±0.23‡	1.14±0.18‡
500-1000NE/35EE	82	4.56±0.69	0.95 (-0.29, +0.41)‡	2.24±0.68	1.81±0.36	0.66±0.26	1.15±0.19‡
Solo progestina							
30,37,5LG	40	4.36±0.69	0.62 (-0.22, +0.34)	2.34±0.69	1.66±0.30	0.64±0.23	1.00±0.22
350NE,500ED	95	4.34±0.80	0.63 (-0.17, +0.24)	2.35±0.81	1.65±0.31¶	0.68±0.27	0.98±0.17

* Los valores mas menos son ± 1 SD. Los códigos para los anticonceptivos se muestran en el cuadro 1.

+ Los datos acerca de los triglicéridos se derivaron de las transformaciones logarítmicas; los valores mas o menos se presentan en paréntesis.

§ P < 0.01 para la comparación con valores de control. (por el test "t" de Student.

‡ P < 0.001 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

¶ P < 0.05 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

CUADRO 3

NIVELES DE ALIPOPOTEINA SERICA EN LAS USUARIAS Y NO USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES.*

GRUPO	Nº DE PERSONAS	APOLIPOPROTEINA		
		B	A-I	A-II
miligramos por decilitro				
No Usuaris	100	57.2±11.0	126.6±15.7	33.6±3.5
Usuaris de Anticonceptivos Orales				
Monofásica Combinada				
250LG/30EE	14	65.4±9.3+	1167.13.1+	37.9±4.9‡
150LG/30EE	59	62.8±12.6§	134.8±16.2§	39.4±5.4‡
1000NE/35EE	26	63.9±8.6§	139.3±14.4‡	39.7±4.1‡
50NE/35EE	43	60.8±10.8	156.3±16.4‡	40.9±5.4‡
150DG/30EE	50	59.7±10.6	151.5±19.0‡	40.4±5.1‡
Trifásica combinada				
50-125LG/30-40EE	96	64.6±11.4‡	143.9±17.7‡	40.1±4.9‡
500-1000NE/35EE	31	62.9±12.3+	147.5±20.3‡	40.9±6.0‡
Solo progestina				
30,37.5LG	9	59.8±11.9	123.0±19.8	33.8±4.3
350NE,500ED	38	53.3±8.9	116.7±10.6§	31.3±3.4§

* Los valores mas menos spn ± 1 SD. Los códigos para los anticonceptivos se muestran en el cuadro 1.

§ P < 0.01 para la comparación con valores de control. (por el test "t" de Student.

‡ P < 0.001 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

¶ P < 0.05 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

nación de levonorgestrel monofásico de alta dosis, pero fueron incrementados por otras píldoras combinadas. Todas las píldoras combinadas aumentan los niveles de la alipoproteína A-II.

Las fórmulas que sólo contienen levonogestrel no provocaron efectos en el metabolismo de los lípidos. Las fórmulas que contienen sólo Norethindrona disminuyeron los niveles de colesterol de HDL y los niveles de las apolipoproteínas A-I y A-II.

Los niveles de glucosa plasmática en ayunas fueron reducidos en las usuarias que tomaban combinaciones de levonorgestrel monofásica de baja dosis y combinaciones de norethindrone trifásica (Cuadro 4). Por lo general, los niveles del péptido C y de la insulina en ayunas se incrementaron debido a la combinación de anticonceptivos orales. Las píldoras combinadas

aumentaron las áreas diferenciales para la Iglucosa aproximadamente de 43% a 61%. Las áreas diferenciales para la insulina y el péptido C aumentaron aproximadamente de 12% a 40% y de 18% a 45% respectivamente. Dependiendo del tipo y la dosis de progestina tomada, se pueden presentar diferentes efectos: Las combinaciones de levonorgestrel producen mayores efectos que aquellas que contienen norethindrona o desogestrel. Las fórmulas que contienen sólo noretindrona no afectaron el metabolismo de los carbohidratos; las fórmulas que contienen sólo levonorgestrel aumentaron el área diferencial para la glucosa.

Los efectos que produce la dosis de progestina en el área diferencial para la insulina y en los niveles de colesterol LDL y HDL son mostrados en la Figura 1, y en el área diferencial para péptido C en la Figura 2.

CUADRO 4

NIVELES EN AYUNAS Y AREAS DIFERENCIALES DEL TEST ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA PLASMÁTICA,
LA INSULINA Y LAS CONCENTRACIONES DEL PEPTIDO C EN USUARIAS Y
NO USUARIAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES.

GRUPO	Nº DE PERSONAS	GLUCOSA		INSULINA		PEPTIDO C	
		EN AYUNAS mmol/liter	INC AREA DIFERENCIAL mmol/liter min	EN AYUNAS pmol/mi	AREA DIFERENCIAL pmol/mi mi	EN AYUNAS pmol/mi	AREA DIFERENCIAL pmol/mi min
No Usuarías	346	4.79±.36	7.3±4.6	0.029 (-0.016, +0.036)	1.05 (-0.36, +0.55)	0.39±0.19	3.50±1.78
Usuarías de Anticonceptivos Orales							
Monofásica Combinada							
250LG/30EE	31	4.79±0.33	10.8±4.8‡	0.045 (-0.024, +0.052)§	1.47 (-0.42, +0.58)‡	0.44±0.17	4.12±1.71
150LG/30EE	215	4.73±0.39¶	11.8±5.3‡	0.040 (-0.023, +0.053)‡	1.37 (-0.50, +0.78)‡	0.57±0.30‡	5.08±2.62‡
1000NE/35EE	52	4.69±0.31	10.5±4.3‡	0.031 (-0.018, +0.043)	1.22 (-0.43, +0.66)¶	0.48±0.24¶	4.45±2.08‡
50NE/35EE	88	4.78±0.31	10.5±5.6‡	0.034 (-0.019, +0.046)	1.18 (-0.37, +0.54)¶	0.45±0.20¶	4.11±2.26¶
150DG/30EE	71	4.74±0.31	10.4±3.8‡	0.037 (-0.019, +0.038)¶	1.29 (-0.34, +0.47)‡	0.42±0.16	3.78±1.59
Trifásica combinada							
50-125LG/30-40EE	152	4.78±0.35	11.6±5.3‡	0.033 (-0.018, +0.038)	1.26 (-0.45, +0.69)‡	0.46±0.21§	4.42±2.13‡
500-1000NE/35EE	66	4.69±0.34¶	11.1±5.0‡	0.032 (-0.017, +0.038)	1.37 (-0.50, +0.78)‡	0.47±0.16§	4.32±1.76‡
Sólo progestina							
30,37,5LG	38	4.79±0.35	9.3±5.1¶	0.032 (-0.020, +0.049)	1.13 (-0.42, +0.67)	0.42±0.22	3.52±2.20
350NE,500ED	69	4.73±0.40	7.2±5.0	0.035 (-0.020, +0.046)	1.02 (-0.34, +0.51)	0.39±0.20	3.65±1.84

* Los valores mas menos son ± 1 SD. Los códigos para los anticonceptivos se muestran en el cuadro 1.

+ Los datos de la Insulina se derivaron de transformaciones logarítmicas; los valores mas menos se presentan entre paréntesis.

§ P < 0.01 para la comparación con valores de control. (por el test "t" de Student.

‡ P < 0.001 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

¶ P < 0.05 para la comparación con valores de control (por el test "t" de Student.

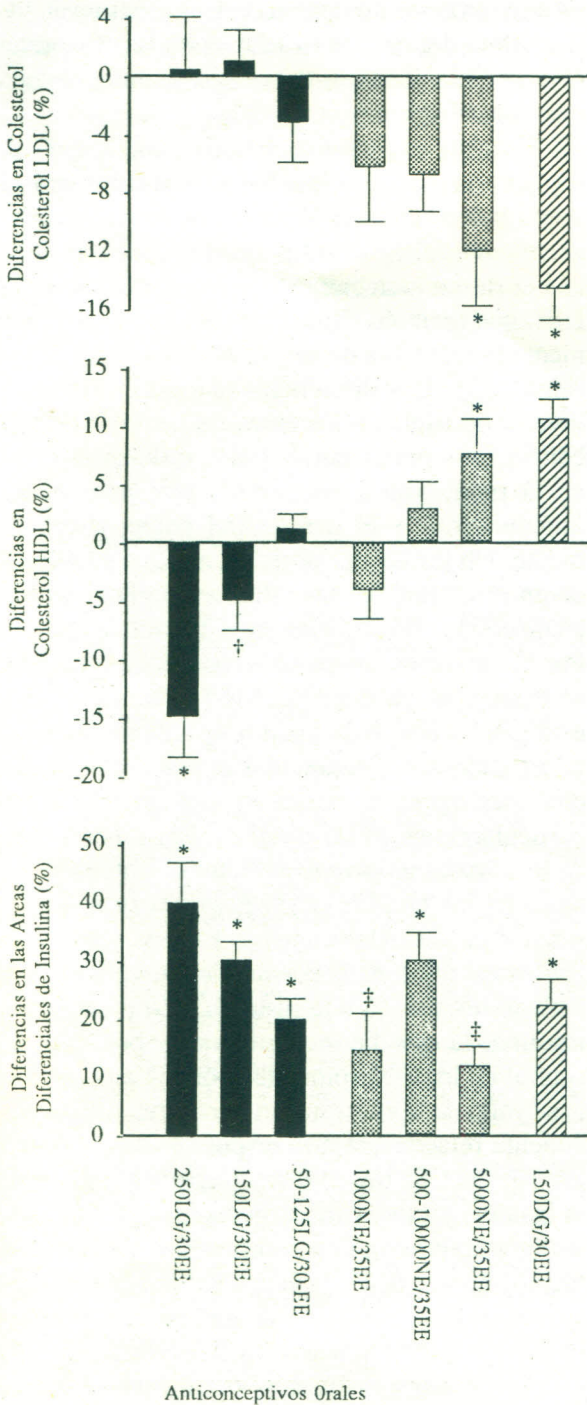


FIGURA 1. Diferencias de porcentaje en los niveles de colesterol HDL y LDL y en las áreas diferenciales para insulina en respuesta a la OGIT en mujeres que estaban tomando una de las siete combinaciones orales anticonceptivas y aquellas que no estaban tomando anticonceptivos orales. La barra T indica 1 SD. El asterisco (P 0.001), el obelisco (P 0.01), y el doble obelisco (P 0.05) indican diferencias significativas entre las usuarias y las no usuarias en los valores promedio para las variables metabólicas principales. Los códigos de los anticonceptivos orales se muestran en el Cuadro 1.

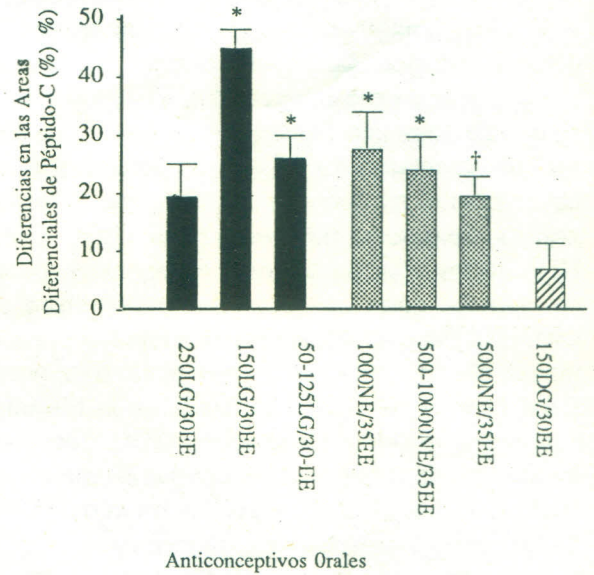


FIGURA 2. Diferencias de porcentaje en el área diferencial para péptido C en respuesta a la OGTT en mujeres que estaban tomando una de las siete combinaciones orales anticonceptivas y aquellas que no estaban tomando anticonceptivos orales. La barra T indica 1 SD. El asterisco (P 0.001), el obelisco (P 0.01), y el doble obelisco (P 0.05) indican diferencias significativas entre las usuarias y las no usuarias. Los códigos de los anticonceptivos orales se muestran en el Cuadro 1.

DISCUSION

La administración oral de estrógeno y progestina proporciona un efectivo medio reversible de la anti-concepción. Sin embargo, se ha discutido mucho acerca de los posibles riesgos de este tratamiento, estos riesgos incluyen enfermedad coronaria e infarto del miocardio. (4, 15-17) La progestina de los anticonceptivos orales que combinan progestina y estrógeno es la principal responsable de la acción anticonceptiva, pero se le ha involucrado como un factor de riesgo coronaria, (15, 18) quizás porque se le ha asociado a cambios potenciales adversos en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. (3, 19)

Los bajos niveles de HDL incrementaron el riesgo de enfermedad coronaria, (20) especialmente en mujeres. (24) El etinil estradiol eleva los niveles de colesterol HDL. (22) De forma inversa, las progestinas pueden disminuir los niveles de colesterol HDL (19, 23-25) al incrementar la actividad de la lipasa hepática. (26) En nuestro estudio y a la elevación de los niveles de colesterol HDL inducida por el estrógeno, se le opuso el levonorgestrel en una dosis dependiente, y

combinaciones de norethindrone de alta dosis y trifásica. Las combinaciones de norethindrone de alta dosis y trifásica, las combinaciones de desogestrel monofásicas así como las combinaciones norethindrone de baja dosis que disminuyeran los niveles de colesterol, incrementaron los niveles de colesterol manifestándose así el predominio del estrógeno sobre la progestina. Se observaron niveles reducidos de colesterol HDL en las combinaciones levonorgestrel monofásicas y en las dosis en las que la norethindrone estaba sola, el hecho que al levonorgestrel no haya producido ningún efecto cuando se ha presentado sola, puede reflejar la muy baja dosis utilizada en la fórmula que hemos examinado. La subclase HDL₂ puede ser un indicador más sensitivo de riesgo que el colesterol total HDL, (27) aunque esto todavía no ha sido demostrado en los estudios prospectivos. Parece que gran parte de la variación en los niveles de colesterol HDL se debe a la subclase HDL₂ (22). Comprobamos que por lo general las píldoras combinadas disminuían los niveles de colesterol HDL₂ e incrementaba los niveles de colesterol HDL₃. Medir los niveles solos de colesterol HDL, puede conducir a una subestimación de los efectos metabólicos, ya que la combinación de levonorgestrel trifásica modificó los niveles relativos de las subclases HDL, pero no afectó los niveles totales de colesterol HDL. Generalmente, las tendencias de los niveles A-I de las alipoproteínas reflejaron las tendencias en los niveles de colesterol HDL. En los casos en que los niveles de colesterol HDL no se alteraron, los niveles A-I y A-II de las alipoproteínas se incrementaron confirmando cambios de composición en el espectro del colesterol HDL.

Los altos niveles de colesterol LDL están asociados con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria, (28). pero esta asociación es más débil en las mujeres que en los hombres. (21) El estrógeno oral reduce los niveles de colesterol LDL, (22, 29) y la progestina puede oponerse a este efecto. La combinación de anticonceptivos orales puede incrementar los niveles del colesterol LDL. (19, 23) Por el contrario, observamos que las combinaciones de norethindrone de baja dosis y de desogestrel monofásicas disminuyeron los niveles de colesterol, los niveles de la apolipoproteína B (la proteína componente de LDL) no fueron alterados. Con la otra combinación de píldoras, los niveles de colesterol LDL no fueron alterados y los niveles B

de alipoproteína aumentaron. Los méritos relativos de la medida del colesterol LDL y de la alipoproteína B como pronosticadores del riesgo de enfermedad coronaria son controversiales. (30)

También es incierto el hecho que los niveles de triglicéridos séricos elevados actúen como pronosticadores independientes de enfermedad coronaria; (31) los niveles de triglicéridos elevados no están asociados con el riesgo incrementado si los niveles de colesterol HDL son también altos. (32) El etinil estradiol incrementa la secreción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. (33) Las diferencias que encontramos en los niveles de triglicéridos entre las usuarias de los anticonceptivos orales combinados reflejan la capacidad de la progestina a oponerse a este incremento. El norethindrone y el desogestrel parecen ser relativamente débiles en su oposición a esta acción, y su uso como progestina en las píldoras combinadas fue asociado con los niveles más altos de triglicéridos séricos. Por el contrario, las combinaciones de levonorgestrel se opusieron de manera más fuerte a la acción del estrógeno y esto se hizo en base a dosis dependientes.

El daño a la tolerancia a la glucosa está asociado con incrementado riesgo de enfermedad coronaria, particularmente en las mujeres. (24) La concentración de insulina es un poderoso factor de enfermedad coronaria en los hombres (35) pero prácticamente no ha sido estudiada en las mujeres. El daño a la tolerancia a la glucosa combinado con niveles elevados de insulina indican resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina, la que ha sido propuesta por tener un rol central en los disturbios metabólicos asociados con el desarrollo de la enfermedad coronaria, (36) está directamente relacionada a la respuesta de la insulina a la OGTT. (37) Se observó una respuesta incrementada a la insulina en todas las mujeres que estaban tomando anticonceptivos orales combinados, pero este incremento varió de acuerdo al tipo y dosis de la progestina, siendo las combinaciones de levonorgestrel monofásicas las que producían los mayores efectos. La normalización de tales disturbios en la homeostásis de la glucosa es mediada por una creciente secreción de insulina del páncreas, y la respuesta del péptido C plasmático puede ser un mejor indicador de secreción que el nivel de insulina. (6) La Figura 2 ilustra el efecto de la dosis y tipo de progestina en las respuestas del péptido C a la OGTT. Las fórmulas que contienen sólo

progesterina provocan menores efectos en el metabolismo de los carbohidratos debido a la relativamente baja dosis de progesterina en estas píldoras.

Incluso en dosis bajas, las progesterina pueden provocar efectos colaterales no deseados cuando se les combina con estrógeno. Se observó que estas marcas variaciones en los efectos colaterales dependían del tipo y dosis de la progesterina siendo las combinaciones de levonorgestrel monofásica aquellas que provocaron los mayores efectos, y las combinaciones

de norethindrone de baja dosis y desogestrel monofásicas aquellas que provocaron los menores efectos. Nuestro estudio ha comprobado que una reducción en la dosis de progesterina y un cambio en el tipo de progesterina pueden dar lugar a una sustancial reducción en los marcadores de riesgo para enfermedad coronaria en las usuarias de anticonceptivos orales que contienen bajas dosis de estrógeno. Estos estudios representan un importante progreso en la práctica anticonceptiva oral.

REFERENCIAS

1. Crook D. Godsland, Wynn V. Anticonceptivos orales y enfermedad coronaria: modulación de la tolerancia a la glucosa y factores de riesgo del lípido plasmático por progesterinas. *AM. J. Ginec. Obstet.* 1988; 158: 1612-20.
2. Wynn V. Doar J. W., Mills G. L. Algunos efectos de las píldoras anticonceptivas sobre los niveles de lipoproteína y lípido sérico. *Lancet* 1966; 2:720-3. (Erratum, *Lancet* 1966; 2:799).
3. Wynn V. Adams P. W., Godsland L., et al. Comparación de los efectos de las diferentes fórmulas orales anticonceptivas en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. *Lancet* 1979; 1:1045-9.
4. Mighell D. R. Jr. Progreso médico: anticoncepción. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:777-87.
5. Kloosterber H. J., Vonk-Noordegraf C. A., Trupijn E. W. Selectividad del receptor andrógeno y progesterona ligado a los progestagenos utilizados en los anticonceptivos orales. *Anticoncepción* 1988; 38: 325-32.
6. Polonsky K., Frank B., Pugh W., et al. Límites para y uso válido del péptido C como un indicador de la secreción de insulina. *Diabetes* 1986; 35:379-86.
7. Siedel J., Hagele E. O., Ziegenhorn J., Wahlefeld A. W. Reagente para la determinación enzimática de colesterol total sérico con eficiencia lipolítica mejorada. *Clin. Quim.* 1973; 19:476-82.
8. Bucolo G., Davids H. Determinación cuantitativa de los triglicéridos séricos por uso de enzimas. *Clin. Quim.* 1973; 19:476-82.
9. Warnick G. R., Alberts J. J. Evaluación comprensiva del proceso de precipitación del manganeso-heparina para estimar el colesterol de lipoproteína de alta densidad. *J. Lipid. Res.* 1978; 19:65-76.
10. Gidez L. I., Miller G. J., Burstein M., Siagle S., Eder H. A. Separación y cuantificación de las subclases de las lipoproteínas de alta densidad en el plasma humano mediante un simple procedimiento de precipitación. *J. Lipid. Res.* 1982; 23:1206-23.
11. Friedewalt W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimación del colesterol de lipoproteína de baja densidad en el plasma sin usar el método ultracentrífugo. *Clin. Quim.* 1972; 18:499-502.
12. Mount J. N., Kearner E. M., Rosseneu M., Slavin B. M. Pruebas inmunoturbidimétricas para las alipoproteínas séricas A1 y B que utilizan el analizado centrífugo. *Cobas Bio. J. Clin. Patol.* 1988; 41:471-4.
13. Trinder P. Determinación de la glucosa sanguínea mediante el sistema peroxidasa con cromogeno de carcinógeno. *J. Clin. Patol.* 1969; 22:158-61.
14. Albano J. D., Ekins R. P., Maritz G., Turner R. C. Un radioinmunoensayo sensitivo y preciso de la insulina sérica difundida en la separación de carbón vegetal de las moléculas hormonales ligadas y libres. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1972; 70:487-509.
15. Stadel B. V. Enfermedad cardiovascular y anticonceptivos orales. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305:672-7.
16. Realini J. P., Goldzieher J. W., Enfermedad cardiovascular y anticonceptivos orales: una crítica de los estudios epidemiológicos. *Am. J. Obstet. Ginecol.* 1985; 152:729-98.
17. Sturtevant F. M. Seguridad de los anticonceptivos orales de acuerdo a su contenido esteroide: una revisión crítica. *Int. J. Fertil* 1980; 34:323-32.
18. Kay C. R. Progestagenos y enfermedad arterial - datos del estudio 'Royal College of General Practitioners'. *Am. J. Obstet. Ginecol.* 1982; 142:762-5.
19. Lipson A., Stoy D. B., La Rosa J. C., et al. Cambios lipoproteicos inducidos por progesterinas y anticonceptivos orales: un estudio prospectivo. *Anticoncepción* 1986; 34:121-34.
20. Gordon D. J., Rifkind B. M. Lipoproteínas de alta densidad, implicaciones clínicas de los recientes estudios. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:1311-6.
21. Jacobs D. R. Jr., Mebane I. L., Bangdiwala S. I., Criqui M. H., Tyroler H. A. El colesterol lipoproteínico como un marcador de mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres: estudio de seguimiento del Estudio Clínico Actual de Investigación de los Lípidos, A. *J. Epidemiol* 1990; 131:32-47.
22. Godsland I. F., Wynn V., Crook D., Miller N. E. Sexo lipoproteínas plasmáticas y arterioesclerosis: suposiciones y preguntas. *Am. Heart J.* 1987; 114:1467-503.
23. Wahl OI. Walden C., Knopp R., et al. Efecto de la potencia estrógeno/progesterina sobre el colesterol lipido/lipoproteico. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:862-7.
24. Bradley D. D., Winger J., Pettiti D. B., Krauss R. M., Ramcharan S. Colesterol de lipoproteína de alta densidad sérica en mujeres que usan anticonceptivos orales, estrógenos y progesterinas. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299:17-20.
25. Krauss R. M., Roy S., Mishner D. R. Jr., Casagrandes J., Pique M. C. Efectos de dos anticonceptivos orales de bajas dosis en los lípidos séricos y las lipoproteínas: Cambios diferenciales en las subclases de lipoproteínas de alta densidad. *Am. J. Gineco. Obstet.* 1983; 145:446-52.
26. Nikkila E. A., Tikkanen M. J., Kuusi T. Efectos de las progesterinas en las lipoproteínas plasmáticas y lipasas liberadoras de heparina. En: Bardin C. W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P., eds. *Progesterona y progesterinas*. Nueva York: Raven Press, 1983 :411-20.
27. Miller N. E. Establecimiento de la relación existente entre las subclases de lipoproteínas de alta densidad y las alipoproteínas con la enfermedad coronaria isquémica y la arterioesclerosis coronaria. *Am. Heart J.* 1987; 113:589-97.