

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Dr. Luis Razzeto Ríos

En los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, tanto en las mujeres como en los hombres. La mitad de estas muertes son atribuibles a enfermedad coronaria cardíaca, principalmente causada por la arterosclerosis, un proceso obstructivo que empieza a edad temprana en el ser humano y que persiste a través de la vida de los pacientes que la padecen (1).

Estudios retrospectivos pasados demostraron un aumento de aproximadamente 4 veces en el infarto de miocardio en mujeres que ingerían anticonceptivos orales.

La presente revisión pretende una actualización de la relación que pudiera producir en el sistema cardiovascular el uso de anticonceptivos orales.

ANTICONCEPTIVOS ORALES E INFARTO DE MIOCARDIO

Durante largo tiempo se pensó que existía un riesgo aumentado de infarto de miocardio en usuarias de anticonceptivos orales. Sin embargo, estudios más recientes no han demostrado esta conclusión (2).

La creencia general es que existe un riesgo aumentado aterogénico asociado con la inducción de hipertensión arterial, cambios lipoproteicos, resistencia a la insulina y sobre todo un riesgo trombótico aumentado por el uso de anticonceptivos orales.

En el análisis del estudio prospectivo del Colegio Real de Médicos Generales realizado en Inglaterra, se encontró un aumento del riesgo de infarto de miocardio en mujeres que ingerían anticonceptivos orales, sólo si eran mayores de 35 años y fumadoras.

El trabajo de Nurses Health Study (3) demostró claramente que las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales no tienen riesgos aumentados de infarto de miocardio. El estudio Oxford de Planificación Familiar (4) tampoco encontró asociación con el uso actual o pasado de anticonceptivos orales. Dentro de las probables causas de infarto de miocardio en mujeres que ingieren anticonceptivos orales, incluyen el aumento de la aterogénesis, el aumento de trombosis Coronaria y el espasmo arterial coronario. El aumento del colesterol total, del LDL-C (lipoproteína de baja densidad-colesterol) y/o el descenso del HDL-C (lipoproteína de alta densidad -colesterol) son aterogénicos y se asocian con un incremento de la tasa de infarto de miocardio.

Generalmente los gestágenos presentes en los anticonceptivos orales disminuyen el HDL y aumentan el LDL; los estrógenos tienen el efecto contrario. El perfil lipídico depende fundamentalmente del equilibrio entre los componentes: estrógenos y gestágenos. Los modernos anticonceptivos orales no se asocian con cambios lipídicos importantes (5).

Engel et al (6) reportaron que las mujeres que sufrían infarto de miocardio mientras tomaban anticonceptivos orales no tenían un infarto de origen arteriosclerótico. Estudios necrópsicos han demostrado que los infartos de miocardio en mujeres que ingerían anticonceptivos orales eran trombóticos y no arterioescleróticos.

En conclusión, se puede pensar que el uso de anticonceptivos orales no puede ser considerado como un factor independiente de riesgo coronario y que pudiera encontrarse la persistencia de un ligero aumento de riesgo arterial no relacionado a una arterosclerosis acelerada y un ligero riesgo trombótico, tanto arterial como venoso relacionado al componente estrogénico del anticonceptivo oral. Finalmente el infarto del

miocardio en usuarias de anticonceptivos orales es un evento clínico estremadamente raro.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y LIPOPROTEINAS

Es conocido, que niveles altos plasmáticos de LDL, B-VLDL, triglicéridos y niveles bajos plasmáticos de HDL y HDL2-C, parecen estar íntimamente relacionados en el desarrollo de arterosclerosis.

EL uso de anticonceptivos orales pueden inducir cambios en el metabolismo de las lipoproteínas (7) y existe la preocupación si su uso puede resultar en el aumento de aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria (8).

Existen evidencias clínicas que gestágenos con potente acción androgénica inducen a elevar el colesterol sanguíneo y disminuir el HDL y HDL2-C (9), sin embargo nuevos gestágenos con menor acción androgénica parecieran no tener mayores cambios en el metabolismo lipoprotéico (10).

Los nuevos anticonceptivos orales de baja dosificación aumentan el nivel de triglicéridos y VLDL en plasma, generalmente el colesterol total no varía lo mismo que la LDL (11) y HDL (12). El riesgo de producir aterogénesis en la mujer usando estos nuevos anticonceptivos orales y sus efectos en el metabolismo lipoprotéico y lípido son marcadamente discretos.

A pesar de que hay un aumento en los triglicéridos plasmáticos, los cambios lípidos y lipoprotéicos observados durante el uso de anticonceptivos orales de baja dosificación conteniendo la nueva generación de gestágenos no parecen bioquímicamente y clínicamente relacionados a un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

Un trabajo experimental realizado por Adams y Col. (13) sobre un modelo en primates reveló que el etinil estradiol presente en el anticonceptivo oral neutralizó la influencia aterogénica del gestágeno.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y HTA

Se ha relacionado desde hace tiempo que algunas mujeres se convertían en hipertensas mientras tomaban anticonceptivos orales (14). En un estudio prospectivo

realizado en los primeros años de los setenta, el aumento de presión arterial en usuarios de anticonceptivos orales fué moderado comparado con usuarias de métodos contraceptivos mecánicos (15).

Se ha pensado que el estrógeno contenido en la píldora pudiera estar ligado a una actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con un aumento plasmático del angiotensinógeno (16) (17).

La progesterona tiene la acción contraria del estrógeno, ya que tiene un acción natriurética (18) (19), la cual es producida por una competición con los receptores de mineralcorticoides (20). La mayoría de progestágenos sintéticos no poseen efecto natriurético al parecer sólo gestodeno (21) posee un débil efecto anti-mineralocorticoide.

Lo que la mayoría de ensayos clínicos han demostrado, es que el uso de anticonceptivos orales no produce hipertensión arterial, aunque hay esporádicos reportes en la literatura de desarrollo de severa hipertensión en usuarias de la píldora (22). Finalmente existe la sospecha de que el efecto de producir hipertensión arterial en usuarias de anticonceptivos orales se debería a una acción del anticonceptivos en el sistema renino-angiotensiva-aldosterona sin que esto constituya un hecho clínico comprobado.

ANTICONCEPTIVOS Y COAGULACION

Se conoce que los sistemas de coagulación y fibrinólisis respectivamente mantienen la potencia e integridad del sistema vascular. La hemostasia depende de una compleja interacción entre el endotelio, plaquetas y los procesos de coagulación sanguínea y fibrinólisis.

Las complicaciones trombovasculares que han sido asociadas con la píldora, parecieran estar relacionados a los cambios inducidos por la anticoncepción oral en el sistema de coagulación sanguínea. Esto incluiría aceleración del tiempo de protombina, aumento en el fibronógeno, aumento en el factor VII y X, reducción de la antitrombina III y aceleración de la agregación plaquetaria (23).

La incidencia de trombosis, estaría relacionada con la dosis de estrógeno que es posteriormente influenciada por la dosis y el tipo de progestágeno usado en la combinación.

Los nuevos anticonceptivos orales de baja dosificación han inducido cambios en la coagulación sanguínea, fibrinolisis y la función plaquetaria y esto es debido probablemente a un aumento del factor XII de la coagulación y una disminución de inhibidor del activador del plasminógeno; sin embargo, la proteína C, la cual inhibe la coagulación sanguínea está aumentada.

Finalmente el uso de anticonceptivos orales causa cambios en el cuerpo humano que podrían aumentar la probabilidad de activación plaquetaria. Los estudios más recientes indican que la píldora puede predisponer

a una producción aumentada de tromboxano, disminución de AMP cíclico plaquetario en respuesta a la prostaciclina y aumentaría la producción de peróxido, la cual incrementaría la sensibilidad de agregación plaquetaria.

En conclusión, y viendo la complejidad del sistema hemostático, es muy difícil y problemático extrapolar los parámetros de coagulación sanguínea y fibrinolisis en trombogénesis en vivo y con el uso de anticonceptivos orales a una reducción de enfermedad tromboembólica inducida por la píldora.

REFERENCIAS

1. Miller, V. T.: Dyslipoproteinemia in women: Special considerations. *Endocrinol. Metab. Clin. U. Am.* 19, 381-98, 1990.
2. Royal College of General Practitioner's oral Contraceptive Study: Further Analysis of Mortality in oral Contraceptive users. *Lancet* 1981; 1: 541.
3. Stampfer, M. J., Willett W. C., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Kennekens, D. H.: A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:1. 313.1.317.
4. Mant, D., Villard-Mackintosh L., Vessey, M. P., Yeates, D.: Myocardial infarction and angina pectoris in young women. *J. Epidemiol. Common Health* 1987; 41:215-219.
5. Notelivitz, M., Feldman, E. B., Gillepsy, M., Gudat, J.: Lipid and lipoprotein changes in women taking low dose, triphasic oral contraceptives. a controlled comparative, 12 month clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160. 1,269-1,280.
6. Engel, H. J., Engel, E., Lichtlen, P. R.: Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women. Role of oral contraceptives. *Eur heart J.* 1983; 4: 1-8.
7. First european conference on sex steroids and metabolism. Oral contraceptives in the nineties: Metabolic aspects. Facts and fiction. *Am. J. Obstet Gynecol* 1990; 163, 273-446.
8. Tikkanen, M. J., Nikkilas E. A.: Oral contraceptives and lipoprotein metabolism. *J. Reprod Med* 1986; 31: 898-905.
9. La Rosa, J. C.: The varying effects of progestins on lipid levels and cardiovascular disease. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1988; 158, 1621-9.
10. Gevers-Leuven, J. A., Dersjant-Roorda, M., Helmerhorst, F. M., De Boer, R., Neymeyer-Leloux A., and Havekes, L. (1990): Estrogenic effect of gestodene or desogestrel. Containing oral contraceptives on lipoprotein metabolism. *AM. J. Obstet Gynecol.* 1990; 163, 358-62.
11. U. J. Gaspard.: Clinical relevance of plasma lipid changes during use of new low-dose oral contraceptives advances in contraception 7 suppl 3 91991) 180-194.
12. Kuhl, H., Marz, W., Jung-Hoffmann, C., Heidt, F. and Gross, W.: Time dependent alterations in lipid metabolism during treatment with low-dose oral contraceptives. *AM. J. Obstet Gynecol.* 1990; 163, 363-9.
13. Adams, R., Clarkson, T. B., Shively, D. A., Paks, J. S., Kaplan, J. R.: Oral contraceptive lipoproteins and atherosclerosis. *AM. J. Obstet. Gynecol.* 1990.
14. Laragh, J. H., Seley, J. E., Ledingham, J. G. G. and Newton, M. A.: Oral contraceptives, renin, Aldosterone and high blood pressure. *J. Am. Med. Assoc.* 1967; 201, 918-922.
15. Weir, R. J., Briggs, E., Mack, A., Naismith, L., Taylor, L. and Wilson, E.: Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 1974; 1,533-5.
16. Delkers, W., Blunel, A., Schoneshofer, M., Schwartz, U. and Hammers-teing, J.: Effects of ethinylestradiol on the renin-angiotensin-aldosterone system and on transcortin in women and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 43, 1036-40.
17. Derkx, F. S. M., Stuenkel, C., Schalkamp, M. P. A., Visser W., Husfeld, I. H. and Schale Kamp M. A. D. H. Inmuneactive renin, prorenin, and onzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. *J. Clin. Endocrinol. Meta* (1986) 63, 1008-15.
18. Landau, R. L., Bergenstal, K., Lugibihl, K. and Kascht, M. E. J.: *Clin Endocrinol. Metab* (1955); 15, 1194-215.
19. Oparil, S., Ehrlich, E. and Lindheimer, M. D. (1974): Effect of progesterone on renal sodium handling in man: Relation to aldosterone excretion and plasma renin activity. *Clin. Sci* 49, 139-47.
20. Wambach, G., Higgins, J. R., Kem, D. C. and Kaufman, W.: Interaction of synthetic progestagens with renal mineralocorticoid receptors. *Acta endocrinol* 1979-92; 560-7.
21. Losert, W., Casals-Stezel, J. and Buse M.: Progestogens with antiminer-alocorticoid activity. *Drug Res* 1985, 35, 459-71.
22. Hodsmen, G. P., Robertson, J. I. S., Semple, P. F. and Mackay, A! Malignant hypertension and oral contraceptives: Four cases with two ue to the 30 mg. gestogen pill. *Eur heart J.* 1982; 3, 255-9.
23. Meade, T. W.: Oral Contraceptives clotting factors and thrombosis. *Am. J. Obstet Gynecol* (1982) 142, 758-61.