

# Los anticonceptivos orales y la controversia con los progestágenos

En octubre de 1995 el Comité del Reino Unido para la Seguridad del Uso de Medicinas envió una carta a todos los médicos y farmacéuticos del Reino Unido en la cual se solicitaba que las mujeres que tomaban anticonceptivos orales con desogestrel o gestodeno terminaran con el ciclo en curso y siguieran con formulaciones que contenían estos progestágenos, sólo si estaban dispuestas a aceptar un mayor riesgo de tromboembolia venosa.

POR: DR. LEON SPEROFF

El Comité del Reino Unido para la Seguridad del Uso de las Medicinas tomó esta medida debido a algunos estudios observacionales que indicaron que el riesgo de tromboembolia venosa se duplicaba cuando se comparaban los anticonceptivos con desogestrel o gestodeno y productos a base de otros progestágenos (levonorgestrel). Este resultado se volvió de inmediato tema de controversia, ya que fue más allá de la validez de los datos epidemiológicos. La publicidad dada a estos eventos se extendió a toda Europa, causando una disminución inmediata en el uso de anticonceptivos, un incremento en los embarazos no deseados y un aumento en los abortos. La controversia en lo que concierne a los anticonceptivos orales con los nuevos progestágenos empezó a fines de 1995, siguió a lo largo de 1996 y empezó a disminuir en 1997.

La pregunta fundamental era saber si los anticonceptivos que contienen desogestrel o gestodeno ofrecen un

riesgo diferente de trombosis cuando se comparan con anticonceptivos orales que contienen progestágenos más antiguos.

¿Existe todavía un riesgo de tromboembolia venosa con las fórmulas actuales de dosis bajas?. En los primeros años de la anticoncepción oral, los productos disponibles que contenían 80 y 100 mg de etinilestradiol (una dosis muy alta), fueron asociados con un aumento del riesgo de trombosis venosa en un factor de 6. Debido a los mayores riesgos de trombosis venosa, infarto al miocardio y apoplejía, las fórmulas con dosis más bajas (<50 mg de estrógeno) acabaron por dominar el mercado, y los médicos se volvieron más cuidadosos en su selección de pacientes y de prescripciones en cuanto a anticonceptivos orales. Esto desembocó que dos fuerzas trabajaron simultáneamente para aportar mayor seguridad a las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales: 1) el uso de fórmulas con dosis más ba-

jas; 2) el tratar de evitar los anticonceptivos orales en pacientes de alto riesgo. Los nuevos estudios reflejan también la importancia de estas dos fuerzas, pero siguen indicando un mayor riesgo.

Un problema inmediato con los estudios iniciales consistía en saber cómo reconciliar los resultados con la sabiduría convencional según la cual la trombosis es un problema relacionado con la dosis de estrógeno. Además, el desogestrel y el gestodeno en particular, no tienen efectos significativos sobre los agentes de coagulación. Por lo tanto no existía coherencia biológica inherente en lo que concierne a los nuevos estudios.

Las pacientes que dejan de tomar anticonceptivos orales por diferentes razones frecuentemente cambian a productos que los médicos consideran clínicamente "más seguros" (prescripción preferencial). Las mujeres que se sienten bien con un producto tienden a quedarse con él. Por



ello, en cualquier momento, las mujeres que recurren a un producto más antiguo estarán relativamente sanas y libres de reacciones secundarias (efecto de la usuaria sana). Esto se llama también eliminación de susceptibles porque las pacientes de mayor riesgo y con problemas son eliminadas gradualmente del grupo. Por lo tanto, la comparación entre las usuarias de productos más antiguos y de productos más recientes pueden involucrar a cohortes de individuos desiguales.

Debido a que los productos que contienen desogestrel y gestodeno fueron comercializados como menos androgénicos y, por tanto, "mejores" (una afirmación comercial no apoyada por estudios epidemiológicos), los médicos escogieron proporcionar estos productos a pacientes de alto riesgo y a mujeres de mayor edad. Además, los médicos cambiaron a las pacientes con mayor riesgo de trombosis de los antiguos anticonceptivos orales a las nuevas fórmulas con desogestrel y gestodeno. Lo que es más, estos productos fueron prescritos preferencialmente a mujeres jóvenes que usaban la anticoncepción oral por primera vez (estas mujeres jóvenes no pasaron por la prueba de un embarazo previo ni del uso de anticonceptivos orales para ayudar a identificar a quienes tendrían una predisposición congénita a la trombosis venosa). Estos patrones cambiantes de práctica, ejercen diferentes efectos sobre el tiempo de vida de un producto, y los ajustes analíticos son extremadamente difíciles. El grupo transnacional cree que ha llevado a cabo un ajuste apropiado al enfocarse sobre las usuarias de primera vez y considerar la duración del uso.

Es poco probable que el efecto de usuaria sana sea importante entre quienes utilizan anticonceptivos orales por primera vez. Un análisis no encontró diferencias entre anticonceptivos orales de segunda y de tercera generación.

El desafío para el médico es tomar una decisión: ¿será que un estudio observacional con resultados estadísticamente significativos es clínicamente (biológicamente) real? Esta controversia ilustra cuan difícil puede ser dar una respuesta. Cuando se enfrentan a los resultados de los estudios observacionales, los médicos quieren ver uniformidad, consistencia y acuerdo que señalen la existencia de un efecto clínico real. Como ejemplos se pueden citar el efecto protector de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer ovárico, los beneficios de la terapia hormonal posmenopáusica sobre el riesgo de cáncer ovárico y los beneficios de la terapia estrogénica posmenopáusica sobre la enfermedad cardiovascular. Los primeros estudios fueron impresionantes en su unanimidad. Todos indicaban mayor riesgo relativo asociado con el uso de desogestrel y gestodeno en comparación con levonorgestrel. A pesar de eso, estos estudios (que tienen ciertas similitudes entre ellos) fueron influenciados por los mismos sesgos no detectados. Los errores persistentes producen conclusiones persistentes.

Ahora resulta claro que las diferencias aparentes asociadas a los nuevos progestágenos se debieron a dos factores: 1) la comercialización y la prescripción de los nuevos productos; y 2) las características de las pacientes que recibieron los nuevos productos. Lo más impresionante e

importante, es que no hay evidencia de un incremento de la mortalidad debida a tromboembolia venosa desde la introducción de los anticonceptivos orales con progestágenos nuevos.

Varios centros europeos han argumentado que la detección de la mutación Leiden del factor V debería efectuarse en forma rutinaria antes de prescribir anticonceptivos. Las frecuencias de portadores de la mutación de Leiden en la población norteamericana (los porcentajes son similares en hombres y mujeres) son los siguientes: caucásicos, 5.27%; hispanos, 2.21%; indígenas norteamericanos, 1.25%; afroamericanos, 1.23% y asiáticos, 0.45%. Estas estimaciones coinciden con las evaluaciones europeas, lo que indica un rasgo de portador entre la población de origen europeo. En Estados Unidos, de los 10 millones de mujeres que utilizan actualmente anticonceptivos orales, unas 423 mil son probablemente portadoras de la mutación del factor V. Sin embargo, debido a que la tasa de incidencia de tromboembolia venosa es tan baja (4-5 por cada 100 mil mujeres jóvenes al año), el número de pacientes que deben ser sometidas a pruebas para prevenir la muerte es extremadamente grande. Además, como el número de mujeres que sufren eventos clínicos es muy pequeño, aun entre la población con mutaciones del factor V, un resultado positivo se convertiría en un obstáculo al uso de anticonceptivos orales y provocaría, probablemente, un incremento en el número de embarazos no deseados. La mayoría de los expertos piensan que la prueba de la mutación de Leiden debería efectuarse únicamente en mujeres con un antecedente



de tromboembolia venosa o antecedentes familiares de trombosis venosa.

¿Tendrá la androgenicidad reducida de los nuevos progestágenos, un efecto protector sobre la trombosis arterial? Los estudios antiguos no pudieron detectar incrementos en el riesgo de infarto agudo al miocardio entre las usuarias habituales de anticonceptivos orales, con excepción de las mujeres que fuman, y especialmente en fumadoras de más de 35 años. Una serie de estudios nuevos aporta ahora una evaluación del infarto agudo al miocardio y del accidente vascular cerebral en las usuarias de anticonceptivos orales de dosis baja. La afluencia de datos epidemiológicos de los últimos años permite ahora la elaboración de lineamientos clínicos basados en evidencias. Las siguientes conclusiones coinciden con los reportes recientes:

- Las dosis farmacológicas de estrógeno incrementan la producción de factores de coagulación.
- Los progestágenos no tienen efectos significativos sobre los factores de coagulación.
- Todos los anticonceptivos orales de dosis bajas, sin importar el tipo de progestágeno, aumentan el riesgo de tromboembolia venosa. El riesgo real de trombosis venosa con anticonceptivos orales de dosis bajas es menor en los estudios más recientes en comparación con los reportes anteriores. Algunos de ellos han argumentado que esto se debe a la prescripción preferencial y al efecto de la usuaria sana. Sin embargo, es lógico que el menor riesgo refleje una mejor selección de las pacientes y menores dosis de estrógeno.
- El tabaquismo no tiene efecto sobre la trombosis venosa. El tabaquismo y el estrógeno ofrecen un efecto

aditivo sobre el riesgo de trombosis arterial. ¿Por qué esta diferencia entre la coagulación venosa y la arterial? El sistema venoso tiene un flujo lento con un alto contenido de fibrinógeno y bajo contenido de plaquetas, mientras que ocurre lo contrario con el sistema arterial, con alto flujo, poco fibrinógeno y muchas plaquetas. Por lo tanto, se entiende que estos dos sistemas puedan responder de modo diferente.

- La hipertensión es un factor de riesgo adicional importante para el desarrollo de EVC entre quienes utilizan anticonceptivos orales.
- Los anticonceptivos orales de dosis baja (< 50 mg de etinilestradiol) no incrementan el riesgo de infarto al miocardio o de EVC en mujeres sanas que no fuman, sin importar su edad.
- Casi todos los infartos al miocardio y eventos de EVC entre quienes utilizan anticonceptivos orales ocurren en las mujeres que consumen productos con dosis altas o en usuarias con factores de riesgo cardiovasculares y mayores de 35 años.
- La trombosis arterial (infarto al miocardio y EVC) presenta una relación dosis-respuesta con la dosis de estrógeno, pero disponemos de datos insuficientes para determinar si hay una diferencia en cuanto al riesgo para productos que contienen 20 mg, 30 mg ó 35 mg de etinilestradiol.

Los estudios recientes refuerzan la creencia de que el riesgo de trombosis arterial y venosa es una consecuencia del componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados. La evidencia actual no determina una ventaja o una desventaja para cualquier fórmula en particular, salvo una mayor seguridad en el

uso de cualquier producto que contenga menos de 50 mg de etinilestradiol. Aunque es lógico esperar que los productos con menores dosis de estrógeno sean más seguros, la baja incidencia de trombosis venosa y arterial en mujeres sanas hace difícil afirmar que existan diferencias que puedan medirse en la incidencia atribuible de accidentes clínicos con todos los productos de dosis bajas.

Los nuevos estudios subrayan la importancia de una buena selección de pacientes. La incidencia de trombosis arterial está esencialmente limitada a las mujeres de mayor edad que fuman o presentan factores de riesgo cardiovascular (especialmente hipertensión).

Los efectos de una buena selección son evidentes en la incapacidad repetida de detectar un incremento de la mortalidad debido a un infarto al miocardio o EVC en varios estudios. Aunque el riesgo de tromboembolia se incrementa levemente, la incidencia real sigue siendo relativamente rara, y la tasa de mortalidad es de cerca de 1% (probablemente menos con los anticonceptivos orales porque la mayoría de las muertes por tromboembolia están asociadas con trauma, cirugía o enfermedad grave). El riesgo mínimo de trombosis venosa asociada a los anticonceptivos orales no justifica el costo de las pruebas de rutina para detectar deficiencias de coagulación.

Si una paciente presenta antecedentes familiares o personales de tromboembolia idiopática, será necesario realizar una evaluación para buscar la anormalidad subyacente en el sistema de coagulación. Se recomienda realizar las siguientes medi-



**TABLA 1**

**Pruebas para el diagnóstico de hipercoagulabilidad**

Prueba	Comentario
<b>Pruebas iniciales</b>	
BHC	Prueba de tamizaje útil para diversas alteraciones hematológicas
TTP, TP	Si están elevados sugieren la posibilidad de anticoagulante lúpico
Resistencia a la proteína C activada	Una proporción < 2.0 se considera anormal
Tamizaje de anticoagulante lúpico	La prueba positiva es anormal
<b>Otros problemas menos comunes</b>	
Actividad de la proteína C	Un valor menor de 70% es considerado anormal
Actividad de la proteína S	Un valor menor de 70% es considerado anormal
Actividad antitrombina III	Los niveles bajos se consideran anormales
Tiempo de trombina, nivel de fibrinógeno	El tiempo de trombina prolongado con niveles de fibrinógeno bajos sugieren disfibrogenemia

ciones y los resultados anormales requieren una consulta con un hematólogo en lo que se refiere a pronóstico y tratamiento profiláctico: antitrombina III, proteína C, proteína S, tasa de resistencia a la proteína C activada, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo parcial de tromboplastina activada hexagonal, anticuerpos anticardiolipina, fibrinógeno, mutación de protrombina G (prueba de ADN), tiempo de trombina, nivel de homocisteína y

biometría hemática completa (ver Tabla I).

Es posible usar una prueba de ADN para verificar la presencia de la mutación de Leiden en factor V. Otros factores de riesgo para tromboembolia que deberían ser tomados en consideración por los clínicos incluyen predisposiciones adquiridas tales como la presencia de anticoagulante lúpico o neoplasias así como inmovilidad o trauma. Las venas varicosas no son un

factor de riesgo a menos que sean muy extensas.

Los anticonceptivos orales combinados están contraindicados en mujeres con antecedentes familiares de tromboembolia venosa idiopática. Estas mujeres presentarán una mayor incidencia de deficiencias congénitas importantes en las pruebas de coagulación, especialmente para antitrombina III, proteína C, proteína S y resistencia a la proteína C activada.

La conclusión es, una vez más, que los anticonceptivos orales de dosis baja son seguros para las mujeres jóvenes sanas. Al buscar efectivamente la presencia de factores de riesgo como tabaquismo y problemas cardiovasculares (especialmente hipertensión) en mujeres de mayor edad, podemos limitar, si no eliminar, cualquier aumento en el riesgo de enfermedad arterial asociada con los anticonceptivos orales de dosis baja. Es muy importante subrayar el hecho de que no existe un aumento en el riesgo de accidentes cardiovasculares asociado con el uso a largo plazo.

**REFERENCIAS:**

Si requiere información sobre las referencias, solicítela a la Editorial.