

Evaluación general de los anticonceptivos orales

B. RUNENBAUM (1) y M. ELSTEIN (2)

(1) Division of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania;

(2) Department of Obstetrics and Gynecology, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

Resumen

Los anticonceptivos orales han evolucionado en el curso de los 30 últimos años con una reducción de la dosis de estrógeno y progestágenos, que ahora son más específicos y presentan efectos metabólicos mínimos asociados con su uso. Al eliminar otros factores de riesgo se observa ahora poco riesgo cardiovascular, especialmente con respecto al infarto de miocardio, si bien continúa existiendo un pequeño riesgo aumentado de hemorragia subaracnoides. Sin embargo, el uso de AO proporciona considerables beneficios, en particular la reducción de la incidencia de carcinoma de endometrio y cáncer ovárico epitelial que continúa después de interrumpirse el tratamiento. Sigue existiendo la posibilidad del riesgo de la manifestación más temprana de cáncer de mama en las mujeres susceptibles. Se requieren más datos para aclarar esta cuestión pero el riesgo general de cáncer de mama no parece haber aumentado. Además, hay otros beneficios no anticonceptivos, tales como la reducción de síntomas relacionados con la menstruación y los efectos de los períodos de gran sangrado, especialmente anemia, enfermedad inflamatoria pélvica, reducción del tamaño de los fibromas y quistes ováricos funcionales y enfermedad benigna de mama. En la ecuación del beneficio de los AO, debe considerarse su alto grado de eficacia ya que reduce al mínimo los riesgos concomitantes del embarazo no planificado con sus complicaciones asociadas. A fin de incrementar las ventajas de los AO, debe prestarse mayor atención a las estrategias destinadas a mejorar el cumplimiento y la continuación de la utilización, especialmente en las poblaciones que corren riesgo de embarazos no planificados.

Hace más de 30 años que se dispone de anticonceptivos orales. Los principales adelantos en los anticonceptivos orales han ocurrido en la reducción de la dosis del contenido de estrógeno y progesteronas a fin de reducir al mínimo o eliminar los cambios metabólicos y disminuir así su riesgo cardiovascular. La relación de la carcinogénesis y la utilización de AO ha sido estudiada exhaustivamente en la última década. Los riesgos y los beneficios de la píldora se evaluaron muchas veces en los últimos tiempos y la opinión general es tranquilizadora, siempre que se adopten las precauciones apropiadas para excluir a las mujeres que corren riesgo [1-6].

Respecto de la seguridad de los anticonceptivos orales, las tasas de cumplimiento e interrupción son también importantes dado que en la evaluación del equilibrio riesgo/beneficio, un aumento en el fracaso de los anticonceptivos con el peligro concomitante de un embarazo no planificado confiere una importante influencia negativa.

Cuestiones cardiovasculares

En cuanto al riesgo cardiovascular, es necesario determinar si las formulaciones más nuevas y de dosis baja representan un menor riesgo para la salud que las preparaciones anteriores de dosis más alta en las que se basa una gran parte de las conclusiones de los anteriores datos epidemiológicos. Respecto de los resultados del estudio del Royal College of General Practitioners [3], se indicó que la enfermedad arterial cardiovascular total depende en gran medida de la dosis de progestágenos, mientras que la dosis de estrógeno está relacionada con la ocurrencia de trombosis venosa. Al reducirse la dosis de progestágeno se reduce la tasa de enfermedad arterial total [4]. Si bien continúa habiendo un riesgo cardiovascular pequeño en las mujeres que utilizan los anticonceptivos orales de dosis baja, éste se ha reducido mucho [5]. En realidad, las formulaciones de dosis baja que contienen menos de 50 μg de etinil estradiol están asociadas con una reducción de la incidencia de infarto de miocardio en comparación con los estudios anteriores [3]. Sin embargo, en las mujeres fumadoras continúa observándose un verdadero riesgo aumentado de dimensión considerable, que parece estar agravado por la utilización de la píldora aun cuando se ha reducido la cantidad de esteroide anticonceptivo. A ello se debe la importancia de no recetar la píldora a mujeres en las que intervienen los principales factores de riesgo, tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión, peso excesivo y, por supuesto, a las fumadoras [2].

Si bien el riesgo de hemorragia subaracnoides aumenta en las usuarias de AO (riesgo relativo (RR 1,4)), el hábito de fumar ejerce un impacto mayor (RR 3,1) [8]. No hubo cambios en estos riesgos relativos con la reducción de la dosis de los AO.

Con respecto a la enfermedad tromboembólica venosa, hay dificultades debido al mayor índice de sospecha en su diagnóstico entre las usuarias de AO, con una mayor tendencia a investigarla. Sin embargo, hay pruebas que confirman que al aumentar la dosis de estrógeno aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa profunda en las usuarias de AO y ello no está relacionado con el número de hijos, el nivel socioeconómico y el fumar, ni con la utilización previa de AO y su duración. Por

otra parte, no hay pruebas que indiquen una mayor mortalidad por tromboembolia venosa en las usuarias de AO de menos de 45 años de edad [8]. Por ello, el uso de formulaciones de AO de dosis más baja está asociado con una reducción de este riesgo pequeño de tromboembolia venosa profunda.

En consecuencia, hay un pequeño riesgo de tromboembolia venosa en las usuarias de AO, que se reduce más aún al disminuir la dosis de estrógeno. Los riesgos de enfermedad arterial se relacionan básicamente con la edad y el fumar. La reducción de la dosis de progestágeno así como estrógeno y su uso más extenso entre mujeres más jóvenes está asociado con una reducción de los riesgos relativos de infarto de miocardio pero el riesgo continúa siendo alto (hasta cincuenta veces más) entre las fumadoras [5]. Si bien el riesgo de hemorragia subaracnoides entre las mujeres que utilizan anticonceptivos orales es bajo, no se ha observado ninguna reducción demostrable del riesgo relativo al disminuir el contenido hormonal de los anticonceptivos orales. Para las fumadoras, el riesgo continúa siendo elevado.

Relación con el riesgo de cáncer

Si bien cabe poca duda de que hay un riesgo aumentado de que se produzcan adenomas hepatocelulares en las usuarias de anticonceptivos orales, la incidencia de esta enfermedad es sumamente rara. El riesgo parece ser mayor entre las mujeres de más edad y depende de la duración del uso de la píldora [7]. En muy raras ocasiones esto puede llevar a la ocurrencia de carcinoma hepatocelular. Del mismo modo, parece haber una relación entre el uso de anticonceptivos orales y la incidencia de tumores malignos trofoblásticos. Es discutible si los anticonceptivos orales deben ser utilizados en mujeres con molas hidatiformes antes de la remisión completa de los niveles elevados de gonadotropina corial humana. Sin embargo, sería prudente evitar este riesgo potencial de presentación de esta enfermedad maligna, aunque tratable, no recetando anticonceptivos orales hasta que se haya producido la remisión de los niveles elevados de gonadotropina corial humana. No obstante, los datos no sugieren que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo inicial de la propia enfermedad trofoblástica [7].

Por otra parte, sin embargo, la influencia de los anticonceptivos orales sobre los diversos tipos de tumores genitales es en general favorable y ha sido extensamente estudiada. La actual situación es presentada admirablemente en este simposio por el Dr. David Thomas.

Hay un considerable cuerpo de pruebas relativas al beneficio de las formulaciones de dosis más alta con respecto a fibromiomas uterinos, quistes ováricos funcionales y enfermedad benigna de mama. Sin embargo, no hay datos concluyentes relativos a las formulaciones más nuevas de dosis baja. En el caso de cáncer, debería haber un período latente incluso mayor para que se manifieste tal efecto. Entre otros beneficios no anticonceptivos se cuentan la reducción de los problemas menstruales, en particular los períodos de gran sangrado y la anemia resultante, y la enfermedad inflamatoria pélvica, si bien las pruebas relativas a infecciones por clamidia son debatibles [9].

Se ha determinado claramente, según estudios de cohorte y control, que el uso de anticonceptivos orales combinados reduce la incidencia de cáncer de endometrio. Este efecto protector contra el cáncer de endometrio varía del 40 al 60%, según la duración del uso de la píldora y persiste durante unos 15 años después de su interrupción. Esta acción protectora puede ser de orden menor con las formulaciones de dosis más baja.

Se descubrió un efecto protector similar contra el cáncer ovárico epitelial. La protección comienza al cabo de sólo seis meses de uso y el RR después de 10 o más años de uso se reduce a 0,2 y continúa a este nivel después de interrumpirse la utilización de la píldora durante 5-15 años [7]. No hay pruebas de que la píldora proteja contra los cánceres no epiteliales de ovario o contra los tumores ováricos benignos.

La situación respecto de la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervical invasor es diferente. La epidemiología del cáncer de cuello uterino indica que las hormonas, endógenas o bien exógenas, desempeñan un papel muy pequeño en su patogénesis. Los estudios dirigidos hacia la posible función del uso de anticonceptivos orales en el riesgo de neoplasia de cuello uterino se han visto confundidos por un número de variables. Entre éstas se cuentan la edad en el momento de la primera relación sexual, el número de personas con las que se han tenido relaciones sexuales, la función protectora de los anticonceptivos de barrera y la función del médico proveedor que prefiere utilizar DIU en una mujer que corre mínimo riesgo de infección transmitida por contacto sexual. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren un aumento moderado del RR del orden de 1,5-2,0, especialmente en mujeres que utilizan anticonceptivos orales a largo plazo. Es debatible la cuestión de si las mujeres que utilizan anticonceptivos orales manifiestan un avance más rápido del grado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o si la incidencia creciente del adenocarcinoma de cuello uterino en las mujeres jóvenes está relacionado. La dificultad en evaluar estos datos se debe básicamente a que resulta prácticamente imposible eliminar la influencia de los factores sexuales que provocan confusión. En vista de ello y del hecho de que bien podría haber un mayor riesgo de aparición de la neoplasia cervical, es esencial que haya un examen citológico regular de todas las aceptadoras de anticonceptivos orales a largo plazo.

En el caso del cáncer de mama, no hay pruebas de que los anticonceptivos orales aumenten el riesgo total de esta enfermedad en las mujeres de menos de 59 años. En las mujeres jóvenes (de menos de 25 años) la píldora, especialmente la de dosis alta, manifiesta un incremento en el riesgo antes del primer embarazo a término, especialmente si la duración de uso es prolongada. Al parecer, es probable que los anticonceptivos orales sean promotores y no iniciadores del cáncer de mama. Sin embargo, se requieren más datos para aclarar esta cuestión. En la investigación epidemiológica más prolongada de EE.UU. (Estudio CASH), no se determinó ningún aumento general en el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de AO. En realidad, se propuso que estos resultados, así como la sugerencia de que el cáncer de mama entre las usuarias de AO tiende a ser diagnosticado antes y que hay un efecto benéfico sobre el crecimiento o la difusión de los tumores, podrían atribuirse al sesgo de vigilancia [7].

Eficacia de los anticonceptivos orales

Al considerarse las ventajas de la píldora, debe tenerse presente que es el método anticonceptivo reversible más eficaz disponible, especialmente para las mujeres responsables que toman la píldora con regularidad. De este modo se previenen todos los embarazos, incluso los embarazos a término, los abortos espontáneos o inducidos y los embarazos extrauterinos con sus riesgos concomitantes, especialmente en las mujeres de más edad. Sin embargo, en la práctica el alto nivel de eficacia, especialmente en las mujeres jóvenes, no se logra. En este grupo las tasas de fracaso de los anticonceptivos orales se estiman entre el 3 y 6% en el primer año de uso. Los factores que contribuyen a las tasas de fracaso son las píldoras no tomadas y el uso interrumpido o intermitente debido a efectos secundarios, temores e información errónea. Estos problemas pueden mitigarse considerablemente mediante el asesoramiento eficaz, incluso instrucciones relativas a lo que se debe hacer cuando la mujer se olvida de tomar una o más píldoras. Por lo tanto, es muy importante que la información correcta sobre las ventajas relativas de la píldora, especialmente los beneficios no anticonceptivos, sea puesta en conocimiento de las aceptadoras potenciales del método y que los riesgos relativamente bajos sean vistos desde una perspectiva correcta.

Conclusiones

Al resumir los beneficios y los riesgos relativamente bajos de los anticonceptivos orales, pueden efectuarse las siguientes afirmaciones:

1. Los anticonceptivos orales de dosis baja (que contienen 30-35 μg de EE) son muy eficaces y seguros.
2. Los anticonceptivos orales con nuevos progestágenos tienen poco o ningún efecto metabólico.
3. Los factores de riesgo, especialmente el fumar, tienen un efecto mucho mayor en la patogénesis de los acontecimientos cardiovasculares. A este respecto, es también importante considerar la historia familiar y otros factores de riesgo al recetar AO.
4. Las usuarias de anticonceptivos orales a largo plazo deben ser examinadas a intervalos regulares en cuanto a citología cervical, tensión arterial y la aparición de otros factores de riesgo.
5. Deben desarrollarse métodos que aumenten el cumplimiento, especialmente en mujeres más jóvenes, porque la anticoncepción eficaz continúa siendo un importante beneficio de los AO.

6. Hay varios beneficios no anticonceptivos para la salud asociados con el uso de AO, en particular una reducción significativa de la ocurrencia de carcinoma de endometrio y ovárico.

Bibliografía

1. Gerstman BB. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991;133:32-6.
2. Carne S, Day K, Elstein M, McEwan J, Robinson R, eds. *Handbook of contraceptive practice.* London: HMSO; 1990:29.
3. Kay CR. Progestogens and arterial disease - evidence from the Royal College of Practitioners' Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;112:762-5.
4. Meade TW. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:1646-52.
5. Thorogood M. An epidemiologic survey of cardiovascular disease in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:274-81.
6. Vessey MP. Epidemiologic studies of oral contraception. *Int J Fertil.* 1989;34:64-70.
7. Vessey MP. Oral contraception and cancer. En: Filshie M, Guillebaud J, eds. *Contraception: science and practice.* 1989:52-68.
8. Vessey MP. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in cohort study. *BMJ.* 1989;299:1487-91.
9. Vessey MP. The Jephcott Lecture, 1989: An overview of the benefits and risks of combined oral contraceptives. En: Mann RD, ed. *Oral contraceptives and breast cancer.* Casterton: Parthenon Press; 1990:121-35.