

Informe Area Farmacológica

FEMEBA

*Héctor Buschiazzo
Martín Cañas*

Anticonceptivos orales, infarto de miocardio y consumo de cigarrillos

La asociación entre el uso de anticonceptivos orales e infarto agudo de miocardio fue establecida hace algunos años en estudios multicéntricos en las décadas del 60 y 70, sin embargo la cuantificación del riesgo fue inicialmente difícil de establecer. Recientemente un importante estudio colaborativo de la organización mundial de la Salud (1) presentó un estudio basado en casos controles, multicéntrico (21 centros) de hospitales de Africa, Asia, Europa y Latinoamérica.

Este importante estudio se realizó en mujeres de 20-44 años, quienes habían padecido un infarto de miocardio (diagnosticados con historia clínica, ECG y criterios enzimáticos). Se reclutaron 368 casos y 941 controles ingresadas al hospital que habrían sobrevivido al menos por 24 horas. Todas las participantes fueron entrevistadas con a un mismo cuestionario que incluía información médica, historia personal, uso, tipo y tiempo de uso de anticonceptivos orales.

Se estudiaron las probabilidades relativas (odds-ratio) del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en las mujeres consumidoras de

anticonceptivos orales (ACO) y las no consumidoras.

Las probabilidades relativas de IAM fue del 5.01 [Intervalo de confianza 95%(IC 95%), 2,54-9,9] en países europeo y de 4,78 (IC 95%, 2,52-9,07) en los países en desarrollo. Estos valores no discriminan otros factores de riesgo de tener un infarto de miocardio. Fueron identificadas muy pocas pacientes con IAM sin factores previos de riesgo cardiovascular o que se hubiera chequeado su presión arterial antes del uso de ACO. En los casos estudiados no se incrementa la probabilidad relativa (odds-ratio) en ninguno de los países estudiados (Europa vs países en desarrollo).

Sin embargo entre las **consumidoras de ACO pero fumadoras de 10 o más cigarrillos diarios** la **probabilidad relativa de IAM subía a más de 20.**

Similarmente entre consumidoras de ACO con historia de hipertensión (en cualquier circunstancia: embarazo, lactancia) la probabilidad relativa fue de 10 en ambos grupos de países.

Por lo tanto el uso de ACO esta asociado al aumento del riesgo de IAM en mujeres con factores de riesgo cardiovascular conocidos o aumentos de hipertensión arterial. El IAM es raro en mujeres menores de 35 años, que consumen ACO y no fuman y el riesgo de

IAM es excesivo cuando se asocia al cigarrillo (alrededor de 400 x 10⁶ mujeres año). (Ver tabla).

Tabla 1 Incidencia de IAM en mujeres usuarias de ACO

	Incidencia por 10 ⁶ mujeres- año		Riesgo Atribuible
	No consumidoras AO	Consumidoras AO	
Mujeres < 35 años			
No fumadoras	0,83	3,56	2,73
Fumadoras ¹¹	7,78	42,7	34,9
Mujeres > 35 años			
No fumadoras	9,45	40,4	31,0
Fumadoras	88,4	484,6	396,2

Por otra parte otros investigadores (4) no encuentran una asociación significativa y suficiente entre el uso de ACO de tercera generación e IAM con un odds-ratio 1,3 (IC 95%, 0,7-2,5), por el contrario el uso de ACO de 2da generación producen un riesgo al doble de IAM en comparación con los de tercera generación, como analizaremos luego (2,3).

Aunque cabe la pregunta: existe relación importante entre el uso de ACO, fumadoras y alteraciones cardiovasculares?. Algunos trabajos (4)

afirman que el uso de ACO e infarto de miocardio alcanza 30 veces más riesgo en los fumadores que utilizan especialmente ACO de 1ra. generación (4,5). Otros trabajos no encuentran tan alta relación. De cualquier manera es suficientemente claro que en aquellas mujeres hipertensas, dislipémicas y fumadoras de diez o más cigarrillos hasta que no se demuestre evidencia en lo contrario es recomendable extremar los cuidados en el uso de anticonceptivos orales de cualquier generación.

El riesgo relativo entre infarto de miocardio, por ACO y cigarrillo oscila en un rango de 8-13, siendo por lo tanto el cigarrillo el factor de riesgo independiente más importante de infarto de miocardio en la mujer (6,9).

Otros estudios

Estudios posteriores y más recientes han investigado la asociación entre el uso de ACO y el riesgo de IAM desde el punto de vista de la composición del ACO (2,3), en función del tipo de progestágeno incluido en los contraceptivos orales de segunda (levonorgestrel) y tercera (desogestrel o gestodene) generación, de la dosis de estrógeno y de la presencia o ausencia de mutaciones protrombóticas.

Estos estudios se han llevado a cabo por la posibilidad del aumento de que

el riesgo cardiovascular estuviera relacionado con la dosis y tipo de progestágeno, es así que los fabricantes presentaron formulaciones con concentraciones de hormonas más bajas. La presentación de progestágenos de 2da. generación (levonorgestrel) y el hallazgo de disminución de riesgos relativos cardiovasculares, llevó a la presentación de los de tercera generación (gestodene o desogestrel)

con el fin de obtener mejores

resultados. (2,6,8)

Inglaterra , Escocia y Gales

En el estudio MICA se evaluaron los casos incidentes de IAM entre el 1/10/93 y el 16/10/95 en mujeres con edades entre 16 y 44 años en Inglaterra, Escocia y Gales (n = 448). Los criterios de exclusión fueron: historia de otro IAM o gestación en las 6 semanas previas; menopausia, histerectomía, anexectomía, y cáncer de ovario o de mama. Como controles se escogieron a mujeres sin IAM apareadas por edad y Centro de Atención Primaria (n = 1728). El diseño fue de un estudio de casos y controles de base poblacional. Los casos se obtuvieron de los registros hospitalarios que fueron revisados por

un equipo de tres cardiólogos, que no conocían la exposición de las mujeres a los anticonceptivos, para confirmar el diagnóstico. Se realizó una encuesta estructurada a cada paciente y a su médico de atención primaria para la obtención de las variables del estudio. Se escogieron cuatro controles por cada caso.

Se evaluó el riesgo (OR) para IAM en mujeres que tomaban anticonceptivos orales, estratificado según su contenido en progestágenos, comparado con el de las mujeres que no tomaban ACO. Y el riesgo (OR) en usuarias de ACO de tercera generación frente a los de segunda generación.

La incidencia de IAM fue de 0,5 por 1.000 mujeres-año (IC 95% 0,78-2,52).

El riesgo para las mujeres fumadoras en el año anterior fue el más alto como factor independiente 9,99 (IC 95%, 7,58 a 13,2)

En la tabla 2 se exponen las características de los casos y los controles estudiados.

Tabla 2: Datos más relevantes del estudio MICA

VARIABLE	CASOS (n=448)	CONTROLES (n=1728)	ODDS RATIO (IC 95%)
No ACO	386 (86,7)	1467 (85,0)	1,00
HTA	81 (18,1)	88 (5,1)	4,23 (3,03 a 5,89)
EPOC	34 (7,6)	36 (2,1)	4,26 (2,57 a 7,07)
ACV	10 (2,2)	7 (0,4)	5,14 (1,92 a 13,8)
Angina	22 (4,9)	10 (0,6)	9,27 (4,26 a 20,2)
Diabetes Mellitus	52 (11,6)	17 (1,0)	14,1 (7,82 a 25,5)
Presencia de algún FRCV (excepto tabaco)	147 (32,8)	140 (8,1)	5,80 (4,38 a 7,67)
Fumadora en el año anterior	360 (80,4)	520 (30,1)	9,99 (7,58 a 13,2)

Como se puede apreciar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) era más frecuente en los casos que en los controles, no así la toma de ACO. En forma similar al estudio de la OMS (1), el 88% de las mujeres con IAM tenía al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

El odds ratio ajustado comparando los usuarios de tercera generación y los de segunda fue de 1,78 (CI 95% 0,66-4,83).

Holanda

En otro estudio de casos y controles de base poblacional, llevado a cabo en Holanda, se identificaron e incluyeron a 248 mujeres de 18-49 años de edad que habían presentado un primer infarto de miocardio entre 1990 y 1995 y a 925 mujeres controles, de la misma edad y zona de residencia, que no habían experimentado IAM y que se incluyeron en el estudio durante el mismo año de presentación del episodio índice. Las mujeres

proporcionaron información sobre su utilización de contraceptivos orales y acerca de la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Se observó que en las mujeres que utilizaban cualquier tipo de contraceptivo oral combinado el riesgo (OR) de infarto de miocardio fue, en comparación con las no usuarias, de 2,0 (IC 95%, 1,5-2,8).

El riesgo de IAM en mujeres fumadoras usuarias de ACO fue de 13,6 (IC 95%, 7,9-23,4)

En las mujeres que utilizaban contraceptivos orales de 2da generación el riesgo (OR) fue de 2,5 (IC 95%, 1,5-4,1) y en las mujeres que usaban contraceptivos orales de 3ra generación el riesgo (OR) fue de 1,3 (IC 95%, 0,7-2,5)

Los resultados respecto a la utilización de contraceptivos orales de tercera

generación no fueron concluyentes, aunque sugieren que el riesgo es inferior al que se asocia a la utilización de contraceptivos orales de segunda generación. Esto se contrapone a los resultados del estudio presentado previamente (MICA) donde existía mayor riesgo asociado con el uso de los ACO de 3ra generación

El tromboembolismo

Aunque no constituye el foco de esta revisión no podemos dejar de mencionar que se ha alertado sobre un potencial **aumento del riesgo de tromboembolismo venoso** en los anticonceptivos orales de **tercera generación** aunque este aumento de riesgo no es elevado (7) (ver cuadro)

Utilización	Incidencia Tromboembolismo
Sin ACO	5 casos x 100.000 mujeres/año
ACO 2da. Generación (levonorgestrel)	15 casos x 100.000 mujeres/año
ACO 3ra. Generación (gestodeno o desogestrel)	25 casos x 100.000 mujeres/año

En un reciente metaanálisis el riesgo (OR) ajustado para los anticonceptivos de 3ra generación vs. los de 2da generación fue de 1,7 (IC 95% 1,4 a 2,0) en 7 estudios.

Conclusiones

A la luz de los datos presentados, antes de iniciar un plan de anticoncepción con cualquier tipo de anticonceptivos orales, es recomendable realizar un análisis del estado previo cardiovascular de la mujer candidata al consumo, en especial presión arterial, obesidad y dislipemia y el factor de riesgo del consumo de tabaco. Las mujeres consumidoras de más de 10 cigarrillos diarios con o sin otros factores de riesgo como los mencionados aumentan los riesgos de padecer un infarto de miocardio.

Por otra parte recordemos que existen trabajos controversiales sobre la posibilidad de que los AO de tercera generación aumenten (aunque poco) los riesgos de padecer tromboembolismo

Bibliografía

- 1 - WHO collaborative study of Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives results of an International Multicentre case-control study. Lancet 1997; 349:1202-1209.
- 2 - Tanis BC et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Eng J Med 2001;345: 1787-1793.
- 3 - Heinemann L A. Emerging evidence on oral contraceptives and arterial disease. Contraception 2000; 62 (suppl 2): 29S-36S.
- 4 - Lewis M A et al. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study.. BMJ 1996; 312: 88-90.
- 5 - Shapiro S et al. Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction. Lancet 1979; 1:743-747.
- 6 - Rosemberg L et al. Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. JAMA 1985; 253: 2965-2969.
- 7 - British National Formulary 2001, 382-383.
- 8 - Dunn Net al. Oral contraceptives and myocardial infarction results of the MICA case-control study. BM J 1999; 318: 1579-1583.
- 9 - Chasan-Taber L, Stampfer M. Oral contraceptives and Myocardial infarction. The search for the smoking gun. N Eng J Med 2001; 345: 1841-1842.
10. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee D E Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta.analysis. BMJ 2001;323:1-9

ANEXO:

Glosario de algunos términos utilizados en esta revisión

Estudio de casos y controles. Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones.

Odds ratio (OR) o razón de ventajas. En un estudio de casos y controles, cociente (análogo al riesgo relativo de los estudios de cohortes) resultante de multiplicar el número -de casos expuestos por el número de controles no expuestos y dividirlo por el número de casos no expuestos y el número de controles expuestos.

Intervalo de confianza. Margen o recorrido fijados por dos valores extremos (el límite superior y el inferior), entre los que cabe esperar el valor medio real de la población. El intervalo de confianza al 95% de un determinado valor indica que, si fuera posible repetir el experimento varias veces en condiciones idénticas, en 95 de cada .100 experimentos la estimación central se encontraría en el recorrido del intervalo de confianza. El IC 95% es el rango de valores en los cuales podemos estar 95% seguros que se encuentra el verdadero valor de una estimación (p.ej. riesgo de IAM asociado con hábito de fumar) para esa población.