

Contraceptivos y cardiopatía isquémica

I. García-Bolao* / E. Alegría* / I. Iglesias* / S. Velasco* /
P. Alzamora* / M. L. Fidalgo*

RESUMEN

El consumo de la píldora anticonceptiva incrementa entre 2 y 4 veces la incidencia de infarto agudo de miocardio. Los estudios que tratan de determinar la razón de este incremento son muchos y con resultados contradictorios. Los mecanismos fisiopatológicos implicados pueden resumirse en dos grandes grupos: a) modificación de los factores de riesgo aterógeno: los anticonceptivos alteran el perfil lipídico y aumentan la incidencia de hipertensión arterial e intolerancia hidrocarbonada; es decir, acelerarían el proceso de aterosclerosis; b) trastornos de la coagulación: aumenta la adhesividad y agregabilidad plaquetar, el factor VII y el fibrinógeno; por lo tanto, aumentan la trombogenicidad.

En el presente trabajo se detallan estos aspectos y se revisan los múltiples aspectos conflictivos de la relación entre anticonceptivos orales y cardiopatía isquémica.

Introducción

Los anticonceptivos hormonales combinados se comenzaron a utilizar

en la década de los sesenta. Desde entonces, la evidencia de que su uso habitual se relaciona con una alta incidencia de enfermedad cardiovascular, fundamentalmente cardiopatía isquémica, enfermedad tromboembólica y accidentes cerebrovasculares, es creciente y abrumadora¹⁻³.

En lo que se refiere a la cardiopatía isquémica, el uso de la píldora anticonceptiva incrementa entre 2 y 4 veces la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM); este incremento es más evidente en las fumadoras y las mayores de 35 años^{2,4}. Al abandonar su consumo, el riesgo relativo se normaliza; solamente hay un estudio que haya encontrado aumento del riesgo residual de cardiopatía isquémica tras el abandono de los anticonceptivos orales⁵. Estos datos adquieren singular relevancia en tanto en cuanto afectan a un colectivo, las mujeres en edad fértil, de tanta importancia social y en el que la incidencia de cardiopatía isquémica es especialmente baja.

Los mecanismos responsables de este efecto deletéreo tienen que ver con alteraciones en el perfil lipídico⁶, en el metabolismo de los hidratos de carbono⁷, interferencia con el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸ y trastornos del mecanismo hemostático^{9,10}.

En el presente trabajo se revisan la epidemiología de la cardiopatía isquémica en relación con los contracepti-

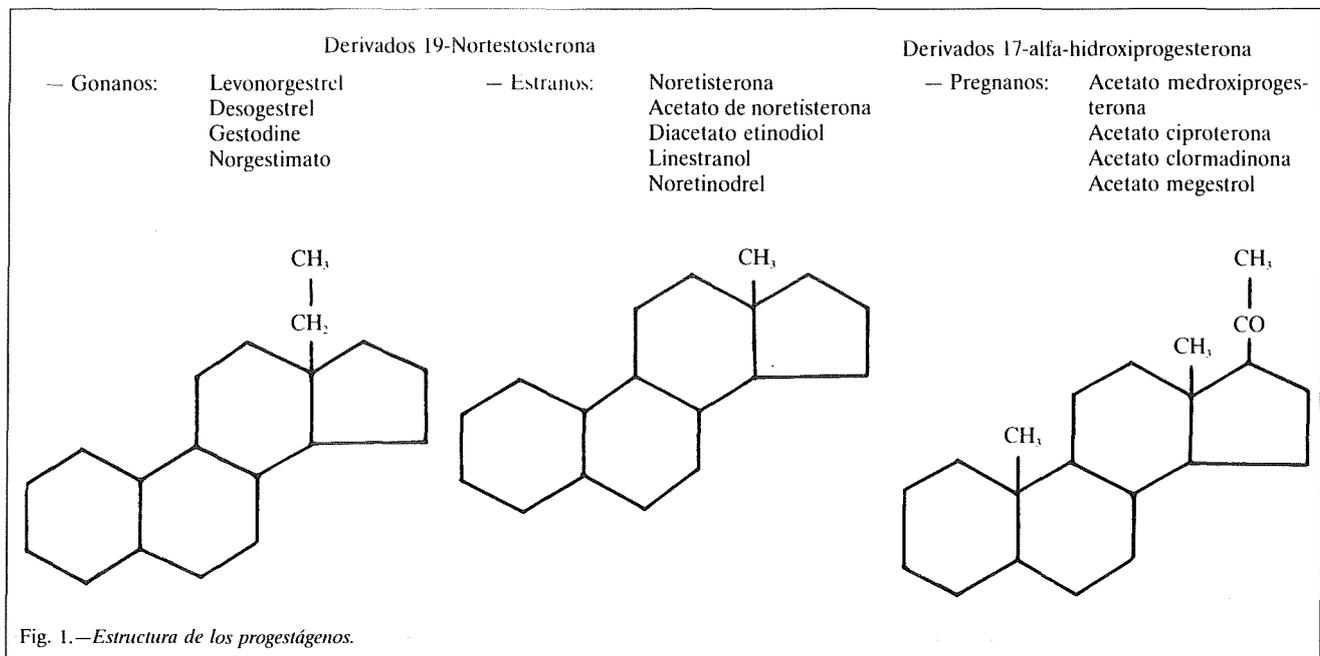
vos orales y los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Se trata de un tema de interés permanente y en el que existen aún numerosas controversias, que también intentaremos centrar en sus justos términos.

Estructura y actividad de los estrógenos y progestágenos

La píldora anticonceptiva combinada, el contraceptivo hormonal más ampliamente extendido, está compuesta por un estrógeno y un progestágeno, ambos activos por vía oral. Los progestágenos contenidos en estos preparados pueden clasificarse según su estructura química, sus propiedades biológicas o su afinidad para unirse a los receptores hormonales. Es posible, ocasionalmente, establecer ciertos paralelismos entre esas clasificaciones, aunque cada progestágeno debe ser estudiado individualmente y muchas veces no es posible predecir, a partir de la estructura química, su actividad biológica o su afinidad por el receptor¹¹.

Desde el punto de vista de su estructura química, los progestágenos pueden pertenecer a dos grupos, según sean derivados de la 19-nortestosterona o de la 17-hidroxiprogesterona (Fig. 1). La mayoría de los progestágenos contenidos en los contraceptivos orales son derivados de la primera, y se subdividen en gonanos o es-

* Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.



tranos según el grupo unido al carbono 13 del núcleo esteroide sea respectivamente etilo o metilo¹². Los pregnanos, derivados de la 17-hidroxiprogesterona no se han usado mucho como anticonceptivos, a raíz de haberse encontrado elevada incidencia de tumores de mama en perros tratados con acetato de clormadinona¹³.

Desde el punto de vista de su actividad biológica, los progestágenos pueden tener, además de su acción progestacional, cierta actividad subsidiaria androgénica, estrogénica, antiandrogénica o antiestrogénica, que en algunos casos está en relación con el lugar y tipo de sustituciones en su anillo esteroide¹¹. Así, la sustitución del grupo 13-metilo por un grupo etilo confiere a los gonanos un poder progestacional hasta 10 veces mayor que el de los estranos, además de cierta actividad androgénica^{12, 14}. Análogamente, la introducción de un doble enlace 9 y 11 incrementa la afinidad por el receptor de la progesterona pero confiere también acciones androgénicas subsidiarias, como ocurre con la norgestrinona⁴. También se conoce que los derivados de la 19-nortestosterona poseen cierta actividad estrogénica, probablemente mediada por alguno de sus metabolitos¹⁵. En general, los efectos androgénicos y antiestrogénicos de los progestágenos van, de mayor a menor, en los grupos pregnano, estrano y gonano, cuando se administran a dosis equiprogestágenas¹⁶.

El componente estrogénico de la píldora combinada está formado habitualmente por dosis variables de etinil-estradiol o su 3-metil éter, el mestranol. Las propiedades biológicas de ambos son similares.

Contraceptivos y metabolismo lipídico

Es bien conocida la importancia del perfil lipídico como factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica en ambos sexos: niveles altos de colesterol total se asocian a un incremento sustancial en la incidencia de enfermedad coronaria¹⁷ y los niveles elevados de LDL constituyen también un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica¹⁸. Las cifras de HDL se correlacionan de forma inversa con la incidencia de enfermedad coronaria¹⁷, con un valor protector dos veces más fuerte que el valor aterógeno de las LDL¹⁹. Los niveles de triglicéridos elevados también parecen ser un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica en mujeres²⁰.

Los efectos que ejercen los anticonceptivos orales sobre el perfil lipídico son generalmente difíciles de interpretar, ya que los estrógenos y progestágenos tienen acciones opuestas sobre las concentraciones de lipoproteínas¹⁶ (Tabla I). Estos efectos dependen del tipo de progestágeno adminis-

trado, fundamentalmente de su capacidad androgénica y de su actividad estrogénica, de la dosis relativa, tanto de estrógeno como de progestágeno, e incluso del momento del ciclo en el que se efectúa la determinación^{16, 21, 22}. De manera general, se puede decir que los esteroides con fuerte componente progestacional y actividad androgénica inducen un perfil lipídico similar al del varón y, por tanto, menos favorable, mientras que la administración de estrógenos induce un perfil lipídico teóricamente más beneficioso²¹.

Los primeros anticonceptivos orales combinados, comercializados a mediados de la década de los sesenta, incluían elevadas dosis de estrógeno y progestágeno. Estos preparados inducían una importante hipertrigliceride-

Tabla I. EFECTO DE LOS ESTROGENOS Y PROGESTAGENOS SOBRE EL PERFIL LIPIDICO

Estrógenos		Progestágenos
>	VLDL-colesterol	<
>	Triglicéridos	<
<	Apo B	>
<	LDL-colesterol	>
>	Apo A1	<
>	HDL-colesterol	<
>	HDL2-colesterol	<
=	HDL3-colesterol	=
= / <	Colesterol total	= / >

mia, con incrementos de las cifras de triglicéridos que oscilaban entre el 50 y el 80 %^{23,24}. Wahl y cols.²⁵ encontraron una disminución significativa, de hasta el 20 %, en los niveles de HDL de mujeres que usaban un compuesto con 50 mcg de etinilestradiol y 0,5 mg de norgestrel, pero no en las que el progestágeno era noretisterona. De manera análoga, Wynn y Niththyananthan⁶ encontraron importantes variaciones en las cifras de HDL-2 y HDL-3 (—20 y —10 % respectivamente) en mujeres que tomaban un preparado con norgestrel pero no en las que el progestágeno era noretisterona a igual cantidad de estrógeno. Estos datos arrastraron una importante controversia, puesto que implicaban que no todos los progestágenos derivados de la 19-nortestosterona actuaban de manera similar sobre el perfil lipídico. Probablemente, estas diferencias son debidas en parte a cierta débil actividad estrogénica de la noretisterona mientras que el norgestrel y sus derivados parecen poseer acciones antiestrogénicas²².

El uso de preparados de altas dosis con franco predominio estrogénico, pese a inducir un perfil lipoproteico teóricamente más favorable, excepto por una hipertrigliceridemia de hasta el 80 % respecto a valores basales, con disminución de los cocientes colesterol total/HDL y LDL/HDL²², se abandonó por la elevada incidencia de episodios de tromboembolismo²⁶ y adenocarcinoma de endometrio²⁷ ligada al componente estrogénico.

A principios de la década de los 70 se empezaron a comercializar anticonceptivos que contenían dosis menores de estrógeno y progestágeno, en un intento de minimizar sus efectos metabólicos. Estos preparados también provocan alteraciones en el perfil lipídico que, nuevamente, dependen del balance estrógeno/progestágeno y del tipo de progestágeno empleado. Así, los preparados tipo gonano, como el norgestrel, aun a bajas dosis, tienen un efecto especialmente profundo sobre las HDL-2 en comparación con los progestágenos de la serie estrano^{6,23}. Respecto a los niveles de apoproteínas, para algunos mejores predictores de cardiopatía isquémica que las concentraciones de colesterol o lipoproteínas²⁸, los derivados gonano tienden a disminuir los niveles de apoproteína AI, mientras que los estranos los incrementan^{29,30},

reflejando probablemente un enriquecimiento en triglicéridos de las HDL³⁰. El incremento observado en las concentraciones de apo A-II parece ser independiente de la naturaleza del progestágeno²⁹.

En resumen, los datos disponibles acerca de los preparados con bajas dosis hablan de ligeros efectos sobre el colesterol total y el HDL en compuestos con 30 mcg de etinilestradiol y 0,150 mg de levonorgestrel³¹. Con el preparado de 30 mcg de etinilestradiol y 0,300 mg de levonorgestrel, las cifras de HDL disminuyen significativamente hasta un 10 %, aunque las modificaciones de las LDL no son significativas³². Con compuestos que contienen un derivado estrano, Krauss y cols. encontraron ligeros incrementos en las cifras de colesterol y triglicéridos, pero no disminuciones importantes de las HDL³². Se considera que los cocientes HDL/Colesterol total no varían significativamente en compuestos que contienen menos de 1 mg de noretisterona asociados a 35 mcg de etinilestradiol²².

Se han desarrollado nuevos anticonceptivos trifásicos en los que se administran diferentes dosis de hormona en cada uno de tres períodos dentro de un mismo ciclo, en un intento de reducir aún más la cantidad total de hormona administrada³³. Los estudios efectuados con este tipo de contraceptivos son todavía poco claros y, en ocasiones, contradictorios; en particular, el estudio inicial de un contraceptivo que contenía norgestrel y se decía causaba mínimas alteraciones en el perfil lipoproteico³⁴, no ha podido ser reproducido en estudios subsiguientes³⁵. Aunque es evidente que las alteraciones metabólicas inducidas por estos anticonceptivos son considerablemente menores cuando se comparan con los de altas dosis, no es menos cierto que probablemente ningún anticonceptivo está libre de ellas.

Por otro lado, se están evaluando los efectos de nuevos progestágenos sintéticos como desogestrel, gestodine y norgestimato, probablemente con menor actividad androgénica y, por tanto, con menor repercusión negativa en el perfil lipídico³⁶. Aunque el desogestrel, dada su baja acción androgénica, no se opone a la acción hipertrigliceridemiante de los estrógenos, parece ser que no provoca variaciones significativas en los niveles de

LDL e incrementa las concentraciones de HDL hasta un 5-10 %, a expensas sobre todo de la fracción HDL-3 y los niveles de apo-AI³⁷. Esto se logra con un preparado compuesto por 30 mcg de etinilestradiol y 0,150 mg de desogestrel, probablemente excesivamente estrógeno-dominante²².

A la vista de los datos conocidos actualmente, y aun sin determinar si el exceso de mortalidad cardiovascular asociado al uso de contraceptivos se debe a las alteraciones en el perfil lipídico, parece prudente rechazar el empleo de preparados que contengan una alta potencia progestativa o androgénica²⁹, más aún si tenemos en cuenta la posibilidad de alteraciones metabólicas no detectables mediante la rutina analítica empleada actualmente.

Hipertensión arterial y contraceptivos

La hipertensión arterial (HTA) asociada al uso de contraceptivos es un hecho conocido desde finales de la década de los sesenta³⁸ y probablemente hoy sea una de las formas más frecuentes de HTA secundaria en el mundo occidental. Aunque su papel como factor causal de cardiopatía isquémica está sujeto a controversia, parece evidente que, al menos, la HTA es un importante marcador de enfermedad vascular que identifica a sujetos de alto riesgo³⁹.

Los estudios iniciales sugerían una incidencia de HTA que variaba entre el 1 % de la serie de Smith⁴⁰ hasta el 18 % en una serie de 51 mujeres que tomaban anticonceptivos orales que publicó Tyson⁴¹. El Oral Contraceptive Study del Royal College of General Practitioners británico demostró una baja incidencia de HTA durante el primer año de uso de anticonceptivos; sin embargo a los 5 años se alcanzaba un aumento en el riesgo estimado de HTA de hasta 2,5, lo que supone una incidencia de hasta el 5 % en mujeres que han tomado anticonceptivos orales durante 5 años o más⁴². Otro gran estudio prospectivo ha cifrado el riesgo relativo de desarrollar HTA asociado al uso de anticonceptivos en 1,76 cuando se compara con controles⁴³. La HTA inducida por los contraceptivos es habitualmente ligera, calculándose un incremento medio

de 5-6 mmHg para la presión sistólica y de 1-2 mmHg para la diastólica, y suele desaparecer a los seis meses después de suspender su uso⁴³. La persistencia de HTA tras la suspensión del tratamiento podría corresponder a hipertensas esenciales previas no descubiertas. En un pequeño porcentaje, la HTA asociada al uso de anticonceptivos orales es severa y con afectación visceral⁴⁴.

No parecen existir marcadores específicos que identifiquen a las mujeres que van a padecer HTA durante el uso de anticonceptivos⁴⁵. Parece ser que la historia familiar de HTA, la diabetes mellitus y la historia de gestosis en embarazos previos pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de HTA asociada al uso de anticonceptivos^{45,46}; además, se ha hallado sistemáticamente una fuerte correlación entre edad y desarrollo de HTA en mujeres mayores de 55 años que usan habitualmente contraceptivos hormonales^{45,46}.

Se ha postulado un mecanismo volumen-dependiente, tras la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona secundario a un aumento en la producción de sustrato de renina provocada por el componente estrogénico, para explicar la patogenia de este tipo de HTA⁸. Esto es compatible con los hallazgos de un incremento en las cifras de sustrato de renina y actividad de renina plasmática, de angiotensina II y de aldosterona, así como de una disminución hasta del 50% en el nivel plasmático de renina tras el uso de anticonceptivos⁴⁵. Sin embargo, en el Oral Contraceptive Study no se halló relación alguna entre la dosis de estrógeno y las cifras de tensión arterial. Más aún, este estudio fue el primero en sugerir una correlación dosis-dependiente entre el progestágeno y la incidencia de HTA⁴⁷. Desde entonces, varios estudios han mostrado asociación entre la dosis de norgestrel o de noretisterona y la incidencia o severidad de la HTA⁴⁸. Aunque otro de los grandes estudios, el CSM, no ha confirmado esta asociación⁴⁹, parece razonable pensar que la presión arterial y la incidencia de hipertensión tienden a aumentar al incrementar la dosis de progestágeno¹⁰. La incidencia y severidad de la HTA provocada por contraceptivos de bajas dosis y preparados multifásicos está todavía por determinar.

Diabetes mellitus y contraceptivos

La diabetes mellitus, tanto del tipo I como II¹⁸ e incluso la intolerancia a la glucosa⁵⁰, se han asociado con frecuencia a un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, especialmente en mujeres⁵¹. Además, los niveles elevados de insulina plasmática constituyen un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica^{52,53}, paralelamente a los hallazgos *in vitro* sobre la capacidad aterogénica de la insulina⁵⁴.

Waine y cols.⁵⁵ fueron los primeros en llamar la atención sobre el efecto perjudicial que ejercen los contraceptivos orales sobre el metabolismo hidrocarbonado. Desde entonces, numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la intolerancia hidrocarbonada, diabetes franca e hiperinsulinismo.

Las dosis habituales de estrógeno contenidas en los anticonceptivos orales no parecen afectar en gran medida al metabolismo de los carbohidratos⁵⁶. Se ha comunicado, incluso, la mejora en los niveles de glucemia de diabéticas tipo II⁵⁷. Los estrógenos administrados a altas dosis provocan una moderada disminución de la tolerancia a la glucosa durante la primera hora de la sobrecarga oral, efecto probablemente mediado por una acción directa del estrógeno sobre el hepatocito y las células α y β de los islotes pancreáticos⁵⁸.

Los progestágenos provocan intolerancia tras sobrecarga oral de glucosa e hiperinsulinismo, cambios compatibles con una resistencia periférica a la insulina, frecuentemente de manera dosis-dependiente⁵⁹. En la mayoría de los estudios se demuestran niveles elevados de péptido C, lo que sugiere aumento en la secreción de insulina, más que defecto de aclaramiento hepático, como causa del hiperinsulinismo²¹. Entre los derivados de la 19-nortestosterona, los gonanos, especialmente el norgestrel, tienen un efecto más marcado en comparación con los estranos^{56,60}. Los derivados de la 17-hidroxiprogesterona tienen una acción menos acusada sobre el metabolismo de los carbohidratos.

El mecanismo de estos efectos permanece aún oscuro. Se ha sugerido que el progestágeno provocaría una disminución de los receptores perifé-

ricos a la insulina, fundamentalmente los hepáticos, lo que conduciría a la disminución en el aclaramiento de insulina, siendo el hiperinsulinismo un mecanismo compensador⁶¹. El hallazgo de los niveles elevados de péptido C parece ir en contra de esta teoría. Más aún, parece ser que la hiperinsulinemia y la hipertrofia de los islotes que se encuentran en pacientes tratados con anticonceptivos orales son un efecto citotrópico directo del progestágeno sobre la célula beta, más que un mecanismo compensador del antagonismo a la insulina⁶². En este sentido, se ha descrito la existencia de receptores para esteroides sexuales en las células de los islotes⁶².

Lo que parece fuera de toda duda es que los diferentes efectos de los contraceptivos orales sobre la tolerancia a la glucosa y los niveles de insulinemia dependen no sólo de la dosis, sino también del tipo de progestágeno y de la existencia previa de anomalías en la tolerancia a la glucosa, obesidad, historia familiar de diabetes, diabetes gestacional previa o edad superior a los 35 años, factores todos ellos que parecen acentuar estos cambios^{56,57}. De esta manera, parece evidente que disminuyendo la dosis del progestágeno y usando preferentemente derivados estrano se minimizan los efectos adversos sobre el metabolismo de los carbohidratos²¹.

Los estudios realizados hasta la fecha con contraceptivos a bajas dosis son todavía contradictorios: con la combinación de 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel se han realizado al menos tres estudios; en dos de ellos^{63,64} se hallaron alteraciones significativas de la tolerancia a la glucosa y de la insulinemia, mientras que en otro⁶⁵ no hubo diferencias significativas respecto a los controles. Los nuevos progestágenos sintéticos, como el gestodine, y los preparados multifásicos parecen interferir en menor medida con el metabolismo de los carbohidratos, aunque de nuevo existen discordancias entre los distintos estudios²¹.

Acciones de los contraceptivos sobre la coagulación

Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que los componentes de los anticonceptivos orales pueden actuar no sólo sobre el mecanismo de la coagulación

y de la fibrinólisis, sino además pueden provocar alteraciones funcionales plaquetares e incluso lesiones estructurales vasculares que parecen conducir a cierto estado de hipercoagulabilidad.

Desde 1970 se conoce la existencia de lesiones vasculares en forma de proliferación endotelial con o sin trombo adherido, tanto en arterias como en venas, en mujeres que usaban anticonceptivos⁶⁶. La frecuencia de estas lesiones, sin embargo, parece ser baja, estar en relación con el componente estrogénico y no ser exclusivas de los anticonceptivos, puesto que se han hallado en mujeres embarazadas y en el postparto⁶⁷. Por otro lado, se ha demostrado *in vitro* un incremento de la proliferación de las células musculares lisas en mujeres sometidas a tratamiento con anticonceptivos, probablemente mediada por un factor soluble proteico aún no identificado⁶⁸. La importancia de estos hechos en el desarrollo de lesiones arterioscleróticas o de trombosis coronaria no ha sido todavía esclarecida.

Son numerosos, aunque contradictorios, los estudios que han llamado la atención acerca de un posible estado de hiperagregabilidad plaquetar. Estudios *in vitro* han demostrado aumento de la adhesividad⁶⁹ y agregabilidad⁷⁰ plaquetares con el uso habitual de anticonceptivos. La dinámica de la interacción plaqueta-endotelio parece estar también alterada, habiéndose comunicado incrementos en la síntesis de tromboxano A₂⁷¹ y disminución de la inhibición de la agregación plaquetaria⁷² por parte de la célula endotelial en mujeres que toman anticonceptivos.

Un hallazgo común en la mayoría de los trabajos que han estudiado los efectos de los anticonceptivos orales sobre la coagulación ha sido el incremento en los niveles de factor VII C⁷³. El Northwick Park Heart Study⁷⁴, un estudio prospectivo que ha incluido más de 3.500 sujetos tratando de esclarecer el papel del sistema hemostático en la cardiopatía isquémica, ha demostrado que los niveles de factores VII y fibrinógeno muestran una fuerte asociación positiva, al menos tanto como los niveles de colesterol, con la incidencia de cardiopatía isquémica¹⁸. Se sabe además, que los individuos considerados clásicamente como de alto riesgo para cardiopatía isquémica tienen niveles

más elevados de factor VII C que aquéllos considerados como de bajo riesgo⁷⁵. Por otro lado, existe una asociación positiva entre la dosis administrada de estrógeno y la elevación de los niveles de factor VII C y fibrinógeno⁷⁶. Teniendo en cuenta que la incidencia de cardiopatía isquémica parece tener una relación dosis-dependiente con la cantidad de estrógeno administrado⁴⁹ se ha sugerido que la asociación factor VII C-cardiopatía isquémica podría ser causal¹⁰. A este respecto cabe señalar, por ejemplo, el aumento de incidencia de cardiopatía isquémica que se encuentra en varones con carcinoma de próstata tratados con estrógenos, y que se acompaña de incrementos significativos de factor VII C⁷⁷.

Los estudios sobre las alteraciones de otros factores de la coagulación son con frecuencia poco consistentes y en ocasiones contradictorios⁷⁸. Se han hallado disminuciones significativas de los niveles de antitrombina III con el uso de anticonceptivos, lo que en un principio facilitaría también cierto estado de hipercoagulabilidad⁷⁹. De cualquier manera, no se ha encontrado correlación entre los niveles de antitrombina III y la incidencia de trombosis. Esto puede estar en relación con el hallazgo, asociado al uso de anticonceptivos, de niveles elevados de alfa-2-macroglobulina, otro de los enzimas que gobierna la formación de trombina, lo que podría paliar, al menos en parte, el déficit de la anterior⁸⁰.

Paralelamente a estos hallazgos, se ha demostrado un inesperado y paradójico incremento de la actividad fibrinolítica del plasma en mujeres que usan anticonceptivos orales, fundamentalmente a expensas de un aumento de los niveles de plasmina, actividad del activador del plasminógeno y disminución de la actividad antiplasmina^{81, 82}. Esto podría sugerir cierto incremento adaptativo de la actividad fibrinolítica secundaria a los niveles elevados de VII C, fibrinógeno y los descendidos de la antitrombina III.

La verdadera importancia que pueden tener las alteraciones en el sistema de la coagulación inducidas por el uso de anticonceptivos no se ha aclarado hasta el momento. Sin embargo, la posibilidad de que el mecanismo fundamental en la patogenia del infarto de miocardio asociado al uso de anticonceptivos hormonales puede ser

la trombosis coronaria más que la arteriosclerosis incrementa el interés de este apartado⁸³.

Contraceptivos, cardiopatía isquémica y aterosclerosis

La literatura acumulada durante estos últimos años ha demostrado definitivamente el impacto que sobre los factores de riesgo para la cardiopatía isquémica ejercen los anticonceptivos hormonales. Por otra parte, es bien conocido, y ya ha sido comentado, el incremento de riesgo para enfermedades cardiovasculares en general y cardiopatía isquémica en particular asociado al uso de contraceptivos orales. Clásicamente se ha sugerido que tal aumento del riesgo de cardiopatía isquémica está provocado por la modificación que estas hormonas ejercen sobre los factores de riesgo aterógeno; por tanto, el análisis de esos factores de riesgo y su modificación pueden identificar a las mujeres de alto riesgo que usan habitualmente contraceptivos orales¹⁶.

Sin embargo, se están acumulando datos que sugieren que el aumento en la incidencia de cardiopatía isquémica asociado al uso de contraceptivos orales no está relacionado con la arteriosclerosis coronaria, y que los anticonceptivos orales no son un factor de riesgo aterógeno propiamente dicho. En primer lugar, tan sólo un estudio ha confirmado el riesgo residual de cardiopatía isquémica en mujeres que habían abandonado el uso de anticonceptivos hormonales; aunque en ese trabajo se halló un riesgo de infarto dos veces superior en mujeres que habían abandonado los anticonceptivos durante más de 10 años, el resto de los estudios no han confirmado este hallazgo⁸⁴. Tratándose la arteriosclerosis coronaria de un proceso que altera la integridad del vaso a largo plazo, sería esperable encontrar cierto riesgo residual años después del abandono de los anticonceptivos⁸³. En segundo lugar, en una serie de 76 mujeres menores de 50 años e historia de infarto previo, un 79 % estaban sometidas a tratamiento anticonceptivo durante el infarto y de ellas el 64 % no tenían lesiones arterioscleróticas significativas demostradas angiográficamente⁸⁵.

Dos importantes consecuencias parecen extraerse de estos datos; en

primer lugar, el riesgo de cardiopatía isquémica durante el tratamiento anticonceptivo parece ser relativamente independiente del desarrollo de arteriosclerosis coronaria^{82, 85}. Otros mecanismos, como el espasmo coronario⁸⁶ (uno de cuyos posibles desencadenantes puede ser el tabaco, y recordemos aquí su acción sinérgica con los anticonceptivos en el riesgo de infarto) o fenómenos trombóticos⁸⁷, como se ha observado ocasionalmente en mujeres que toman anticonceptivos, podrían explicar al menos en parte estas evidencias. Por otro lado, esto implica que el riesgo de cardiopatía isquémica asociado al uso de contraceptivos orales no se podrá predecir, al menos totalmente, por el análisis de los clásicos factores de riesgo aterógenos, como las cifras de colesterol o de glucemia⁸⁵. Sin lugar a dudas, se abre ante nuestros ojos un campo de interrogantes cuyas respuestas, por el momento, no están al alcance de nuestros conocimientos.

Bibliografía

- Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B y Englund A. *Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs*. Br Med J 2: 203-9, 1970.
- The Royal College of General Practitioners. *Oral Contraception Study. Mortality among oral contraceptive users*. Lancet 2: 727-32, 1977.
- Shapiro S. *Oral contraceptives a time to take stock*. N Engl J Med 315: 450-1, 1986.
- Mann JI, Inman WHW y Thorogood M. *Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction*. Br Med J 2: 445, 1976.
- Slone D, Shapiro S, Kaugman DW, Rosenberg L, Miettinen OS y Stalley PD. *Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives*. N Engl J Med 305: 420-24, 1981.
- Wynn V y Niththyanantham R. *The effect of progestins in combined oral contraceptives with special reference to high density lipoproteins*. Am J Obstet Gynecol 142: 766-72, 1982.
- Beck P. *Contraceptive steroids. Modifications of carbohydrate and lipid metabolism*. Metabolism 22: 841-55, 1973.
- Saruta T, Saade GA y Kaplan NA. *A possible mechanism for hypertension induced by oral contraceptives*. Arch Int Med 126: 621-6, 1970.
- Poller L, Thompson JM y Thomas W. *Oestrogen/Progestogen oral contraception and blood clotting: A long-term follow-up*. Br Med J 4: 648-50, 1971.
- Meade TW. *Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives*. Am J Obstet Gynecol 158: 1.646-52, 1988.
- Rozembaum H. *Relationships between chemical structure and biological properties of progestogens*. Am J Obstet Gynecol 142: 719-24, 1982.
- Batzer FR. *Measurement of androgenicity. The spectrum of progestogen activity*. J Reprod Med 31: 848-64, 1986.
- Daniel GR. *Chlormadinone contraceptive withdrawn*. Br Med J 1: 303, 1970.
- Ojasoo T y Raynaud JP. *Unique steroid congeners for receptor studies*. Cancer Res 38: 4.186-98, 1978.
- Breuer H. *Metabolism of progestogens*. Lancet 2: 615-6, 1970.
- Godsland IF, Wynn V, Crook D y Miller NE. *Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: Prevailing assumptions and outstanding questions*. Am Heart J 114: 1.467-503, 1987.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF et al. *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study*. JAMA 256: 2.835-8, 1986.
- Kannel WB. *Metabolic risk factors for coronary heart disease in women. Perspective from the Framingham Study*. Am Heart J 114: 413-9, 1987.
- Lipid Research Clinics Program. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results: The relationship of reduction in incidence of coronary heart to cholesterol lowering*. JAMA 251: 365-74, 1984.
- Castelli WP. *The triglyceride issue: A view from Framingham*. Am Heart J 112: 432-7, 1986.
- Crook D, Godsland IF y Wynn V. *Oral contraceptives and coronary heart disease: Modulation of glucose tolerance and plasma lipid risk factors by progestens*. Am J Obstet Gynecol 158: 1.612-20, 1988.
- Gaspard UJ. *Metabolic effects of oral contraceptives*. Am J Obstet Gynecol 157: 1.029-41, 1987.
- Bradley DR, Wingsed J, Pettiti DB, Krauss RM y Ramcharan S. *Serum high density lipoprotein cholesterol in women using contraceptives, estrogens and progestins*. N Engl J Med 299: 17-20, 1978.
- Wahl PW, Warnick GR, Albers JJ et al. *Distribution of lipoprotein triglyceride and lipoprotein cholesterol in an adult population by age, sex and hormone use*. Atherosclerosis 39: 111-24, 1981.
- Wahl P, Walden C, Knopp R et al. *Effect of estrogen/progesterone potency on lipid/lipoprotein cholesterol*. N Engl J Med 308: 862-7, 1983.
- Botttinger LE, Boman G, Eklund G y Westerholm B. *Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content*. Lancet 280: 1.097-101, 1980.
- Gusberg SB y Kaplan A. *Precursors of corpus cancer*. Am J Obstet Gynecol 87: 662-78, 1963.
- Avogaro P, Bottolo BG, Cuzzolatto GF y Quinci GB. *Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis?* Lancet 1: 901-3, 1979.
- La Rosa JC. *The varying effects of progestins on lipid levels and cardiovascular disease*. Am J Obstet Gynecol 158: 1.621-9, 1988.
- Miller VT. *Dyslipoproteinemia in women: Special considerations*. En La Rosa JC (ed). Lipids disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 19: 381-98, 1990.
- Fotherby K. *Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease*. Contraception 31: 367-94, 1985.
- Kraus RH, Roy S, Mishell DR, Casagrande J y Pike MC. *Effect of two low-dose oral contraceptive on serum lipids and lipoprotein: Differential changes in high density lipoprotein subclasses*. Am J Obstet Gynecol 145: 446-52, 1983.
- Hale RW. *Phasic approach to oral contraceptives*. Am J Obstet Gynecol 157: 1.052-8, 1987.
- Briggs MH. *A randomized prospective study of the metabolic effect of four low-estrogen oral contraceptives*. J Reprod Med 28: 92-9, 1983.
- Kloosterboer HJ, Van Wayjen RG y Van den Ende A. *Comparative effects of monophasic dergestrel plus ethinodiol and triphasic levonorgestrel plus etinyloestradiol on lipid metabolism*. Contraception 34: 135-44, 1986.
- Runnebaum B y Rabe T. *New progestogens in oral contraceptives*. Am J Obstet Gynecol 157: 1.059-63, 1987.
- Marz W, Gross W, Gahn G, Romberg G, Tanbert H-D y Kuhl H. *A randomized crossover comparison of two low dose contraceptives: effects on serum lipids and lipoproteins*. Am J Obstet Gynecol 153: 287-93, 1985.
- Woods JW. *Oral contraceptives and hypertension*. Lancet 2: 653-4, 1967.
- Doyle AE. *Does hypertension predispose to coronary heart disease? Conflicting epidemiological and experimental evidence*. En: Laragh JH y Brenner BM ed. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press, 119-125, New York 1990.
- Smith RW. *Hypertension and oral contraception*. Am J Obstet Gynecol 113: 482-87, 1972.
- Tyson JEA. *Oral contraception and elevated blood pressure*. Am J Obstet Gynecol 100: 875-77, 1968.
- Royal College of General Practitioners. *Oral Contraception Study. Further analysis of mortality in oral contraceptive users*. Lancet 1: 541-6, 1981.
- Fisch IR, Freedman SH y Myatt AV. *Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure*. JAMA 222: 1.507-10, 1972.
- Pettitti DB y Klastsky AL. *Malignant hypertension in women aged 15 to 44 years and its relation to cigarette smoking and oral contraceptives*. Am J Cardiol 52: 297-8, 1983.
- Lauritzen Ch. *Hypertension and oral contraceptives*. En: Rosenthal J ed. *Arterial hypertension. Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*. Springer Verlag 187-91, 1982.
- Clezy TM, Foy BN, Hodge RL y Lumbers ER. *Oral contraceptives and hypertension*.

- An epidemiological survey.* Br Heart J 34: 1.238-43, 1972.
47. Royal College of General Practitioners. *Effect on hypertension and benign heart disease of progestogen component in combined oral contraceptives.* Lancet 1: 624-8, 1977.
 48. Kay CR. *The happiness pill?* J R Coll Gen Pract 30: 8-12, 1980.
 49. Meade TW, Greenberg G y Thompson SG. *Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50 and 30 ug oestrogen preparations.* Br Med J 280: 1.157-61, 1980.
 50. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ y Keen H. *Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to the degree of glycaemia. The Whitehall Study.* Br Med J 287: 867-70, 1983.
 51. Kannel WB. *Lipids, diabetes and coronary heart disease. Insights from the Framingham Heart Study.* Am Heart J 110: 1.100-7, 1985.
 52. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S et al. *Plasma insulin as coronary heart disease risk factor relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 year follow-up of the Helsinki Policemen Study Population.* Acta Med Scand 701: 38-52, 1985.
 53. Stout RW. *The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis.* Atherosclerosis 27: 1-13, 1977.
 54. Stout RW. *Insulin and atheroma an update.* Lancet 1: 1.077-9, 1987.
 55. Waine H, Frieden EH, Caplan HI et al. *Metabolic effects of Enovid in rheumatoid patients.* Arthritis Rheum 6: 796-800, 1963.
 56. Spellacy WN. *Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, progestagen and low dose oral contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 142: 732-34, 1982.
 57. Kalkhoff RK. *Effects of oral contraceptive agents on carbohydrate metabolism.* J Steroid Biochem 6: 949-56, 1975.
 58. Mandour T, Kissebah AH y Wynn V. *Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism. Alteration in the insulin: glucagon molar ratio and hepatic enzyme activity.* Eur J Clin Invest 7: 181-7, 1977.
 59. Kalkhoff RK. *Metabolic effects of progesterone.* Am J Obstet Gynecol 142: 735-8, 1982.
 60. Wynn V, Adams P, Godsland I et al. *Comparison of effects of different combined oral contraceptive formulation on carbohydrate and lipid metabolism.* Lancet 1: 1.045-9, 1979.
 61. Seed M, Godsland IF, Wynn V y Jacobs HS. *The effects of cyproterone acetate and ethinylestradiol on carbohydrate metabolism.* Clin Endocrinol 21: 689-99, 1984.
 62. Howell SL, Tyhurst M y Green IC. *Direct effects of progesterone in rat islets of Langerhans in vivo and in tissue culture.* Diabetologia 13: 579-83, 1977.
 63. Wynn V. *Effect of duration of low dose contraceptive administration on carbohydrate metabolism.* Am J Obstet Gynecol 142: 739-46, 1982.
 64. WHO special programme of research, development and research training in human reproduction. *A randomized double blind study of the effects of two low dose combined oral contraceptives on biochemical aspects.* Contraception 32: 223-36, 1985.
 65. Ahren T, Victor A, Lethell H y Johansson EDB. *Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: an oral formulation and a cervical vaginal ring.* Contraception 24: 415-27, 1981.
 66. Irey NS, Manion WC y Taylor HB. *Vascular lesions in women taking oral contraceptives.* Arch Pathol 89: 1-9, 1970.
 67. Irey NS y Norris HJ. *Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids.* Arch Pathol 96: 227-34, 1973.
 68. Bagdade JD, Subbaiah PV, Hintz RL y Wilson DM. *The measurement of arterial smooth muscle mitogens in the blood of oral contraceptive users.* Atherosclerosis 56: 149-55, 1985.
 69. Caspary EA y Pederby M. *Oral contraception and blood platelet adhesiveness.* Lancet 1: 1.142-3, 1965.
 70. Bierenbaum ML, Fleishman AI, Stier A et al. *Increased platelet aggregation and decreased high density lipoprotein cholesterol in women on oral contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 134: 638-41, 1979.
 71. Schorer AE, Gerrard JH, White JG et al. *Oral contraceptive use alters the balance of platelet prostaglandins and thromboxane synthesis.* Prostaglandin Med 1: 5-9, 1978.
 72. Nordy A, Svensson B, Haycraft D et al. *The influence of age, sex and the use of oral contraceptives on the inhibitory effects of endothelial cells and PGI₂ (prostacyclin) on platelet function.* Scand J Haematol 21: 177-81, 1978.
 73. Poller L y Thompson JH. *Clotting factors during oral contraception. Further report.* Br Med J 2: 23-5, 1966.
 74. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. *Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study.* Lancet 2: 533-7, 1986.
 75. Dalaker K, Hjermann I y Prydz H. *A novel form of factor VII in plasma for men at risk for cardiovascular disease.* Br J Haematol 61: 315-22, 1985.
 76. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP y North WRS. *Haemostatic, lipid and blood pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 ug or 30 ug oestrogen.* Lancet 2: 948-51, 1977.
 77. Henriksson P y Edhag O. *Orchidectomy vs oestrogen for prostatic cancer: cardiovascular effects.* Br Med J 2: 413-5, 1986.
 78. Mamumen EF. *Oral contraceptives and blood coagulation: A critical review.* Am J Obstet Gynecol 142: 781-90, 1982.
 79. Howie PW, Mallison AC, Prentice CRM, Horne CHW y McNicol GP. *Effect of combined oestrogen-progesterone oral contraceptives, oestrogen and progesterone on antiplasmin and antithrombin activity.* Lancet 2: 1.329-32, 1970.
 80. Alkjaersing N, Fletcher A y Burstein R. *Association between oral contraceptive use and thromboembolism: a new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography.* Am J Obstet Gynecol 122: 199-209, 1975.
 81. Bonnar J. *Coagulation effects of oral contraception.* Am J Obstet Gynecol 157: 1.042-8, 1987.
 82. Meade TW, Chackrabarti R, Haines AP y North WRS. *Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations.* Br Med J 1: 153-6, 1979.
 83. Burkman RT. *Lipid and lipoprotein changes in relation to oral contraceptives and hormonal replacement therapy.* Fertil Steril 49 (suppl): 39S-50S, 1988.
 84. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM y Hsu JP. *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side-effects of oral contraceptives.* J Reprod Med 25 (suppl): 346-72, 1980.
 85. Engel HJ, Engel E y Lichteln PR. *Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women: role of oral contraceptives.* Eur Heart J 4: 1-8, 1983.
 86. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ y Cohen JD. *Cigarette smoking as a risk factor for pure coronary spasm in young women.* Eur Heart J 11 (abst suppl): 327, 1990.
 87. Knopp RH. *Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a woman's lifetime.* Am J Obstet Gynecol 158: 1.630-43, 1988.

ORAL CONTRACEPTIVE USE AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Summary

The incidence of myocardial infarction is higher in women that use oral contraceptives. The most important pathophysiological mechanisms are: a) modification of coronary risk factors: the pill produces an elevation of both serum cholesterol and triglyceride levels, increase of blood pressure and decompensation of diabetes mellitus; b) blood coagulation disorders: oral contraceptives increase platelet aggregation and fibrinogen blood levels, therefore they have a considerable thrombogenic capacity.

At this moment there are several update publications concerning this matter; however most of the mechanisms involved in the increase of coronary heart disease in this specific group still remain unclear.