

## Controversias

# Terapia de remplazo hormonal, más allá de los cinco años

Dr. Juan Enrique Blümel

Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Aunque muchas guías clínicas dicen que la terapia hormonal de la menopausia (THM) debe usarse el menor tiempo posible, diferentes estudios han mostrado que los síntomas vasomotores, uno de los síntomas más característicos de la menopausia, pueden persistir en algunas mujeres durante varias décadas después de la menopausia. Igualmente, la atrofia genitourinaria y la dispareunia son síntomas que se acentuarán en la posmenopausia y la mejoría que pudiera producir la THM desaparecerá al suspender el tratamiento. Estas observaciones revelan que las terapias de menos de cinco años pueden ser insuficientes para tratar la sintomatología de algunas mujeres climatéricas. En relación con la osteoporosis, la NAMS indica que para la prevención de fracturas, la THM durante más de cinco años puede indicarse en pacientes con alto riesgo de fracturas que no toleran otras terapias antiosteoporóticas o en aquellas que presentan molestias climatéricas severas. En relación con el riesgo cardiovascular, no hay estudios aleatorizados de largo plazo para evaluar los efectos cardiovasculares. El WHI de estrógenos solos no mostró incremento de riesgo coronario a los siete años de uso en mujeres que inician la terapia cercanamente a la menopausia. El límite de cinco años para tratar la menopausia se fundamenta básicamente en el estudio WHI que mostró que la terapia de estrógenos conjugados orales más medroxiprogesterona producía después de una media de 5,2 años un incremento de 26% del riesgo de cáncer de mama HR: 1,26 (1,00-1,59). Estos resultados, específicos para un tipo de terapia, se extendieron a todas las THM, lo que es obviamente erróneo, ya que la medroxiprogesterona usada en el WHI tiene efectos proliferativos en mama, lo que no acontece con la progesterona que, contrariamente, es apoptótica. Además, un estudio próximo a publicarse de Aedo (Universidad de Chile) muestra que el estudio WHI usó el HR obtenido con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el cual para su correcta aplicación debe cumplir necesariamente ciertas condiciones, las cuales no se cumplieron en el WHI. Por tal motivo, no debió haberse usado el HR para calcular los riesgos. Aedo, usando el promedio de supervivencia restringido de Royston, mostró que las usuarias de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona del WHI después de 5,2 años de terapia presentaron cáncer de mama días antes que las usuarias de placebo. Indudablemente, una diferencia clínicamente marginal. En relación con el uso de estrógenos solos en mujeres histerectomizadas el estudio WHI mostró una disminución del 23% del riesgo

de cáncer de mama en las usuarias de THM; este antecedente, sumado al cálculo realizado por Sarrel de que casi 50.000 mujeres histerectomizadas, murieron prematuramente en la última década en EE.UU. por no usar estrógenos, nos quita los temores de usar THM en las mujeres histerectomizadas durante más de cinco años.

## Conclusión

No hay bases sólidas para suspender la THM después de cinco años de uso en aquellas mujeres que por su sintomatología climatérica la necesiten.

## Simposio

# ¿Qué hay de nuevo en patologías endocrinas?: Características del climaterio en la mujer latinoamericana

Dr. Juan Enrique Blümel

Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

## Bases teóricas

América Latina es un crisol de diversos países con distintas características étnicas, niveles socioeconómicos y culturales. La interacción de estos factores puede determinar la salud de la población. Por otra parte, nuestro subcontinente comparte la herencia cultural hispánica y el mestizaje (amerindio, europeo, negro) lo cual le da una cierta identidad cultural común a América Latina. La diversidad de factores biológicos y culturales puede tener diferentes efectos en el climaterio en los distintos países. El objetivo de esta revisión es presentar las principales características clínicas del climaterio en Latinoamérica.

## Edad de menopausia en Latinoamérica

A nivel mundial, dos estudios auspiciados por la OMS describen la edad de menopausia en diferentes continentes, fluctuando ésta entre los 48 y los 52 años. El estudio REDLINC I mostró que la edad de menopausia es algo más temprana en Latinoamérica que en el resto del mundo. Los principales factores que adelantan la edad de menopausia son el vivir a más de 2.000 msnm y el bajo nivel socioeconómico; ambas condiciones pueden adelantar la edad de menopausia al afectar el desarrollo folicular y la producción de hormonas ováricas mediante la hipoxia y/o desnutrición.

**Sintomatología climatérica en mujeres latinoamericanas:** El 90,9% de las mujeres de 40 a 59 años estudiadas en 12

países de Latinoamérica (Estudio REDLINC IV) presentan algún tipo de molestia climatérica, de las cuales 24,9% presenta síntomas severos. Las molestias más prevalentes son el agotamiento físico y mental (64,8% de las mujeres), la irritabilidad (64,6%) y las molestias musculoesqueléticas (63,0%). Esta sintomatología se manifiesta antes de que se presente la menopausia; así, por ejemplo los característicos bochornos y sudores nocturnos afectan al 31,7% de las premenopáusicas y sube a 59,7% a los cinco años de posmenopausia. El puntaje promedio de la sintomatología climatérica (MRS) en Latinoamérica es de  $11,3 \pm 8,5$ , siendo en Asia esta cifra de  $7,2 \pm 6,0$ , en Europa de  $8,8 \pm 7,1$  y en EE.UU. de  $9,1 \pm 7,6$ . Esta mayor sintomatología climatérica en América Latina deteriora la calidad de vida de más del 50% de las mujeres. En un modelo de regresión logística encontramos que la peor calidad de vida se vincula con la menopausia, la edad, antecedentes psiquiátricos y vivir en ciudades en alturas; fueron factores protectores el uso de terapia hormonal para la menopausia y los estilos de vida sanos. Considerando que en Latinoamérica se funden los genes indígenas con los europeos, planteamos la hipótesis de que nuestra raigambre étnica indígena y/o vivir en altura podía ser la causa por la cual la mujer latinoamericana presentaba mayor sintomatología climatérica. Con el objeto de evaluar esta hipótesis, estudiamos a indígenas quechuas que vivían a más de 2.500 metros en la zona de Cuzco, Perú; y a mujeres zenúes que habitaban los llanos del norte de Colombia. La sintomatología climatérica en ambos grupos fue más severa (puntaje MRS,  $22,7 \pm 5,7$  para las quechuas y  $14,7 \pm 2,5$  para mujeres zenúes) que la descrita para Latinoamérica ( $11,3 \pm 8,5$ ), Norteamérica, Europa y Asia. Una explicación de la mayor severidad de los síntomas menopáusicos en las mujeres quechuas podría estar relacionada con la altitud en la cual vive esta etnia. Para ello, realizamos un nuevo estudio que analizó con el cuestionario MRS la sintomatología climatérica en 395 mujeres hispánicas de la ciudad de Cuzco (mestizas quechua-español) y 376 quechuas de aldeas indígenas del Departamento del Cuzco, observándose que las indígenas presentaron mayor prevalencia en la totalidad de los once síntomas que evalúa la escala MRS, exceptuando el insomnio. El puntaje total de MRS era  $14,5 \pm 7,5$  vs.  $9,9 \pm 6,3$  ( $p < 0,0001$ ), respectivamente. Como consecuencia de ello, 46,5% de las indígenas tenían mala calidad de vida por síntomas climatéricos severos, comparado con sólo 14,2% de las mujeres mestizas ( $p < 0,0001$ ). Esto nos sugiere que la etnia amerindia podría ser uno de los factores que explican la mayor sintomatología de la mujer climatérica en Latinoamérica.

## Conclusiones

La menopausia en América Latina se presenta a edad más temprana que en la mayoría de los países. Este adelanto podría deberse a la interacción de condiciones socioeconómicas y factores físicos como la altitud de las ciudades, los cuales determinan factores nutricionales y/o hipoxia que adelantan la depleción folicular ovárica y, por ende, la edad de la menopausia. Es probable que el deterioro ovárico mencionado, asociado a factores genéticos que modulan el metabolismo de los estrógenos, explique igualmente la mayor severidad de la sintomatología climatérica descrita en la mujer latinoamericana.

## Controversias

### Terapia de remplazo hormonal posmenopausico. ¿Mas de 5 años?

Gustavo Gómez Tabares

Ginecólogo Endocrinólogo

Profesor Titular y Distinguido, Universidad del Valle

Miembro de número de la ACE

Expresidente Asomenopausia, Colombia

Unidad de Medicina Reproductiva, Centro Médico Imbanaco

La terapia de remplazo hormonal posmenopáusica (TH) ha sido muy controvertida. Inicialmente, basado en los múltiples estudios observacionales, y principalmente en el *Nurses Health Study* (estudio de las Enfermeras de *Boston Mass. General Hospital*) se planteó que la TH reducía en casi el 50% la incidencia de ECV comparada con el placebo.

Eso hizo que la TH alcanzara mucha popularidad, además de su probada acción en los molestos síntomas vasomotores de la menopausia.

Con base en lo anterior se diseñaron dos estudios prospectivos aleatorizados: uno de prevención secundaria de ECV (HERS): *Heart Estrogens/Progestagen* y otros de protección primaria (WHI: *Womens Health Initiative*).

El HERS fue suspendido cuatro años después de iniciado porque al primer año, comparado con el placebo, la mortalidad por ECV era mayor en el grupo de TH.

Por su parte, en el WHI que tenía dos brazos, uno de estrógenos/progestágenos para pacientes con útero y el otro para pacientes hysterectomizadas con estrógenos solos, el brazo de EP fue suspendido a los 5,2 años por aumento de la ECV y el TEV y también mostró un aumento del cáncer invasivo de mama, aunque este último no significativo.

El brazo de E que continuó fue suspendido a los siete años porque mostró aumento de ACV y TEV. En este se vio una disminución de eventos cardiovasculares y cáncer invasivo de mama, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos.

Estos eventos han hecho que la terapia hormonal haya sido muy controvertida y la prescripción de TH haya bajado de manera considerable, con perjuicio de las pacientes sintomáticas que tienen que sufrir molestias, en algunos casos muy severas.

La pregunta que se hace es por qué la diferencia entre los estudios observacionales, previos y los prospectivos posteriores.

Después de reanálisis cuidadosos se ha llegado a la conclusión de que los estudios difieren principalmente en la edad en que las pacientes comienzan a tomar la TH. En los primeros estudios observacionales la edad de las pacientes es alrededor de 50 años; las del HERS, 68 años, y las del WHI, 63 años.

Reanálisis del WHI por grupos de edad confirman el hallazgo de los estudios observacionales, y eso ha abierto la llamada ventana de oportunidad para la TH, cuando se da temprano en la menopausia. La razón que se da para esto es que en la menopausia temprana el endotelio vascular está sano, y en él la acción hormonal es protectora, diferente a la mujer en meno-

pausia más de 5 a 10 años cuando el endotelio ya está afectado y la acción trombogénica de los estrógenos induce la ECV.

Se podría concluir que la terapia durante cinco años sería protectora de ECV, sobre todo cuando se usan estrógenos solos.

Con relación al cáncer de mama, desde los estudios observacionales se ha demostrado que la terapia hormonal favorece la aparición temprana de cáncer de mama. La gran mayoría de estudios muestra cómo después de cinco años de terapia y cuando además se usan progestágenos, la aparición de cáncer de mama es más frecuente, aunque en la gran mayoría no hay significancia estadística. En el HERS que duró cuatro años tampoco hay significancia estadística.

Con relación al WHI en la rama de EP hay un aumento del RR de cáncer de mama invasivo aunque no estadísticamente significativo y en el posteriormente suspendido brazo de E solos el RR de cáncer de mama es negativo, igual que la ECV, aunque tampoco es estadísticamente significativo.

Todo indica que el uso de la TH durante alrededor de cinco años es ideal para pacientes que lo necesitan y que el riesgo de ECV y cáncer de mama no está aumentado o es mínimo o estadísticamente no significativo.

Por último, un reciente estudio en el que se simuló en modelos cinéticos el uso de TH durante cinco años la aparición de cáncer por TH parece ser debida a la acción de los estrógenos y progestágenos en tumores ocultos que adquieren visibilidad y pueden ser detectados tempranamente, y los efectos pro-apoptóticos de los estrógenos explican porqué en el WHI E solos muestran disminución del RR de cáncer de mama cuando la terapia se inicia a los 63 años.

Finalmente, un estudio de la Croix analiza los pacientes que recibieron E durante 5,7 años y lo suspenden, y a los 10 años se mantiene sin cambios el RR de ECV, ACV, fracturas, cáncer de colon y persiste la disminución del riesgo de cáncer de mama.

## Controversias

### Riesgos de los anticonceptivos orales en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

Ariel Iván Ruiz Parra, MD, MSc.

---

Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología e Instituto de Investigaciones Clínicas, y Decano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

---

La preocupación sobre el uso de anticonceptivos hormonales combinados (ACO) en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) surge de los posibles riesgos asociados con el uso de estos medicamentos en mujeres de alto riesgo metabólico y cardiovascular. En las pacientes con SOP se ha des-

crita una prevalencia de intolerancia a los carbohidratos entre 31,1% y 35,2%, de diabetes mellitus tipo 2 entre 7,5% y 9,8%, del doble de factores de riesgo cardiovascular y desarrollo de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2 en > 40% a la edad de 30 años.

El estudio de Bird *et al.* que es una cohorte basada en población usando bases de datos, incluyó a 1'632.678 mujeres usuarias de ACO, de las cuales 46.867 (2,9%) tenían SOP; a este grupo se le emparejaron 43.506 (92,8%) de ellas con características casi idénticas para investigar el riesgo de tromboembolia venosa (TEV). Los investigadores estimaron que la incidencia de TEV fue de 6,3/10.000 personas-año entre mujeres con SOP que NO tomaban ACO y de 4,1/10.000 personas-año en controles emparejados; el HR fue de 1,55 (IC95%: 1,10-2,19) y el RR de 1,63 (IC95%: 1,13-2,34). La incidencia de TEV aumentó en las mujeres con SOP que usaban ACO, alcanzando 23,7/10.000 personas-año.

En relación con los riesgos metabólicos en pacientes con SOP usuarias de ACO, Halperin *et al.* hicieron una revisión sistemática que incluyó 35 estudios incluidos en total que comprendían 42 cohortes para el metanálisis (ya que siete estudios tenían dos cohortes cada uno). La edad promedio de las pacientes fue de 24,3 años (rango 15,3-33,5), el IMC medio fue de 24,7 kg/m<sup>2</sup> (rango 21,8-40,1) y la media de seguimiento fue de seis meses. Los desenlaces estudiados incluyeron: insulina, glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL en ayunas, las tasas de utilización de glucosa medidas por clamp hiperinsulinémico euglucémico, razón glucosa/insulina en ayunas y HOMA-IR (agrupados); la comparación se hizo con diferencia de medias estandarizadas. En los únicos desenlaces en los que hubo diferencia significativa fue en colesterol HDL (efecto combinado 0,46; IC95%: 0,14-0,78) y en los triglicéridos (efecto combinado 0,55; IC95%: 0,17-0,93); en los demás estimadores los cambios no fueron significativos.

Otros estudios han investigado los efectos metabólicos en mujeres con SOP con un abordaje complementario, que consiste en comparar las usuarias de ACO con quienes reciben metformina. Costello *et al.* publicaron una revisión Cochrane de experimentos clínicos controlados sin encontrar diferencias en insulina, glucosa, colesterol total o desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, encontrando también un aumento significativo de los triglicéridos en el grupo de usuarias de ACO. Jing *et al.* hicieron una revisión sistemática que comparó el ACO que contiene etinilestradiol + acetato de ciproterona con metformina, sin encontrar tampoco diferencia en la prevalencia de intolerancia a los carbohidratos, de glucosa alterada en ayunas o de diabetes mellitus tipo 2, pero sí nuevamente un aumento significativo en los triglicéridos causado por el componente estrogénico de los ACO. Costello y colaboradores concluyeron que hasta los 12 meses de tratamiento con ACO se observa una mejoría en el patrón menstrual y los niveles de andrógenos en las pacientes con SOP, en comparación con la metformina, pero que la metformina reduce en forma significativa los niveles de insulina en ayunas y de triglicéridos. Sin embargo, es importante señalar que hay muy escasos estudios que incluyan desenlaces finales clínicamente importantes como diabetes

mellitus tipo 2 y carcinoma de endometrio, entre otros. López y colaboradores hicieron una revisión sistemática para investigar el efecto de diferentes ACO sobre el metabolismo de los carbohidratos en mujeres sin diabetes mellitus, encontrando que no hay mayores diferencias entre los combinados.

Teede y colaboradores hicieron un experimento en el que compararon la función endotelial en pacientes con SOP usuarias de ACO versus aquellas que recibían metformina. Los autores encontraron que los ACO aumentan el PCR ultrasensible, aunque mejoran algunos marcadores de función endotelial, tales como el PAI-1 y la dimetilarginina asimétrica (competidor endógeno de la sintasa de óxido nítrico), independientemente de los cambios en la resistencia a la insulina.

## Conclusiones

1. Las pacientes con SOP que toman ACO tienen el doble de riesgo de TEV, pero el riesgo absoluto es bajo.
2. El uso de ACO no parece asociarse con cambios significativos en insulina, glucosa, colesterol total, ni colesterol-LDL en mujeres con SOP, aunque se asocia con un aumento estadísticamente significativo, pero pequeño, del colesterol-HDL y de los triglicéridos.
3. No se han observado cambios significativos consistentes en los índices de resistencia a la insulina.
4. Hay escasa información sobre desenlaces finales.

## Controversias

### Anticonceptivos hormonales en el siglo XXI: ¿tienen riesgos cardiovasculares?

Ariel Iván Ruiz Parra, MD, MSc.

Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología e Instituto de Investigaciones Clínicas, y Decano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

El tema de los riesgos cardiovasculares de los anticonceptivos hormonales, combinados orales (ACO) ha cobrado un renovado interés debido a que han sido sintetizadas nuevas progestinas, con menos actividad androgénica, algunas como la drospirinona (DRSP) con actividad antimineralocorticoide, más potentes y que permitieron combinaciones con menor dosis de etinilestradiol (EE). Sin embargo, publicaciones recientes han mostrado que los ACO con progestinas de cuarta generación parecerían tener mayor riesgo de eventos trombóticos.

La revisión sistemática de Wu *et al.* (2013) que investigó el riesgo de eventos trombóticos con los ACO que contienen DRSP y que incluyó seis reportes de caso, tres series de casos y 13 estudios comparativos (9 cohortes y 4 estudios de casos y controles), encontró que en los estudios de casos y series de caso se informaron 32 eventos trombóticos (31 con un ACO de

30 µg de EE + 30 mg de DRSP y uno con un ACO de 20 µg de EE + 30 mg de DRPN). En los estudios comparativos, Wu *et al.* encontraron un rango de tasa de incidencia de tromboembolia venosa (TEV) de 23,0 a 136,7 por 100.000 mujeres-año con los ACO de DRSP y de 6,64 a 92,1 por 100.000 mujeres-año con los ACO que contenían levonorgestrel (rango de riesgo relativo de 1,0 a 3,3). Con respecto a la trombosis arterial (TA) ocurrió algo similar: algunos estudios incluidos mostraron efecto protector y otros, aumento del riesgo al doble.

Por otro lado, el estudio de Sideny S. *et al.* (2013) encontró que el uso de ACO que contienen DRSP durante < 12 meses se asoció con aumento del riesgo de TEV (HR 1,96, IC95%: 1,25-3,70 durante los tres meses de uso y HR 1,88, IC95%: 1,20-2,93 entre los 3 y los 12 meses de uso). No hubo asociación significativa entre el uso del anticonceptivo transdérmico que contenía norelgestromina, o del anillo vaginal que contiene etonorgestrel y los eventos trombóticos venosos o arteriales investigados.

El estudio MEGA (*Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis*), que evaluó el riesgo de trombosis venosa de los ACO que contienen diferentes progestinas en comparación con NO usuarias, encontró que los ACO que contienen levonorgestrel tienen un OR de 3,6 (IC95%: 2,9-4,6), los que contienen gestodeno tienen un OR de 5,6 (IC95%: 3,7- 8,4), los que contienen DRSP un OR de 6,3 (IC 95%: 2,9-13,7), los que contienen acetato de ciproterona tienen un OR de 6,8 (IC95: 4,7-10) y los que contienen desogestrel un OR de 7,3 (IC95%: 5,3-10) de trombosis venosa.

En relación con la trombosis arterial (TA) se ha observado que el uso de ACO con bajas dosis de EE (< 50 µg) aumenta aproximadamente al doble el riesgo de TA, ajustando para factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y que el tipo de progestina no modifica significativamente el riesgo de trombosis arterial.

En relación con el infarto agudo de miocardio se ha observado que en mujeres < 35 años de edad usuarias de ACO la incidencia en fumadoras (≥ 20 cigarrillos/día) es 10 veces más que en las no fumadoras (3,5 por 100.000 vs. 0,3 por 100.000, respectivamente) y que en mujeres > 35 años de edad usuarias de ACO la incidencia es significativamente mayor, tanto en las fumadoras (40 por 100.000), como en las no fumadoras (3 por 100.000)<sup>1</sup>.

También se ha observado aumento de las tasas de accidente cerebrovascular con el uso de ACO. Los ACO con altas dosis de EE (≥ 50 µg) se asocian con mayor riesgo de accidente cerebrovascular, comparadas con los ACO que contienen menor dosis (OR: 5,3; IC95%: 2,6-11 vs OR: 1,53; IC95%: 0,71-3,31), sin que haya diferencia entre las progestinas de segunda y tercera generación. Así mismo, un estudio de casos y controles estimó el OR para ACV en 2,3 (IC95%: 1,6-3,3) entre las usuarias de ACO de < 50 µg de EE, en comparación con usuarias de métodos no hormonales.

Es importante señalar que los contraceptivos hormonales que contienen solamente progestinas no se asocian con aumento del riesgo de trombosis arterial o de otros eventos cardiovasculares. Se ha estimado un OR de 0,96 (IC95%: 0,70-1,31) de ocurrir un accidente cerebrovascular cuando se usan anticonceptivos que contienen sólo progestinas.

Los ACO alteran la presión arterial, incluso en dosis bajas. El aumento de la presión arterial en mujeres sanas no es clínicamente significativo, pero en las pacientes con hipertensión arterial no controlada se deben preferir los ACO no hormonales o los contraceptivos hormonales de sólo progestinas.

La evidencia sobre los riesgos cardiovasculares de los nuevos ACO tiene serias limitaciones para obtener conclusiones definitivas: hay heterogeneidad en los grupos de comparación y medidas de efecto, faltan experimentos controlados; las revisiones incluyen estudios observacionales, las usuarias cambian de ACO y los eventos pueden ser asintomáticos.

## Controversias

# Anticonceptivos hormonales en el siglo XXI: Sí tienen riesgo cardiovascular

Jaime Urdinola M.D.

Médico Ginecólogo Endocrinólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá  
Asociación Médica de los Andes.

La preocupación en relación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumentada por el uso de los anticonceptivos hormonales surgió muy pronto, después de comenzar la aplicación masiva de los anticonceptivos orales en la década de los años sesenta del siglo pasado. Inicialmente esto se correlacionó con las primeras píldoras que contenían altas dosis de estrógeno y gestágeno. Por lo tanto, el primer paso fue reducir el contenido estrogénico, lo que aumentó sustancialmente su seguridad.

Como el infarto agudo de miocardio es un evento extremadamente raro en mujeres de edad reproductiva, quienes generalmente gozan de buena salud, aun la duplicación del riesgo en las usuarias de anticonceptivos hormonales resultará en un riesgo atribuible también extremadamente bajo. Pero el riesgo en la mujer que fuma, factor también identificado tempranamente, sobrepasa el riesgo de un embarazo no deseado.

Cuatro son los grandes estudios clásicos de cohorte que proporcionaron los primeros indicios sobre este problema, algunos de los cuales continúan todavía: el del Colegio Real de Practicantes Generales y el Estudio de la Asociación de Planificación Familiar de Oxford, ambos en el Reino Unido; el Estudio de las Drogas Anticonceptivas de Walnut Creek, con base en las pacientes del Programa de Cuidado de Kaiser Permanente

en California, y el Estudio del Grupo de Salud Cooperativo de Puget Sound, asentado en Seattle, Estado de Washington, los dos últimos en EE.UU.

Se piensa que el incremento en los casos de infarto de miocardio depende más de un mecanismo trombótico que del mismo desarrollo de placas ateroscleróticas, así como por mayor mortalidad en las mujeres fumadoras mayores de 35 años.

Han aparecido nuevas formas de administración de anticonceptivos hormonales, como los parches o el anillo vaginal, pero se ha dificultado establecer con precisión el riesgo de infarto de miocardio, porque el número de usuarias es relativamente bajo para un cálculo epidemiológico cierto.

También, como las dosis y el tipo de gestágenos han variado, se ha dificultado establecer de manera fiable este riesgo.

Los anticonceptivos orales también pueden causar un aumento leve y transitorio de la presión arterial dentro del rango normal, pero la hipertensión arterial evidente y manifiesta se puede presentar.

Un aumento pequeño pero significativo de casos de accidente cerebrovascular, trombótico o isquémico aunque no hemorrágico, se presenta con el uso de anticonceptivos orales en muchos pero no en todos los estudios sobre este tema, debido a la heterogeneidad de los mismos, especialmente con las preparaciones con alto contenido de estrógenos.

Pero continúa manteniéndose el aumento de la enfermedad tromboembólica, independientemente de la dosis de los anticonceptivos orales, así el riesgo sea menor frente al de un embarazo no deseado. Debe tenerse en cuenta que la trombofilia heredada representará un significativo incremento del riesgo. La obesidad y el aumento de la edad son además factores que contribuirán a aumentar el riesgo.

Los estudios también indican que los gestágenos de tercera generación como desogestrel y gestodeno, no el norgestimato, aumentan las complicaciones tromboembólicas. En el caso de los antiandrógenos como acetato de ciproterona y drospirenona, aunque los organismos regulatorios los han considerado de riesgo, los resultados son conflictivos y no convincentes del todo.

Los preparados orales o inyectables con sólo gestágeno no parecen asociarse con un aumento del riesgo para tromboembolia.

De manera sucinta, el efecto adverso de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de tromboembolia es el que más contribuye para el número total de casos cardiovasculares, y más desde el punto de vista de morbilidad. El riesgo aumentado para accidente cerebrovascular e infarto de miocardio dominará los patrones de mortalidad en las usuarias de anticonceptivos hormonales, especialmente en la mujer fumadora y mayor de 35 años.