

Qué sabemos sobre sus riesgos

Cincuenta años de la píldora

Miguel A. Martínez-González y Miguel Delgado-Rodríguez

Hace 50 años se autorizó en Estados Unidos la venta al público del primer anticonceptivo oral a base de hormonas. Desde entonces, millones de mujeres han usado la píldora, y se han podido conocer cada vez mejor sus efectos secundarios. Los estudios disponibles prueban que tiene riesgos más o menos importantes según el tipo de usuarias, y que estos riesgos no han desaparecido con las píldoras de última generación.

Inicialmente, los anticonceptivos combinados (AC) que contienen hormonas femeninas (estrógenos y progestágenos) suscitaron miedos porque aumentaban el riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, trombosis cerebral). Esto llevó a reducir progresivamente las dosis de estrógeno. Se pensaba que el estrógeno era el único responsable. Así, surgieron sucesivamente AC de primera, segunda y tercera generación. Además se introdujeron nuevas moléculas de progestágenos.

¿Qué cambia con los de última generación?

Durante un tiempo se admitió que los AC más recientes ya no incrementaban el riesgo cardiovascular. Por desgracia, a mediados de los años noventa se supo que eran precisamente los AC de tercera generación (Minulet, Gynovin, Microdiol, Meliane, Melodene, Gestinyl) los asociados a mayor riesgo de trombosis, pero no de tipo arterial sino venosa. Esto es importante,

porque en mujeres menores de 40 años la trombosis venosa (en las venas de las extremidades o en la vena pulmonar, que puede ser mortal) es unas 5 veces más frecuente que la arterial (que puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Actualmente está claro que todos los AC aumentan el riesgo de trombosis venosa. El riesgo absoluto es de por sí muy bajo en mujeres jóvenes y sanas. Por eso, en ellas son excepcionales los casos atribuibles a AC, aunque el efecto adverso cardiovascular puede ser más importante en fumadoras, obesas, hipertensas, diabéticas o mujeres con migraña.

Los riesgos de trombosis venosa periférica, embolia pulmonar o trombosis venosa cerebral asociados a AC se incrementan mucho si la mujer tiene propensión a la trombosis (trombofilia). Esto ocurre en mujeres con mutación del factor V de Leiden de la coagulación (aproximadamente el 4% de las mujeres), o

con otras trombofilias, que incluyen la deficiencia de antitrombina, de proteína C, de proteína S, la resistencia a proteína C activada, mutación del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia o anticuerpos antifosfolípidos. Como no se hace una detección sistemática de estas alteraciones, no es fácil saber si una mujer que empieza a usar AC pertenecerá o no a alguno de estos grupos con propensión a trombosis.

Píldora y cáncer de mama

Además de los efectos adversos cardiovasculares de los AC, surgieron dudas acerca de su papel cancerígeno.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificaron ya en 1999 a los AC como carcinógenos demostrados para los seres humanos (Grupo 1). Se argumenta en su defensa que el mayor riesgo de cáncer de mama observado en algunos estudios se compensa con un menor riesgo de

cáncer de ovario o endometrio. La realidad es que el cáncer de mama es muy frecuente y los otros son mucho más raros, por lo que al proteger de lo raro y perjudicar en lo frecuente, su saldo es desfavorable.

No todos los estudios epidemiológicos han hallado un mayor riesgo de cáncer de mama en las consumidoras de AC. Casi todos estos estudios comparan el uso de AC entre casos (mujeres con cáncer) y controles (mujeres sin cáncer). Estos diseños de casos y controles son propensos a errores de diversos tipos que pueden invalidar los resultados, por lo que no siempre se pueden considerar como prueba de una relación verdaderamente causal.

Se podría salir de dudas si se hiciesen ensayos clínicos con asignación aleatoria de los AC. En este tipo de estudios, el azar distribuye a las mujeres que tomarán o no los AC y por la ley de probabilidad ambos grupos serán iguales en todo menos en que unas consumen AC. Es un diseño muy robusto, pero requeriría seguimientos prolongados y la necesidad de incluir a decenas de miles de mujeres, ya que el cáncer de mama en mujeres menores de 50 años se presenta con una frecuencia de 1 caso por 10.000 mujeres y año. Por eso se consideró que no era factible este tipo de diseño.

Un ensayo concluyente

Sin embargo, a partir de la menopausia la frecuencia de este cáncer aumenta mucho y ha existido por parte de muchos profesionales la tendencia a reemplazar el descenso hormonal de la mujer con hormonas similares a las utilizadas en los AC. De hecho, a principios de los años 90, las hormonas sustitutivas en la menopausia eran el tratamiento farmacológico que más se prescribía en Estados Unidos. Resultaba, por tanto, más factible realizar un ensayo clínico con asignación al azar para este tratamiento.

Hasta el año 2002 no se dispuso de los resultados del ensayo más importante (Women's Health Initiative).

Durante un tiempo se admitió que los anticonceptivos más recientes no aumentaban el riesgo cardiovascular, pero luego se comprobó que favorecen la trombosis venosa

Se observan sistemáticamente mayores tasas de cáncer de mama a medida que se extiende el uso de anticonceptivos en un país

Se estudiaron más de 16.000 mujeres, la mitad recibieron hormonas y la otra mitad no. Tuvo que detenerse el ensayo al observar un riesgo de cáncer de mama significativamente superior en quienes tomaban las hormonas. El riesgo de cáncer de mama fue un 26% superior con las hormonas que con placebo. Las hormonas también presentaron mayor riesgo de infarto de miocardio (un 29% más), trombosis cerebral (41% más) y embolia pulmonar (113% más). Menor fue, en cambio, el riesgo de fracturas osteoporóticas (reducción del 24%) y cáncer colorrectal (reducción del 37%). El saldo global fue claramente negativo e hizo cambiar radicalmente la práctica clínica. Hoy día el criterio médico mayoritario es prescindir de hormonas sustitutivas en la menopausia.

Téngase en cuenta que la potencia de los estrógenos postmenopáusicos como tratamiento sustitutivo es unas 6 veces menor que la de los AC.

Uso prolongado

Parece bastante lógico pensar que una exposición prolongada a AC que contienen estrógenos elevará el riesgo de cáncer de mama. Las hormonas probablemente son promotoras y no inductoras del cáncer. Es bien co-

nocido que una mayor exposición a estrógenos se acompaña de mayor riesgo. Así, las mujeres con menarquia precoz y menopausia tardía, que pasan más tiempo sometidas a influencia estrogénica, presentan mayores tasas de cáncer de mama.

También es llamativa la observación sistemática de mayores tasas de este cáncer a medida que se extiende en un país el uso de AC. Los resultados de ensayos hormonales en la menopausia también apoyan que los AC favorecerán que se produzca cáncer de mama. Los AC incrementan además el riesgo de cáncer de cuello de útero.

Saldo negativo

Por otra parte, no hay ninguna duda que los AC reducen el riesgo de cáncer de ovario y también hay pruebas de que pueden reducir el de endometrio. Hay que resaltar que estos dos cánceres son más raros que el de mama. Una posible protección débil frente al riesgo de cáncer de colon (también menos frecuente que el de mama) no puede excluirse, pero hacen falta mejores estudios.

El saldo global es pues desfavorable. De hecho, una nueva valoración de la OMS en 2005 confirmó la clasificación de los AC como carcinógenos demostrados.

Además, las hormonas sustitutivas en la menopausia, que hasta entonces estaban clasificadas como posibles carcinógenos, pasaron a ser incluidas entre los agentes carcinógenos demostrados.

La alternativa sin riesgos

Muchas veces se ha aducido que, aunque los AC tengan todos estos efectos adversos, representarían un beneficio neto para la salud de la mujer porque previenen un embarazo que podría empeorar su salud o que simplemente no se desea, muchas veces por motivos muy razonables. La disyuntiva no es elegir entre AC o embarazo. Es preciso preguntarse antes si no hay otras opciones.

sigue en página 4

Cáncer y trastornos vasculares

La mejor perspectiva científica sobre los riesgos de los AC se obtiene al repasar los metaanálisis, que integran todos los estudios realizados sobre un mismo tema. Al final se obtiene una medida combinada que se llama riesgo relativo (RR): el número de veces que es más probable que se produzca una enfermedad en las consumidoras de AC comparadas con las no consumidoras. Un RR superior a 1 indica que las consumidoras tienen mayor riesgo. Por ejemplo, si $RR=1.5$, se interpretará que quienes usaban AC tenían un 50% más de riesgo de desarrollar la enfermedad. En cambio, un RR inferior a 1 indica

protección. Así, un $RR=0.7$ significa que los AC reducen el riesgo en un 30%.

En la tabla se comparan los RR encontrados en los distintos metaanálisis. Cada uno incluye y resume entre 5 y 15 estudios.

Se presenta también la frecuencia aproximada de cada enfermedad, o sea la probabilidad media de que una mujer la desarrolle alguna vez en la vida.

Se aprecia que los AC elevan el riesgo de enfermedades frecuentes. Las pocas que se asocian a menor riesgo son más raras.

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre enfermedades frecuentes

Enfermedades frecuentes	Frecuencia (riesgo medio alguna vez en la vida)	Metaanálisis	RR (IC 95%) ^a	Comentarios
Hipertensión arterial	50-60%	-	1.8 (1.5-2.3) ^b	Sólo mientras se consumen, el riesgo baja al dejarlos
Infarto de miocardio	25-30%	J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863	1.8 (1.4-2.4)	Sólo se consideraron anticonceptivos recientes con <i>baja</i> dosis de estrógeno ^c
Accidente cerebrovascular	15-20%	J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863	2.1 (2.6-2.9)	Sólo se consideraron anticonceptivos recientes con <i>baja</i> dosis de estrógeno
Accidente cerebrovascular	15-20%	JAMA 2000;284:72	2.8 (2.2-3.4)	Estrógenos tanto a dosis bajas como altas (mientras se usaban)
Cáncer de mama	10-12%	Mayo Clin Proc 2006;81:1290	1.2 (1.1-1.3)	El riesgo es mayor si se usan antes del primer embarazo a término
Tromboembolismo venoso	5-10%	Thromb Haemost 2005;94:17-25	3.1 (2.2-6.4)	Cualquier anticonceptivo hormonal
Tromboembolismo venoso	5-10%	BMJ 2001;323:1	1.7 (1.4-2.0)	Anticonceptivos de 3ª generación comparados con los de 2ª generación ^d
Cáncer colorrectal	5-10%	Hum Reprod Update 2009;15:489	0.8 (0.7-1.0)	Se encontró protección débil, el límite superior de confianza fue 0.97

Enfermedades poco frecuentes	Frecuencia (riesgo medio alguna vez en la vida)	Metaanálisis	RR (IC 95%)	Comentarios
Cáncer endometrial	2-3%	Obstet Gynecol 1995;85:793	0.3 a 0.5 ^e	Cuanto más años de exposición, menor riesgo
Cáncer de ovario	1-2%	Lancet 2008;371:303	0.7 (0.7-0.8)	La reducción del riesgo persistía también a largo plazo
Cáncer de cérvix	<1%	Lancet 2002;359:1085	2.8 (1.5-5.4)	Si se usaron durante ³ 10 años, el RR = 4.0 (2.1-8.0)
Cáncer de hígado	<1%	J Hepatol 2007;47:506	1.6 (1.0-2.5)	Al excluir el estudio MILTS (financiado por Schering) RR = 1.7 (1.1-2.6)

^a IC 95%: intervalo de confianza al 95%. El intervalo de confianza proporciona un rango de valores creíbles para el RR. Si en ese rango se incluye el 1, puede decirse que las diferencias no son significativas. Los valores de RR e IC 95% se han redondeado a un sólo decimal en aras de la brevedad.

^b Circulation 1996;94:483 (cohorte de las enfermeras)

^c Está asumido universalmente que cuanto más dosis de estrógeno tiene un anticonceptivo, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular presenta. Este metaanálisis sólo incluyó anticonceptivos con *baja* dosis de estrógeno y encontró mayor riesgo. Por lo tanto, no tiene fundamento científico la creencia en que los anticonceptivos con *baja* dosis de estrógeno no aumentan el riesgo cardiovascular.

^d Paradójicamente hay quienes siguen manteniendo la creencia de que los anticonceptivos más modernos tienen menor riesgo de trombosis venosa, cuando precisamente lo que demostró este metaanálisis es que los anticonceptivos más recientes tenían mayor riesgo.

^e Es un metaanálisis más antiguo y no ofrece intervalos de confianza para el RR.

Esto lleva a pensar en algo más natural. De hecho, los AC representan una intervención dirigida intencional y primariamente a impedir una función sana del cuerpo. En cambio, los métodos basados en el conoci-

miento de la fertilidad (Fertility Awareness Based) se dirigen a educar y capacitar para identificar el periodo del ciclo menstrual en que la mujer es fértil. En las evaluaciones más recientes de algunos de estos

métodos (sintotérmico con doble chequeo) se ha demostrado que tienen alta efectividad (en condiciones reales, no sólo ideales) equiparable a la de los AC, como veremos en un próximo artículo.

Miguel A. Martínez-González es catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra

Miguel Delgado-Rodríguez es catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén

En aras de la brevedad, se han obviado las referencias bibliográficas. Se pueden encontrar en www.unav.es/preventiva, dentro de "Temas de interés general".