

## **RIESGOS DE LA PÍLDORA DE USO CONTINUADO PARA SUPRIMIR LA REGLA.**

Dra. Carme Valls-Llobet

Medicina Interna-Endocrinología.

Directora del programa Mujer, Salud y Calidad de Vida. Caps.

Revista Dialogos 72. 2007 (Federación de Planificación Familiar)

Los riesgos a corto, medio y largo plazo de la administración de anticonceptivos orales de segunda y tercera generación adolecen de la escasez de ensayos clínicos randomizados para evaluar su efectividad y efectos secundarios. Los síntomas más frecuentes a corto plazo son la ganancia de peso, las náuseas, la mastodinia y tensión mamaria, la disminución de la frecuencia de los ciclos menstruales, la aparición de sangrados intempestivos, la dismenorrea y las metrorragias y el edema de extremidades inferiores; pero estos síntomas no han demostrado diferencias según el tipo de anticonceptivos usado en un reciente estudio publicado realizado entre 2863 mujeres francesas.<sup>1</sup> Por ello los autores recomiendan mejorar los estudios para tener mejores datos basados en la evidencia que mejoren la eficiencia del consejo médico sobre la tolerancia de los anticonceptivos, más que basarse en sus propiedades teóricas. Tampoco han sido estudiados la incidencia del estímulo de la autoinmunidad, con incremento de la presencia de Anticuerpos antinucleares (ANA), fenómenos lupus-like, desencadenamiento de lupus eritematoso, y de tiroiditis auto inmune. Su alta prevalencia entre la población femenina lo hace más complejo, y el efecto sumatorio de otras fuentes de estrógenos como los ambientales, en el estímulo de las enfermedades auto inmunes.

Esta falta de estudios a largo plazo también incluye el de la supuesta nueva píldora anticonceptiva que se puede administrar durante meses sin descanso y que prolonga en realidad los efectos de la píldora de segunda generación ya que su composición es parecida.

La seguridad y eficacia de la nueva píldora como anticonceptivo se ha basado hasta la fecha en dos estudios de un año cada uno que englobó 2457 mujeres de 18 a 49 años .El 22 de Mayo de 2007 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la píldora de uso continuado para la "prevención del embarazo" con una composición de 90 microgramos de levonorgestrel y 20 microgramos de etinilestradiol, en cajas de 28 píldoras, que deben ser tomadas de forma continuada y que no contiene una semana de placebo como algunas otras que hay en el mercado. Los ciclos menstruales con la ingesta continuada de las hormonas quedaran suspendidos, pero será más probable que se presenten menstruaciones imprevistas, sangrados o manchados en diversos momentos del tratamiento. Durante el primer medio año de la administración de la píldora, más del 53% de las mujeres que participaron en el ensayo presentaron sangrados no esperados, aunque al cabo de un año de tomarla el 41% presentaban sangrados intermitentes.

La FDA advierte que los riesgos de usar esta píldora son similares a los riesgos de otros anticonceptivos orales, como el incremento de riesgo de trombosis periféricas y pulmonares, accidentes vasculares cerebrales y ataques cardíacos y que el tabaquismo aumenta los riesgos cardiovasculares de los anticonceptivos hormonales.

También advierte que la eliminación de los periodos regulares, puede hacer difícil a las mujeres reconocer si pueden haber quedado embarazadas, por lo que aconseja que las mujeres que la utilizan se realicen la prueba de embarazo, si creen que pueden estarlo.

Dada la escasez de datos para recomendar o no su uso prolongado, individualizando el tratamiento en una mujer concreta, deberíamos extrapolar la información de los efectos secundarios de la píldora anticonceptiva en general y de la segunda generación de anticonceptivos hormonales en particular.

Riesgo de tromboembolismo venoso y arterial cerebral.

El riguroso metanálisis de todos los estudios relacionados con efectos vasculares y anticonceptivos hormonales desde 1980 hasta 2002 ha llegado a las siguientes conclusiones. El riesgo acumulado asociado con el uso de Anticonceptivos hormonales con baja dosis fue para el infarto de miocardio de 1.84 [95% intervalo de confianza (IC) = 1.38, 2.44] y para los accidentes vasculares cerebrales isquémicos de 2.12 (95% IC = 1.56, 2.86) La suma de odds ratio para los dos problemas vasculares fue de 2.01 (95% IC = 1.63, 2.48). La segunda generación de anticonceptivos hormonales se ha asociado con un significativo incremento de riesgo de infarto de miocardio [ OR 1.85 (95% CI = 1.03,3.32) y de accidentes vasculares isquémicos ( 2.54 (95% CI = 1.96,3.28); y para la tercera generación el riesgo se incrementa sólo para los ictus isquémicos con una odd ratio de 2.03 (95% CI = 1.15,3.57)]. Los autores sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales con baja dosis de etinil estradiol y alta de progestágenos de síntesis, incluido el levonorgestrel, aumenta de forma significativa el riesgo de enfermedad cardiaca, y vascular arterial, con un incremento de problemas vasculares arteriales con los anticonceptivos de tercera generación.<sup>2</sup>

Anticonceptivos orales como factor de riesgo para el cáncer de mama .

Se ha publicado hace un año un metanálisis de estudios caso-control que relacionan el uso de anticonceptivos hormonales con cáncer de mama en la premenopausia. Desde 1980 se identificaron 34 trabajos para ser incluidos en el metanálisis. El uso de anticonceptivos hormonales en conjunto, con diversas dosis de anticonceptivos, se asoció con un incremento del cáncer de mama en la premenopausia con una OR de 1.19; 95% IC, 1.09-1.29) . Entre los estudios que proporcionaban datos sobre la paridad, el uso de anticonceptivos se asoció con riesgo de cáncer de mama con casi la misma odd ratio de 1.29 (95% IC, 1.20-1.40) para las que habían tenido hijos, y de 1.24( 95% IC, 0.92-1.67) para las nulíparas. Una larga duración del uso entre las nulíparas no altera el riesgo (OR, 1.29; 95% IC, 0.85-1.96). Pero entre las mujeres con hijos, la asociación fue más fuerte entre las que habían usado los anticonceptivos hormonales antes del primer embarazo a término (OR, 1.44; 95% IC, 1.28-1.62).La asociación entre el uso de los anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama fue mayor para las mujeres con hijos, que hubieran utilizado los anticonceptivos hormonales 4 años o más antes de tener el primer hijo (OR, 1.52; 95% CI,1.26-1.82). Los autores concluyen que el uso de anticonceptivos hormonales se asocia con un incremento de riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, en especial

con el uso de anticonceptivos más de 4 años antes de tener el embarazo a término.<sup>3</sup>

En Junio de 2005, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, ha clasificado la anticoncepción hormonal y la terapia hormonal como carcinógeno en seres humanos. Esta clasificación está destinada a identificar los carcinógenos potenciales asociados con la nutrición, medio ambiente y productos farmacéuticos pero no incluye análisis de costo-beneficio, por lo que han sido discutidas por grupos de especialistas.

Efecto bioquímico, mutaciones genéticas, i mecanismo biológico molecular.

El riesgo de los anticonceptivos orales con baja dosis de estrógenos depende de la asociación con los progestágenos de síntesis, cuyos efectos negativos dependen del estado previo de las células mamarias, y tienen por lo tanto una variabilidad individual; además no todos los progestágenos de síntesis actúan de la misma forma en la célula mamaria normal y patológica. El estudio de Seeger et al, compara los efectos de la Noretisterona (NAT), acetato de medroxiprogesterona (MPA) y la progesterona natural sobre las células mamarias con cáncer o no. El MPA puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilicen el tratamiento durante largo tiempo, porque aumenta la tasa de mitosis de las células epiteliales normales. En combinación con estradiol y factores de crecimiento, se demuestra que los progestágenos sólo pueden inducir la proliferación de células mamarias humanas benignas o malignas, independientemente de otros factores y que sólo la progesterona natural tiene un efecto indiferente.<sup>4</sup>

La probabilidad de ser portadora de una mutación de BRCA1 y BRCA2 fue tres veces más elevada entre casos que iniciaron el uso de anticonceptivos hormonales antes de los 20 años comparándolos con casos que empezaron después o que nunca usaron anticonceptivos. No se observó asociación con la historia familiar de cáncer de mama. Los riesgos fueron similares con los anticonceptivos de baja y alta dosis. Cada año de anticonceptivo antes de los 20 años confiere un incremento de riesgo significativo para el cáncer de mama de comienzo precoz, mientras que no se ha encontrado riesgo asociado con el uso después de los 20 años.<sup>5</sup>

El descubrimiento que la sobreexpresión de la enzima lipogénica Fatty acid synthase (FAS) es una característica de los tumores relacionados con hormonas sexuales esteroideas y del carcinoma de mama, de su peor pronóstico, y que este efecto está relacionado con los progestágenos de síntesis de los anticonceptivos hormonales, ha sido bien estudiado por Menendez et al, en el Breast Cancer Translational Research Laboratory, de Evanston (USA). Este estudio proporciona una evidencia directa de que un gran número de progestágenos de síntesis utilizados en los anticonceptivos orales activan la FAS (OA-519) asociada con el cáncer de mama y su expresión en las células de cáncer de mama dependiente de hormonas, y que el mecanismo es la estimulación de los receptores estrogénicos por el efecto proliferativo de los progestégenos, sin efecto sobre los receptores de progesterona. Estos hallazgos contribuyen a explicar las evidencias conflictivas entre los anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama a través de la activación estrogénica de la FAS asociada a tumor, un marcador tumoral asociado con un mal pronóstico del cáncer de mama.<sup>6</sup>

Por todas las evidencias citadas, y dado que la nueva píldora para la prevención de embarazo suprimiendo continuamente la menstruación, sólo ha sido estudiada durante 1 año y su administración no incluye la prevención del cáncer de mama, consecuencia que en caso de aparecer, será muchos años más tarde, creemos conveniente recomendar por la evidencia científica acumulada hasta la fecha, que no se administre en menores de 20 años, y que se valoren los factores de riesgo familiares. Además sería bueno comprobar a medio plazo con ensayos clínicos bien diseñados los efectos sobre la autoinmunidad y los efectos secundarios sobre la glándula tiroidea. Puede ser alternativa terapéutica para mujeres con endometriosis que deben suprimir la menstruación por periodos largos, pero aunque el nombre comercial asocie el producto a la libertad, y conseguir la libertad siempre puede tener costes, es bueno estar informados e informar a las mujeres a quien se ha prescrito este producto de los pros y contras, a largo plazo de su utilización, además de la contradicción que supone un producto para prevenir el embarazo, que no permite saber con seguridad si se ha quedado o no embarazada una mujer. Creemos que se debería investigar más afondo sus efectos secundarios a largo plazo, y dado que actualmente la investigación sólo ha sido de un de duración, no utilizarla más allá de este periodo hasta que se descarten efectos secundarios.

---

<sup>1</sup> Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Bouyer J. Oral contraceptive tolerance: does the type of pill matter? *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (6):1277-85

<sup>2</sup> Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3863-70

<sup>3</sup> Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006 Oct;81(10):1287-9.

<sup>4</sup> Seeger H, Rakov V, Mueck AO. Dose-dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Horm Metab Res.* 2005 Aug;37(8):468-73.

<sup>5</sup> Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer.* 2005 Oct;41(15):2312-20.

<sup>6</sup> Menendez JA, Oza BP, Colomer R, Lupu R. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives enhances fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival. *Int J Oncol.* 2005 Jun;26(6):1507-15.