



REVISIÓN DE CONJUNTO

Segunda y tercera generación de anticonceptivos orales e infarto de miocardio: revisión sistemática y metaanálisis



F. Rojas Rojas

Farmacia de Atención Comunitaria, Córdoba, España

Recibido el 27 de diciembre de 2015; aceptado el 2 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 6 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Gestodeno;
Desogestrel;
Levonorgestrel;
Anticonceptivos
orales;
Infarto de miocardio

KEYWORDS

Gestodene;
Desogestrel;
Levonorgestrel;
Oral contraceptives;
Myocardial infarction

Resumen

Introducción: Los anticonceptivos son drogas para evitar el embarazo y mantener controlado el ciclo hormonal femenino. Los de segunda generación incluyen el levonorgestrel y los de tercera generación están compuestos por desogestrel o gestodeno. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es conocer el aumento de riesgo de infarto de miocardio por uso de la segunda generación o de la tercera generación de anticonceptivos orales.

Material y métodos: Revisión sistemática en Medline y Cochrane, desde uno de enero de 1996 a uno de junio de 2015, de estudios observacionales. El metaanálisis se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios. Los *outcomes* son el riesgo de infarto de miocardio debido al uso de anticonceptivos orales de segunda o tercera generación.

Resultados: Cumplieron criterios de inclusión y control de calidad 4 estudios observacionales. Los resultados del metaanálisis para segunda generación por modelo de efectos aleatorios fue 1,0995, y para tercera generación, 0,8298, pero fueron no significativos; los de tercera generación frente a segunda generación fueron también no significativos con un valor de 0,7361.

Conclusiones: No podemos sacar conclusiones del metaanálisis debido a que los resultados son no significativos, por lo que no podemos indicar que el riesgo de infarto de miocardio aumente por el uso de segunda o tercera generación de anticonceptivos orales.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Second- and third-generation oral contraceptives and myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction: Contraceptives are drugs taken to prevent pregnancy and maintain control of the female hormonal cycle. Second-generation contraceptives include levonorgestrel, while third-generation contraceptives are made with desogestrel or gestodene. The objective of this

Correo electrónico: facundorojasrojas@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2016.03.007>

0210-573X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

systematic review and meta-analysis is to determine the risk of myocardial infarction when using second- or third-generation oral contraceptives.

Materials and methods: A systematic review of observational studies in Medline and Cochrane from 1 January 1996 to 1 June 2015. The meta-analysis was performed using a random effects model. The outcomes are the risk of myocardial infarction due to the use of second- or third-generation oral contraceptives.

Results: The four observational studies met certain inclusion and quality control criteria. The results of the meta-analysis using the random effects model were 1.0995 for second-generation and 0.8298 for third-generation contraceptives, but these results were not significant. The result of the comparison between third- and second-generation products was also not significant, with a value of 0.7361.

Conclusions: We were unable to draw conclusions from the meta-analysis because the results were not significant. We are therefore unable to indicate the whether the risk of myocardial infarction increases with the use of second- or third-generation oral contraceptives.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En Estados Unidos, tanto la terapia hormonal como los anticonceptivos orales figuran entre los más comúnmente prescritos controles de natalidad, usados por 11,6 millones o 19% de mujeres^{1,2}. Desde la introducción en los años sesenta, los anticonceptivos orales han sido usados por aproximadamente el 80% de mujeres de Estados Unidos en algún momento de su vida para bloquear ovulación, implantación o embarazo^{2,3}. La simplicidad de regímenes disponibles, la baja frecuencia de efectos adversos y la relativa seguridad comparados con el embarazo⁴ ha dado lugar a su extendido uso².

Estudios observacionales demuestran que las mujeres jóvenes tienen un más bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, con edad ajustada, comparado con los hombres. El riesgo cardiovascular se eleva con la menopausia⁵, sugiriendo que las hormonas reproductivas endógenas pueden jugar un efecto protector². Datos del proyecto WHO MONICA indican que la incidencia de infarto de miocardio va entre 0,4 y 0,6 casos cada 100.000 mujeres con una edad por debajo de 45 años. La letalidad es tan alta como 30% o 40%, ocurriendo principalmente antes de la hospitalización⁶.

Los anticonceptivos orales simulan un estado de embarazo por causa de altos niveles hormonales en sangre que suprimen la ovulación y la implantación. La píldora fue desarrollada para ser cíclica, con 28 días de ciclo de 3 semanas de continua, y combinada de dosis de estrógenos y progestágenos seguido por una semana de píldoras placebo. Este diseño indujo una hormonal retirada, sangrando para simular la menstruación mensual y tranquilizar a las mujeres de la ausencia de embarazo².

Hay 3 principales evoluciones en el desarrollo de anticonceptivos orales, incluyendo cambios para: 1) las dosis y tipo de hormonas usadas; 2) la formulación en tiempo y dosificación, y 3) el método de entrega. La dosis de anticonceptivos orales ha descendido desde los años sesenta con un anticonceptivo oral conteniendo relativamente altas

dosis de ambos, estrógenos y progestágenos. Mientras la primera generación de dosis de estrógenos empezó en 150 µg, la segunda generación decreció a 50 µg, y actuales dosis son aún más bajas, entre 20 µg y 35 µg de etinilestradiol^{2,7}.

La formulación de hormonas anticonceptivas también varía en tiempo y dosificación. Las dosis monofásicas consisten en dosis que no varían en todo el mes, mientras que en la dosis tricíclica, la porción de progestágeno incrementa cada semana para imitar el ciclo hormonal de la mujer. Mientras muchos anticonceptivos orales son todavía tomados por 21 días con 7 días de píldora placebo o fase de no tratamiento, continuas dosis de formulaciones de anticonceptivos orales producen 4 menstruaciones por año, y una continua monofásica formulación de baja dosis que es tomada 365 días por año con virtualmente ausencia de menstruación ha sido ya aprobada^{2,8}.

Los anticonceptivos orales son clasificados en generaciones dependiendo de su introducción en el mercado americano, y varía acorde a sus dosis de estrógenos y tipo de progestágenos usados. La primera generación usó progestágenos llamados estranos como noretindrona, noretindrona acetato o etinodiol diacetato. Esta generación contiene de 2 a 5 veces la dosis de estrógenos, y hasta 10 veces la dosis de progestágenos, comparado con las más tardías generaciones^{2,9}.

Todas las siguientes generaciones contienen menos o igual a 50 µg de estrógenos y varían en el tipo de progestágeno usado. La segunda generación usa progestágenos llamados gonanes, que son más potentes y siguen el uso de más bajas dosis para producir un no ovulatorio efecto e incluyen el levonorgestrel. La tercera generación son también gonanes e incluyen desogestrel o gestodeno, y tienen reducidos androgénicos y metabólicos efectos adversos².

Hay varios estudios que relacionan el uso de segunda y tercera generación de anticonceptivos orales con el infarto de miocardio¹⁰⁻¹³, por lo que el objetivo de esta revisión es conocer el aumento de riesgo de infarto de miocardio por el uso de segunda o tercera generación de anticonceptivos orales.

Objetivos

Objetivo general

Conocer la producción científica con relación al riesgo de infarto de miocardio por la toma de anticonceptivos orales de segunda y tercera generación.

Objetivos específicos

Analizar el riesgo de infarto de miocardio de usuarias de segunda generación de anticonceptivos orales frente a no usuarias de anticonceptivos.

Analizar el riesgo de infarto de miocardio de usuarias de tercera generación de anticonceptivos orales frente a no usuarias de anticonceptivos.

Analizar el riesgo de infarto de miocardio de usuarias de tercera generación de anticonceptivos orales frente a usuarias de segunda generación.

Material y método

Diseño de estudio

Revisión sistemática y metaanálisis.

Ámbito de estudio

Bases de datos (Medline y Cochcrane).

Objeto de estudio

Artículos científicos con diseño de estudio observacional.

Periodo de estudio

La recogida de datos se ha realizado de los artículos publicados entre enero de 1996 y junio de 2015.

Estrategia de búsqueda

Búsqueda en Medline (a través de la interfaz de Pubmed) y Cochcrane entre las fechas 1/1/1996 a 1/6/2015, utilizando términos libres y términos MESH combinados con el operador booleano «AND» con los siguientes términos: *gestodene AND myocardial infarction*, *desogestrel AND myocardial infarction*, *levonorgestrel AND myocardial infarction*, *oral contraceptives AND myocardial infarction*.

Criterios de inclusión

Estudios observacionales, comprendidos entre las fechas 1/1/1996 a 1/6/2015, que traten sobre el riesgo de infarto de miocardio en usuarias de segunda y tercera generación de anticonceptivos orales.

Outcomes

Los *outcomes* son el riesgo de infarto de miocardio de usuarias de tercera y segunda generación de anticonceptivos orales.

Instrumento de recogida de datos

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se registraron en un formulario estandarizado de recogida de datos que contenía los siguientes apartados: autor, año, título, objetivo, hipótesis, tipo de estudio, aleatorización, ciego, país, duración del estudio, número de centros implicados en el estudio, criterios de inclusión y exclusión, población, lugar de seguimiento, *outcomes*, aspectos demográficos de los pacientes y resultados de los *outcomes*.

Análisis estadístico, descriptivo y temático

Se utilizó el cuestionario STROBE para evaluar la calidad de los estudios. Los *outcomes* se definieron de la siguiente manera: riesgo de infarto de miocardio de usuarias de anticonceptivos orales de segunda generación frente a no usuarias, riesgo de infarto de miocardio de usuarias de tercera generación frente a no usuarias, y riesgo de infarto de miocardio de usuarias de tercera generación frente a usuarias de segunda generación.

Metaanálisis

Se ha realizado con Epidat 3.1, con modelo de efectos aleatorios. Para medir la heterogeneidad se usa la prueba de Dersimonian y Laird's con el gráfico de Galbraith. Y para el sesgo de publicación se usa la prueba de Begg y la de Egger, siendo representado gráficamente con el gráfico del embudo y el gráfico de Egger. Además, para el análisis de sensibilidad y determinar la robustez del estudio se usa el gráfico de influencia.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Se identificaron 870 referencias y, después de eliminar las citas duplicadas y los estudios por criterios de exclusión, fueron incluidos 3 estudios de casos y controles, y uno de cohortes.

Las características de los estudios incluidos han sido resumidas en la [tabla 1](#).

Resultados de usuarias de segunda generación frente a no uso ([tabla 2](#))

La OR obtenida por el modelo de efectos aleatorios en el metaanálisis es de 1,0995, pero no es significativo. La heterogeneidad por el método de Dersimonian y Laird's nos indica que los estudios son heterogéneos, lo que también se puede comprobar en el gráfico de Galbraith. En cuanto al sesgo de publicación, la prueba de Begg y la de Egger

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Participantes	Intervención	Comparador	Ámbito de intervención	Calidad
Transnational Lewis 1997	Casos y controles	Usuaris AO	Uso de 2. ^a y 3. ^a generación de AO	No uso y uso de 2. ^a generación de AO	Hospitalario y extrahospitalario	Strobe 16/22
MICA Dunn 1999	Casos y controles	Usuaris AO	Uso de 2. ^a y 3. ^a generación de AO	No uso y uso de 2. ^a generación de AO	Hospitalario	Strobe 20/22
Leiden Tanis 2001	Casos y controles	Usuaris AO	Uso de 2. ^a y 3. ^a generación de AO	No uso y uso de 2. ^a generación de AO	Hospitalario y extrahospitalario	Strobe 19/22
Danish Lidgaard 2012	Cohortes	Usuaris AO	Uso de 2. ^a y 3. ^a generación de AO	No uso y uso de 2. ^a generación de AO	Hospitalario	Strobe 18/22

AO: anticonceptivos orales.

Tabla 2 Resultados individuales y combinados segunda generación frente a no uso

Estudio	Año	n	OR	IC 95%	Pesos (%)		
					E. fijos	E. aleat.	
3 Transnational	1997	703	1,5112	0,9355	2,4413	25,7606	31,6203
1 MICA	1999	1.992	0,6387	0,3926	1,0392	25,0133	31,3326
2 Tanis	2001	946	1,3268	0,9378	1,8771	49,2260	37,0471
Efectos fijos		3.641	1,1427	0,8958	1,4577		
Efectos aleatorios		3.641	1,0995	0,6759	1,7886		

nos indican que no hay sesgo de publicación, lo que es difícil de determinar en el gráfico del embudo al tratarse de 3 estudios, aunque se ve más claro en el gráfico de Egger mostrando dicha ausencia de sesgo de publicación. Además, en cuanto al metaanálisis debemos indicar que carece de robustez por el gráfico de influencia, debido al valor muy extremo y contrario del estudio MICA.

Resultados de usuarias de tercera generación frente a no uso (tabla 3)

La OR obtenida por el método de efectos aleatorios en el metaanálisis es de 0,8298, y de 0,8558 por el método de efectos fijos, aunque son resultados no significativos. La heterogeneidad por el método de Dersimonian y Laird's nos indica que los estudios no son heterogéneos, aunque el gráfico de Galbraith muestra cierta heterogeneidad, no habiendo ningún estudio que se salga de las bandas y muestre una heterogeneidad completa. En cuanto al sesgo de

publicación, la prueba de Begg y la de Egger nos indican que no hay sesgo de publicación, lo que se puede ver en el gráfico de embudo y en el de Egger. Además, en cuanto al metaanálisis, podemos ver en el gráfico de influencia que carece de robustez debido al estudio MICA.

Resultados de usuarias de tercera generación frente a usuarias de segunda generación (tabla 4)

La OR obtenida por el método de efectos aleatorios en el metaanálisis es de 0,7361, pero no es significativo. La heterogeneidad por el método de Dersimonian y Laird's nos indica que los estudios son heterogéneos, lo que también se puede comprobar en el gráfico de Galbraith. En cuanto al sesgo de publicación, la prueba de Begg y la de Egger nos indican que no hay sesgo de publicación, lo que se puede ver en el gráfico de embudo y en el de Egger. Además, en cuanto al metaanálisis, podemos ver en el gráfico de influencia que carece de robustez debido al estudio MICA.

Tabla 3 Resultados individuales y combinados tercera generación frente a no uso

Estudio	Año	n	OR	IC 95%	Pesos(%)		
					E. fijos	E. aleat.	
3 Transnational	1997	660	0,5474	0,2421	1,2380	16,5319	22,6211
1 MICA	1999	1.934	1,2461	0,7428	2,0903	41,1371	38,4315
2 Tanis	2001	844	0,7073	0,4248	1,1779	42,3311	38,9474
Efectos fijos		3.438	0,8558	0,6142	1,1926		
Efectos aleatorios		3.438	0,8298	0,5197	1,3250		

Tabla 4 Resultados individuales y combinados tercera generación frente a segunda generación

Estudio	Año	n	OR	IC 95,0	Pesos(%)		
					E. hijos	E. aleat.	
3 Transnational	1997	155	0,3622	0,1466	0,8952	18,8277	30,1581
1 MICA	1999	220	1,9508	0,9762	3,8987	32,1442	33,8487
2 Tanis	2001	362	0,5331	0,3043	0,9339	49,0281	35,9933
Efectos fijos		737	0,7522	0,5080	1,1138		
Efectos aleatorios		737	0,7361	0,2795	1,9387		

Discusión

La gran variabilidad de los resultados entre estudios se debe a la influencia de los factores de riesgo cardiovascular que actúan como factores de confusión (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, sobrepeso, fumar...).

También debemos de tener en cuenta el sesgo de prescripción que da lugar a la tendencia de los médicos de prescribir anticonceptivos orales de tercera generación a pacientes con riesgo cardiovascular, por lo que la diferencia de riesgo para infarto de miocardio será mayor entre usuarias de tercera generación con respecto a segunda generación, de forma que las usuarias de tercera generación tendrán aún menor riesgo de infarto de miocardio.

No podemos sacar conclusiones del metaanálisis debido a que los resultados son no significativos, por lo que no podemos indicar que el riesgo de infarto de miocardio aumente por el uso de segunda o tercera generación de anticonceptivos orales.

Financiación

No existe ninguna financiación por una organización para la realización del manuscrito.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J, National Center for Health Statistics. Fertility, family planning and

reproductive health of US women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat.* 2005;23:1-160.

2. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:221-31.
3. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril.* 2007;88:310-6.
4. Kannitz AM. Clinical Practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med.* 2008;358:1262-70.
5. De Stefano F, Merritt RK, Auda RF, Casper ML, Eaker ED. Trends in nonfatal coronary heart disease in the United States, 1980 through 1989. *Arch Intern Med.* 1993;153:2489-94.
6. Heinemann L.A.J. and Garbe, E. (1998 b) Cardiovascular risk of oral hormonal contraception. In Rabe, T. (ed.), *Fertility Control. Update and Trends.* Springer Publisher, New York, Heidelberg, 1998, pp. 91-119.
7. Cerel-Suhl SL, Yeager BF. Update on oral contraceptive pills. *Am Fam Physician.* 1999;60:2073-84.
8. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception.* 2006;73:229-34.
9. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349:1443-50.
10. Dunn N, Thorogood M, de Caestecker L, Mac Donald TM, Mc Collum C, Thomas S, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA case-control study. *BMJ.* 1999;318:1579-83.
11. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345:1787-93.
12. Lewis MA. The Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Methods, results, new analyses and the healthy user effect. *Hum Reprod Update.* 1999;5:707-20.
13. Lidegaard, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257-66.