

## 5.2. Primera Pregunta

---

### **CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE LA CONTRACEPCIÓN HORMONAL.**

**JJ. Espinós.**

Los términos de indicación y contraindicación de productos o técnicas hacen referencia a situaciones en las que la relación de los riesgos y beneficios se decantan a favor de uno u otro. Así cuando los beneficios son claramente favorables establecemos una indicación, y en cambio, en situaciones extremadamente adversas contraindicamos la misma. Sin embargo, la mayoría de las circunstancias corresponden a situaciones en las que es difícil establecer una correcta relación riesgo-beneficio y en las que es necesario evaluar de forma personalizada la conveniencia de una intervención. Estas situaciones estaban en su mayoría integradas dentro de los que conocíamos como contraindicaciones relativas. Dada la rigidez de esta clasificación, la OMS decidió introducir otro sistema más versátil que permitía un tratamiento de las situaciones con mayor flexibilidad. Se adoptaron cuatro categorías (de 1 a 4) que representan diferentes niveles de recomendación. Así entre la situación de recomendado (no efectos secundarios) (categoría 1) o no recomendado (altamente perjudicial)(categoría 4) se intercalaban los supuestos en que los riesgos pudieran sobrepasar los beneficios (categoría 3) o a la inversa, y en los que la toma de decisiones debería realizarse de forma personalizado.

Desde el punto de vista de la contracepción, está claro que el beneficio consiste en la capacidad de un método para evitar la gestación no deseada o médicamente contraindicada (lo que denominamos eficacia). Para la mayoría de la población (que es joven y tiene un buen estado de salud) prevalecerán aquellos métodos que perjudicando menos y se adaptan mejor al perfil de la usuaria. Sin embargo, en mujeres con patologías de base y/o factores de riesgo en muchas ocasiones se deberá optar por métodos que ofrezcan una mayor seguridad a expensas de otras contraprestaciones. A continuación se comentarán algunas de estas situaciones y cual es el estado actual en relación a la contracepción hormonal.

#### **5.2.1. Lactancia**

Como señala la revisión efectuada los estudios randomizados controlados son muy limitados y en algunos casos como el estudio de Semm, 1966 (lynestrenol más mestranol desde el día 1 a 10 posparto) de escaso valor en la actualidad. En los casos en que se ensayaron COC la única dosis ensayada fue de 30 mcg y el único gestágeno el norgestrel. Respecto a los gestágenos solos en ningún estudio se probó el etonogestrel (único comercializado por vía oral en nuestro país) o las formulaciones inyectables.

Respecto a los estudios no randomizados no existe ninguno reciente en que se haya ensayado EE2 a dosis inferiores a 30 mcg asociados a gestágenos de tercera y cuarta generación. Sin embargo, en relación a estos últimos si que existen estudios abiertos no randomizados que muestran la inocuidad del etonogestrel tanto oral como en su forma de depósito.

Si asumimos que a pesar de las limitaciones de los estudios (número pequeño de la muestra y métodos de medida no estandarizados y poco objetivos), la combinación estrogestagénica disminuyera el volumen de leche, ello sería el resultado de la influencia del estrógeno (debido a la ausencia de cambios objetivada por los gestágenos). Por ello sería posible que dosis de de 15 o 20 mcg de EE2 tuvieran un efecto mínimo sobre el volumen de leche.

### **En cualquier caso parece claro que:**

- Los contraceptivos combinados y los gestágenos solos no inducen efectos perjudiciales sobre el recién nacido que lacta.
- No es necesaria la administración de contracepción en las primeras 6 semanas postparto en mujeres que amamantan de forma total o parcial. En las mujeres que no amamantan no existen evidencias disponibles en ningún sentido aunque la OMS restringe su uso en base al riesgo de trombosis durante este período.
- En las mujeres que amamantan de forma completa y están amenorreicas es discutible la necesidad de otro método anticonceptivo. No existen contraindicaciones para la prescripción de los gestágenos solos. No existen datos que recomienden la contraindicación absoluta de los COC y tampoco sabemos si las ventajas son superiores a los inconvenientes (categorías 2 y 3 de la OMS). Dada la existencia de otros métodos alternativos sería más correcto una categoría 3.
- Las mismas conclusiones podrían servir para las mujeres que amamantan de forma parcial aunque en estos casos si que es obligado la prescripción de algún método si no se desea una nueva gestación.

### **5.2.2. Enfermedad cardiovascular**

Como se especifica en el documento adjunto no existen estudios aleatorizados ni randomizados en el que se evalúe la seguridad de los CH combinados en mujeres con ECV. Siempre se ha asumido, que dado que la toma de estos preparados constituía por si misma un factor de riesgo de ECV, no sería lógica su utilización en mujeres en las que en la actualidad o en el pasado hubieran padecido alguno de estos problemas. Algo así como si a los enfermos que hubieran padecido un cáncer de pulmón no se les prohibiera el tabaco e incluso se recomendara. Por ello, a falta de estudios tanto de buena como de mala calidad

que evalúen la seguridad de los CH en pacientes con antecedentes de ECV, la OMS en sus recomendaciones del 2004 mantiene como contraindicación absoluta a todas las categorías de ECV a excepción de las valvulopatías cardíacas sin complicaciones y la tromboflebitis venosa superficial.

No obstante, nuestra opinión es que existen factores que deberían tenerse en cuenta, y que probablemente permitirían matizar cada caso. En primer lugar que no todas las ECV son iguales y tampoco es similar la repercusión de la CH en cada caso. No es lo mismo una historia previa de IAM, que de AVC (e incluso es diferente si éste último es trombótico o hemorrágico) o que una cardiopatía congénita previa o una valvulopatía. Asimismo algunas de estas circunstancias se acompañarían de un alto riesgo vital para la mujer si se produjera una gestación, siendo incluso en algunos de estos casos la relación entre los riesgos y los beneficios favorable para los CH. Por último, también debería probarse que los nuevos preparados con dosis iguales o inferiores a 30-35 mcg de EE2 y con gestágenos de tercera generación se acompañan de los mismos riesgos que sus predecesores.

### **5.2.3. Enfermedad coronaria actual o pasada.**

No existen evidencias del uso de CH en mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria. No es de extrañar ya que la incidencia aproximada de esta enfermedad entre mujeres de 15 a 44 años es de 5 casos/100000/ año. Los estudios que evalúan los CH como factor de riesgo de IAM son básicamente caso-control. Existen tres meta-análisis. En todos de ellos la OR de IAM es superior para las usuarias con siendo la magnitud de 2 a 3 (entre 2,48 y 1,84). Sin embargo, en los dos estudios en los que se evalúa de forma separada el efecto de los gestágenos de tercera generación vs segunda, el riesgo elevado sólo se mantiene elevado para estos últimos compuestos. Por ello, muy probablemente los CH con gestágenos de tercera generación no constituyen un factor de riesgo específico de IAM a no ser que se asociaran a otros factores de riesgo. En definitiva, los compuestos de más de 30 mcg y gestágenos de primera y segunda generación deberían considerarse como de categoría 4 y en cambio convendría valorar El cambio de los preparados con 30 o menos mcg y gestágenos de tercera y cuarta generación a una categoría 3.

### **5.2.4. AVC**

La misma tónica que para la enfermedad coronaria respecto a la existencia de estudios. Debería considerarse separadamente el AVC hemorrágico del isquémico. De hecho los estudios C-C y meta-análisis no aprecian un RR superior de AVC hemorrágico con CHO de baja dosis y gestágenos de tercera generación si no existen otros factores de riesgo asociados y la edad es inferior 35 años. En cambio el RR se encuentra entre 1,5 y 4 para los AVC trombóticos incluyéndose los preparados de 20 mcg de EE2. Estos últimos serían categoría 4 de la OMS y los primeros podrían ser considerados como una tres.

### **5.2.5. Trombosis venosa profunda y TEP.**

Las evidencias provienen de estudios de cohortes y C-C y los resultados son homogéneos y biológicamente plausibles. Los CHO aumentan El riesgo de TVP y TEP en una magnitud de 1,5 a 4. También existen evidencias de grado medio de un aumento de la mortalidad por tromboembolismo.

#### **Existen diferentes circunstancias que condicionan un riesgo más alto:**

- 1 La dosis estrogénica: claramente superior si es superior a 450 mcg y sin diferencias apreciables entre 30, 20 o 15 mcg.
- 2 Existen hasta tres estudios en los que se demuestra que también lo es para los gestágenos de tercera generación cuando se comparan con los de segunda (entre 1.5 y 2 veces superior).
- 3 La mayoría de los accidentes se producen en el primer año de la toma, y raramente se producen si previamente se había tomado CHO sin que hubiera existido una complicación previa. Ello indica que en la mayoría de los casos existe una susceptibilidad individual probablemente predeterminada genéticamente.

De todo lo anterior se deduce que cualquier forma de trombosis previa debería constituir una contraindicación absoluta a la toma de CHO (categoría 4 de los OMS). Podría contemplarse como excepción a las pacientes descoaguladas farmacológicamente, y en las que la trombosis previa hubiera sido el resultado de un factor etiológico conocido no relacionado con una patología de base del sistema hematológico (por ejemplo una intervención quirúrgico un traumatismo con inmovilización prolongada), siendo en estos casos englobados como categoría 3.

### **5.2.6. Valvulopatía cardíaca.**

Tampoco en este casos existen estudios y los únicos trabajos existentes hacen referencia al riesgo de AVC de los individuos con prolapso de válvula mitral que tomaban CHO. Asimismo no existen estudios sobre el uso de CHO en pacientes con cardiopatías congénitas. En la actualidad constituyen contraindicación absoluta los casos en que se acompañen de hipertensión pulmonar o sistémica, fibrilación auricular o riesgo superior de tromboembolismo incluso cuando se asocia la toma de anticoagulantes.

### **5.2.7. Factores de riesgo cardiovascular:**

#### **5.2.7.1. Mutación trombogénica conocida.**

No existen estudios clínicos prospectivos que analicen los riesgos de trombosis en mujeres con mutaciones conocidas como el déficit de proteína C, S, AT III, factor V de Leiden, protrombina 20210A o MTHFR 18, y por lo tanto no sabemos que factores o pacientes desarrollarán en estos casos una trombosis o en su defecto permanecerán asintomáticas ante la toma de CHO. De hecho existen estudios como el de Girolani en el que mujeres con polimorfismos para el Factor V de Leiden no presentan trombosis al tomar CHO con gestágenos de tercera generación. Por lo tanto la exposición sólo induce un riesgo en determinados individuos.

Las evidencias en estos casos provienen de estudios C-C que aprecian un incremento de riesgo que es muy variable (de 2 a 20 veces) para cualquier forma de trombosis (venosa periférica, TEP, AVC isquémico) y en especial con gestágenos de tercera generación.

Por lo tanto, a la espera de que pudieran identificarse aquellos factores de susceptibilidad en mujeres portadoras de mutaciones trombogénicas, lo lógico sería encuadrar estos casos en una categoría 4.

#### **5.2.7.2. Tabaquismo.**

El tabaco (>15 cig/d) es un factor de riesgo independiente de IAM (x el riesgo por 3) y AVC (x el riesgo por dos) y los anticonceptivos amplifican este efecto multiplicando este efecto como mínimo por tres). Asimismo la edad también es un factor independiente de riesgo. Por ello clásicamente edad y tabaco se habían asociado como contraindicación absoluta siendo en la actualidad el límite de la OMS los 35 años y 15 cig/d. Sin embargo, estos límites están fijados de forma arbitraria y por ello que sean 10-15 o 20 cig/d y a los 35 o 40 años son situaciones discutibles. De la misma forma establecer criterios de gradación (contraindicación absoluta y relativa) en base al número de cigarrillos es un aspecto difícil de delimitar.

#### **5.2.7.3. Hipertensión arterial**

La mayoría de CHO inducen incrementos de la TAS y TAD que se encuentran entre 1 y 10 mm de Hg aunque es discutible que se incremente el porcentaje de mujeres hipertensas. La TA también se ha demostrado un factor de riesgo conocido e independiente de ECV y la asociación de CHO aumenta ese riesgo. Sin embargo, tampoco existen estudios randomizados que evalúen los efectos de CHO en mujeres hipertensas.

Por ello también sería lógico mantener como contraindicación absoluta la toma de CHO en mujeres hipertensas no tratadas. El problema es delimitar las cifras tensionales límites que serán consideradas

(para la OMS igual o más 160/100) En los casos de que existiera una hipertensión previa controlada con medicación no parece que la asociación de CHO suponga ningún riesgo adicional por lo que sería lógico una categoría 3/2 de la OMS. Con esta categoría también son consideradas la imposibilidad de medir la TA y las TAS y D de 140-159 y de 90 a 99 (aunque quizás valdría la pena acotarlo respecto a la edad o la concomitancia de otros factores de riesgo como la obesidad, etc.).

### **5.2.8. Migrañas**

No existen estudios comparativos prospectivos del efecto de los CHO en mujeres con o sin migrañas, así como tampoco existen estudios que comparen la incidencia de AVC isquémico en estos casos. Sin embargo existen evidencias de nivel medio de que en mujeres migrañosas que toman CHO existe un riesgo superior de AVC, aunque la diferencia en números absolutos de casos podría ser insignificante dada la frecuencia de estos eventos en la población joven. Por otra parte también existen evidencias de que el tabaco podría tener un efecto amplificador.

Los estudios actuales no permiten diferenciar si el riesgo de AVC al asociarse CHO es superior en mujeres migrañosas con o sin aura. Sin embargo, existen evidencias de que la primera aumenta el riesgo de AVC considerablemente.

Ante todo ello la migraña debería ser considerada una contraindicación absoluta de la CHO especialmente si acompaña de aura. No obstante, y dado la baja prevalencia de la enfermedad en edades jóvenes podría considerarse un límite de edad por debajo del cual la categoría asignada sería la tercera (35-40 años???). Este es el criterio que mantiene actualmente la OMS.

### **5.2.9. Cáncer de mama**

A pesar de existir más de una cincuentena de estudios epidemiológicos del efecto de los CHO sobre el cáncer de mama, esta relación sigue siendo controvertida. El estudio colaborativo del año 1996 mostró un RR de 1.24 (1.15 a 1.33) En cambio otros estudios no han mostrado efectos adversos incluso en mujeres con BRCA positivo o historia familiar. El riesgo parece ser mayor con CHO de alta dosis estrogénica, larga duración del tratamiento y en especial en mujeres de menos de 35 años.

No obstante, la mayoría de cánceres de mama contienen receptores para estrógenos y/o progesterona y los antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa) se han mostrado efectivos tanto en la aparición de recidivas como en términos de mortalidad. Por ello, y a pesar de las dudas que los estudios confieren respecto al efecto deletéreo del los CHO sobre la mama, creemos que la existencia

previa de cáncer de mama es una contraindicación absoluta para el uso de CHO.

### **5.2.10. Diabetes**

La contracepción es un campo especialmente importante en las mujeres con diabetes, dados los riesgos gestacionales y perinatales que corren estas pacientes. Aunque no existen ensayos clínicos al respecto, cuando se ha analizado el efecto de los CHO sobre el metabolismo glucídico, los cambios inducidos son mínimos y carecen de relevancia clínica. Por ello la diabetes no complicada no debería constituir una contraindicación para el uso de CHO y al contrario está justificada en muchos casos. Sin embargo, y dado el riesgo potencial de ECV que representa la concomitancia de una diabetes y complicaciones de la misma en forma de lesiones micro o macrovasculares, estos casos deberían ser considerados como una contraindicación absoluta.

### **5.2.11. Patología hepatobiliar**

#### **5.2.11.1. Litiasis biliar**

Estudios realizados con dosis altas de estrógenos sugerían un incremento de riesgo de colelitiasis, hecho que no ha podido ser confirmado en estudios recientes con dosis estrogénicas menores. Un meta-análisis de 27 estudios detectó un incremento de riesgo del 30% aunque sin significancia estadística. Posteriormente a 1980 ningún estudio a mostrado un riesgo superior 1.5. Por ello en la actualidad no existen pruebas de que dosis de 30 o menos mcg de E2 constituyan un riesgo de colelitiasis.

#### **5.2.11.2 Hepatitis vírica y cirrosis**

Tampoco existen estudios en estas circunstancias, pero dado que los CHO se metabolizan a nivel hepático sería lógico desaconsejar su uso cuando existe un problema funcional grave. Por ello los casos de hepatitis vírica o medicamentosa activa o la cirrosis deberían constituir contraindicaciones absolutas cuando exista un compromiso.

#### **5.2.11.3. Tumor hepático**

Clásicamente la existencia de adenomas hepáticos o los antecedentes de cáncer de hígado constituían una contraindicación absoluta. Sin embargo, los estudios recientes no aprecian un aumento del riesgo de

adenomas, hiperplasia focal nodular, hemangiomas o cáncer de hígado. Incluso existe alguna referencia de que los CHO constituyen un factor independiente de incremento de la supervivencia de cáncer de hígado (MILTS). Por ello parece lógico que los CHO actuales fueran considerados en la categoría 2 o 3 de la OMS.

### 5.2.12. Interacciones medicamentosas

Por último, y en relación con los fármacos no hay evidencias para que existan contraindicaciones absolutas y sólo en casos concretos como menciona la OMS (fármacos que afecten las enzimas hepáticas como la rifampicina o griseofulvina o algunos anticonvulsivantes (fenitoina, carbamacepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbacepina) debe evaluarse individualmente la relación riesgo-beneficio.

### 5.2.13. Conclusiones

Parece recomendable adoptar la clasificación de la OMS respecto a recomendaciones de los diferentes contraceptivos en cuatro categorías. Por lo que se refiere a la categoría 4 (situaciones en los que no sería recomendable la prescripción de un medicamento) para los CHO:

- Es difícil extraer conclusiones válidas dada la disparidad de compuestos usados y los sucesivos cambios que durante estas últimas décadas se han producido en relación con las dosis de estrógenos y gestágenos.
- Es alarmante la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para ninguna de las situaciones analizadas.
- Existen una serie de contraindicaciones firmemente establecidas basadas en estudios muy antiguos en los que se analizaban CHO que en la actualidad ya no están comercializados o están en desuso. Sin embargo, la mayoría de estas conclusiones se han perpetuado en la actualidad con los nuevos compuestos sin apenas pruebas que ello fuera cierto.
- Todas las evidencias actuales se basan en evidencias de calidad media-baja (estudios caso-control y de cohortes y ocasionalmente algún meta-análisis)
- Las pruebas siempre son indirectas. No es que se haya demostrado que los AHO empeoren tal o cual situación, sino que en una población normal puedan dar lugar a un riesgo superior a inferior de esa patología.
- La única relación destacable de la CHO se produce para el riesgo de trombosis. El resto de situaciones son discutibles. Dada la ausencia de información válida imperan criterios de consenso como los establecidos por la OMS.