

HIPERTENSION Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

DEFINICION DE UN GRUPO DE ALTO RIESGO

F. ZAMBRANO, J. L. LONDOÑO, C. ARBELAEZ, L. CHAVEZ, A. CASTAÑEDA

Se realizó un estudio pareado de casos y controles sin hipótesis específica, se investigaron los factores de riesgo asociados al desarrollo de la hipertensión arterial secundaria a los anticonceptivos orales. Los factores de riesgo encontrados asociados con la hipertensión arterial secundaria a los anticonceptivos orales fueron: cloasma, várices, hepatitis, hipermenorrea, toxemia y antecedentes familiares de hipertensión arterial.

No se encontró asociación con clase social, ocupación, raza, migraña, alergias, enfermedad renal, hábito de fumar, ingestión de alcohol, dismenorrea, metrorragia, multiparidad, abortos y obesidad.

Se discute la fisiopatología de este tipo de hipertensión y se destaca la hepatitis como factor de riesgo para la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales porque no ha sido descrito en la literatura al respecto.

Se concluye en la necesidad de continuar la observación de este fenómeno para precisar estos factores de riesgo o encontrar nuevos y así permitir una mejor tamización de las mujeres en anticoncepción oral.

INTRODUCCION

La asociación entre anticonceptivos orales e hipertensión arterial, fue descrita originalmente en 1967 (1). Desde entonces, muchos informes la han confirmado (2-7). En Colombia también ha sido informada esta asociación (8, 9). Sin embargo, no se ha definido un grupo de alto riesgo para el desarrollo de

la hipertensión arterial secundaria a los anticonceptivos orales.

Algunos autores han informado sobre factores relacionados con este fenómeno, destacando entre éstos la toxemia y pseudo toxemia en embarazos previos (10-12), migraña (13, 14), falla renal (15), aumento excesivo de peso (15). No existe hasta el momento una explicación satisfactoria del mecanismo subyacente a este fenómeno.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante establecer o mejor aún definir las características de las personas especialmente susceptibles al desarrollo de la hipertensión secundaria a la ingestión de contraceptivos orales. Actualmente no hay criterios definidos para seleccionar a este tipo de personas (13).

En Colombia el número de mujeres que están empleando la pildora anticonceptiva ha tenido un gran aumento, en 1966 se consideraba que en todo el país había 400 años-mujeres de protección y en 1975 existía un total de 235.600 años - mujeres de protección dada por la pildora anticonceptiva (16).

La incidencia de hipertensión secundaria a la pildora se ha estimado entre 2 y 18%, aunque los cálculos más realistas sitúan esta incidencia en algún punto entre el 2 y el 6% (15). Según estas estimaciones en Colombia se producirían anualmente entre 4.712 y 14.136 mujeres con hipertensión arterial secundaria a la pildora anticonceptiva.

El presente estudio pretende encontrar algunas diferencias factores de riesgo entre las mujeres que estando sometidas a anticoncepción oral desarrollan hipertensión arterial secundaria y las que no presentan este efecto.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en un centro de la Institución Privada Pro-Familia, ubicado en

Dr. Fernando Zambrano U.: Profesor de Medicina. Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia; Dr. Juan Luis-Londoño F.: Facultad de Salud Pública. Sección de Epidemiología Universidad de Antioquia; Dr. Camilo Arbeláez A.: Salud Pública; Dr. Leonel Chaves V.: Facultad de Salud Pública; Dr. Anibal Castañeda; PROFAMILIA, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Zambrano

Medellín, ciudad de 1.500.000 habitantes, financiada principalmente por la International Planned Parenthood Federation (IPPF).

Se revisaron 30.000 historias clínicas de mujeres que asisten al Centro de Profamilia, en el programa de anticoncepción oral y que son seguidas periódicamente por medio de exámenes médicos. Se definió como "Caso" la mujer que siendo normotensa presentara elevaciones tensionales \geq a 140 y/o 90 mm de Hg. posteriores a la iniciación de la anticoncepción oral; se eliminaron todas aquellas historias clínicas de mujeres cuya elevación de la tensión arterial coincidiera con la demostración de cualquier patología (Vgr. renal, endocrina, etc.) que pudiera explicarla.

Se encontraron aproximadamente 900 historias clínicas de mujeres, que tomando la pildora, también presentaban anormales de la tensión arterial; de éstas se eliminaron el 85% quedando 130 historias clínicas, de las cuales 40 se dividieron, según los criterios descritos, como "Casos" y 90 como "Dudosos". Las historias clínicas clasificadas como "Dudosas" lo fueron bien por no estar consignada en la historia clínica la tensión arterial inicial o bien por que la última cifra de la tensión arterial, anotada en la historia clínica, continuaba anormalmente elevada a pesar de haber sido suspendida la pildora anticonceptiva; estas últimas fueron eliminadas en el estudio.

Por cada una de las historias clínicas seleccionadas como "Casos" se escogieron, en forma pareada, 2 historias clínicas de mujeres de la misma edad, dentro de un rango de más o menos un año; las cuales deberían haber estado en anticoncepción oral por un tiempo mínimo igual al del caso para el cual fueron seleccionadas; obviamente las cifras tensionales de estas mujeres fueron normales y no tuvieron ninguna variación con el anticonceptivo oral; por esa razón fueron definidas como "Controles".

Finalmente las mujeres seleccionadas como "Casos" y "Controles" fueron citadas telefónicamente, por carta o por comunicación radial. Sólo se presentaron 35 casos y éstos y sus respectivos 70 controles fueron

finalmente sometidos a entrevista y examen físico, previa aplicación de un formulario especialmente elaborado para tal fin. En dicho formulario se preguntaba sobre todas aquellas características anteriormente sugeridas como posibles factores riesgos de hipertensión secundaria a la pildora anticonceptiva; además se incluyó una historia gineco-obstétrica completa e información sobre patología personal y familiar. Las entrevistas fueron realizadas por cuatro (4) entrevistadores, tres de ellos autores del presente informe (F.Z.U.; C.A.A.; L.CH.V.).

Para el análisis de los datos se utilizó la metodología propuesta por O. Miettinen para este tipo de estudios (17, 18) y para aquellas variables que se midieron en una escala cuantitativa se aplicó la prueba T para diferencias independientes, cada diferencia se obtuvo al restar el promedio observado en los controles del valor observado en el caso correspondiente.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se aprecian los factores de riesgo que se encontraron asociados a la hipertensión arterial secundaria a la ingesta de anticonceptivos orales. En la primera columna se observan los riesgos relativos al evento estudiado; estos riesgos relativos indican las veces en que la probabilidad del efecto se aumenta dada la presencia del factor de riesgo. Así por ejemplo: las mujeres que han tenido hepatitis tienen una probabilidad 5.3 veces mayor de desarrollar la hipertensión arterial secundaria a la pildora, comparadas con las que no han tenido esta enfermedad. Los valores del riesgo relativo menores de 1, por ejemplo el caso de las várices, podrían in-

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales.

Factor de Riesgo	R.R	Z	Valor de p.
1. Cloasma	1.8	1.5	p<.10
2. Várices	6	-1.4	p<.10
3. Hepatitis	5.3	2.2	p<.05
4. Hipermenorrea	3.0	2.2	p<.05
5. Toxemia	3.9	2.9	p<.01
6. Antecedentes familiares de Hipertensión	3.1	2.3	p<.05

dicar un cierto efecto protector de esa patología para el desarrollo de la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales. En las siguientes columnas de la Tabla 1 se observan los valores de Z y el respectivo valor de la probabilidad; si se acepta una confiabilidad del 90% y un margen de error del 10%, todos los valores son estadísticamente significativos. No se encontró diferencia significativa en cuanto a clase social, ocupación, raza, antecedentes patológicos y quirúrgicos, migraña, alergias, enfermedad renal, hábito de fumar, ingestión del alcohol, dismenorrea, metrorragia, multiparidad, abortos y obesidad. Sin embargo la edad de la menarquia fue menor en los casos que en los controles, 13.23 ± 1.8 años, para los casos y 13.71 ± 1.51 años para los controles ($t = 1.51, P < .10$).

Otra diferencia encontrada entre los casos y los controles fue el promedio de vida en el medio rural, que entre los casos fue mayor (10.51 ± 8.33 años) que entre los controles (7.27 ± 8.68 años); siendo esta diferencia estadísticamente significativa: $T = -1.93, p < 0.5$.

El promedio de tiempo de consumo de los anticonceptivos fue mayor entre los controles tal como se había planeado en el diseño y fue de 66.16 ± 26.14 meses en los controles y 34.54 ± 26.12 meses en los casos; la diferencia fue estadísticamente significativa $t = 5.82, p < .001$.

La duración de la entrevista fue similar en ambos casos 16.33 ± 6.46 minutos para los casos y 16.08 ± 6.96 para los controles ($T = .17; p < 0.9$).

En un intento de explorar un posible sinergismo entre los factores de riesgo identificados como eventualmente causales de la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales se agruparon los casos en los controles según el número de factores de riesgo que tuvieron y se estimaron el Chi - Cuadrado (X^2) y el riesgo relativo (RR.). Ambas medidas tienden a aumentar progresivamente a medida que aumenta el número de factores de riesgo, estos hallazgos sugieren en alguna medida un posible efecto sinérgico entre los factores de riesgo estudiados. (Tabla 2).

DISCUSION

En un estudio retrospectivo como éste, un problema que debe tenerse en cuenta es el posible error de clasificación de los casos, ya que algunos de los casos pudieron tener hipertensión arterial por causa diferente a la ingestión del anticonceptivo oral, por esta razón se definieron los criterios de selección del caso en forma estricta como se describió en otra parte de este artículo, pero además en la escogencia del control se logró que todo el grupo tuviera un promedio mayor de tiempo de consumo del anticonceptivo oral y que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. No puede descartarse el hecho de que algunos casos presentaron la hipertensión por causa distinta a la ingestión del anticonceptivo oral, por ejemplo los casos esperados dentro de la "incidencia normal" de hipertensión. Sin embargo, esta circunstancia no afecta la validez del estudio pues los errores de clasificación tienden a disminuir la fuerza de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad y por tanto no dan origen a asociaciones espúreas.

Poco se conoce sobre la relación entre anticonceptivos orales e hipertensión; el hecho de que quienes nunca han consumido anticonceptivos orales, en estudios de seguimiento, muestran esencialmente la misma incidencia de hipertensión de quienes suspendieron el consumo, habla en favor de la reversibilidad del fenómeno (19).

Por otra parte se sabe que las mujeres que desarrollan la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales, si suspenden la droga y se les sigue prospectivamente por 6 años; un 50% serán hipertensas (20), lo que hace sospechar que tienen en forma pre-existente, la

Tabla 2. Medidas de asociación según número de factores de riesgo en los casos y controles.

No. de Factores de riesgo	Casos	Controles	RR	X ²	Valor de P
0	3	20	1	—	—
1	9	33	1.8	0.72	—
2	10	11	6.0	6.31	P < 0.02
3	9	5	12.0	10.6	P < 0.01
4	4	1	26.7	9.8	P < 0.01
Total 35	35	70	—	—	—

tendencia a la hipertensión y que es, esta tendencia, en cierta medida, la que determina cuáles serán las mujeres que desarrollarán hipertensión secundaria a la pildora.

En relación a la composición de la pildora anticonceptiva algunos estudios han demostrado que el progestágeno solo no tiene un efecto significativo sobre la presión arterial (21), evidencia que es contradictoria pues los progestágenos sintéticos tienen acción mineralocorticoide y retienen sodio; también se ha demostrado que las bajas dosis de estrógeno en la pildora (30 mg) reducen muy significativamente la incidencia de hipertensión (22).

El mecanismo de la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales no es claro, sin embargo se sabe que los estrógenos aumentan la concentración del sustrato de la renina hasta el triple de su valor normal, aumentan la actividad de la renina plasmática y la concentración de la angiotensina al doble del valor normal; en una persona normal la elevación de la angiotensina II frena la concentración de la renina plasmática en un 50% y por esta razón se eleva al doble la concentración de la aldosterona y también se incrementa su tasa de excreción; lo notable del mecanismo fisiopatológico de la hipertensión secundaria a los contraceptivos orales radica en que no se han encontrado diferencias en estos cambios entre mujeres normales y mujeres hipertensas con terapia anticonceptiva (23). Sin embargo, la administración de saralasin, un agente bloqueador de la angiotensina, disminuye la presión arterial en mujeres con hipertensión secundaria a los contraceptivos orales (24) lo que de alguna manera implica al sistema Renina-Angiotensina - Aldosterona en el mecanismo productor de este tipo de hipertensión.

Igualmente se ha informado que el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco están menos elevados en mujeres que tienen hipertensión inducida por la pildora que en sus controles (24) lo cual podría ser consistente con una respuesta de adaptación del volumen a la presión, como se ha observado en la hipertensión esencial (25).

En relación a los hallazgos de este informe conviene destacar el riesgo de la hepatitis, que no está descrito en la literatura, ni del cual puede darse una explicación coherente. Sin embargo, el angiotensinógeno, o sustrato de la renina, es producido en el hígado y por lo tanto hay alguna relación biológica en este hallazgo.

Los otros factores de riesgo que se encontraron asociados a la hipertensión secundaria a la pildora con excepción de las várices, que podrían ser resultado de una asociación secundaria mediada por variables diferentes (número de hijos, número de embarazos, etc.), de una u otra forma se relacionan con los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente y podrían explicar el desarrollo de la hipertensión en mujeres que presenten dichos factores de riesgos.

Es indispensable continuar la observación de este fenómeno para identificar con mayor precisión el grupo de mujeres de alto riesgo para el desarrollo de la hipertensión secundaria a los anticonceptivos orales.

SUMMARY

A case control study has been done with a paired sample and a case control relation of 1:2. The main objective of the study was the definition of a high risk group for the development of hypertension produced by oral contraceptives in order to establish screening programs.

The following risks factors were found related to hypertension produced by oral contraceptives: cloasma, varicose veins, hepatitis, toxemia, hypermenorrhea, and family history of hypertension.

There was not relation to: social class, occupation, race, migraine, cigarette smoking, alcohol ingestion, number of abortions, number of deliveries and obesity.

It was possible also to demonstrate the synergistic effect of the mentioned risk factors.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— LARAGH LOHN H. SEALEY JE, et al. Oral contraceptives, Renin Aldosterone and High Blood Pressure. JAMA 1967; 201: 918-922.
- 2.— FISH IR, FREEDMAN SH, et al. Oral Contraceptives and blood Pressure. JAMA 1972; 222(12): 1507-1510.

- 3.— FISH IR. Oral Contraceptives and Blood pressure. JAMA 1977; 237 (23): 2499- 2503.
- 4.— MAC INROSH AM. Oral contraceptives and Hypertension. BR Med J 1970; 3: 346-347.
- 5.— NEWTON M, et al. High Blood pressure and oral contraceptives. American Lab Obstetrics and Gynecology 1968; 101 (8): 1037-1038.
- 6.— ROSEMBERG M. Factors in oral contraception related hypertension. Am J Obstet Gynecol 1969; 104:1221-1222.
- 7.— WEINBERGER MH. et al. Hypertension produced by oral contraceptives. With estrogens and gestagens. Ann Intern Med 1969; 71 (5): 891-902.
- 8.— GARCIA MARTHA G. ESPINOSA DE R, ZAMBRANO UF, et al. Niveles de Presión arterial en una población del oriente antioqueño, Tribuna Médica 1975; 51 (10): 13-20.
- 9.— ZAMBRANO F, et al. Encuesta de prevalencia de niveles de presión arterial en el Retiro (Antioquia). Revista Escuela Nacional de Salud Publica (Medellin) 1975; 1 (3): 39-52.
- 10.— PRITCHARD JA, et al. Am J Obstet Gynecol 1977; 129 (7): 733.
- 11.— WEIR RJ, E BRIGGS, et al. Blood Pressure en Women Taking Oral Contraceptives. Br Med J 1974; 1: 533-535.
- 12.— SPELLAAY WN, BIRK SA. The effect of intrauterine divices, oral contraceptives, estrogens and progestogens on blood pressure. Am J Obstet Gynecol 1972; 112 (7): 912-919.
- 13.— AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION AMA. "Drig Evaluation". Second Edition 1973; Cap37, sag411-431.
- 14.— COLLABORATIVE TRAU P FOR THE STUDY OF THE STRAKE IN YOUNG WOMEN. Oral Contraceptives and Stroke in young Women. Associated Risks factors JAMA 1975; 231 (7): 718-22.
- 15.— JOHN H, LARAGH MD. Oral Contraceptives induced Hypertensionnine years later. Am J Obstet Gynecol 1976; 126: 141-47.
- 16.— LONDOÑO JUAN and COMMITTEE. The amaying Impact of Family Planing in Colombia. Family Planing Resume. Vol. 1 Munich 1, 1977; Community and Family Planing Center. University of Chicago.
- 17.— MIETTINEN OS. Individual Matching With Multiple Controls in the case of all or non response. Biometrics 1969; Vol. 25, No. 2.
- 18.— MIETTINEN OS. Estimation of relative Risk from individually Matched Series 1970; Biometrics, Vol. 26, No. 1.
- 19.— FISCH RI. FRANK J. Oral Contraceptives and Blood. Pressure JAMA 1977; 237:2499.
- 20.— WOODS JW. ALGARY WA, STIER FM. Oral Contraceptives and Hypertension (Abstr), Circulation 1972; 45 and 46 (Suppe II): 82.
- 21.— HAW KINS DF, BENSTER B. A comparative Study of Tree low Dose Progestagens: Chlormadinone Acetate, Megestral Acetate and Norethis Terone as oral contraceptives. Br J Obstet Gynecol 1977; 84: 708.
- 22.— BRIGGS N. BRIGGS M. Oestrogen Content of oral Contraceptives. Aneet 1977; 2: 1233.
- 23.— DALEN JE, HICKLER RB. Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease. Am Heart J 1981; 101: 626.
- 24.— STREETEN DHP, ANDERSON GH Jr, DALAKOS TG. Angiotensin Blockade: IVS Clinical Significance. Am J Med 1976; 60: 817.
- 25.— FARAZI RC, DUSTAN HP. Plasma Voelume and Chronic Hypertension. Recations Hip To Arterial Pressure Levels in different Hipertensive Diseases, Arch Intern Med 1970; 125: 835.