



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "WITREMUNDO TORREALBA"
SEDE ARAGUA



EFFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS PARAMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. HOSPITAL "JOSÉ MARIA BENITEZ" 2013-2014

AUTORES:

Br. Magdalena Karina

Br. Magdalena Korina

Br. Marrero Francys

Br. Martínez Astrid

Br. Mata Xavier

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "WITREMUNDO TORREALBA"
SEDE ARAGUA



EFFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS PARAMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. HOSPITAL "JOSÉ MARIA BENITEZ" 2013-2014.

Trabajo de Investigación

**Presentado como requisito
para aprobar la asignatura:**

Br. Magdalena Karina

Br. Magdalena Korina

Br. Marrero Francys

Br. Martínez Astrid

Br. Mata Xavier

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "WITREMUNDO TORREALBA"
PROYECTO DE INVESTIGACION II



EFFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS PARAMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. HOSPITAL "JOSÉ MARIA BENITEZ" 2013-2014.

Trabajo de Investigación

**Presentado como requisito
para aprobar la asignatura:**

Br. Magdalena Karina

Br. Magdalena Korina

Br. Marrero Francys

Br. Martínez Astrid

Br. Mata Xavier

Tutor(a) Científico(a): Dr.Pablo Hernández

Asesor(a) Metodológico(a): Dra.María Infranco

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "WITREMUNDO TORREALBA"
PROYECTO DE INVESTIGACION II



Maracay, 26 de Noviembre del 2014

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL TUTOR CIENTÍFICO

En mi carácter de Tutor Científico del Trabajo titulado: EFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS PARAMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. HOSPITAL "JOSÉ MARIA BENITEZ" 2013-2014, el cual es presentado por los Bachilleres: Magdalena Korina, Magdalena Karina, Marrero Francys, Martínez Astrid, Mata Xavier; para aprobar la asignatura Trabajo de Investigación, considero que el mismo reúne los requisitos y meritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado asignado.

Nombre y Apellido



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "WITREMUNDO TORREALBA"
NUCLEO ARAGUA



ACTA DE APROBACIÓN

Nosotros, los abajo firmantes, miembro del jurado designado por el Consejo de Escuela, para evaluar el Trabajo de Investigación titulado: FECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS PARAMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS.HOSPITAL "JOSÉ MARIA BENITEZ" 2013-2014 realizado por los Bachilleres: Magdalena Korina, Magdalena Karina, Marrero Francys, Martínez Astrid, Mata Xavier; hacemos constar que hemos revisado su contenido, evaluado la exposición oral e interrogado los autores, por lo que podemos afirmar que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y en consecuencia lo declaramos aprobado. En Maracay a los 26 días del mes de noviembre del año 2014.

Prof. Tatiana Camaioni

C.I.6.557.112

Prof. Ligia Castro

C.I. 3.937.488

Prof. Pablo Hernández

C.I. 10.229.052

Por otra parte se hace constar, para efectos académicos de convalidación, que dicho trabajo representa el equivalente al Trabajo Especial de Grado reconocido en otras instituciones y el contenido del veredicto es auténtico. En fé de lo cual firman, en Maracay a los 26 días del mes de noviembre del año 2014.

Prof. Luz Marina Navarrete

Coordinadora Proyecto de Investigación II

Prof. Juan Luis León

Director de Investigación
y Producción Intelectual

EFFECTOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN PARÁMETROS DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. HOSPITAL “JOSÉ MARÍA BENÍTEZ”.

Autores: Korina Magdalena, Karina Magdalena, Francys Marrero, Astrid Martínez y Xavier Mata.

Tutor científico y Tutor Metodológico: Dr. Pablo Hernández. Dra. María Infranco.

Maracay 12 de Noviembre del 2014

Resumen: Los anticonceptivos hormonales son el método reversible más utilizado en la población femenina. Entre los efectos adversos más controversiales destacan los efectos vasculares, principalmente trombóticos. **Objetivos:** Determinar los efectos de los anticonceptivos orales en los parámetros Doppler de las arterias uterinas. **Metodología:** Estudio de Cohortes prospectivo doble ciego; incluyó 32 pacientes femeninas con criterios de selección, divididas en 16 (Grupo Control) y 16 (Grupo exposición). El grupo exposición se subdividió en 8 pacientes que consumieron Levonorgestrel (LNG) más etinilestradiol (EE) y 8 pacientes que consumieron acetato de clormadinona (ACM) más etinilestradiol (EE) por 4 meses. A las pacientes se les realizó un ecosonograma transvaginal en fase proliferativa del ciclo menstrual, para valorar los parámetros doppler de las arterias uterinas, los cuales se revaloraron a los 4 meses del estímulo. **Resultados:** La totalidad de la población expuesta a anticonceptivos reflejó cambios (disminución o aumento de los mismos índices). En este sentido los parámetros doppler (Índice de Resistencia, Índice S/D y Pico Sistólico) de las pacientes que consumieron LNG aumentaron en un 88% y disminuyeron en un 12%. Mientras que las pacientes a las que se les suministró ACM dichos parámetros disminuyeron en un 87% y aumentaron en un 13%. Al evaluar el total de los expuestos a toma de ACOs, observamos que los mismos aumentan los índices totales con un RR = 33 e IC: 95%. **Conclusión:** Se establece asociación causal con el uso de ACOs y cambios en los parámetros doppler de las arterias uterinas con un RR=33. Recomendamos estudios similares con más población, más tiempo de exposición y otras progestinas.

Palabras claves: Anticonceptivos hormonales, Anticonceptivos orales, Doppler, Arterias Uterinas, Bioseguridad de anticonceptivos.

THE EFFECTS OF ORAL CONTRACEPTIVES ON DOPPLER PARAMETERS OF UTERINE ARTERIES, HOSPITAL "JOSÉ MARÍA BENÍTEZ".

Authors:

Korina Magdalena, Karina Magdalena, Francys Marrero,
Astrid Martínez y Xavier Mata.

Scientific and Methodological Tutor: Dr. Pablo Hernández.Dra. María Infranco.

Maracay 31October2014

Abstract: Hormonal contraceptives are the most commonly used reversible method in the female population. Although the most controversial effects on their use are the cardiovascular effects that the contraceptives produced. **Objectives:** To determine the effects of oral contraceptives on Doppler parameters of uterine arteries. **Methods:** Prospective cohort study; 32 female patients were recruited with specific requirements, of which 16 have never used any method of hormonal contraception systemic (population exposure) and 16 who have consumed and want to resume the use of hormonal contraceptives (population exposure). In these patients was necessary a transvaginal dopplerecosonography to measure the parameters of the uterine arteries. A population of 16 patients were subjected to exposure hormonal stimulation during four months by eating more etinylestradiollevonorgestrelethinylestradiol and chlormadinone more, later holding a second ecosonography and reassess transvaginal Doppler parameters. **Results:** the entire population exposure showed changes. In that way the Doppler parameters (Resistence Index, S/D Index and Sistolic Peak) of patients taking LNG rose by 87.5% and decreased by 12.5%. While patients who were using ACM supply these parameters decreased by 87.5% and increased by 12.5%. With a 33 RR and 95% CI. **Conclusion:** It was demonstrated that oral contraceptive use causes changes in Doppler parameters of uterine arteries.

Keywords: Hormonal contraceptives, Oral contraceptives, Doppler of uterine arteries.

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos hormonales son el método reversible más utilizado en la población femenina para la planificación familiar. Están disponibles en diversas presentaciones y vías de administración ¹. De acuerdo a la Primera Unidad de Reproducción Humana de Venezuela, los anticonceptivos orales son píldoras que se toman por vía oral, una vez al día, para prevenir el embarazo. Están elaboradas con pequeñas dosis de hormonas: estrógenos y progesteronas, cuya función principal es impedir la maduración de los óvulos ².

El uso de anticonceptivos orales (ACO) para el control de natalidad en la población, juega cada vez más un papel importante, yendo en ascenso la cantidad de mujeres que se someten a este método. Sin embargo la terapia de contracepción hormonal oral ejerce efectos no solo en la inhibición de la ovulación (anticonceptivos) sino en múltiples sistemas del organismo, muchos de ellos beneficiosos, pero que no escapan a riesgos aumentados, principalmente cardiovasculares, entre los que resaltan la trombosis venosa profunda (TVP), enfermedad cerebro vascular e hipertensión arterial³. Esta última constituye un factor independiente que predispone a insuficiencia cardiaca, arteriopatía coronaria, nefropatías y a arteriopatías periféricas ⁴.

Desde el año 2011, varios grupos internacionales, europeos y norteamericanos, advirtieron a la población médica acerca del uso de ACOs y el riesgo incrementado para trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), siendo la advertencia un evento mediático importante que limitó el uso de algunas moléculas de progestinas, tales como drospirenona y ciproterona, evidenciándose al resto de las progestinas también como peligrosos para las usuarias⁵.

Debido a la controversia y a la evidencia acerca del riesgo de patología vascular nos preguntamos, si existen cambios estructurales en las arterias uterinas ante la exposición a anticonceptivos, que sean evidenciables en los parámetros Doppler

evaluables como: índice de resistencia (IR), índice Sístole/Diástole (I S/D), pico sistólico (PS).

Dichos parámetros Doppler eventualmente podrían explicar cambios vasculares en la irrigación de las arterias uterinas en etapas iniciales de un embarazo en mujeres que tenían como antecedente pre-concepcional el uso de terapia anticonceptiva oral.

Para conocer si existe alteración del flujo sanguíneo de las arterias uterinas se realizó un estudio de cohortes con 2 poblaciones, una población que nunca ha consumido anticonceptivos de acción sistémica y otra que ha consumido, pero tienen 1 año o más sin consumir y reanudaron la ingesta de dos tipos de ACOs (Levonorgestrel (LGN) más etinilestradiol (EE) Y Acetato de Clormadinona (ACM) más etinilestradiol (EE)). Para la evaluación se midieron los parámetros Doppler de las arterias uterinas en fase proliferativa del ciclo menstrual mediante la ecografía transvaginal doppler.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio:

Esta investigación corresponde a un Estudio de Cohortes prospectivo doble ciego.

Contexto y lugar de la Investigación:

El presente estudio se realizó en el HJMB, La Victoria, un hospital tipo III, localizado en el este del Estado Aragua, Venezuela, el cual tiene una cobertura de 10.000 pacientes anuales aproximadamente, distribuidos entre los municipios José Félix Rivas, Santos Michelena, y José Rafael Revenga. Específicamente la investigación se ejecutó por una parte en la consulta de planificación familiar, posteriormente los ecos transvaginales doppler fueron realizados en el centro clínico La Fontana, calle Ribas con Longoria, La Victoria, Edo. Aragua.

Participantes, sujetos, criterios de selección y diagnósticos:

Las participantes en el estudio fueron las pacientes que acudieron a la consulta de planificación familiar entre Enero y Febrero del 2014, que cumplieron con los criterios de selección (Pacientes entre 18 – 35 años de edad, sin enfermedades de base, sin hábitos tabáquicos, que nunca hayan utilizado métodos anticonceptivos de acción sistémica ó que tengan 1 año o más sin recibir los mismos).

Fuente de datos, procedimientos, técnicas, instrumentos de recolección, instrumentos de medición y medidas:

Los datos fueron obtenidos mediante la entrevista directa a las pacientes que firmaron un consentimiento informado para su participación. El instrumento de recolección de datos fue diseñado para obtener las variables requeridas para cumplir los objetivos de la investigación. La población conformada por 32 individuos, se

dividió en 2 grupos para su análisis, el primer grupo constó de 16 pacientes las cuales nunca han utilizado anticonceptivos de acción sistémica y un segundo grupo que constó de 16 pacientes las cuales suspendieron el uso de anticonceptivos de acción sistémica en un periodo de tiempo de 1 año o más y decidieron retomar la ingesta de ACOs. Posteriormente se realizó un ecosonograma transvaginal, en la fase proliferativa del ciclo menstrual de las pacientes que conformaban los dos grupos, entre los meses de Marzo y Abril del 2014, para medir los parámetros doppler de las arterias uterinas (IR, I S/D y PS) de las mismas; al primer grupo control al transcurrir los 4 meses se realizó un nuevo ecosonograma transvaginal como revaloración. El segundo grupo se subdividió, a su vez, en 2 subgrupos de 8 participantes: a un subgrupo se le suministró anticonceptivos vía oral tipo: LNG 0,050 mg mas EE 0,030 mg durante 4 meses y al otro, se le suministró: EE 0,03 mg mas ACM 2 mg durante 4 meses. Posteriormente a los 4 meses del consumo de los anticonceptivos orales, se les realizó un último ecosonograma transvaginal. Una vez obtenidos todos los resultados, se promediaron los datos de los parámetros Doppler de ambas arterias tanto del primero como del segundo ecosonograma, posteriormente se procedió a analizar los mismos y comparar los hallazgos de las diferentes poblaciones.

Variables:

Dicotómicas (hubo o no hubo cambios en los parámetros doppler de las arterias uterinas. Qué tipo de cambio ocurrió (disminución o aumento de los parámetros)).

Sesgos cuales podrían presentarse y como evitarlos o reducirlos:

En el siguiente estudio se pudieron presentar sesgos de selección, sesgos de información y sesgo de confusión.

Tamaño muestral:

Muestra total de 32 pacientes; divididas en dos grupos, 16 pacientes control y 16 pacientes exposición.

Se trabajó en función de la tabla del apéndice 13-D para estudio descriptivo, con una amplitud estandarizada del intervalo de confianza (W/S) de 1,00, dando un nivel de confianza de 95% con un total de 16 pacientes para el estudio ⁹.

Análisis Estadístico:

Los datos obtenidos se organizaron en cuadros de 2 x 2, a través de la utilización de aplicación Evidence-Based Medicine Calculators (EBM Calc.: Software estadístico de medicina basada en evidencia) corroborado con Statistical Package for the Social Sciences (SPSS: Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales) 2012 para un estudio de cohortes prospectivo doble ciego; mediante el cual calculamos:

Chi²: es un valor numérico que mide la diferencia entre los valores esperados y los observados de un estudio. Se calcula de la siguiente manera¹⁰:

$$\text{Chi}^2 = (\text{Esperado-observado})^2 / \text{Esperado}$$

Riesgo relativo (RR): mide la fuerza de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad. Se calcula empleando la siguiente fórmula¹⁰:

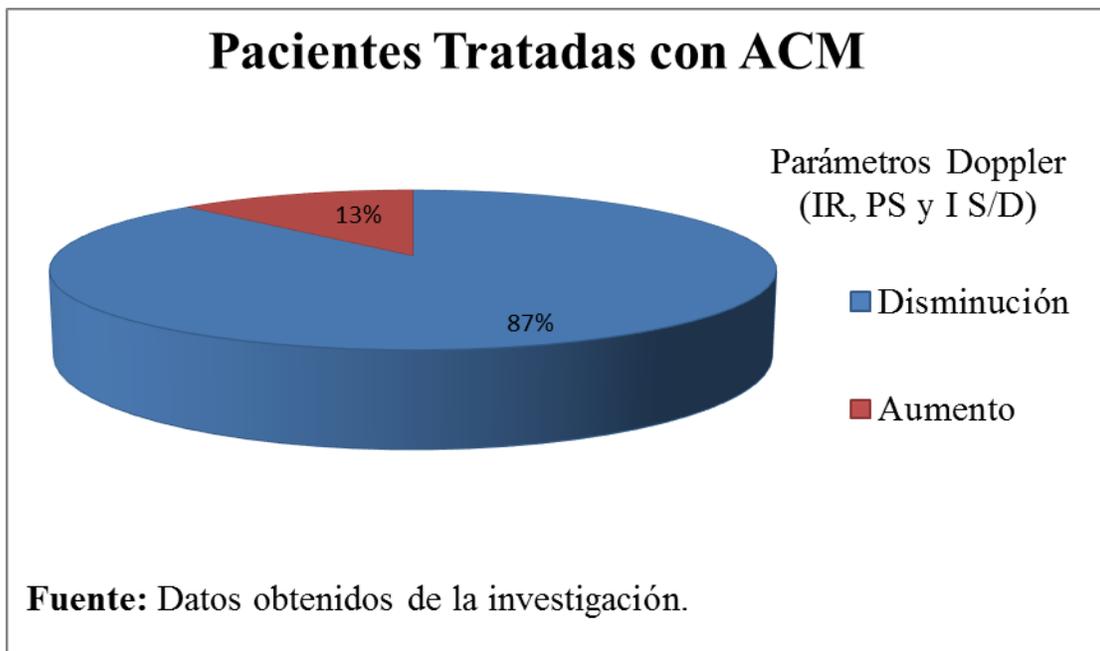
$$\text{RR} = \text{Incidencia Acumulada en Expuestos} / \text{Incidencia Acumulada en No Expuestos}$$

Valor P: Medida que permite determinar la validez de las hipótesis planteadas. Mediante las tablas de Chi².

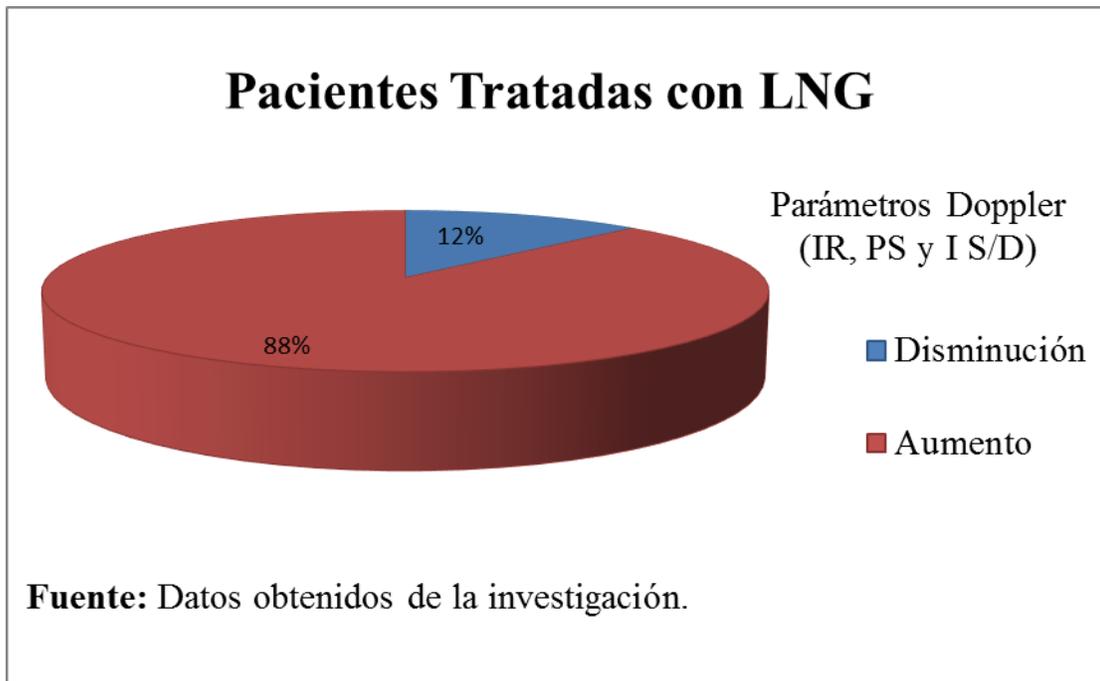
Para cada progestina se buscó asociación observacional expresada en porcentajes, visualizada en gráficos para mejor análisis.

RESULTADOS

1. Uso de ACOs en general (suma de subgrupos con las progestinas LNG y ACM) y aumento en los parámetros doppler (IR, I S/D y PS) arterias uterinas: RR= 33,00 $\text{Chi}^2=26,4$ y $P_{\text{value}}= <0,0001$.
2. Grupo tratado con EE + ACM durante 4 meses:



3. Pacientes tratadas con EE + Levonorgestrel durante 4 meses.



Análisis de los resultados:

Se evidencia un riesgo incrementado para cambios en los parámetros doppler de las arterias uterinas de las mujeres a quienes se sometieron a terapia anticonceptiva, con un RR=33.

Se establece nuestro estudio que no todas las progestinas se comportan de la misma manera, pues vemos que las pacientes que usaron LNG tuvieron un aumento en los parámetro doppler (IR, I S/D y PS) de sus arterias uterinas en un 88% mientras que con ACM hubo una disminución de dichos parámetros en un 87%. El grupo control se mantuvo sin cambios.

Todas las pacientes expuestas tuvieron algún cambio evidenciable por doppler en las arterias uterinas. No hubo individuos expuestos a ACOs sin cambios en sus parámetros Doppler.

CONCLUSIONES

Se establece asociación causal entre uso de ACOs y cambios en los parámetros doppler de las arterias uterinas, con un RR = 33.

Se establece que dichos cambios son variables según el tipo de progestina que utilice la paciente, aumentando los IR, I S/D y PS (vasoconstricción) con la utilización de EE + LNG y disminuyendo dichos parámetros Doppler (vasodilatación), con la utilización de EE + ACM.

Los anticonceptivos orales evaluados en éste estudio fueron capaces de alterar el flujo sanguíneo en las arterias uterinas (vasos de alta resistencia), evidenciables con una observación de 4 meses.

Según lo expuesto, podemos entender a estudios previos que asocian el uso de ACOs con enfermedad vascular durante el embarazo, tal como: Hipertensión arterial gestacional, así como en sistemas vasculares diferentes al genital, que pueden ser evaluados a través de la utilización de doppler vascular

RECOMENDACIONES

Recomendamos estudios similares con más población y con más tiempo de exposición.

Es interesante conocer el comportamiento de otras progestina como la drospirinona, acetato de ciproterona, desogestrel e incluso con fármacos sin etinilestradiol, para verificar los datos en general y evaluar el comportamiento de todos los anticonceptivos orales en los parámetros Doppler de diferentes arterias.

Nuestra intención no es asociar los ACOs como antecedente patognomónico de enfermedad hipertensiva gestacional, pues entendemos que dicha patología es multifactorial.

Simplemente analizamos un factor causal más, pero que es de uso frecuente en la población en edad reproductiva.

AGRADECIMIENTO

Al finalizar un trabajo tan complejo y lleno de dificultades, como el desarrollo de éste proyecto de investigación, queremos agradecer primeramente a Dios, por darnos la sabiduría necesaria para su elaboración; a nuestros padres por todo el apoyo y sacrificio; a nuestro tutor científico, el Doctor Pablo Hernández, quien sin su ayuda y dedicación no hubiese sido posible la realización del mismo. A nuestra tutor Metodológica, La Dra. María Infranco, quien nos guío durante todo éste trayecto, corrigió y se llenó de paciencia para enseñarnos a todos en la Victoria.

Agradecemos también al equipo de trabajo que conforman el Laboratorio Farmacéutico Grünenthal de Venezuela, por facilitarnos parte de nuestro material; y por último, pero no menos importante, a todas las participantes que colaboraron con la realización de éste grandioso proyecto, al igual que todas las personas que en forma indirecta tuvieron una participación en éste trabajo.

A todos gracias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos B. Milena, Nobre Fernando, Sales V. Carolina. Actualización Clínica. Contracepción Hormonal y Sistema Cardiovascular. Universidad de Sao Pablo Brasil 2010.
2. http://www.fertilab.net/gineclopedia/anticoncepcion/anticoncepcion_hormonal/anticonceptivos_orales/que_son_los_anticonceptivos_orales_1
3. Jean-Patrice Baillargeon, Donna K. McClish, Paulina A. Essah and Joh E. Nestter. "Asociación entre el uso actual de bajas dosis de anticonceptivos orales y la enfermedad arterial cardiovascular". Volumen, 90 issue7, July 1, 2005/ Publicado 02, 2013 por The Journal of clinical endocrinology & metabolism.
4. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longon, Jameson, Loscalzo. Harrison Principios de Medicina Interna. 17° Edición. Vol. 1.
5. Gynecology Update, Bogota D.C. Colombia, Nuevo enfoque en anticoncepción. De la actividad progestagénica a la satisfacción de la mujer actual. Volumen 2, Número 3. Mayo de 2013.
6. Department of Obstetrics and Gynecology, Maine Medical Center, Portland. Variables efectos cardiovasculares de los anticonceptivos orales. Estudio caso control publicados en los últimos años: PUBmed.gov.
7. Centre for Epidemiology and Health Research, Berlin, Germany. Nuevas pruebas sobre los anticonceptivos orales y la enfermedad arterial. PUBmed.gov.

8. Dra. Angela Alsasua, Actualización de Farmacología y Terapéutica, comisión de Farmacoterapéutica, Hormona sexual y anticonceptivos, volumen 9 N° 1, marzo 2011.
9. Kurjak-chervenak. Ecografía en obstetricia y Ginecología. 2ª Edición. Editorial Panamericana.
10. Hulley S, Cummings S, Diseño de la investigación científica Edición 1993. Ediciones Doyma, S:A, Barcelona, España. Apéndice 13-D.
11. Fayad Camel V. Estadística Medica y Planificación de La Salud Tomo I. Edición 2005. Universidad de Los Andes Complejo de Publicaciones.