

Anticoncepción en mujeres con lupus eritematoso sistémico

Luis Alonso González Naranjo¹, Mauricio Restrepo Escobar², Gloria María Vásquez Duque³

RESUMEN

El uso de anticonceptivos, especialmente de los que contienen estrógenos por parte de mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) conlleva riesgos como exacerbaciones de la enfermedad, trombosis u otros efectos adversos. Sin embargo, de acuerdo con la evidencia disponible, muchas mujeres con LES, especialmente aquellas con enfermedad estable, no tienen un alto riesgo de exacerbaciones de la enfermedad y por lo tanto pueden ser buenas candidatas para diversos métodos anticonceptivos, incluyendo los hormonales. Por el contrario, las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos presentan un alto riesgo de trombosis arterial y venosa y en consecuencia se debe evitar en ellas el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

PALABRAS CLAVE

Anticoncepción; Lupus Eritematoso Sistémico; Trombosis

SUMMARY

Contraception in women with systemic erythematosus lupus

The use of contraceptives, particularly of those containing estrogens by women with systemic lupus erythematosus (SLE), has been thought to carry risks such as disease exacerbation, thrombosis and other adverse effects. However, the available evidence suggests that many women with SLE, particularly those with stable disease, are not at increased risk of disease flare while taking oral contraceptives and therefore can be good candidates for most contraceptive methods, including the hormonal ones. Contrariwise, women with positive antiphospholipid antibodies are at increased risk of arterial and venous thrombosis and therefore the use of combined hormonal contraceptive methods should be avoided in them.

KEY WORDS

Contraception; Systemic Lupus Erythematosus; Thrombosis

1 Profesor asistente, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2 Profesor auxiliar, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3 Profesora asociada, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis Alonso González Naranjo; lagnvvn68@gmail.com

Recibido: junio 11 de 2012

Aceptado: septiembre 25 de 2012

El embarazo en mujeres con LES es de alto riesgo pues están expuestas a un número mayor de complicaciones que la población general. Presentan una mayor tasa de hipertensión arterial, diabetes pregestacional, insuficiencia renal y trombofilia y tienen una frecuencia dos a cuatro veces superior de complicaciones obstétricas como preeclampsia, partos pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino. Igualmente, complicaciones médicas como enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infecciones, sangrado y trombocitopenia son dos a ocho veces más frecuentes en mujeres embarazadas con LES (1). Además, el riesgo de brote lúpico durante la gestación aumenta drásticamente si la enfermedad ha estado activa en los seis meses previos a la concepción (2).

Por diversas razones se debe tener en cuenta la prescripción de anticonceptivos orales en mujeres con LES. En primer lugar, las mujeres con alta actividad lúpica durante el embarazo tienen mayor probabilidad de presentar preeclampsia, partos pretérmino y muerte materna y fetal; por consiguiente, es importante que sus embarazos sean planeados y, en lo posible, lograr que la concepción se lleve a cabo en períodos de remisión. Otra razón es que las mujeres con alta actividad de la enfermedad o que reciben medicamentos potencialmente teratogénicos deberían utilizar un método anticonceptivo confiable.

El uso de métodos hormonales de anticoncepción en mujeres con LES ha sido un tema de preocupación debido al riesgo de eventos adversos asociados como el incremento de la actividad de la enfermedad y trombosis (3). En consecuencia, durante varios años se ha evitado el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con LES. No obstante, esta percepción ha cambiado luego de la publicación de dos estudios que han demostrado que los métodos hormonales de anticoncepción no aumentan el riesgo de reactivación de la enfermedad (4,5). Asimismo, los anticonceptivos de progestina sola cada vez más se ofrecen a pacientes en quienes se contraindican los estrógenos, como aquellas con anticuerpos antifosfolípidos y en especial si requieren anticoagulación y se benefician de una gran disminución en el sangrado menstrual (3). El objetivo de este artículo es describir los métodos anticonceptivos, sus riesgos, beneficios y perfil de seguridad en mujeres con LES.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS DISPONIBLES

La efectividad de la anticoncepción varía según el método y el modo como se utiliza, ya sea en forma correcta y sistemática (uso perfecto), o con errores (uso típico) (tabla 1) (6). Los eventos adversos también difieren según los efectos metabólicos y locales ocasionados por el método y el estado de salud de la usuaria. El mejor método anticonceptivo es el que ofrezca la mayor efectividad con el mínimo de efectos adversos. En mujeres con LES la identificación de dicho método suele ser difícil debido a las complicaciones inherentes a la enfermedad y a la coexistencia de otras enfermedades crónicas.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Estos pueden ser combinados (con estrógeno y progestina) o de solo progestina y se administran por las vías oral, transdérmica, intrauterina o intravaginal (7). El etinil estradiol es el componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados (AOC). En los últimos años su dosis ha sido disminuida significativamente desde casi 80 µg hasta 15 µg. En los parches transdérmicos se utiliza el 17 β-estradiol y en los anticonceptivos inyectables cuya acción dura un mes se han utilizado dos ésteres del 17 β-estradiol: cipionato de estradiol y valerato de estradiol (7,8).

La progestina utilizada en los anticonceptivos orales pertenece a derivados de la progesterona o de la 19-nortestosterona o gonanos. Con el fin de evitar los efectos adversos del componente estrogénico, se han desarrollado los anticonceptivos orales de solo progestina. Actualmente los más utilizados son el desorgestrel 75 µg/día, levonorgestrel 30 µg/día, norgestrel 30 µg/día y noretisterona 350 µg/día. También se utilizan anticonceptivos inyectables de solo progestina (depo-medroxi-progesterona) e implantes de solo progestina (levonorgestrel, etonorgestrel, nestorona y nomegestrol) (8,9).

Anticonceptivos orales combinados: etinil estradiol ($\leq 35 \mu\text{g}$) y progestina sintética

Son los anticonceptivos más estudiados y utilizados en la población general y en las mujeres con LES. Durante años se ha restringido su uso en mujeres con LES debido al temor de que los estrógenos puedan activar o exacerbar la enfermedad y aumentar el riesgo de trombosis u otros eventos cardiovasculares (10).

Tabla 1. Efectividad de los métodos anticonceptivos (modificado de referencia 6)

Método	Efectividad	
	Con uso típico* (%)	Con uso perfecto† (%)
Sin método	85	85
Métodos naturales	25	1-9
Métodos de barrera		
Preservativo masculino	15	2
Preservativo femenino	21	5
Diafragma	16	6
Capuchón cervical	20-40	9-26
Espermicidas	29	18
Hormonales		
Anticonceptivos orales combinados	8	0,3
Anticonceptivos de progestina sola	8	0,5
Parches transdérmicos	8	0,3
Anillo vaginal	8	0,3
Anticonceptivos inyectables		
Progestina sola	3	0,3
Combinados	3	0,05
Dispositivos intrauterinos		
DIU liberador de cobre	0,8	0,6
DIU liberador de levonorgestrel	0,1	0,1
Esterilización		
Masculina	0,5	0,5
Femenina	0,15	0,1

* Porcentaje de embarazo accidental durante el primer año de uso del método, cuando este no se usa de manera correcta y sistemática (uso típico),

† Porcentaje de embarazo accidental durante el primer año de uso del método sin interrupción, bajo condiciones de uso correcto y sistemático

Riesgo de desarrollar LES asociado con el uso de anticonceptivos orales

El papel de los estrógenos exógenos como factor desencadenante del LES sigue siendo controvertido puesto que diferentes estudios que han investigado la relación entre la exposición a dichos estrógenos y el riesgo de desarrollar LES han producido resultados contradictorios. En varios reportes de casos se ha descrito una asociación temporal entre el inicio de anticonceptivos orales que contienen estrógenos y el

comienzo del LES (11). Tres estudios de casos y controles basados en autorreportes de las pacientes no lograron demostrar tal asociación (12-14) mientras que en los estudios prospectivos realizados en la cohorte Nurses' Health Study (15,16) encontraron un leve aumento en el riesgo de desarrollar LES con el uso de anticonceptivos orales. En otro estudio de casos y controles anidado de base poblacional también se encontró un aumento en el riesgo de LES asociado con el uso de anticonceptivos orales (17). Estos estudios se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Evidencia del riesgo de desarrollar lupus eritematoso sistémico asociado con el uso de anticonceptivos orales

Autor, año	ACO*	Diseño del estudio	Resultados
Strom, 1994	Sin especificar	Casos y controles LES: 195 Controles: 143	No asociación entre ACO y LES
Sánchez-Guerrero, 1997	Sin especificar	Estudio de cohorte prospectivo Nurses' Health Study I (n = 121.645)	Usuarías en el pasado frente a no usuarias: RR: 1,9 (IC 95%: 1,1-3,2) No relación con la duración del uso de ACO
Bengtsson, 2002	ACO con estrógeno	Casos y controles LES: 85 Controles: 205	No asociación entre ACO y LES
Cooper, 2002	Sin especificar	Estudio de casos y controles de base poblacional LES: 240 Controles: 320	No asociación entre ACO y LES
Costenbader, 2007	Sin especificar	Estudio de cohorte Nurses' Health Study I y Nurses' Health Study II (n = 238.308) 262 mujeres con LES	Uso de ACO alguna vez: RR: 1,5 (IC 95%: 1,1-2,1) Mayor riesgo con duración corta (< 2 años) de uso de ACO [RR: 1,9 (IC 95%: 1,3-2,8)] No asociación con la clase de ACO
Bernier, 2009	Anticonceptivo oral combinado	Estudio anidado de casos y controles de base poblacional (UK GPRD [†]) LES: 786 Controles: 7.817	Cualquier uso de ACO RR: 1,19 (IC 95%: 0,98-1,45) Uso actual de ACO RR: 1,54 (IC 95%: 1,15-2,07) Riesgo mayor: • Uso actual a corto plazo: RR: 2,52 (IC 95%: 1,14-5,57) • ACO de primera y segunda generaciones con dosis altas de etinil estradiol

* ACO: anticonceptivo oral; † UK GPRD: United Kingdom General Practice Registered Database

Anticonceptivos orales combinados y actividad de la enfermedad

El temor de que los anticonceptivos orales puedan aumentar la actividad lúpica se ha basado en la evidencia de que los estrógenos tienen un efecto inmunoestimulador y participan en la patogénesis del LES (18,19) y en estudios observacionales que han demostrado un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad con su uso. Los más destacados fueron

los estudios retrospectivos de cohortes de Francia y Finlandia (20,21). En estudios la recomendación fue la de no utilizar anticonceptivos orales que contengan estrógenos en mujeres con LES, y en especial si tienen altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos y nefritis lúpica activa; en su lugar, los anticonceptivos de solo progestina serían una mejor opción ya que su uso no se asoció con reactivaciones de la enfermedad (20,21). En otro estudio retrospectivo basado en un cuestionario, el 13% de las pacientes

informaron la aparición de exacerbaciones de la enfermedad después de iniciar los anticonceptivos orales (22). Posteriormente, se atribuyó el incremento de la actividad lúpica al uso de formulaciones con dosis altas de estrógenos (50 µg o más de etinil estradiol) por lo que en la práctica se tomaron precauciones utilizando dosis bajas (35 µg o menos de etinil estradiol).

Posteriormente, con el fin de aclarar si los anticonceptivos orales aumentaban notablemente el riesgo de exacerbaciones del LES se llevaron a cabo dos estudios clínicos de asignación aleatoria que demostraron que el uso de AOC con dosis bajas de estrógenos no aumentaba significativamente el riesgo de sufrir exacerbaciones de la enfermedad y eran seguros en mujeres con lupus estable o inactivo (4,5). En el primero de ellos, Sánchez-Guerrero y colaboradores (4), llevaron a cabo un estudio ciego en 162 mujeres con LES, en su mayoría inactivo o con actividad leve a moderada, a quienes se les asignó aleatoriamente un AOC (n = 54) que contenía 30 µg de etinil estradiol más 150 µg de levonorgestrel, un anticonceptivo oral de solo progestina que contenía 30 µg de levonorgestrel (n = 54) o el dispositivo intrauterino (DIU) de cobre (n = 54). En las usuarias de AOC la actividad lúpica se mantuvo estable durante un año de seguimiento similar a la actividad observada en las mujeres tratadas con anticonceptivo oral de solo progestina o el DIU de cobre. Durante el seguimiento, no se observaron diferencias significativas, independientemente del tipo de método anticonceptivo que estaban usando, en la actividad global de la enfermedad, la máxima actividad alcanzada, la incidencia de exacerbaciones y de eventos adversos, ni en el tiempo promedio para la presentación de reactivación de la enfermedad que fue de tres meses en los tres grupos de tratamiento. En otro estudio doble ciego, de asignación aleatoria, controlado con placebo conocido como SELENA (por la sigla en inglés de *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus*), realizado en 183 mujeres con LES inactivo o estable, a quienes se les asignó de forma aleatoria placebo o un anticonceptivo oral trifásico que contenía 35 µg de etinil estradiol más 0,5 a 1 mg de noretisterona no se observó un incremento en el riesgo de exacerbaciones con el uso de anticonceptivos orales entre las mujeres con LES cuya enfermedad había

permanecido estable. La tasa de exacerbaciones leves o moderadas en mujeres que recibieron anticonceptivos orales fue de 1,40 exacerbaciones por persona-año y en mujeres que recibieron placebo de 1,44 exacerbaciones por persona-año. Por su parte, la tasa de exacerbaciones graves a 12 meses fue similar: 0,04 para el grupo tratado con anticonceptivos orales y 0,087 para el grupo que recibió placebo (5). El principal punto de desenlace evaluado difirió en ambos estudios: mientras en el estudio realizado por Sánchez-Guerrero y colaboradores (4) fue la actividad global de la enfermedad, en el estudio SELENA fue la incidencia de exacerbaciones graves (5). No obstante, en ambos estudios se observó que el uso de AOC que contienen 30-35 µg de etinil estradiol no aumenta la actividad global de la enfermedad ni el riesgo de reactivación lúpica durante un año de uso en mujeres con LES inactivo o con actividad estable. La exclusión de pacientes con lupus grave limita la aplicación de los resultados de estos dos estudios en pacientes con enfermedad grave.

Las diferencias entre los resultados de los estudios observacionales y los controlados sobre el efecto de los AOC en la actividad lúpica se deben a que en los primeros los anticonceptivos no se asignaron al azar, las dosis de estrógenos fueron mayores, el número de pacientes estudiadas fue menor, la actividad lúpica se evaluó retrospectivamente sin el uso de un índice validado y con definiciones arbitrarias de exacerbación de la enfermedad. En cambio, en los estudios controlados se utilizó una dosis baja de etinil estradiol, la actividad de la enfermedad se evaluó prospectivamente utilizando un índice validado y una definición estandarizada sobre la exacerbación de la enfermedad. Dado que en ambos estudios controlados se excluyeron las pacientes con actividad severa, no se conocen datos sobre su seguridad en lupus grave.

Apoyados en estas evidencias, los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que respecto al riesgo de exacerbación de la enfermedad, los AOC son un método de planificación seguro en mujeres con LES inactivo o actividad leve a moderada. La evidencia sobre el efecto de los anticonceptivos orales en la actividad del LES se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Evidencia del efecto de los anticonceptivos orales en la actividad del lupus eritematoso sistémico

Autor, año	ACO*	Diseño del estudio	Resultados
Jungers, 1982	AOC † 50 µg etinil estradiol 30 µg etinil estradiol AOP ‡	Estudio no controlado con placebo ni de asignación aleatoria Mujeres con nefropatía lúpica 50 µg etinil estradiol: 14 30 µg etinil estradiol: 7 AOP: 11	Incidencia de reactivación: 43% (19% renal) en los 3 meses de inicio de los AOC Ninguna reactivación con el uso de AOP
Julkunen, 1991	Sin especificar	Estudio retrospectivo	31/85 utilizaron ACO después o al inicio del LES 4 (13%) tuvieron exacerbación en los primeros seis meses de uso de ACO Incidencia de exacerbaciones similar a la de pacientes que no utilizaron ACO
Buyon, 1995	Sin especificar	Estudio descriptivo de población	14% (n = 55) recibían ACO luego del diagnóstico de LES. 13% (n = 7) informaron la aparición de exacerbación, la mayoría musculoesquelética.
Petri, 2005	ACO trifásico (35 µg de etinil estradiol + noretindrona a dosis de 0,5 a 1 mg por 12 ciclos de 28 días)	Controlado con placebo, de asignación aleatoria, doble ciego Seguimiento de 12 meses 183 mujeres con LES estable o inactivo	No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la aparición de exacerbaciones de cualquier tipo
Sánchez-Guerrero, 2005	AOC (35 µg de etinil estradiol + 150 µg de levonorgestrel) AOP (30 µg de levonorgestrel) DIU	Controlado, de asignación aleatoria, ciego, no placebo Seguimiento de 12 meses 162 mujeres con LES, de 40 años o menos, con enfermedad leve o estable	No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la actividad promedio, la incidencia de exacerbaciones o el tiempo hasta la primera exacerbación

* ACO: anticonceptivo oral; † AOC: anticonceptivo oral combinado; ‡ AOP: anticonceptivo oral de progestina sola

Anticonceptivos orales combinados en LES y riesgo de trombosis

Los estrógenos aumentan la producción hepática de factores de la coagulación como el VII, el VIII, el X y el fibrinógeno y en consecuencia el riesgo de trombosis (23). El riesgo de tromboembolismo venoso en la población general es menor de un evento por 10.000 años-persona; con el uso de AOC que contienen 30 a 40 µg de etinil estradiol el riesgo de trombosis

venosa aumenta entre tres y seis veces, resultando en un riesgo absoluto de 3 a 4 eventos por 10.000 años-persona (24,25). Este riesgo es aún mayor en pacientes con LES, en quienes la historia de trombosis ha sido informada en 7,2% a 12% (26,27). Durante los 20 años que siguen al diagnóstico de LES, el 10% de los pacientes van a presentar un evento trombótico venoso y 26%, un episodio trombótico arterial (28,29). La tasa de incidencia anual de eventos trombóticos en pacientes con LES fluctúa entre 0,9 y 5,9 por 100

años-persona para tromboembolismo venoso y entre 0,9 y 5,2 por 100 años-persona para trombosis arterial (29). En la población general la tasa de incidencia de tromboembolismo venoso oscila entre 0,07 y 0,11 por 100 años-persona (30). Los eventos trombóticos en pacientes con LES tienen etiología multifactorial y entre los factores asociados con su desarrollo se encuentran: tabaquismo, edad, actividad lúpica, dosis de glucocorticoides, duración de la enfermedad, estrógenos, dislipidemia, obesidad, vasculitis, síndrome nefrótico y los anticuerpos antifosfolípidos (31,32). El riesgo de trombosis venosa en pacientes con LES y anticoagulante lúpico positivo es seis veces mayor que en pacientes sin dicho anticoagulante, mientras que en pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipinas positivos es dos veces mayor que en pacientes lúpicos sin dichos anticuerpos (33).

Dos estudios observacionales evaluaron el riesgo de trombosis con el uso de anticonceptivos orales en mujeres con LES (34,35). En un estudio de casos y controles, Chopra y colaboradores (34) evaluaron 157 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, 124 de ellos con LES, y encontraron una tendencia, no significativa, hacia mayor riesgo de trombosis, especialmente arterial con el uso de AOC. En otro estudio, Choojitarom y colaboradores (35) incluyeron 65 mujeres con LES y síndrome antifosfolípido y observaron trombosis en las únicas tres usuarias de AOC y en 23 de 62 no usuarias. Dado el bajo número de mujeres expuestas a los anticonceptivos orales no fue posible un análisis apropiado.

En los estudios clínicos de asignación aleatoria, el llevado a cabo por Sánchez-Guerrero (4) y colaboradores y el SELINA (5), se reportaron cuatro eventos trombóticos en las mujeres que recibieron AOC, tres en el grupo placebo y dos en las mujeres que recibieron anticonceptivos de progestina sola. Con base en los resultados de estos estudios se recomienda evitar el uso de AOC en mujeres con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos, ya que cuatro mujeres que presentaron eventos trombóticos tenían anticuerpos antifosfolípidos positivos a bajos títulos; además, las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos tienen un alto riesgo basal de presentar eventos trombóticos (4,5). Por consiguiente, en toda mujer con LES se debe investigar la positividad para anticuerpos antifosfolípidos antes de prescribir anticonceptivos orales.

Anticonceptivos orales combinados en LES y otros efectos adversos

El uso de anticonceptivos orales en mujeres con LES se ha asociado con una mayor frecuencia de Papanicolau anormal (36,37), pero no con un aumento en el riesgo de cáncer de mama (38) y enfermedad vascular periférica (39). Los anticonceptivos orales parecen tener un efecto protector en el sistema musculoesquelético. En un estudio de cohorte prospectivo realizado en 407 mujeres del Hospital John Hopkins, el uso de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo de daño musculoesquelético (atrofia muscular, artritis deformante, osteoporosis con fractura o colapsos vertebrales, necrosis ósea avascular, osteomielitis o ruptura de tendones) (40). En un estudio de cohorte retrospectivo, Ramsey-Goldman y colaboradores (41) encontraron que las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales tenían un mayor riesgo de fractura que las que habían sido usuarias.

Otros métodos anticonceptivos combinados

Debido a la similitud en su composición y efectos metabólicos, las recomendaciones del grupo de expertos de la OMS sobre el uso del parche transdérmico (20 µg de etinil estradiol más 150 µg de norelgestronamina) y el anillo vaginal (15 µg de etinil estradiol más 120 µg de etonogestrel) son similares a las formuladas para el uso de AOC independientemente del estado de salud de las usuarias. No obstante, no hay evidencias sobre su uso en mujeres con LES (10). Los anticonceptivos combinados inyectables de aplicación mensual incluyen 25 mg de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada más 5 mg de cipionato de estradiol y 50 mg de enantato de noretisterona más 5 mg de valerato de estradiol. Estos contienen estrógenos naturales a dosis bajas y sus efectos metabólicos son menores que los que se presentan con etinil estradiol. No obstante, no hay evidencia sobre su seguridad en enfermedades graves y por lo tanto las recomendaciones sobre su uso son similares a las asignadas para los AOC (10).

Anticonceptivos hormonales de progestina sola

La evidencia sobre sus efectos en pacientes con LES es mucho menor que la de los AOC. La ausencia de estrógenos sitúa a los anticonceptivos de progestina

sola como una mejor alternativa de anticoncepción hormonal en mujeres con LES. Por lo general se recomiendan en mujeres que no toleran o tienen contraindicación para los estrógenos y en las que se encuentran amamantando. Estos pueden ser de dosis bajas o altas. Entre los de dosis bajas están los anticonceptivos orales de progestina sola o “minipíldora”, los implantes subdérmicos como el Norplant® y el DIU liberador de levonorgestrel. Por otra parte, los anticonceptivos de progestina sola de dosis altas son las formas inyectables de aplicación bimestral o trimestral como el enantato de noretisterona (200 mg) y el acetato de medroxiprogesterona (150 mg), respectivamente (10).

Anticonceptivos de progestina sola de dosis bajas

En mujeres con LES solamente se ha estudiado la seguridad de las presentaciones orales. En relación con el uso de implantes subdérmicos y el DIU liberador de levonorgestrel, las dosis de progestina son iguales a las de las presentaciones orales o menores que estas y en consecuencia las recomendaciones sobre su uso son similares.

Respecto a su efecto sobre la actividad lúpica, los estudios observacionales de Jungers (20) y Julkunen (21) también incluyeron usuarias de anticonceptivos orales de solo progestina y encontraron que estos no se asociaron con incremento en la actividad lúpica. Mintz y colaboradores (42), en un estudio clínico no controlado, evaluaron el uso de anticonceptivos de solo progestina, inyectables (enantato de noretisterona 200 mg; n = 10) u orales (30 µg de levonorgestrel; n = 15), en mujeres con LES inactivo y las compararon con un grupo control de 18 mujeres sexualmente inactivas que habían sido sometidas a tubectomía o eran usuarias del DIU. No se encontró una diferencia significativa en cuanto a las tasas de reactivación por paciente-mes entre los tres grupos. Como se señaló previamente, Sánchez Guerrero y colaboradores (4) no observaron diferencias en la actividad lúpica ni en la incidencia de brotes en mujeres con LES asignadas aleatoriamente a anticonceptivos orales de solo progestina (30 µg de levonorgestrel) en comparación con las mujeres que utilizaron AOC o DIU de cobre.

En cuanto al riesgo de eventos tromboticos, prevalece el concepto de que los anticonceptivos de progestina sola no aumentan el riesgo de trombosis venosas o arteriales y por lo tanto pueden recomendarse en estados patológicos en los que se contraindica el uso de estrógenos. Sin embargo, algunos autores cuestionan este concepto en mujeres con LES puesto que tienen una mayor susceptibilidad a eventos tromboticos, especialmente en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (10). Sánchez Guerrero y colaboradores (4) encontraron igual número de eventos tromboembólicos en usuarias de anticonceptivos de progestina sola y de AOC, mientras que en usuarias del DIU de cobre no observaron ningún evento trombotico; todas las pacientes que desarrollaron eventos tromboticos tuvieron anticuerpos antifosfolípidos positivos. Mintz y colaboradores (42) también informaron un caso de trombosis arterial en usuarias de anticonceptivos orales de progestina sola. Julkunen (21) reportó un caso de trombosis venosa profunda en una usuaria de anticonceptivos de solo progestina quien tuvo anticuerpos antifosfolípidos positivos. Aunque la evidencia es escasa, la OMS recomienda no prescribir anticonceptivos de progestina sola, aun a dosis bajas, a mujeres con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos, a menos que no se disponga de otros métodos más seguros y pueda ofrecerse vigilancia médica estrecha (43).

El sangrado vaginal irregular es un efecto adverso frecuente de los anticonceptivos orales de progestina sola, y es la principal causa de suspensión de este método (44). En mujeres con trombocitopenia grave o anticoaguladas el riesgo de sangrado excesivo pudiera ser mayor; no obstante, dada la falta de información, se desconoce el efecto de estos métodos anticonceptivos sobre el patrón de sangrado endometrial en mujeres bajo estas circunstancias.

Anticonceptivos de progestina sola de dosis altas

La evidencia sobre el efecto de los anticonceptivos inyectables de progestina sola en la actividad lúpica es escasa y la única información publicada es la del estudio de Mintz y colaboradores (42). Como se señaló anteriormente, el uso trimestral de enantato de noretisterona no produjo un aumento significativo en la reactivación de la enfermedad, pero, dado el bajo número de casos, no se puede establecer una conclusión

definitiva. En este estudio, 50% de las mujeres que recibieron el anticonceptivo inyectable de progestina presentaron sangrado endometrial intermenstrual (42). Si bien con frecuencia se recomienda el uso de acetato de medroxiprogesterona por su comodidad de administración intramuscular cada tres meses, no hay evidencia sobre su seguridad en pacientes con LES (45). La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) recomienda limitar su uso a dos años debido a un alto riesgo de osteoporosis. En pacientes con LES este efecto tiene mayor relevancia, debido a la alta prevalencia de osteoporosis (68%) (46).

Recientemente, en un estudio prospectivo y de asignación aleatoria, Chabbert-Buffet y colaboradores (47) evaluaron dos tipos de progestinas derivadas de pregnanos en altas dosis para administración oral en mujeres con LES: acetato de ciproterona (50 mg/día) y acetato de clormadinona (10 mg/día); se encontró una disminución en la incidencia de exacerbaciones lúpicas durante el uso de estas progestinas en comparación con la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad antes de su uso. En cuanto a efectos adversos, 17,7% de las usuarias de acetato de ciproterona y 12,6% de las que recibieron acetato de clormadinona presentaron sangrado vaginal leve. Además, cuatro pacientes presentaron eventos vasculares (trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria tibial posterior y microtrombosis) y en dos de ellas se informó la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Debido a estos hallazgos y al hecho que en mujeres sanas se han informado casos de trombosis asociadas con el uso de dosis altas de progestina, estos métodos serían menos recomendables que los de dosis bajas en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los DIU ofrecen una anticoncepción eficaz y de acción prolongada. El DIU liberador de cobre tiene una vida útil de 10 a 12 años y el DIU liberador de levonorgestrel, de 5 a 7 años (48).

DIU liberador de cobre

El principal temor con su uso es el riesgo de infección pélvica inflamatoria que es más frecuente durante las primeras tres semanas luego de su inserción (49). En dos estudios realizados en mujeres con LES, esta

complicación no se presentó en las 82 usuarias de DIU liberador de cobre (4,50). Sin embargo, el número de mujeres incluidas en ambos estudios no fue suficiente como para tener claridad sobre este riesgo. Si bien la administración de dosis altas de glucocorticoides y de inmunosupresores no contraindica la inserción del DIU, es conveniente que las medidas de asepsia se lleven a cabo de manera óptima durante su inserción en mujeres inmunosuprimidas. Debido a la falta de efectos metabólicos, el DIU liberador de cobre carece de efectos sobre la actividad lúpica o los fenómenos trombóticos. En efecto, Sánchez Guerrero y colaboradores (4) no observaron aumento de dicha actividad ni de los eventos trombóticos en las usuarias de DIU liberador de cobre.

DIU liberador de levonorgestrel

Este dispositivo intrauterino libera 20 µg de levonorgestrel cada 24 horas durante unos 5 años. El levonorgestrel liberado produce decidualización y supresión del endometrio lo que lleva a una disminución en el sangrado menstrual en un 75% (44) y a amenorrea en el 20% de las mujeres, después de un año de uso (51). El DIU liberador de levonorgestrel es eficaz para reducir la cantidad y duración del sangrado en mujeres con menorragia asociada con anticoagulación oral (52). Puesto que una pequeña cantidad de progestina llega a la circulación se producen efectos sistémicos similares a los de otros anticonceptivos de progestina sola de dosis bajas. En mujeres con LES y trombocitopenia o anticoaguladas, el DIU liberador de levonorgestrel pudiera ser el mejor método anticonceptivo; sin embargo, debido a la falta de información sobre sus efectos sistémicos en mujeres con LES, la OMS recomienda seguir los mismos criterios de prescripción de los anticonceptivos orales de progestina sola (10).

Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el uso de anticonceptivos en mujeres con lupus eritematoso sistémico

Las recomendaciones se expresan mediante categorías numéricas y se basan en la seguridad de uso del método en cada condición: 1 significa que el método puede utilizarse sin restricciones en la condición señalada ya que no se conocen riesgos; 2 significa que existen riesgos, pero los beneficios de evitar el embarazo son mayores; 3 indica que existen

riesgos que en general exceden a los beneficios, pero que el método puede utilizarse bajo vigilancia médica si no hay otras alternativas; 4 significa que el método está absolutamente contraindicado (43). De acuerdo con estas recomendaciones, las

pacientes con LES inactivo o con actividad leve o moderada pueden recibir cualquier método anti-conceptivo hormonal siempre y cuando no tengan anticuerpos antifosfolípidos positivos o trombocitopenia grave (categoría 2).

Tabla 4. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el uso de anticonceptivos en mujeres con lupus eritematoso sistémico inactivo o con actividad leve o moderada (44)

Condición	Métodos combinados		Métodos de progestina sola			
	Orales, inyectables, parche y anillo vaginal	Orales, implantes, DIU/LNG	Acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona		DIU de cobre	
			I	C	I	C
Anticuerpos antifosfolípidos positivos	4	3	3	3	1	1
Trombocitopenia grave	2	2	3	2	3	2
Terapia inmunosupresora	2	2	2	2	2	1
Ninguno de los anteriores	2	2	2	2	1	1

1. Uso del método sin restricciones
 2. Existen riesgos, pero los beneficios otorgados por el método exceden los riesgos
 3. Los riesgos exceden los beneficios, pero el método puede utilizarse en casos individuales, bajo vigilancia médica
 4. El método no debe utilizarse
- I: Inicio del método; C: Continuación del método

Los métodos anticonceptivos que contienen estrógenos están contraindicados en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos (categoría 4) mientras que los anticonceptivos de progestina sola podrían administrarse bajo vigilancia médica estrecha solamente cuando no haya otra alternativa (categoría 3). Los anticonceptivos inyectables de progestina sola también deberían utilizarse bajo vigilancia médica estrecha en mujeres con LES y trombocitopenia grave debido al riesgo de sangrado endometrial (categoría 3). El DIU liberador de cobre puede utilizarse en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos (categoría 1), pero en presencia de trombocitopenia grave se considera categoría 3 para su inserción y categoría 2 para su continuidad. La terapia inmunosupresora no contraindica la inserción del DIU (categoría 2) y menos su continuidad (categoría 1). Estas recomendaciones se resumen en la tabla 4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):127.e1–6.
2. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):514–21.
3. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 May;3(5):273–81; quiz 305–6.
4. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2539–49.
5. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives

- in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
6. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004.
 7. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Hormonal contraception: present and future. *Drugs Today (Barc).* 2008 Dec;44(12):905–23.
 8. Duarte C, Inês L. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reumatol Port.* 2010;35(2):133–40.
 9. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Dec;19(6):547–53.
 10. Cravioto M del C, Durand-Carbajal M, Sánchez-Guerrero J. [Contraception in women with systemic lupus erythematosus]. *Rev Invest Clin.* 2009;61(2):150–9; discussion 159–60.
 11. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):797–803.
 12. Strom BL, Reidenberg MM, West S, Snyder ES, Freundlich B, Stolley PD. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 1994 Oct 1;140(7):632–42.
 13. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1830–9.
 14. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2002 May;41(5):563–71.
 15. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):804–8.
 16. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1251–62.
 17. Bernier M-O, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr 15;61(4):476–81.
 18. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008 May;17(5):412–5.
 19. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2100–10.
 20. Jungers P, Dougados M, Pélissier C, Kuttann F, Tron F, Lesavre P et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Jun;25(6):618–23.
 21. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol.* 1991 Jan;20(6):427–33.
 22. Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol.* 1995 Aug;1(4):205–12.
 23. ACOG Practice Bulletin. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Number 18, July 2000. *Int J Gynecol Obstet.* 2001 Oct;75(1):93–106.
 24. Martínez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007 Jun;12(2):97–106.
 25. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001 May 17;344(20):1527–35.
 26. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1999 May;78(3):167–75.
 27. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med.* 1987 Apr;106(4):524–31.
 28. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Dec;29(12):2531–6.
 29. Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M, et al. Incidence rates of arterial and venous

- thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):609–12.
30. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4–8.
 31. Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):68–75.
 32. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2060–8.
 33. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Leconte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus*. 1997 Jan;6(5):467–73.
 34. Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1683–8.
 35. Choojitaram K, Verasertniyom O, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar;27(3):345–51.
 36. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):341–53.
 37. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin J-F, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Nov;43(11):1386–9.
 38. Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin J-F, Rajan R, et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep;43(9):1178–81.
 39. McDonald J, Stewart J, Urowitz MB, Gladman DD. Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan;51(1):56–60.
 40. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. 1995 Sep;8(3):137–45.
 41. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):882–90.
 42. Mintz G, Gutiérrez G, Delezé M, Rodríguez E. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception*. 1984 Jul;30(1):29–38.
 43. Organization WH. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.
 44. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4 Suppl):S14–7.
 45. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May;33(2):227–35, v.
 46. Bultink IEM. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):2–8.
 47. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):229–37.
 48. Weisberg E. Contraceptive options for women in selected circumstances. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Oct;24(5):593–604.
 49. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*. 1992 Mar 28;339(8796):785–8.
 50. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993 Mar;32(3):227–30.
 51. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*. 1994 Jan;49(1):56–72.
 52. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006 Jan;15(12):877–80.