



Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia: Molina, 2014-2018.

Autor: Mario Elías Soto Marchant<sup>1</sup>

Profesora Guía: Catterina Ferreccio Readi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante Programa de Magíster en Epidemiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia con: Mario Elías Soto Marchant

Mail: [mesoto2@uc.cl](mailto:mesoto2@uc.cl)

Tablas y Figuras que se adjuntan: 11

Recuento de Palabras: 7.227

## Resumen

Si bien en promedio las mujeres tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que los hombres, su riesgo varía con la edad, aumentando en post-menopausia. Recientemente se ha reportado en Estados Unidos un aumento de muertes cardiovasculares en mujeres premenopáusicas, mencionando entre las posibles causas obesidad, tabaquismo, sedentarismo, así como también un aumento del uso de anticonceptivos hormonales (ACH).

**Objetivo:** Evaluar la asociación del uso de ACH con la iniciación de ECV crónica en la pre-menopausia versus post-menopausia.

**Hipótesis:** El uso de ACH, mediante la inhibición de la función ovárica, revertirá la protección natural asociada a las hormonas sexuales, aumentando el riesgo de ECV a edades más tempranas. Su efecto será mayor a mayor exposición.

**Métodos:** estudio transversal, anidado en la cohorte de mujeres del estudio MAUCO, en quienes se evaluó al ingreso la exposición a anticoncepción, el antecedente de ECV crónica (hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM)) y los factores de riesgo clásicos de ECV. La muestra consistió en 4.013 mujeres >35 años ingresadas a MAUCO entre los años 2014 y 2018, con registro completo de los antecedentes anteriormente mencionados. Para evaluar la asociación entre el uso de ACH con HTA y DM, se generó un modelo predictivo del uso de ACH. Las variables que lo integraron se utilizaron para estimar un puntaje de propensión (propensity score, PS) del uso de ACH. Este PS fue introducido como variable de ponderación en modelos de regresión logística. La ECV fue explicada mediante el uso real de ACH, el PS, y por las variables confundentes identificadas en los grafos causales construidos según los factores confundentes reportados en la literatura.

**Resultados:** Entre las 4.013 mujeres de la cohorte, 2.313 (57,6%) reportó haber utilizado alguna vez ACH y 1.969 (49,1%) reportó alguna ECV crónica (sólo HTA: 33,8%, sólo DM: 4,0%, HTA y DM: 11,3%). Las usuarias de ACH eran más jóvenes (4 años menos) respecto a las no usuarias, tenían menor prevalencia de: obesidad (-5%), coledlitiasis (-3%), HTA (-8,2%) y DM (-3,5%), sin diferencias en el perfil lipídico ni consumo de tabaco. Las usuarias de ACH refirieron mayormente haber estado alguna vez embarazadas (98,1% vs

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

92,8% en no usuarias), así como también mayor escolaridad (54,5% con enseñanza media o superior vs 44,7%), mayor ingreso familiar mensual (23,3% con >\$250.000 vs 21,7%) y vivían más en pareja (casadas o conviviendo 64,8% vs 57,8%). Las variables significativamente predictoras de uso de ACH fueron (OR, IC95%): edad (0,95, 0,95-0,96), índice de masa corporal (IMC) (0,98, 0,97-0,99), consumo actual de tabaco (0,79, 0,68-0,91), gestaciones (1,23, 1,14-1,33), años de estudio (1,05, 1,03-1,06) y citología cervical anormal (1,57, 1,28-1,94). Todas ellas fueron incorporadas en el PS. Se probaron diferentes modelos explicativos de ECV, para HTA, DM y ambas patologías por uso de ACH, incluyendo o excluyendo el PS, edad, consumo de tabaco, nivel educacional y uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH), en ninguno de los cuales el uso de ACH resultó significativo.

**Conclusión:** No se demostró asociación entre el uso de ACH y ECV crónica en MAUCO ajustando por las variables definidas. La naturaleza transversal del estudio no permite descartar causalidad reversa.

**Palabras clave:** anticoncepción hormonal, menopausia, enfermedad cardiovascular.

## Abstract

Although on average women have a lower risk of cardiovascular disease (CVD) than men, their risk varies with age, increasing post-menopause. Recently, an increase in cardiovascular deaths in premenopausal women has been reported in the United States, mentioning among the possible causes obesity, smoking, sedentary lifestyle, as well as an increase in the use of hormonal contraceptives.

**Objective:** To evaluate the association of the use of hormonal contraceptive with the initiation of chronic CVD in pre-menopause versus post-menopause.

**Hypothesis:** The use of hormonal contraceptives, by inhibiting ovarian function, will reverse the natural protection associated with sex hormones, increasing the risk of CVD at younger ages. Its effect will be greater with greater exposure.

**Methods:** cross-sectional study, nested in the cohort of women from the MAUCO study, in whom exposure to contraception, a history of chronic CVD (hypertension and diabetes) and classic CVD risk factors were evaluated at admission. The sample consisted of 4.013 women >35 years old admitted to MAUCO between 2014 and 2018, with a complete record of the aforementioned antecedents. To evaluate the association between the use of hormonal contraceptives with hypertension and diabetes, a predictive model of the use of hormonal contraceptives was generated. The included variables were used to estimate a propensity score (PS) for the use of hormonal contraceptives. This PS was introduced as a weighting variable in logistic regression models. CVD was explained by the actual use of hormonal contraceptives, PS, and by the confounding variables identified in the causal graphs constructed according to the confounding factors reported in the literature.

**Results:** Among the 4.013 women, 2.313 (57,6%) reported having ever used hormonal contraceptives and 1.969 (49,1%) reported some chronic CVD (only hypertension: 33,8%, only diabetes: 4,0%, both pathologies: 11,3%). Hormonal contraception users were 4 years younger than non-users, had a lower prevalence of: obesity (-5%), cholelithiasis (-3%), hypertension (-8,2%) and diabetes (-3,5%). No differences in lipid profile or tobacco consumption. The users had a higher pregnancy history, higher education (54,5% with

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

secondary or higher education vs 44,7%), higher income (23,3% with > \$ 250.000 vs 21,7%), were married or living together 64,8% vs 57,8%. The variables significantly predictive of hormonal contraceptive use were (OR, 95% CI): age (0,95, 0,95-0,96), body mass index (BMI) (0,98, 0,97-0,99), current tobacco consumption (0,79, 0,68-0,91), pregnancies (1,23, 1,14-1,33), education (1,05, 1,03-1,06) and abnormal cervical cytology (1,57, 1,28-1,94). All of them were incorporated into the PS. Different models of CVD were tested, for hypertension, diabetes and both pathologies, including or excluding PS, use of hormonal contraceptives, age, smoking, education and use of hormone replacement therapy, in none of which the use of hormonal contraceptives was significant.

**Conclusion:** No association was demonstrated between the use of hormonal contraceptives and chronic CVD in MAUCO adjusting for the defined variables. The cross-sectional nature of the study does not allow to discard reverse causality.

**Key words:** hormonal contraception, menopause, cardiovascular disease.

## Introducción

En las últimas décadas, diversos fenómenos han generado cambios en la población mundial. En el caso de Chile, desde 1960 se han experimentado cambios drásticos en la estructura etaria, con la consecuente transición en las causas de morbilidad, observando que una vez controladas las enfermedades infecciosas y perinatales, se dio paso al padecimiento de patologías crónicas no transmisibles (1), traducido en un incremento sostenido en la esperanza de vida al nacer. Tal es el hecho, que la distribución de los adultos mayores evidencia un aumento porcentual constante desde 1990 (2), perfilando a Chile como un país en transición demográfica dado el cambio en su estructura etaria. Esto se evidencia en el último Censo 2017, donde de 17.574.003 habitantes efectivamente censados, los >64 años representaron el 11,4% del total de la población, un indicio de envejecimiento acelerado considerando que para el 2002 correspondían al 8,1% del total nacional, y para 1992 sólo al 6,6% (3).

Vinculado a esta transición demográfica se encuentra el descenso continuo en el promedio de hijos que las mujeres han tenido en su vida, con una media de 5,5 hijos para el periodo 1955-1960 (1), 1,6 para el año 2002, y 1,3 el 2017 (3). Así también, la cantidad de mujeres sin hijos ha aumentado en el tiempo, lo que implica un decrecimiento sostenido de la población menor de 15 años, grupo que para 1992 representaba el 29,4% del total de la población, 25,7% para el 2002, y 20,1% al 2017 (3). Esta última situación se traduce en que hoy existen 6 personas >64 años por cada 10 menores de 15, el triple de lo observado hace 25 años (4). Esto se explica por diversos fenómenos relacionados a mejoras en las condiciones sociales, incluyendo aumento del nivel educacional, inserción laboral de la mujer, así como estrategias puntuales de salud como lo es el control de natalidad mediante el uso de métodos anticonceptivos (5-7).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que a nivel global existen 270 millones de mujeres en edad fértil con una necesidad de anticonceptivos modernos no cubierta (8). A pesar de ello, el uso de éstos ha aumentado en muchas partes del mundo, especialmente en Asia y América Latina. Por ejemplo, el uso de anticonceptivos

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

a escala mundial pasó de un 55% (IC 95% 53,7-56,3%) en el año 2000 a un 57,1% (IC 95% 54,6-58,5%) en 2019, mientras que en América del Sur se observó un aumento del 16,8% para el mismo periodo (IC95% 6,3-28,7%), alcanzando una prevalencia de uso superior al 70% (9, 10).

En el caso de Chile, las usuarias de métodos anticonceptivos que se encuentran bajo control en el Sistema Nacional de Servicios de Salud han presentado un aumento considerable, pasando de 600.374 mujeres en 1990 a 1.428.738 para el año 2015 (11). Según el Departamento de Estadísticas e Informaciones de Salud (DEIS), del Ministerio de Salud, dentro de ellas el grupo de adolescentes ha presentado un aumento sostenido, observando para el año 2005 un total de 111.923 usuarias (2,5% de ellas <15 años), cifra que aumentó en un 70,2% hacia el año 2013, con 190.498 adolescentes (5,5% de ellas <15 años), quienes representan el 14% de la población total bajo control de regulación de fertilidad para ese año (12).

Esto se relaciona con un inicio sexual más temprano, el cual según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, es de 17,5 años para el total de la población, 16,6 años para hombres y 18,4 años para mujeres (esto en comparación a la ENS 2009-2010, donde las edades promedio fueron 17,8, 16,7 y 18,9 años, respectivamente) (13). Bajo la misma línea, la Encuesta Nacional de Juventud 2015 indicó que 71% de los hombres y mujeres jóvenes se inició sexualmente, y que respecto, a la anticoncepción, 60% declaró utilizar preservativo en la primera relación sexual, seguido de un 20% que informó anticonceptivos orales. Por otra parte, el 77% que inició actividad sexual usó algún método en su última relación, siendo el preservativo (40,4%) y los comprimidos orales (31,3%) los más frecuentes. Estos últimos, sumados a quienes informaron inyectables hormonales (7,1%), implantes subdérmicos (3,4%), y anticoncepción de emergencia (1,5%), representaron el 43,3% del total declarado (14).

Si bien estas cifras explican en alguna medida el fenómeno que vive Chile respecto a fertilidad, los antecedentes deben evaluarse con cautela. Los ACH forman parte de una diversa gama de métodos (hormonales, no hormonales, reversibles e irreversibles) (11), y si bien para la gran mayoría de mujeres sanas y que no fuman debieran ser seguros, al igual que muchos otros fármacos se han asociado con efectos secundarios y riesgos, donde se incluyen

tromboembolismo venoso, infarto agudo al miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) (15-19). En Estados Unidos, por ejemplo, información relativa a las muertes por ECV desde el año 2000, ha mostrado un incremento en el grupo de mujeres entre 35 y 44 años, comparado con otros grupos. Si bien la obesidad, tabaquismo y sedentarismo son prevalentes en este estrato de mujeres jóvenes, también se observa para el mismo rango etario un aumento en el uso de ACH orales para el mismo periodo, que va de un 4% a un 17% (20, 21).

The Nurses' Health Study II, una cohorte prospectiva en los Estados Unidos que siguió entre 1989 y 1993 a 68.297 enfermeras sanas de entre 25 y 42 años, pesquisó un total de 1.567 casos incidentes de HTA. En comparación con las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales, el riesgo relativo (RR) ajustado por edad fue de 1,5 (IC 95% 1,2-1,8) para el uso actual y 1,1 (IC 95% 0,9-1,2) para el uso previo. Después de controlar el efecto de edad, IMC, tabaquismo, antecedentes familiares de HTA, paridad, actividad física, consumo de alcohol y etnia, las usuarias actuales de anticonceptivos orales tuvieron mayor riesgo de desarrollar HTA (RR 1,8, IC 95% 1,5-2,3) en comparación con las mujeres que nunca los habían usado, mientras que el RR ajustado para usuarias previas fue de 1,2 (IC 95% 1,0-1,4) (22).

Una investigación de similares características realizada en Dinamarca (The Danish Cohort Study), siguió entre 1995 y 2009 los registros clínicos de 1.626.158 mujeres no embarazadas de 15 a 49 años, sin antecedente de ECV o cáncer al inicio del estudio. En tal periodo hubo 3.311 eventos trombóticos arteriales y 1.725 IAM. Ajustando por edad, nivel educacional, año calendario y antecedentes cardiovasculares (DM, HTA, dislipidemia, arritmia, tabaquismo), en comparación con el no uso (nunca/uso previo), el uso actual de anticonceptivos orales que incluían etinilestradiol en dosis de 30 a 40 µg se asoció con los siguientes RR (e IC 95%) para trombosis e IAM, según el tipo de progestina: levonorgestrel, 1,7 (1,4-2,0) y 2,0 (1,6-2,5), desogestrel, 2,2 (1,8-2,7) y 2,1 (1,5-2,8) y gestodeno, 1,8 (1,6-2,0) y 1,9 (1,6-2,3), respectivamente. Con etinilestradiol en dosis de 20 µg, los RR correspondientes según el tipo de progestina fueron los siguientes: desogestrel, 1,5 (1,3-1,9) y 1,6 (1,1-2,1) y gestodeno, 1,7 (1,4-2,1) y 1,2 (0,8-1,9). Esto les permitió concluir que las mujeres que usaron anticonceptivos orales con etinilestradiol en una dosis de 30 a 40 µg tuvieron un riesgo de trombosis arterial que fue de 1,3 a 2,3 veces mayor que entre las no

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

usuarias, y las mujeres que usaron presentaciones con 20 µg de etinilestradiol, un riesgo 0,9 a 1,7 veces más alto, con solo pequeñas diferencias según el tipo de progestina. Este es un hallazgo relevante, ya que aunque la trombosis venosa es 3 a 4 veces más frecuente que la trombosis arterial en mujeres jóvenes, ésta última se asocia con una mayor mortalidad y consecuencias más graves para las sobrevivientes (23).

Una reciente revisión sistemática donde se incluyeron 24 estudios sobre el uso de anticonceptivos orales combinados y el riesgo de IAM y ACV encontró que las usuarias de estos métodos tenían un mayor riesgo de sufrir tales eventos en comparación con las no usuarias (RR 1,6, IC 95%: 1,3-1,9). Estos RR fueron similares para IAM (1,6, IC 95%: 1,2 a 2,1) y ACV (1,7, IC 95%: 1,5-1,9). Los riesgos no variaron claramente según la generación o tipo de progestágeno, sin embargo, cuando se estratificaron las preparaciones según la dosis de estrógenos, el riesgo de IAM o ACV parecía aumentar con dosis más altas de estrógenos (siendo mayor para presentaciones que incluían > 50 µg de estrógeno). Cuando estos hallazgos se combinaron con los resultados de estudios sobre el riesgo de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados, se observó que los comprimidos con levonorgestrel y 30 µg de estrógeno fueron la forma más segura de ACH combinados que se administraban vía oral (24). Tales antecedentes deben ser considerados al prescribir ACH y generan un escenario de gran interés para la investigación y la salud pública, dado que el establecimiento temprano de estas patologías puede contribuir significativamente al deterioro de la calidad de vida durante y luego de la etapa reproductiva en la mujer (25, 26). Esto cobra gran relevancia, considerando que la OMS estimó que para el año 2016 fallecieron 17,9 millones de personas por causas cardiovasculares, correspondientes al 31% de todas las muertes registradas en el mundo, y de las cuales el 85% se debieron a IAM o ACV (27). Así también en Chile, las ECV son la primera causa de muerte y una de las condiciones con carga de enfermedad más elevada, predominando el ACV e IAM. Estos antecedentes que se vienen estableciendo desde mediados de 1980 focalizados en la población adulta y adulta mayor (1, 28), coinciden con un momento del ciclo vital que en las mujeres corresponde con la post menopausia y climaterio, el cual está marcado por el cese de la función ovárica y la consiguiente pérdida de la protección cardiovascular hormonal (29, 30).

En términos generales, del total de defunciones ocurridas en el país para el año 2018 (106.797), aquellas derivadas de enfermedades del sistema circulatorio se ubicaron en el primer puesto con 28.199 decesos (26,4% del total), 49,1% representado por mujeres (13.845 casos), fenómeno que sólo fue seguido de cerca por los tumores malignos (31). Si además se considera el panorama actual de morbilidad en Chile, basándose en la ENS 2016-2017 (13), se tiene que el 33,3% de la población chilena >15 años fuma, 15,2% se expone al humo del tabaco en su hogar, 27,6% cuenta con sospecha de HTA-12,3% de DM, 74,2% se encuentra con malnutrición por exceso (sobrepeso u obesidad), y 86,7% es sedentaria. Todo esto crea un ambiente de alto riesgo para la población, y si se sospecha que la exposición a ACH implica un riesgo adicional para la mujer que se encuentra en edad reproductiva, un estudio para la descripción de la situación y generación de evidencia que respalde intervenciones se vuelve apremiante, mucho más si se considera que existe un porcentaje desconocido de mujeres que adquiere ACH directamente en farmacias locales o en el comercio informal, aun cuando se deben adquirir presentando una prescripción médica (32).

Se debe considerar que la investigación de la ECV requiere un enfoque específico en mujeres (33). Según la Sociedad Española de Cardiología, la evidencia en la que se basan las decisiones médicas actuales se ha obtenido a partir de estudios mayoritariamente conformados por hombres. Sin ir más lejos, la evidencia que surge para la administración de estatinas para la prevención de la cardiopatía isquémica deriva de ensayos donde la participación de mujeres no alcanzaba el 20% (34). Este punto cobra relevancia en Chile, dado que gran parte de la evidencia para la toma de decisiones proviene de estudios realizados en el extranjero (35-38), y al respecto la literatura da cuenta de diferencias étnicas sustanciales en las muertes por ECV en mujeres (39), donde por ejemplo las tasas de mortalidad son 34% más altas para las mujeres negras versus blancas en comparación con una tasa del 5% cuando se comparan hombres negros con mujeres blancas, diferencias que podrían estar relacionadas no tan solo con factores genéticos o ambientales, sino que también con calidad de vida, incluyendo la distribución desigual de factores de riesgo vinculados al acceso a servicios de salud, vivienda, educación y trabajo (39-42). Sumado a esto deben considerarse diferencias intrínsecas a lo largo del ciclo vital en la mujer (43). Por ejemplo, luego de la menopausia se ha observado aumento de la grasa abdominal e incremento del

riesgo cardiovascular (44). Tal aumento de tejido graso provocaría un incremento en la síntesis de proteínas proinflamatorias y una disminución de las antiinflamatorias (45), generando un estado inflamatorio crónico que aumentaría el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no solo la obesidad aumentaría este riesgo en la postmenopausia, ya que el déficit de estrógenos sería determinante al participar, por ejemplo, en la disminución de la apoptosis celular, aumento de la resistencia del endotelio a la injuria, disminución del paso de LDL plasmático hacia el espacio subendotelial y actividad antioxidante (46, 47).

Ante esto, se planteó desarrollar un estudio cuantitativo, observacional, transversal analítico, con el objetivo de determinar el efecto de los ACH en el riesgo de ECV antes y después de la menopausia, y su relación con factores biológicos y sociales, bajo las hipótesis que el uso de anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de ECV, el cual (i) será mayor a mayor exposición a anticonceptivos hormonales y (ii) será mayor en los eventos cardiovasculares de la premenopausia que de la post menopausia. Se entenderá que la exposición estará dada por el uso de ACH, y el evento por la ECV (para lo cual se considerarán HTA y DM2, en vista que se han descrito como una antesala para el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares agudos, como IAM y ACV (48, 49)), medido en 2 periodos diferentes: antes y después de la menopausia (esta última entendida como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular ovárica (50)).

Se usará una base de datos secundaria con mujeres reclutadas en la Cohorte MAUCO entre los años 2014-2018, desarrollado en la comuna de Molina, región del Maule. Esta región es una de las 16 divisiones administrativas de Chile, siendo su capital Talca. Según el Censo 2017, cuenta con una población de 1.044.950 habitantes. Molina, una de sus 30 comunas, se ubica en la provincia de Curicó y cuenta con una superficie de 1.552 km<sup>2</sup>, albergando una población total de 45.976 habitantes, 18,8% censados en zonas rurales, 50,8% mujeres, de las cuales 38% declara trabajar (51) (según datos del Ministerio de Desarrollo Social, al año 2011 poseía una tasa de pobreza de 13,5% (IC 95%: 9,3-17,3%)) (52). Respecto al grado de instrucción, posee un promedio de 9,5 años de escolaridad en personas de 15 o más años de edad (51).

La región destaca por poseer las tasas nacionales estandarizadas más altas de mortalidad para ECV (53). En la comuna de Molina, los hombres tienen un riesgo

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

excesivamente mayor de mortalidad por cirrosis, cáncer de estómago, próstata y enfermedades isquémicas del corazón, mientras que las mujeres son afectadas por cáncer de vesícula, HTA y enfermedades cardíacas no isquémicas (54).

## Material y Método

MAUCO es el principal proyecto de investigación del Centro de Estudios Avanzados de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), de la Universidad de Chile y la Pontificia Universidad Católica de Chile, correspondiente a un estudio de cohorte prospectivo de base poblacional que pretende reclutar en 10 años a 10.000 adultos de la población general entre 38 y 74 años residentes de Molina, a través de un censo familiar (55). La información se obtiene con la aplicación de cuestionarios y mediciones estandarizadas (exámenes físicos y pruebas de laboratorio), que incluyen obtención de registros basales y de seguimiento realizados en el hogar y centros de salud locales (al 2°, 5° y 7° año). Esta tesis se realizó con datos secundarios basales de MAUCO, utilizando un diseño transversal y una muestra consistente en 4.013 mujeres enroladas entre agosto de 2014 y agosto de 2018, quienes contaban con datos completos para las variables de estudio y representaron el 93% del total de mujeres participantes en ese periodo (n= 4.327. Para conocer las características de las mujeres excluidas del análisis, diríjase al Anexo I, página 40).

El resumen de los eventos y exposición de interés se presenta a continuación:

Variable independiente: Uso de anticonceptivos hormonales, medida como:

- No/ Sí (equivalente a jamás usuaria/alguna vez usuaria, respectivamente).
- Años de uso.
- Presentación (pastillas u otros, tales como inyectables, parches o implantes).

Variable dependiente: Enfermedad cardiovascular, clasificada como:

- Sólo HTA
- Sólo DM
- HTA y DM

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Se definió HTA en base al menos uno de los siguientes criterios: (i) antecedente de diagnóstico médico (participantes informaron si habían sido diagnosticadas por médico), (ii) media de presiones arteriales (se consideró una media de PAS  $\geq 140$  mmHg y/o PAD  $\geq 90$  mmHg, en 3 tomas separadas (37)) o (iii) uso de antihipertensivos (cada usuaria contó con el registro de hasta 10 medicamentos, solicitándoles que asistieran con ellos a la entrevista). Se registró un total de 429 fármacos (ya sea por agente activo o nombre comercial), 31 de los cuales correspondieron a antihipertensivos y se distribuyeron en 870 mujeres: Amlodipino, Atenolol, Betaplex, Candesartán, Cardicon, Cardilol, Carvedilol, Diltiazem, Dualten, Enalapril, Enalten, Espironolactona, Eurocor, Furosemida, Hidralazina, Hidroclorotiazida, Hidruronol, Iltux, Losartan, Metildopa, Metoprolol, Nevibolol, Nifedipino, Olmesartan, Propanolol, Ramipril, Simperten-D, Tareg, Valaplex, Valax y Valsartan (estos fármacos pueden tener otros objetivos terapéuticos además de HTA. Para fines de este estudio se consideraron dentro del criterio de clasificación).

Todas las mujeres contaron con registro completo en al menos uno de estos 3 criterios, clasificando un total de 1.808 mujeres con HTA, de las cuales 1.368 (75,7%) contaban con la edad de diagnóstico. Para el resto de las mujeres participantes se asignó la edad a la encuesta.

Para DM se consideró al menos uno de los siguientes criterios: (i) diagnóstico médico, (ii) glicemia basal  $\geq 126$  mg/dl (si bien la Guía GES de Diabetes Mellitus del Ministerio de Salud define como diabética toda persona sin síntomas clásicos de DM (polidipsia, poliuria y baja de peso), con 2 glicemias en ayuna  $\geq 126$  mg/dl (36), para este estudio se constó sólo con una medición) o (iii) uso de hipoglicemiantes. Se registraron 20 fármacos, los cuales se distribuyeron en 351 mujeres: Galvus Met, Glaformil, Glibenclamida, Glucovance, Hipoglucin, Insulina, Insulina (Inyectable), Insulina Glargina-Acción Larga, Insulina Humana-Acción Intermedia, Insulina Humana-Acción Rápida, Insulina ID, Insulina Lenta, Insulina NPH, Janumet, Lantus Apidra (Insulina), Metformina, Metformina/Saxagliptina, Metformina/Sitagliptina, Sitagliptina y Trayenta Duo (estos fármacos pueden tener otros objetivos terapéuticos metabólicos además de DM. Para fines de este estudio se consideraron dentro del criterio de clasificación).

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Todas las mujeres contaron con registro completo en al menos uno de estos criterios, clasificando un total de 613 mujeres con DM, 529 (86,3%) con edad de diagnóstico. Para el resto asignó la edad a la encuesta.

Se contó con el antecedente de uso y tipo de anticonceptivo (pastillas, inyectables, implantes, parches, otros hormonales o más de uno). El tiempo máximo de exposición se delimitó según lo observado por Hannaford et al.<sup>1</sup> (56), con 344 meses de uso, equivalente a 28,6 años. Todas las que refirieron 29 o más años de uso (n=47), se llevaron a 28. Para TRH, se utilizó lo observado Papadakis et al.<sup>2</sup> (57), con 12,2 +/- 8,8 años de uso promedio, asumiendo una máxima de 21. Todas aquellas mujeres con 22 o más años de uso (n=35), se llevaron a 21. Sobre el principio activo del anticonceptivo, sólo se contó con el registro en 44 encuestadas (1,9% de las usuarias). Éstos fueron: levonorgestrel-etinilestradiol (70,5%), gestodeno-etinilestradiol (15,9%), levonorgestrel (9,1%), drospirenona-etinilestradiol (2,3%) y enantato de nortisterona-valerato de etinilestradiol (2,3%). La pregunta se enfocaba en capturar el consumo actual, no retrospectivo (*¿Podría mostrarme los medicamentos y remedios que actualmente está tomando?*). Dado el bajo reporte a este antecedente, no fue incorporado al análisis. No fue posible determinar si se trataba de jamás usuarias, exusuarias o usuarias actuales de ACH, dado que la pregunta se enfocaba en un consumo inespecífico en el tiempo (*¿Alguna vez ha utilizado hormonas anticonceptivas?*), y no se contó con la edad de inicio ni término de la exposición, sólo el tiempo de uso. Por tanto, se caracterizó la exposición a ACH como no o sí, haciendo referencia a jamás usuarias y alguna vez usuarias, respectivamente.

La menopausia se determinó por: (i) edad, (ii) fecha de última regla, (iii) antecedente amenorrea, (iv) motivo amenorrea y (v) uso de TRH. Se consideró toda mujer que: (a) declaró encontrarse en amenorrea, y el motivo fue menopausia, (b) refirió TRH, independientemente

---

<sup>1</sup> Estudio de cohorte prospectiva iniciado en el año 1.968 que evaluó el riesgo de muerte entre alguna vez usuarias y jamás usuarias de anticonceptivos orales en Reino Unido. Se siguió un total de 46.112 mujeres a lo largo de 39 años (378.006 años persona en jamás usuarias y 819.175 en alguna vez usuarias), con la medición de riesgos relativos ajustados por todas las causas de mortalidad.

<sup>2</sup> Estudio transversal que evaluó el efecto de la TRH en la masa grasa y magra no ósea antes y después de su uso, utilizando datos de 1.053 mujeres de 50 a 80 años participantes del proyecto OsteoLaus-CoLaus, un estudio prospectivo para la evaluación de los determinantes de ECV en una cohorte de base poblacional de la ciudad de Lausana, Suiza.

si cursaba amenorrea, (c) refirió amenorrea por histerectomía con o sin ooforectomía, (d) su edad fuese >40 años, con amenorrea >1 año, de causa no precisada, o (e) su edad fuese >60 años, independientemente de amenorrea. Para las mujeres que cumplían criterios de menopausia, pero no contaban con edad de última regla (n=164), se consideró que (i) si la edad al momento de la encuesta fuese  $\leq$  mediana de edad de menopausia observada, se asignaría la (edad -1) como edad de última regla, y (ii), si la edad al momento de la encuesta fuese >mediana de edad de menopausia observada, se les asignaría la mediana como edad de última regla. El resto de los antecedentes gineco-obstétricos (número de gestaciones, morbilidad gestacional, número de hijos vivos, resultado de examen de citología cervical), así como la edad, nivel educacional (sin estudios, prebásica/básica: hasta 8 años de estudios, media: hasta 12 años, y superior: >12 años), estado civil, tramo de ingreso monetario mensual, hábito tabáquico (jamás fumadora, exfumadora y fumadora actual), historia de cáncer, depresión, perfil lipídico (anormal con colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, LDL  $\geq 130$  mg/dl, HDL <40 mg/dl o triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl)(58), colelitiasis y eventos cardiovasculares agudos (ACV o IAM), fueron obtenidos mediante los datos de encuesta. Se contó con peso (k) y talla (m) para el IMC (k/m<sup>2</sup>) clasificado en enflaquecida (<18,5), normal (18,5-24,9), sobrepeso (25,0-29,9) u obesa ( $\geq 30$ ). Para conocer el resumen de la clasificación de variables, diríjase al Anexo II, página 41).

## **Análisis de Datos**

### **Descriptivo**

Se caracterizó el uso de anticonceptivos hormonales según variables sociodemográficas y de salud de las participantes, evaluando la fuerza de asociación con test  $\chi^2$  y t-student.

### **Analítico**

#### 1. Predictores del uso de anticonceptivos hormonales:

A partir de la caracterización realizada, se buscó el mejor modelo que explicara el uso de ACH, teniendo como variables candidatas: edad, antecedentes gineco-obstétricos, ingreso

económico, estado civil, nivel educacional, consumo de tabaco, estado nutricional, perfil lipídico, neoplasias, patología vesicular, depresión, ACV e IAM. Para ello, se utilizó una regresión logística basada en selección de variables paso a paso (*stepwise*) (59), incorporando inicialmente aquel antecedente que aportara de manera más significativa al uso de estos fármacos. Posteriormente, se incluyeron aquellas variables que, en presencia de la ya incorporada, hicieran un aporte significativo, así como también en cada reevaluación se excluyeron aquellas que no contribuyesen a explicarlo. Lo anterior produjo un modelo de regresión logística múltiple, con todas sus variables explicando significativamente el uso de ACH.

## 2. Construcción de propensity score y modelo predictivo univariado de ECV crónica:

Las variables capturadas en el modelo predictivo de uso de ACH fueron utilizadas para la construcción de un propensity score (PS), el cual estimará la probabilidad de uso de estos fármacos en cada participante (expuestas y no expuestas). Según Rosenbaum y Rubin (60), el PS es definido como la probabilidad condicional de recibir un tratamiento dada la presencia de características a priori, en la forma:

$$p(X) = \Pr(Z = 1|X)$$

donde  $Z = (0, 1)$  es el indicador de exposición al tratamiento y  $X$  es el vector multidimensional de las características previas al tratamiento. Por tanto, si la exposición al tratamiento es aleatoria dentro de las celdas definidas por  $X$ , también es aleatoria dentro de las celdas definidas por los valores de la variable unidimensional  $p(X)$ , por lo que los ajustes para la reducción de sesgos se pueden realizar utilizando sólo el PS, en lugar de modelar todas las covariables de fondo individualmente.

Considerando que la asignación a grupos expuestos y no expuestos en estudios observacionales no es aleatoria, la estimación del efecto del tratamiento (en este caso,

representado por el uso de ACH) podría estar sesgada por estas características. El ajuste por PS busca "corregir" la estimación de los efectos del tratamiento, controlando la existencia de estos factores de confusión, bajo el supuesto que el sesgo se reduce cuando la comparación de los resultados se realiza utilizando expuestos y no expuestos en condiciones similares, resumiendo estas características en una única variable. Esto, en comparación con el método tradicional de control de factores de confusión (por ejemplo, modelo de regresión logística multivariado), permite controlar un conjunto amplio de covariables a la vez y ofrece una estimación más sólida y menos sesgada frente al número de factores de confusión involucrados. Para su estimación, se utilizó el paquete *pscore.ado* desarrollado por Becker e Ichino para el software STATA (61). Si bien existen cuatro potenciales formas de utilizarlo para reducir o minimizar los efectos de confusión al estimar los efectos del tratamiento en los resultados (emparejamiento, estratificación, ponderación por probabilidad inversa de tratamiento, o como covariable de ajuste) (62), se prefirió implementar la metodología de ponderación por probabilidad inversa, dado el interés de conocer el efecto promedio del tratamiento sobre la distribución marginal de las covariables observadas en la muestra del estudio, además de estar menos sujeto a la pérdida de información dada la falta de correspondencia entre las participantes. La probabilidad condicional inversa de recibir la exposición fue calculada en la forma:

$$w = \frac{Z}{p(X)} + \frac{(1 - Z)}{1 - p(X)}$$

donde  $Z$  indica si la persona fue tratada o no, mientras que  $p(X)$  representa la probabilidad condicional de haber sido tratada. En rigor, el objetivo de esta estrategia es reducir el sesgo de selección mediante la creación de una "pseudopoblación" en la que la exposición es independiente de los factores de confusión medidos (63).

Hecho esto, se obtuvo la primera estrategia de análisis para el estudio de la relación entre ACH y ECV crónica: modelos de regresión logística univariada que explicaran la ocurrencia de HTA, DM o ambas patologías simultáneamente mediante la obtención de un

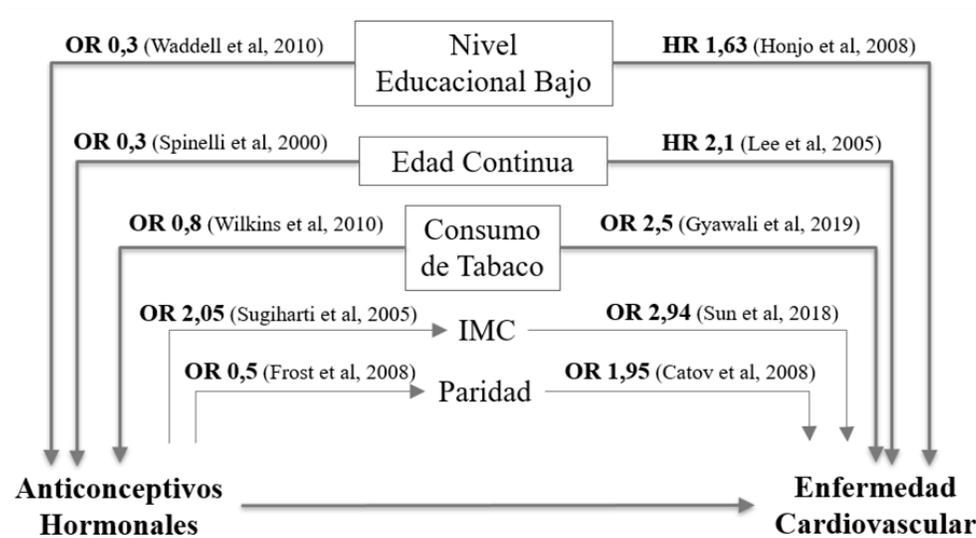
## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

OR, utilizando como variable explicativa sólo el uso de ACH, y como variable ponderadora de las regresiones, la probabilidad inversa generada a partir del PS (para expuestas:  $(1/\text{propensity score})$ , y para no expuestas:  $(1/(1-\text{propensity score}))$ ).

### 3. Modelo logístico multivariado:

Posterior a esto, y a modo de contraste, se realizó una segunda estrategia de análisis basada en el ajuste multivariado clásico. El siguiente grafo causal conceptualiza la relación entre las variables de interés:

Figura 1: Grafo Causal para Uso de Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular



Nivel educacional: Waddell et al. (64), utilizando datos de encuestas de comportamiento juvenil de Nueva York, observaron una reducción del 70% en la chance de uso de anticonceptivos cuando se comparaba mujeres que cursaron 10 años de estudio versus quienes ya habían completado 12 años (OR 0,3, IC 95% 0,2-0,6). Honjo et al. (65) estimaron un 63% de aumento del riesgo de ACV al comparar mujeres que cursaron hasta secundaria versus quienes alcanzaron educación superior (HR 1,63, IC 95% 1,3-2,1).

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Edad: Spinelli et al. (66) estudiaron el efecto de múltiples factores asociados al uso de anticonceptivos en mujeres europeas. En España observaron que la chance de utilizarlos pasado los 40 años es 70% menor respecto a las menores de 30 (OR 0,3, IC95% 0,1-0,6). Lee et al. (67) observaron un aumento del riesgo de muerte por ECV en 1,1 veces en mujeres >60 años en comparación a las <50 (HR 2,1, IC95% 1,1-4,3).

Tabaco: Wilkins et al. (68) reportaron una reducción en la chance de utilizar anticonceptivos del 20% (OR 0,8, IC 95% 0,7-1,0) cuando existía exposición actual de tabaquismo (diaria u ocasional), en comparación a no fumadoras. Gyawali et al. (69) observaron un aumento del 145% de riesgo de HTA y DM en fumadores actuales (OR 2,45, IC95% 1,4-4,3).

IMC: un reciente estudio comparó retrospectivamente el aumento de peso según uso de anticonceptivos, observando una ganancia media mayor en quienes iniciaron inyecciones o pastillas versus usuarias de preservativo masculino o dispositivo intrauterino (2,85 vs 0,46 k/año), ajustado por edad, ingreso económico y paridad (70). Sugiharti et al (71) observaron un aumento del 105% en el riesgo de obesidad por ACH (OR 2,05, IC 95% 1,13-3,73). Se ha demostrado que la mortalidad y morbilidad son elevadas en personas con sobrepeso, en particular con depósito central de tejidos adiposos (72). La obesidad abdominal ha sido señalada como factor de riesgo para ECV (73). Un estudio de prevalencia en adultos chinos observó un aumento en la chance de ECV por obesidad, con OR de 2,94 (IC 95% 2,60-3,33) para DM y 4,19 (IC 95% 3,92-4,48) para HTA (74).

Paridad: el uso de anticonceptivos se ha asociado con disminución de grandes multíparas, partos en ventanas cortas de tiempo, como también partos en edades extremas (gestantes tempranas o tardías) (75). Frost y Darroch observaron una reducción de la chance de tener 2 o más hijos con el uso de píldoras anticonceptivas (OR 0,5, valor  $p < 0,05$ ) (76). El estudio de las modificaciones metabólicas que ocurren durante la gestación señala que la persistencia de éstas en el post parto podrían contribuir a un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable (77). Catov et al observaron que en comparación con mujeres nulíparas, las mujeres con al

menos un parto y sin complicaciones presentaron OR 1,95 (IC 95% 1,03-3,68) para ECV. Cuando la gestación fue con complicaciones, el OR fue de 2,67 (IC 95% 1,34-5,33) (78).

Al igual que en la primera estrategia de análisis, se obtuvieron OR para HTA, DM y ambas patologías simultáneamente dado el uso de anticonceptivos hormonales, ajustados por edad de diagnóstico, tiempo de exposición al anticonceptivo, consumo de tabaco y nivel educacional. También se incorporó ajuste por uso de TRH para la evaluación del riesgo en post menopausia (43, 46, 47, 57) en ambas estrategias, y la obtención de OR específicos según estrato de edad: <50 años, 50-59 y >60 años (como un símil a estado premenopáusico, perimenopáusico y post menopáusico, respectivamente). Las variables intermedias presentadas en el grafo causal (IMC y paridad), fueron estratificadas para evaluar potencial modificación de efecto de la exposición en los eventos estudiados. Para los análisis se utilizó software STATA 14 MB, con valor p estadísticamente significativo < 0,05. El estudio contó con aprobación del Comité Ético-Científico de la Comisión de Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (mayores antecedentes disponibles en página 35).

## Resultados

Se identificaron 2.313 mujeres que alguna vez utilizaron ACH, correspondiente al 57,6% de las participantes, y 1.969 mujeres con alguna ECV crónica, lo que correspondió a una prevalencia del 49,1% (HTA: 33,8%, DM: 4,0%, HTA y DM: 11,3%). En comparación con las no usuarias, las que se expusieron a estos fármacos fueron más jóvenes (con una media de edad 4 años inferior), sin diferencias en el patrón de consumo de tabaco, perfil lipídico, como tampoco en eventos cardiovasculares agudos (ACV e IAM). Las usuarias de ACH presentaron prevalencias inferiores en 5% para obesidad, 3% para colelitiasis, 8,2% para HTA, 3,5% para DM y 5,3% para ambas patologías simultáneamente (Tabla 1a).

Tabla 1a: Caracterización de usuarias y no usuarias de anticonceptivos hormonales de MAUCO según antecedentes mórbidos cardiovasculares, años 2014-2018.

	Anticonceptivos Hormonales		Valor p <sup>a</sup>
	Sí n=2313	No n=1700	
Edad, <i>media ± ds</i>	51,6 ± 9,2	55,5 ± 9,4	<0,0001*
Tabaquismo, %			
Jamás fumadora	47,4	48,4	0,41
Exfumadora	24,7	22,9	
Fumadora actual	27,8	28,7	
Cigarrillos diarios, <i>media ± ds</i>	7,4 ± 5,7	8,1 ± 7,3	0,31
Estado nutricional, %			
Enflaquecida	0,2	0,5	<0,001*
Normal	15,3	15,9	
Sobrepeso	43,7	37,7	
Obesidad	40,9	45,9	
IMC, <i>media ± ds</i>	29,7 ± 4,9	30,0 ± 5,4	0,06
Colesterol total, <i>media ± ds</i>	194,4 ± 38,9	197,1 ± 39,8	0,9
Colesterol total ≥200 mg/dl, %	42,5	45,5	0,06
LDL, <i>media ± ds</i>	116,5 ± 32,7	118,6 ± 33,9	0,05
LDL ≥130 mg/dl, %	33,7	36,4	0,07
HDL, <i>media ± ds</i>	47,6 ± 11,2	47,6 ± 11,3	0,93
HDL <40 mg/dl, %	27,1	25,5	0,24
Triglicéridos, <i>media ± ds</i>	153,2 ± 101,5	157,3 ± 97,7	0,20
Triglicéridos ≥150 mg/dl, %	41,0	41,1	0,91
Alguna dislipidemia, %	71,1	72,0	0,51
Colelitiasis, %	29,3	32,8	0,02*
ACV o IAM, %	3,8	4,1	0,62
HTA, %	36,5	44,7	<0,001*
DM, %	5,9	9,4	0,002*
HTA y DM, %	16,0	21,3	0,001*

<sup>a</sup> versus no usuarias, t-student para variables continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Sobre antecedentes gineco obstétricos, las mujeres que alguna vez se expusieron a ACH declararon mayormente haber cursado algún embarazo en comparación con las no usuarias (98,1% vs 92,8%), sin diferencias en la media de gestaciones, número de hijos vivos o episodios de patologías propias de la gestación (síndrome hipertensivo del embarazo o diabetes gestacional). El porcentaje de mujeres con antecedente de menopausia fue menor en quienes se expusieron a anticonceptivos hormonales (59,7% versus 74,4% en las no usuarias). Si bien no hubo diferencias respecto a la edad a la cual se produjo este hito, sí existieron en cuanto al uso de TRH, el cual fue 3% superior en las mujeres que alguna vez usaron anticoncepción hormonal. En este mismo grupo el resultado de algún examen de citología cervical anormal fue 5,6% superior respecto a lo referido por las no usuarias, llegando al 14,4%. No se encontraron diferencias respecto al antecedente de cáncer o depresión. Aquellas que alguna vez usaron ACH presentaron una mayor media de estudio (54,5% con 9 o más años de escolaridad), un mayor ingreso promedio mensual (23,3% con >\$250.000), así como encontrarse mayormente casadas o conviviendo (64,8% versus 57,8% en no usuarias) (Tabla 1b).

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Tabla 1b: Caracterización de usuarias y no usuarias de anticonceptivos hormonales de MAUCO según otros antecedentes mórbidos, gineco obstétricos y socioeconómicos, años 2014-2018.

	Alguna vez Anticonceptivos Hormonales		Valor p <sup>a</sup>
	Sí n=2313	No n=1700	
Antecedente de gestación, %	98,1	92,8	<0,001*
Número de gestaciones, <i>media ± ds</i>	3,1 ± 1,6	3,0 ± 1,9	0,99
Número de hijos nacidos vivos, <i>media</i>	2,7 ± 1,3	2,6 ± 1,7	0,56
Síndrome hipertensivo del embarazo, %	10,1	10,5	0,70
Episodios síndrome hipertensivo, <i>media ± ds</i>	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,7	0,58
Diabetes gestacional, %	10,2	9,8	0,68
Episodios diabetes gestacional, <i>media ± ds</i>	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,4	0,37
Menopausia, %	59,7	74,7	<0,001*
Edad menopausia, <i>media ± ds</i>	46,4 ± 5,9	45,9 ± 6,7	0,98
Uso terapia de reemplazo hormonal, %	23,8	20,3	0,03*
Años terapia de reemplazo hormonal, <i>media ± ds</i>	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,3	0,94
Pastillas, %	62,9	68,6	0,15
Otros, %	37,1	31,4	
Papanicolau anormal, %	14,4	8,8	<0,001*
Algún cáncer, %	5,8	4,5	0,06
Depresión, %	11,0	10,8	0,84
Nivel educacional, %			
<9 años	45,5	55,2	<0,001*
9-12 años	45,5	37,5	
>12 años	9,0	7,2	
Años de estudio, <i>media ± ds</i>	9,1 ± 3,9	8,1 ± 4,2	<0,0001*
Ingreso mensual, %			
<\$65.000	32,7	30,2	0,04*
\$65.000 - \$250.000	44,0	48,2	
>\$250.000	23,3	21,7	
Estado civil, %			
Casada/conviviente	64,8	57,8	<0,001*
Divorciada/separada	12,8	12,2	
Viuda	8,4	10,8	
Soltera	14,0	19,2	

<sup>a</sup> versus no usuarias, t-student para variables continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

El mejor modelo explicatorio del uso de ACH, incluyó la edad, paridad, hallazgo de citología anormal, consumo de tabaco, IMC, años de estudio y estado civil. Esto permitió estimar que luego de los 36 años (correspondiente a la edad mínima registrada en la muestra), el transcurso de 1 año de vida redujo en un 5% la chance de utilizar estos métodos (OR 0,95, IC 95% 0,94-0,96). Esta chance se redujo un 21% con el consumo actual de tabaco (OR 0,79, IC 95% 0,65-0,99), en un 2% por cada unidad en k/m<sup>2</sup> que aumente el IMC (OR 0,98, IC 95% 0,97-0,99), y en un 12% a 22% cuando se encontraban divorciadas, separadas, viudas o solteras en comparación con quienes estuviesen casadas o conviviendo. La ocurrencia de una gestación, un resultado de examen de citología cervical anormal o un mayor grado de instrucción (en años de estudio) aumentaron la probabilidad de exposición en un 23, 57 y 5%, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2: Variables predictivas del uso de anticonceptivos hormonales en MAUCO, años 2014-2018.

		<b>Uso de Anticonceptivos Hormonales</b>	
		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad		0,95	(0,95 - 0,96)
Tabaquismo actual	No	1,0	
	Sí	0,79	(0,68 - 0,91)
IMC (k/m <sup>2</sup> )		0,98	(0,97 - 0,99)
Casada/conviviente		1,0	
Divorciada/separada		0,88	(0,72 - 1,08)
Viuda		0,83	(0,69 - 1,02)
Soltera		0,78	(0,65 - 0,95)
Número de gestaciones		1,23	(1,14 - 1,33)
Papanicolau anormal	No	1,0	
	Sí	1,57	(1,28 - 1,94)
Años de estudio		1,05	(1,03 - 1,06)

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Desde las variables capturadas en el modelo explicativo del uso de ACH, se construyó un propensity score (PS) que reflejara la probabilidad de exponerse a estos fármacos en cada participante. Para generar un grupo donde la exposición a anticonceptivos hormonales fuese independiente de los factores de confusión medidos, se realizó una transformación del PS hacia su probabilidad inversa (para expuestas:  $(1/\text{propensity score})$ , y para no expuestas:  $(1/(1-\text{propensity score}))$ ). Así se construyó el primer modelo explicativo para HTA, DM y ambas patologías en conjunto, ajustado sólo por el uso de anticonceptivos hormonales, y ponderado por peso por la probabilidad inversa del PS, con OR de 1,1 para HTA (IC 95% 0,9-1,2), 0,7 para DM (IC 95% 0,5-1,1) y 1,2 para ambas patologías en conjunto (IC 95% 0,9-1,5).

Tabla 3: Anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular: regresión logística con y sin ponderación por propensity score. MAUCO, años 2014-2018.

		HTA n=1356		DM n=161		HTA y DM n=452	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Alguna vez usó ACH							
No	Referencia	1,0		1,0		1,0	
Sí	Crudo	0,7*	(0,6-0,8)	0,6*	(0,4-0,8)	0,7*	(0,6-0,9)
	Ponderado por PS	1,1	(0,9-1,2)	0,7	(0,5-1,1)	1,2	(0,9-1,5)

PS incorpora: edad, consumo de tabaco, IMC, estado civil, número de gestaciones, resultado de citología cervical, años de estudios y terapia de reemplazo hormonal.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

La segunda estrategia de análisis para estimar el efecto del uso de ACH en la ECV consistió en un modelo de regresión logística clásico, ajustado por las variables confundentes definidas (Tabla 4), obteniendo OR de 0,9 (IC 95% 0,8-1,1) para HTA, 0,7 (IC 95% 0,5-1,1) para DM y 0,9 (IC 95% 0,8-1,2) para ambas patologías en conjunto. Los hallazgos fueron independientes de la vía de administración y el tiempo de exposición al anticonceptivo.

Tabla 4: Anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular: OR ajustado por potenciales variables confundentes en mujeres de MAUCO, 2014-2018.

		HTA n=1.356		DM n=161		HTA y DM n=452	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Alguna vez usó ACH	No	1,0		1,0		1,0	
	Sí	0,9	(0,8-1,1)	0,7	(0,5-1,1)	0,9	(0,8-1,2)
Vía de administración	No usuaria	1,0		1,0		1,0	
	Pastillas	0,9	(0,8-1,1)	0,6*	(0,5-0,9)	0,9	(0,7-1,2)
	Otros	0,7*	(0,5-0,9)	0,8	(0,4-1,3)	0,9	(0,6-1,4)
Tiempo de uso	No usuaria	1,0		1,0		1,0	
	1-5 años	0,9	(0,8-1,1)	0,7	(0,5-1,1)	1,1	(0,8-1,4)
	>5 años	0,8*	(0,7-0,9)	0,7	(0,4-1,1)	0,8	(0,6-1,1)

Otro anticonceptivo hormonal incluye: inyectables, implantes, parches, más de uno, otro hormonal.

Modelos ajustados por edad, antecedente de consumo de tabaco, nivel educacional, y uso de terapia de reemplazo hormonal.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

La Tabla 5 presenta los OR específicos de ECV crónica por uso de ACH, estratificando a las participantes en <50 años, 50-59 y >60 años (como un símil a estado premenopáusico, post menopáusico próximo (perimenopáusico) y post menopáusico tardío, respectivamente). Esto permitió visualizar que los hallazgos antes descritos no difieren en ningún grupo de edad, para ninguno de los eventos estudiados.

Tabla 5: Anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular: OR ajustado por potenciales variables confundentes, por grupo de edad. MAUCO, años 2014-2018.

		HTA		DM		HTA y DM	
		OR†	IC 95%	OR†	IC 95%	OR†	IC 95%
<b>Mujeres &lt;50 años</b>		<b>n=341</b>		<b>n=62</b>		<b>n=51</b>	
Alguna vez usó ACH	No	1,0		1,0		1,0	
	Sí	1,1	(0,8-1,3)	0,7	(0,4-1,1)	0,9	(0,5-1,8)
Vía de administración	No usuaria						
	Pastillas	1,1	(0,8-1,4)	0,7	(0,4-1,1)	0,9	(0,5-1,9)
	Otros	0,8	(0,5-1,3)	0,8	(0,3-1,8)	0,7	(0,2-2,1)
Tiempo de uso	No usuaria						
	1-5 años	1,1	(0,7-1,4)	0,7	(0,4-1,3)	1,1	(0,5-2,2)
	>5 años	0,9	(0,7-1,3)	0,6	(0,3-1,2)	0,9	(0,5-1,8)
<b>Mujeres 50 - 59 años</b>		<b>n=493</b>		<b>n=57</b>		<b>n=154</b>	
Alguna vez usó ACH	No	1,0		1,0		1,0	
	Sí	0,9	(0,6-1,1)	0,6	(0,4-1,1)	0,9	(0,6-1,3)
Vía de administración	No usuaria						
	Pastillas	0,9	(0,7-1,1)	0,6	(0,3-1,1)	0,8	(0,7-1,2)
	Otros	0,6*	(0,4-0,9)	0,8	(0,3-2,0)	0,9	(0,5-1,7)
Tiempo de uso	No usuaria						
	1-5 años	0,9	(0,7-1,2)	0,5	(0,2-1,1)	0,9	(0,6-1,4)
	>5 años	0,7	(0,6-1,1)	0,8	(0,4-1,5)	0,8	(0,5-1,2)
<b>Mujeres &gt;60 años</b>		<b>n=522</b>		<b>n=42</b>		<b>n=247</b>	
Alguna vez usó ACH	No	1,0		1,0		1,0	
	Sí	0,9	(0,7-1,2)	0,7	(0,4-1,4)	1,1	(0,8-1,6)
Vía de administración	No usuaria						
	Pastillas	0,9	(0,7-1,3)	0,7	(0,4-1,5)	1,1	(0,7-1,5)
	Otros	0,8	(0,4-1,3)	0,8	(0,2-2,8)	1,2	(0,2-2,2)
Tiempo de uso	No usuaria						
	1-5 años	1,1	(0,7-1,5)	0,9	(0,4-2,1)	1,2	(0,8-1,9)
	>5 años	0,8	(0,5-1,1)	0,5	(0,2-1,3)	0,9	(0,6-1,6)

Otro anticonceptivo hormonal incluye: inyectables, implantes, parches, otros o más de uno.

Modelos ajustados por antecedente de consumo de tabaco, nivel educacional, y uso de terapia de reemplazo hormonal.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Finalmente se exploró la asociación entre ACH y ECV crónica según los diferentes estratos de las variables intermedias definidas en el grafo causal (estado nutricional y número de gestaciones), sin encontrar diferencias que sugieran presencia de modificación de efecto (Tabla 6 y 7).

Tabla 6: anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular: OR ajustado por potenciales variables confundentes, según estado nutricional. MAUCO, años 2014-2018.

<u>Evento</u>	<u>Estado Nutricional</u>	<u>OR (IC 95%)</u>	
		<u>Crudo</u>	<u>Ajustado</u>
HTA	Enflaquecida	0,4 (0,1-4,7)	0,6 (0,1-11,3)
	Normal	0,8 (0,5-1,1)	1,1 (0,7-1,5)
	Sobrepeso	0,8 (0,6-1,0)	1,0 (0,8-1,2)
	Obesa	0,7* (0,5-0,8)	0,8 (0,6-1,0)
	Total	0,7* (0,6-0,8)	0,9 (0,8-1,1)
DM	Enflaquecida	-	-
	Normal	0,4* (0,2-0,8)	0,4* (0,2-0,9)
	Sobrepeso	0,6 (0,3-1,1)	0,6 (0,4-1,1)
	Obesa	0,8 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,3)
	Total	0,6* (0,4-0,8)	0,7 (0,5-1,1)
HTA y DM	Enflaquecida	-	-
	Normal	0,6 (0,3-1,2)	1,1 (0,6-2,3)
	Sobrepeso	0,8 (0,5-1,1)	1,2 (0,8-1,8)
	Obesa	0,7 (0,5-1,0)	0,9 (0,6-1,2)
	Total	0,7* (0,6-0,9)	0,9 (0,8-1,2)

Modelos ajustados por edad, antecedente de consumo de tabaco, nivel educacional, y uso de terapia de reemplazo hormonal.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

Tabla 7: anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular: OR ajustado por potenciales variables confundentes, número de gestaciones. MAUCO, años 2014-2018.

Evento	N° de Gestaciones	OR (IC 95%)	
		Crudo	Ajustado
HTA	0	1,2 (0,6-2,6)	1,4 (0,6-3,1)
	1	0,8 (0,5-1,2)	1,1 (0,7-1,7)
	2	0,7* (0,5-0,9)	0,9 (0,7-1,2)
	3 o más	0,7* (0,6-0,8)	0,8 (0,7-1,0)
	Total	0,7* (0,6-0,8)	0,9 (0,8-1,1)
DM	0	0,9 (0,1-9,8)	0,8 (0,1-8,5)
	1	0,8 (0,3-2,2)	0,8 (0,3-2,5)
	2	0,8 (0,4-1,5)	0,9 (0,5-1,3)
	3 o más	0,5* (0,3-0,7)	0,5* (0,3-0,8)
	Total	0,6* (0,4-0,8)	0,7 (0,5-1,1)
HTA y DM	0	0,8 (0,2-3,1)	2,0 (0,4-10,4)
	1	0,6 (0,3-1,3)	1,1 (0,4-2,9)
	2	0,6 (0,4-1,0)	0,8 (0,5-1,4)
	3 o más	0,7* (0,5-0,9)	0,9 (0,7-1,2)
	Total	0,7* (0,6-0,9)	0,9 (0,8-1,2)

Modelos ajustados por edad, antecedente de consumo de tabaco, nivel educacional, y uso de terapia de reemplazo hormonal.

## Discusión

Se encontró una amplia utilización de anticonceptivos hormonales en las mujeres de MAUCO, el cual alcanzó al 57,6% de las participantes. Tal prevalencia fue superior a la observada en el resto del mundo para el año 2017, donde sólo 53,8% de las mujeres en edad fértil accedieron a métodos anticonceptivos modernos según datos entregados por el Banco Mundial, e inferior a lo observado en Chile para el mismo año, donde se alcanzó un uso del 70% (79). La evaluación de los determinantes asociados a su consumo, demostró que las mujeres de Molina que reportaron alguna vez utilizar estos métodos son más jóvenes, de mayor escolaridad y con un mejor ingreso monetario mensual respecto a las no usuarias. Todas estas características de condición socioeconómica superior son factores protectores de eventos cardiovasculares, que podrían neutralizar un riesgo bajo de ECV asociado a anticoncepción hormonal (80, 81). Las mujeres de MAUCO presentaron una alta prevalencia de ECV crónicas (45,1% para HTA y 15,3% para DM), cifras que las posicionaron por sobre a las observadas en la ENS 2016-2017 para las mujeres en Chile, con 27,7% de sospecha para HTA y 14,0% para DM (13), superando también las cifras observadas a nivel mundial, donde se estima una prevalencia del 20% y 8% para tales patologías, respectivamente (82, 83), lo cual es reflejo de la distribución de factores de riesgo asociados, tales como el patrón de consumo de tabaco y malnutrición por exceso.

Luego de investigar la asociación entre el uso de hormonas exógenas anticonceptivas con los eventos cardiovasculares de interés, y ajustando modelos de regresión múltiple por las variables confundentes definidas, se observó que contrario a lo que se esperaba a priori, el uso de ACH se asoció a una menor prevalencia de HTA y DM, sin diferencias en el análisis estratificado por edad, estado nutricional y número de gestaciones. Con el fin de estudiar la confusión residual, es decir no controlada, asociada al uso de anticonceptivos hormonales (84), se estudiaron los predictores de su uso para la construcción de un PS que ponderara los modelos explicativos de HTA y DM, con lo cual no se encontró asociación entre la exposición a anticoncepción hormonal y enfermedad cardiovascular crónica en MAUCO

(OR, IC 95%: HTA: 1,1, 0,9-1,2, DM: 0,7, 0,5-1,1, HTA y DM: 1,2, 0,9-1,5). Estos hallazgos son similares a los reportados en un reciente estudio transversal realizado dentro de una cohorte de mujeres postmenopáusicas australianas, donde el uso anterior de ACH no se asoció con HTA subsiguiente, lo cual fue independiente del tiempo de exposición, ajustado por ingreso económico, nacionalidad, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, antecedentes familiares de HTA y gineco-obstétricos (OR, IC 99% <58 años de edad: 1,1, 0,8-1,5, 58–66 años: 0,9, 0,7-1,1, ≥67 años: 0,9, 0,8-1,0) (85). De igual forma, un estudio longitudinal de base poblacional desarrollado el año 2015 por Farahmand et al, con 3.160 mujeres en edad reproductiva participantes de una cohorte en Tehran, Irán, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros cardiometabólicos entre quienes utilizaron ACH versus no usuarias, después ajustar por edad, IMC, paridad y nivel educacional, con los siguientes OR e IC 95% para HTA: <11 meses de uso: 0,9, 0,6-1,5, 12-35 meses: 1,2, 0,7-2,0 y ≥36 meses: 1,0, 0,6-1,6, para DM: <11 meses de uso: 1,1, 0,7-1,7, 12-35 meses: 0,9, 0,5-1,7 y ≥36 meses: 0,9, 0,6-1,6) (86).

Dentro de las limitaciones existentes dada la naturaleza trasversal de este estudio, mencionamos que no fue posible descartar causalidad reversa, es decir, que la presencia de algunas de estas patologías haya antecedido el uso de estos fármacos, generado posteriormente una menor exposición a los mismos, ya sea debido a decisión de la mujer o contraindicación de su administración (87, 88). Este fenómeno podría presentarse no sólo en el antecedente de uso de ACH (el caso del tabaco resulta paradójico y llamativo, dado que sólo la clasificación de exfumadoras presenta un OR más convincente para ECV, convirtiéndola en una medición más firme para los efectos de causalidad reversa). No fue posible precisar el momento del inicio del anticonceptivo ni el inicio de la enfermedad, lo que no permitió determinar el orden temporal de exposición y efecto. Esto es particularmente importante en las enfermedades crónicas puesto que su inicio puede haber sido años o décadas antes del diagnóstico clínico, que muchas veces se hace frente a un evento agudo de descompensación de una patología no diagnosticada (89, 90). También este estudio se basó en algunos datos autoreportados, los cuales son propensos a un posible sesgo de recuerdo y pueden dar lugar a un reporte insuficiente o exacerbado de algunos hitos, tales como el

diagnóstico de ECV, estado menopáusico y tiempo de uso de anticoncepción, lo que podría generar ya sea errores no diferenciales como diferenciales con el consecuente efecto sobre la hipótesis en estudio.

También es importante mencionar los tamaños muestrales, el cual fue reducido para el grupo de mujeres diabéticas, lo que puede limitar la potencia estadística para contrastar la hipótesis, así como el sesgo por indicación al restringirse usos de ACH en mujeres con riesgo basal conocidos, y la existencia de variables no medidas, lo cual resta efecto a la asociación estudiada por su acción positiva sobre el riesgo cardiovascular, tales como actividad física, antecedentes familiares o dieta, por ejemplo.

Estas limitaciones no permiten confirmar ni refutar la hipótesis de esta tesis de magister. Sólo podemos afirmar que no encontramos asociación entre anticoncepción hormonal y ECV crónica en MAUCO. Cabe destacar que las cohortes internacionales en las que se reportó el riesgo de anticoncepción hormonal y ECV fueron diseñadas para analizar esta relación, mientras que la cohorte MAUCO indaga el uso de anticonceptivos en el contexto de uso de medicamentos en general (22, 23, 55), no pudiendo delimitar el tipo de hormona utilizada y la dosis contenida de esta misma, las cuales pudieron ser diferentes a lo largo de tiempo. Esta tesis, que según nuestra revisión correspondería al primer estudio nacional en indagar de modo trasversal la asociación ente el uso de anticonceptivos hormonales y ECV crónica en más de 4.000 mujeres participantes de una cohorte de base poblacional, enseña que para esta hipótesis es necesario un diseño longitudinal, idealmente prospectivo, que permita determinar con claridad el inicio del uso del medicamento, su composición (hormona, dosis) y el inicio del proceso patológico de interés.

En conclusión, este estudio no encontró asociación de anticonceptivos hormonales con ECV crónica ajustando por las variables confundentes señaladas. Por las incertidumbres del diseño, recomendamos el uso de anticonceptivos hormonales como una estrategia segura de control de fertilidad, pero acompañada de una vigilancia activa de las ECV y sus factores de riesgo en las usuarias.

## Aspectos Éticos

La presente investigación acudió a la base de datos del estudio Cohorte MAUCO, el cual ha sido aprobado por todos los comités de ética de las instituciones involucradas. Los/as participantes enrolados consintieron que los investigadores hicieran uso de sus datos (incluyendo análisis de muestras biológicas) para estudios relacionados a enfermedades crónicas, aceptando ser re contactados y/o entrevistados al 2°, 5° y 7° años de su enrolamiento, para lo cual el equipo de MAUCO consideró y aplicó el consentimiento informado correspondiente.

El Comité de Ética UC aprobó el 22 de noviembre de 2018 la realización del presente estudio (ID 180822052). Los documentos revisados y aprobados por el comité incluyen:

- Solicitud para la aprobación de investigación que involucre seres humanos o uso de datos y/o muestras humanas.
- Protocolo de investigación, versión 1.0 del 22 de agosto de 2018.
- Formulario de solicitud de dispensa de consentimiento informado (esto último, dado que: se acudió a una base de datos ya elaborada (secundaria), no se hizo uso de datos sensibles identificables y no se necesitó contactar a los participantes para obtener información adicional).

Junto con ello, con fecha 10 de octubre de 2019, se aprobó a solicitud de enmienda vinculada al título y aspectos metodológicos de la investigación.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia



FACULTAD DE MEDICINA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CHILE

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO - CEC-MED UC

CERTIFICADO  
DE APROBACIÓN  
CEC-MEDUC

Santiago, 22 de noviembre de 2018

**SE APROBÓ EL SIGUIENTE PROYECTO**

**ID del proyecto : 180822052**

**Investigador Responsable :** **Mario Soto Marchant**  
Estudiante de Magíster en Epidemiología

**Título de Investigación :** Anticonceptivos hormonales en la adolescencia y enfermedad cardiovascular en la pre menopausia. Estudio de cohorte retrospectiva en la comuna de Molina, período 2014-2018.

**Sitio de realización:** Departamento de Salud Pública UC.

**Financiamiento:** no requiere financiamiento

**Se acusa recibo de los siguientes documentos:**

Carta del investigador responsable solicitando la revisión y aprobación del nuevo estudio en referencia  
Carta de respaldo de Dr. Gonzalo Valdívía, Director del Programa de Magíster en Epidemiología UC.

**Documentos revisados y aprobados por el comité:**

Solicitud para la aprobación de investigación que involucre seres humanos o uso de datos y/o muestras humanas  
Protocolo de investigación, versión 1.0 del 22 de agosto de 2018  
Formulario de solicitud de dispensa de consentimiento informado

**Resolución del Comité:**

Este proyecto ha sido aprobado con fecha 22 de noviembre de 2018 y tiene vigencia de un año. Para extender esta aprobación, el Investigador Responsable deberá solicitar al Comité de Ética la renovación anual del estudio con al menos 45 días de anticipación. Por favor lea cuidadosamente la hoja anexa a esta carta en la que se indican todas sus responsabilidades como investigador responsable de este estudio.

Se le solicita en toda futura correspondencia hacer referencia al **ID del proyecto** 180822052

Le saludan cordialmente,

  
**SRA. ANDREA VILLAGRÁN TORRES**  
Secretaría Ejecutiva CEC-MedUC



  
**DRA. CLAUDIA URIBE TORRES**  
Presidente CEC-MedUC

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acia del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina (CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH), y con las leyes chilenas 20.120 y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal

Diagonal Parícuti 8330032 - Santiago, Chile  
Teléfono: (+56 -2) 2354 8173  
<http://eticayseguridad.uc.cl>

cecmeduc@med.puc.cl



**ACTA DE APROBACIÓN**  
**COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CEC-MEDUC**  
Re- acreditado por SEREMI de Salud  
Resolución Exenta N°012321 del 07 de junio de 2017

**NUEVA DOCUMENTACIÓN**

**Fecha y N° de Sesión:** 10 de octubre de 2019, Sesión N° 17.

**Investigador responsable:** Mario Elías Soto Marchant

**ID Protocolo:** 180822052

**Título del Proyecto:** Anticonceptivos hormonales en la adolescencia y enfermedad cardiovascular en la pre menopausia. Estudio de cohorte retrospectiva en la comuna de Molina, período 2014-2018.

**Facultad/Unidad Académica:** Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

**Académico Responsable:** catterina ferreccio readi

**Sitio de realización:** Departamento de Salud Pública

**Financiamiento:** Otro (indicar) No considerado

**Miembros del Comité que participaron en la aprobación del estudio:**

Dra. Claudia Uribe Torres, Presidente.

Dra. Colomba Cofré Dougnac, Vice-Presidente.

Mg. Andrea Villagrán Torres, Secretaria Ejecutiva.

Sr. Jorge Muñoz Castillo, Abogado miembro externo.

Dr. Gustavo Kaltwasser González, Miembro externo.

Srta. Alyssa Garay Navea, Representante de la comunidad.

Kigo. Antonio López Fuenzalida, Carrera de Kinesiología.

Dr. Diego García-Huidobro, Departamento Medicina Familiar.



Dra. Marisa Torres Hidalgo, Departamento de Salud Pública.

EU Mónica Cifuentes Soro, Miembro externo.

EU Víctor Contreras Ibacache, Departamento de Anestesiología.

**Documentos recibidos por el comité:**

- Carta del Investigador Responsable solicitando la revisión y aprobación de la enmienda por medio de la presentación de nueva documentación del estudio en referencia.

**Documentos revisados y aprobados por el comité:**

- [Carta de Enmienda](#)

- [Protocolo de Investigación actualizado](#).

**Considerando que:**

1- el presente protocolo de investigación fue aprobado por un comité ético científico (CEC) antes de iniciar su ejecución, según consta en el Acta de Aprobación Oficial.

2- al estudio en referencia se le realizarán únicamente los cambios que fueron debidamente informados, explicados y justificados al CEC, y respaldados por los documentos correspondientes.

3- en lo demás, el estudio se continuará desarrollando en los mismos términos aprobados originalmente.

**Resolución CEC-MedUC:**

La solicitud de enmienda al protocolo en referencia ha sido revisada junto a la nueva documentación presentada y cuenta con la aprobación con fecha 10 de octubre de 2019 en la sesión ordinaria N°17 del Comité. Para completar el proceso de enmienda de

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia



PONTIFICIA  
UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CHILE

'Título', el IR debe notificar la nueva propuesta para que se realice el cambio en la plataforma.

En la eventualidad de querer incorporar modificaciones, por ejemplo, diseño o rediseño de instrumentos de recolección de datos, cambios en la muestra, el personal a cargo, los procedimientos especificados en el protocolo aprobado u otros, el investigador deberá notificarlo al comité por medio de una enmienda (a través de la plataforma) para la evaluación y emisión de una nueva carta de aprobación ética.

Le saludan cordialmente,

**SRA. ANDREA VILLAGRÁN TORRES**  
Secretaria Ejecutiva CEC-MedUC

**DRA. CLAUDIA URIBE TORRES**  
Presidenta CEC-MedUC

Santiago, 22 de octubre de 2019

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC Med UC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acta del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina (CEC-Med UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este Comité cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia Internacional de armonización (GCP-ICH); y con las leyes chilenas 20.120 y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

## Anexo I:

Tabla 8: Caracterización general de mujeres enroladas en cohorte MAUCO, según inclusión o no dentro de estudio sobre exposición a anticonceptivos hormonales y enfermedad cardiovascular, años 2014-2018.

	Excluidas del Análisis		Valor p
	Sí n=314	No n=4013	
Edad, <i>media ± ds</i>	53,8 ± 10,3	53,2 ± 9,5	0,3
Antecedente gestación, %	93,4	95,9	0,04*
HTA, %	38,9	39,9	0,8
DM, %	8,9	7,3	0,4
HTA y DM, %	22,6	18,1	0,1
Uso anticoncepción hormonal, %	53,6	57,6	0,2
Años anticoncepción hormonal, <i>media ± ds</i>	7,2 ± 6,4	8,4 ± 7,2	0,9
Pastillas, %	84,7	83,7	0,7
Otros, %	15,3	16,3	
Estado Nutricional, %			
Enflaquecida	0,0	0,3	0,7
Normal	18,3	15,5	
Sobrepeso	45,1	41,2	
Obesidad	36,6	43,0	
IMC, <i>media ± ds</i>	29,3 ± 5,1	29,8 ± 5,2	0,4
Tabaquismo, %			
Nunca	46,6	47,9	0,8
Antiguo	25,9	24,0	
Actual	27,6	28,2	
Cigarrillos diarios, <i>media ± ds</i>	8,4 ± 3,4	7,7 ± 2,7	0,2
Nivel educacional, %			
<9 años	53,2	49,6	0,03*
9-12 años	35,5	42,2	
>12 años	11,3	8,2	
Años de estudio, <i>media ± ds</i>	8,1 ± 4,7	8,7 ± 4,1	0,09
Ingreso Mensual, %			
<\$65.000	22,2	31,6	0,001*
\$65.000 - \$250.000	56,4	45,8	
>\$250.000	21,5	22,6	
Estado Civil, %			
Casada/conviviente	55,7	61,8	0,1
Divorciada/separada	12,7	12,6	
Viuda	10,7	9,4	
Soltera	21,0	16,2	

## Anexo II:

Tabla 9: Resumen operacional de variables. MAUCO, años 2014-2018.

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>
<b>Uso de anticonceptivos hormonales</b>	Según: - Estado de uso, categórica de 2 niveles: alguna vez usuaria/jamás usuaria. - Vía de administración, categórica de 2 niveles: pastillas/otros* - Años de uso, numérica/continua.  *Otros incluye: inyección, parche o implante, más de uno, otro hormonal.
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	3 eventos categóricos (sí/no): HTA, DM, HTA y DM.
<b>Edad</b>	Numérica/continua.
<b>Consumo de tabaco</b>	Según: - Estado de consumo: jamás fumadora, exfumadora, fumadora actual. - Consumo de cigarrillos diarios, numérica/continua.
<b>Índice de masa corporal (k/m<sup>2</sup>)</b>	Numérica/continua y categórica de 4 niveles: enflaquecida (<18,5 k/m <sup>2</sup> ), normal (18,5-<25 kg/m <sup>2</sup> ), sobrepeso (25-<30 kg/m <sup>2</sup> ), obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> ).
<b>Colesterol total</b>	Numérica/continua y categórica de 2 niveles (<200 mg/dl/≥200 mg/dl).
<b>LDL</b>	Numérica/continua y categórica de 2 niveles (<130 mg/dl/≥130 mg/dl).
<b>HDL</b>	Numérica/continua y categórica de 2 niveles (<40 mg/dl/≥40 mg/dl).
<b>Triglicéridos</b>	Numérica/continua y categórica de 2 niveles (<150 mg/dl/≥150 mg/dl).
<b>Perfil lipídico anormal</b>	Categórica de 2 niveles (sí/no). Clasificación “sí” bajo cualquiera de las siguientes condiciones: colesterol total ≥200 mg/dl, LDL ≥130 mg/dl, HDL <40 mg/dl o triglicéridos ≥150 mg/dl.
<b>Colelitiasis</b>	Categórica de 2 niveles (sí/no).
<b>ACV o IAM</b>	Categórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Antecedente de embarazo</b>	Categórica de 2 niveles (sí/no) y numérica (número de gestaciones y número de hijos).

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

<b>Antecedente síndrome hipertensivo del embarazo</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no) y numérica (número de episodios).
<b>Antecedente de diabetes gestacional</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no) y numérica (número de episodios).
<b>Amenorrea</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Edad última regla</b>	Numérica/continua.
<b>Menopausia</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Terapia de reemplazo hormonal</b>	Según:  - Estado de uso, catagórica de 2 niveles: alguna vez usuaria/jamás usuaria. - Vía de administración, catagórica de 2 niveles: pastillas/otros* - Años de uso, numérica/continua.  *Otros incluye: inyección, parche o implante, más de uno, otro hormonal.
<b>Citología cervical anormal</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Historia de cáncer</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Antecedente depresión</b>	Catagórica de 2 niveles (sí/no).
<b>Nivel educacional</b>	Numérica (años de estudio) y catagórica de 3 niveles: básica (<9 años), media (9-12 años), superior (>12 años).
<b>Ingreso monetario mensual</b>	Catagórica de 3 niveles: <\$65.000, \$65.000-250.000, ≥250.000.
<b>Estado civil</b>	Catagórica de 4 niveles: casada o conviviente, divorciada o separada, viuda, soltera.

## Referencias Bibliográficas

1. Solimano C G, Mazzei P M. ¿De qué mueren los chilenos hoy?: perspectivas para el largo plazo. *Revista médica de Chile*. 2007;135:932-8.
2. INE. Adulto Mayor en Chile. Boletín Informativo del Instituto Nacional de Estadísticas, Santiago, Chile 2007 [citado el 19/08/2020. Disponible en: [www.ine.cl](http://www.ine.cl)].
3. INE. Síntesis de Resultados Censo 2017 2018 [citado el 19/08/2020. Disponible en: <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>].
4. INE. Informe Demográfico de Chile. Censo 1992 1993 [citado el 19/08/2020. Disponible en: <http://www.memoriachilena.gob.cl/archivos2/pdfs/MC0055472.pdf>].
5. Lavanderos S, Riquelme C, Haase J, Morales A. Perfil sociodemográfico y factores asociados a consultas por anticoncepción de emergencia. *Revista médica de Chile*. 2016;144:1134-43.
6. Fétis N G, Bustos M L, Lanás Z F, Baeza W B, Contreras R J, Hebel N E, et al. Factores asociados al uso de anticonceptivos en estudiantes de enseñanza media de la comuna de Temuco. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2008;73:362-9.
7. Baeza W B, Póo F AM, Vásquez P O, Muñoz N S, Vallejos V C. Identificación de factores de riesgo y protectores del embarazo en adolescentes de la novena región. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2007;72:76-81.
8. OMS. Planificación familiar 2020 [citado el 22/08/2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>].
9. Kantorová V, Wheldon MC, Ueffing P, Dasgupta ANZ. Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. *PLOS Medicine*. 2020;17(2):e1003026.
10. ONU. Family planning and the 2030 agenda for sustainable development 2019 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning\\_Data\\_Booklet\\_2019.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning_Data_Booklet_2019.pdf)].
11. MINSAL. Normas nacionales sobre regulación de la fertilidad 2016 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.30\\_NORMAS-REGULACION-DE-LA-FERTILIDAD.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.30_NORMAS-REGULACION-DE-LA-FERTILIDAD.pdf)].
12. MINSAL. Resúmenes estadísticos mensuales 2019 [citado el 22/08/2020. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/>].
13. MINSAL. Encuesta nacional de salud. Primeros resultados 2016-2017 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)].
14. MIDESO. Octava encuesta nacional de juventud 2015 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [http://www.injuv.gob.cl/storage/docs/Libro\\_Octava\\_Encuesta\\_Nacional\\_de\\_Juventud.pdf](http://www.injuv.gob.cl/storage/docs/Libro_Octava_Encuesta_Nacional_de_Juventud.pdf)].
15. Luring JR, Lehman EB, Deimling TA, Legro RS, Chuang CH. Combined hormonal contraception use in reproductive-age women with contraindications to estrogen use. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):330.e1-7.
16. Vu Q, Micks E, McCoy E, Prager S. Efficacy and Safety of Long-Acting Reversible Contraception in Women With Cardiovascular Conditions. *Am J Cardiol*. 2016;117(2):302-4.
17. Lima ACS, Martins LCG, Lopes MVdO, Araújo TLd, Lima FET, Aquino PdS, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70:647-55.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

18. Mittal P, Dandekar A, Hessler D. Use of a modified reproductive life plan to improve awareness of preconception health in women with chronic disease. *Perm J*. 2014,18(2):28-32.
19. Xu H, Eisenberg DL, Madden T, Secura GM, Peipert JF. Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014,210(3):210.e1-.e2105.
20. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009,53(3):221-31.
21. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital and health statistics Series 23, Data from the National Survey of Family Growth*. 2005(25):1-160.
22. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996,94(3):483-9.
23. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *New England Journal of Medicine*. 2012,366(24):2257-66.
24. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015,2015(8):Cd011054.
25. Shah N, Kelly AM, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart, lung & circulation*. 2016,25(10):955-60.
26. Ko H-Y, Lee J-K, Shin J-Y, Jo E. Health-Related Quality of Life and Cardiovascular Disease Risk in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2015,36(6):349-56.
27. OMS. Enfermedades cardiovasculares (ECV) 2016 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))].
28. Lanas F, Serón P, Puig T. Evolución del riesgo cardiovascular y sus factores en Temuco entre 1989 y 2011-12. *Revista médica de Chile*. 2014,142:467-74.
29. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017,8(1):33-.
30. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular research*. 2000,46(1):28-49.
31. MINSAL. Estadísticas de defunciones por causa básica de muerte 2020 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1\\_0/DEF?publish=yes](https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1_0/DEF?publish=yes)].
32. Pizarro E, Galán G, Lavín P, Benavides C, Rivera F. Estudio PIENSA: efecto de la asesoría sobre la elección de anticonceptivos hormonales combinados en mujeres chilenas. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2014,79:361-7.
33. Véliz L, Bianchetti A. Enfoque de Género en la atención de salud de pacientes con enfermedades cardiovasculares en Chile. *Revista chilena de cardiología*. 2018,37:143-5.
34. Sociedad Española de Caridología. Enfermedad cardiovascular en la mujer: estudio de la situación en España. 2008 [citado el 22/08/2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfCardiovascMujerEspana.pdf>].
35. MINSAL. Guía clínica: Infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST 2010 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Infarto-Agudo-del-Miocardio.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Infarto-Agudo-del-Miocardio.pdf)].

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

36. MINSAL. Guía de práctica clínica: Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 2016-2017 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf).
37. MINSAL. Guía clínica: Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más 2010 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Hipertensi%C3%B3n-Arterial-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Hipertensi%C3%B3n-Arterial-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf).
38. MINSAL. Guía clínica AUGÉ: Accidente cerebro vascular isquémico en personas de 15 años y más 2013 [citado el 22/08/2020. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Accidente-Cerebro-Vascular-Isqu%C3%A9mico-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Accidente-Cerebro-Vascular-Isqu%C3%A9mico-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf).
39. Mosca L, Manson JoAnn E, Sutherland Susan E, Langer Robert D, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular Disease in Women. *Circulation*. 1997,96(7):2468-82.
40. Anand SS, Razak F, Davis AD, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, et al. Social disadvantage and cardiovascular disease: development of an index and analysis of age, sex, and ethnicity effects. *International Journal of Epidemiology*. 2006,35(5):1239-45.
41. Kreamsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2010,26 Suppl C(Suppl C):8C-13C.
42. Havranek Edward P, Mujahid Mahasin S, Barr Donald A, Blair Irene V, Cohen Meryl S, Cruz-Flores S, et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2015,132(9):873-98.
43. Blümel JE, Arteaga E. La terapia hormonal de la menopausia ¿disminuye el riesgo de enfermedades crónicas? *Revista médica de Chile*. 2018,146:1170-4.
44. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012,15(5):419-29.
45. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014,63(4):250-9.
46. Arteaga E, Rojas A, Villaseca P, Bianchi M, Arteaga A, Durán D. In vitro effect of estradiol, progesterone, testosterone, and of combined estradiol/progestins on low density lipoprotein (LDL) oxidation in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 1998,5(1):16-23.
47. Resanovic I, Rizzo M, Zafirovic S, Bjelogrić P, Perovic M, Savic K, et al. Anti-atherogenic effects of 17β-estradiol. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2013,45(10):701-8.
48. Lavy S, Melamed E, Cahane E, Carmon A. Hypertension and Diabetes as Risk Factors in Stroke Patients. *Stroke*. 1973,4(5):751-9.
49. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018,12(4):577-84.
50. Romero-Pérez IM, Monterrosa-Castro Á, Paternina-Caicedo Á. Menopausia y etnias/razas: ¿hay diferencias en la presentación de los síntomas? *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2010,61:319-28.
51. INE. Resultados censo 2017 por país, regiones y comunas [citado el 25/08/2020. Disponible en: <http://resultados.censo2017.cl/Region?R=R07>.
52. MIDESO. Incidencia de la pobreza a nivel comunal, según metodología de estimación para áreas pequeñas. Chile 2009 y 2011 [citado el 25/08/2020. Disponible en: <http://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/btca/txtcompleto/midesocial/pobreza-comunal-2009y2011.pdf>.

53. Icaza G, Nuñez L. Atlas de Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares. Chile 1997-2003 [citado el 25/08/2020. Disponible en: [http://pifrecv.utralca.cl/docs/Atlas\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_Enfermedades\\_Cardiovasculares.pdf](http://pifrecv.utralca.cl/docs/Atlas_de_Mortalidad_por_Enfermedades_Cardiovasculares.pdf).
54. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel J, Soto A. Atlas de mortalidad en Chile, 2001- 2008 [cited 16/06/2019. Available from: Atlas de mortalidad en Chile, 2001- 2008.
55. Ferreccio C, Roa JC, Bambs C, Vives A, Corvalán AH, Cortés S, et al. Study protocol for the Maule Cohort (MAUCO) of chronic diseases, Chile 2014–2024. *BMC Public Health*. 2016,16(1):122.
56. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010,340:c927.
57. Papadakis GE, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018,103(5):1948-57.
58. MINSAL. Orientaciones Técnicas Dislipidemias 2018 [citado el 02/11/2020. Disponible en: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).
59. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection – A review and recommendations for the practicing statistician. *Biometrical Journal*. 2018,60(3):431-49.
60. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983,70(1):41-55.
61. Becker SO, Ichino A. Estimation of Average Treatment Effects Based on Propensity Scores. *The Stata Journal*. 2002,2(4):358-77.
62. Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Statistics in Medicine*. 2013,32(16):2837-49.
63. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health*. 2010,13(2):273-7.
64. Waddell EN, Orr MG, Sackoff J, Santelli JS. Pregnancy risk among black, white, and Hispanic teen girls in New York City public schools. *J Urban Health*. 2010,87(3):426-39.
65. Honjo K, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Education, Social Roles, and the Risk of Cardiovascular Disease Among Middle-Aged Japanese Women. *Stroke*. 2008,39(10):2886-90.
66. Spinelli A, Talamanca IF, Lauria L. Patterns of contraceptive use in 5 European countries. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Public Health*. 2000,90(9):1403-8.
67. Lee JR, Paultre F, Mosca L. The association between educational level and risk of cardiovascular disease fatality among women with cardiovascular disease. *Women's Health Issues*. 2005,15(2):80-8.
68. Wilkins K, Johansen H, Beaudet M, Neutel C. Oral contraceptive use. *Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information = Rapports sur la santé / Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la santé*. 2000,11:25-37 (Eng), 27.
69. Gyawali B, Mishra SR, Ghimire S, Hansen MRH, Shah KJ, Subedee KC, et al. The burden and correlates of multiple cardiometabolic risk factors in a semi-urban population of Nepal: a community-based cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2019,9(1):15382.
70. Ibrahim H, Tengku Ismail TA, Hashim N. Comparison of body weight among hormonal and non-hormonal users in a Malaysian cohort. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2019,14(1):25-30.
71. Sugiharti S, Hadi H, Julia M. Hormonal contraception as a risk factor for obesity. *Medical Journal of Indonesia*. 2005,14.

## Anticonceptivos Hormonales y Enfermedad Cardiovascular en Pre y Post Menopausia

72. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006,444(7121):875-80.
73. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F. High Blood Pressure Trends in Children and Adolescents in National Surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007,116(13):1488-96.
74. Sun J, Zhou W, Gu T, Zhu D, Bi Y. A retrospective study on association between obesity and cardiovascular risk diseases with aging in Chinese adults. *Scientific Reports*. 2018,8(1):5806.
75. Perin J, Amouzou A, Walker N. Predicting high risk births with contraceptive prevalence and contraceptive method-mix in an ecologic analysis. *BMC Public Health*. 2017,17(4):786.
76. Frost JJ, Darroch JE. Factors associated with contraceptive choice and inconsistent method use, United States, 2004. *Perspectives on sexual and reproductive health*. 2008,40(2):94-104.
77. Zoet GA, Paauw ND, Groenhof K, Franx A, Gansevoort RT, Groen H, et al. Association between parity and persistent weight gain at age 40–60 years: a longitudinal prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019,9(5):e024279.
78. Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, Tylavsky F, Visser M, et al. Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association? *Ann Epidemiol*. 2008,18(12):873-9.
79. BancoMundial. Contraceptive prevalence, modern methods (% of women ages 15-49) 2017 [citado el 21/11/2020. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CONM.ZS>.
80. Schultz William M, Kelli Heval M, Lisko John C, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2018,137(20):2166-78.
81. Glymour MM, Clark CR, Patton KK. Socioeconomic Determinants of Cardiovascular Disease: Recent Findings and Future Directions. *Current Epidemiology Reports*. 2014,1(2):89-97.
82. OMS. Hypertension 2019 [citado el 21/11/2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=An%20estimated%201.13%20billion%20people,cause%20of%20premature%20death%20worldwide>.
83. OMS. World Diabetes Day 2017 2017 [citado el 21/11/2020. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/world-diabetes-day/en/#:~:text=Around%208%25%20of%20women%20%E2%80%93%20or,the%20child%20in%20the%20future>.
84. Fewell Z, Davey Smith G, Sterne JAC. The Impact of Residual and Unmeasured Confounding in Epidemiologic Studies: A Simulation Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007,166(6):646-55.
85. Chiu CL, Lind JM. Past oral contraceptive use and self-reported high blood pressure in postmenopausal women. *BMC Public Health*. 2015,15(1):54.
86. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Hashemi S, Azizi F. The impact of oral contraceptives on cardiometabolic parameters. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016,39(3):277-83.
87. Faillie J-L. Indication bias or protopathic bias? *Br J Clin Pharmacol*. 2015,80(4):779-80.
88. Sattar N, Preiss D. Reverse Causality in Cardiovascular Epidemiological Research. *Circulation*. 2017,135(24):2369-72.
89. Rosin BL. The progression of cardiovascular risk to cardiovascular disease. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2007,8 Suppl 4:S3-8.
90. Cohn JN. Cardiovascular Disease Progression: A Target for Therapy? *The American Journal of Medicine*. 2018,131(10):1170-3.