

Anticonceptivos orales y tromboembolismo venoso: la controversia de los progestágenos

Dra. Rita Pizzi Laveglia

Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica. Hospital Universitario de Caracas.

La anticoncepción oral (AO) con sustancias esteroideas química y biológicamente relacionadas con las hormonas naturales, involucradas en el control del ciclo menstrual y la ovulación, constituye uno de los hitos más resaltantes en la historia y evolución de la ginecología. Muy pocos descubrimientos farmacológicos o médicos han tenido tan variada y amplia repercusión social, y porque la introducción de “la píldora” abrió nuevos horizontes a la mujer, pero también a su pareja, a la familia y a la sociedad. Por medio de la AO, la humanidad ha protagonizado una verdadera revolución cultural y su usuaria no solo ha disfrutado de su efecto anticonceptivo, también de beneficios médicos que mejoran de forma positiva su salud. Como la anticoncepción hormonal se indica, generalmente, a mujeres sanas y se puede administrar por largo período de tiempo, se ha visto relacionada con el desarrollo de diversas enfermedades; la que hoy nos ocupa es la enfermedad trombo-embólica venosa.

La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) (1) en mujeres jóvenes que no usan AO en edad reproductiva es de 2-4 por 10 000/año; usuarias de AO, incluyendo los de baja dosis es de 9-11 por 10 000 mujeres/año; en embarazadas el riesgo es de 29 por 10 000 mujeres/año.

La trombosis venosa es un proceso multifactorial, que se manifiesta generalmente cuando coinciden varios factores de riesgo en un individuo. Diversas situaciones de significado variable han sido implicadas en favorecer, en mayor o menor grado, la génesis de TEV: edad, obesidad, TEV previa, HTA y hábito tabáquico. También se puede asociar una predisposición genética o adquirida como es el caso de la deficiencia de ATIII, proteína S, proteína C, mutación del F V Leiden, protrombina 20210 A y síndrome antifosfolípido con anticuerpo circulante.

Durante muchos años, los efectos de los AO sobre los sistemas de coagulación y fibrinolítico han sido

objeto de estudio (2,3). El fenómeno trombótico es un proceso relacionado con alteraciones hemostáticas y vasculares, con una respuesta de hipercoagulabilidad plasmática e hiperfibrinólisis. Muchos de los cambios hemostáticos se han relacionado con la dosis de etinilestradiol (EE).

Los estrógenos juegan un papel importante en diversos procesos vasculares, tienen un efecto procoagulante debido al incremento de los factores de coagulación y disminución de sus inhibidores. Diversos estudios reportan un incremento de Factor VII, X, XIII, IX, protrombina, fibrinógeno, VIII y VWF en usuarias de AO. Paralelamente, producen un efecto profibrinolítico caracterizado por aumento de los complejos plasmina-antiplasmina de los productos de degradación de la fibrina, como el dímero D (D-D) y de los fragmentos 1+2 de la protrombina, probablemente como mecanismo compensatorio a la hiperactividad trombótica. El hallazgo más importante que se ha producido en los últimos años en usuarias de AO es el relacionado con la presencia de una resistencia adquirida a la proteína C activada (PCA) (4-6), mejor definida como una disminución de la respuesta anticoagulante a la PCA. Esta alteración se hace evidente 3 días después de iniciado el tratamiento y reverte fácilmente una vez discontinuado.

Datos epidemiológicos sugieren que los cambios posteriores en la composición de los AOC mediante la alteración del contenido de progestina puede exacerbar el riesgo trombótico.

Las progestinas pueden modular la resistencia a la PCA inducida por el estrógeno; también se ha demostrado que influyen en la expresión celular del factor tisular el cual desencadena la cascada de la coagulación por la vía extrínseca. Cuando se combinan con el estrógeno, las nuevas progestinas aumentan la resistencia a la PCA (4-6).

Estudios realizados por la Organización Mundial

de la Salud (OMS) (7) en 1995, reportaron que las usuarias de AO que contenían desogestrel o gestodeno tenían un riesgo de TVE dos veces mayor que las usuarias de progestágenos de segunda generación que contenían levonorgestrel (LNG). Este estudio condujo a conclusiones erradas debido a sesgos de prescripción preferencial y de usuaria sana.

En 2009, Lidegaard y col. (8), publican un estudio de cohorte, con seguimiento de 1995 a 2005, comparando el riesgo de TEV en diferentes dosis de EE y diferentes progestágenos; reportando un incremento del riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC) de dosis de 50 μg vs AOC con dosis de EE <35 μg . El riesgo de trombosis venosa en usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados disminuye con el tiempo de uso. Para la misma dosis de estrógeno y el mismo tiempo de uso, los anticonceptivos con desogestrel, gestodeno, o drospirenona (DRSP) se asociaron con un riesgo mayor de trombosis venosa comparado con los AO con LNG. Los AO de progestágeno solo y SIU-LNG no se asociaron con aumento en el riesgo de trombosis venosa.

El metanálisis publicado en 2012 por Manzoli y col. (9), reportó que el uso de AOC de segunda generación se asocia con menor incremento en el riesgo de TEV (OR: 2,92, 95% IC 2,29 - 3,72), OR de los AOC de tercera generación fue 4,73 (95 % IC 3,48 - 6,43). En cuanto a tipo de progestina el LNG tuvo menos riesgo de TEV en comparación con las no usuarias (OR 2,88) y desogestrel el más alto (OR 4,88); datos similares reportados por Lidegaard y col. (10) en 2012 en Revisión Sistemática de 200 artículos en Pub Med relacionados con AOC y TEV.

Por otra parte Dinger y col. publican en 2009 (11), un estudio de casos y controles, de casos de TEV en mujeres entre 15-49 años, de los servicios la atención primaria de una comunidad alemana en el periodo enero 2002 - febrero 2008. Este estudio confirma que el uso de AOC está asociado con un mayor riesgo de TEV [riesgo relativo (RR) ajustado 2,4 IC 1,8 - 3,2] vs. no usuarias. Al comparar diferentes progestágenos, dienogest (DNG), DRSP y LNG, el riesgo TEV en usuarias de DNG / EE (RR 1,1 IC 0,7-1,1) y DRSP/EE (RR 1,0 IC 0,6-1,6) con otros anticonceptivos orales combinados de dosis baja (incluyendo LNG/EE), estaban cerca de la unidad y no indicaron un mayor riesgo de usuarios de DNG/EE o DRSP/EE.

Recientemente en 2014, Dinger (12) publica un estudio de cohortes prospectivo, controlado, no intervencionista realizado en Estados Unidos y seis países europeos. Las tres principales cohortes: nuevas

usuarias DRSP 24 días, DRSP 21 días y no DRSP (AO sin DRSP). Participaron 2 285 centros de estudio, incluyeron 85 109 mujeres, con seguimiento de 2-6 años. Las 3 cohortes comparadas con el uso de LNG se asociaron con riesgos similares de eventos adversos graves, en particular de TEV, (RR 0,8), durante el uso clínico de rutina.

Bastos y col. (13), publican en 2014 una revisión sistemática de Cochrane y concluyen que todos los anticonceptivos orales combinados investigados en este análisis, se asociaron con un aumento del riesgo de trombosis venosa. El riesgo depende tanto del progestágeno utilizado como la dosis de EE. El riesgo de trombosis venosa en usuarias de AOC 30 a 35 μg EE y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y DSRP fueron similares, y alrededor de 50 %-80 % mayor que con LNG.

La Agencia Europea de medicamentos (EMA) (14), en octubre de 2013 publica sus recomendaciones en relación AOC y TEV:

1. El riesgo de TEV con AOC difiere entre productos, dependiendo del tipo de progestágeno que contienen:
 - Mujeres no embarazadas que o usan AHC, 2 eventos en 10 000 mujeres
 - AHC con LNG, noretisterona o norgestimato 5-7 eventos en 10 000 mujeres
 - AHC con DSRP, gestodeno o desogestrel 9-12 eventos en 10 000 mujeres
 - AHC con clormadinona, DNG o nomegestrol No conocido aún
2. Este riesgo es muy bajo entre los productos en función del tipo de progestágeno.
3. No hay ninguna razón para que las mujeres que han estado utilizando los AOC sin ningún problema, los suspendan o cambien.
4. Es importante que las mujeres tomen conciencia del riesgo de TEV y sus signos y síntomas, y que los médicos toman en cuenta los factores de riesgo individuales de cada mujer al prescribir un anticonceptivo.

La controversia en relación con los AOC y riesgo de TEV con diferentes progestágenos, aún no está resuelta. No hay acuerdo definitivo en la literatura científica sobre si las diferentes progestinas usadas en los AOC y el riesgo de TEV de cada una, tengan un impacto clínico significativo. Los resultados de estudios individuales pueden estar influenciados por las fortalezas y las limitaciones de cada estudio (15).

Aun si los anticonceptivos de 3^a y 4^a generación se han asociado a mayor RR, la diferencia absoluta en riesgo es pequeña, ha sido estimada por diversos

autores de 4-6 casos atribuibles por 10 000 usuarias por año. El riesgo de muerte por TEV es bajo. Basado en un RR de 2, el exceso de riesgo para una usuaria de AOC, es de 1 en 10 000, lo cual es mucho menor que el riesgo de cualquier actividad cotidiana, por ejemplo el ciclismo (16).

Para reducir el riesgo de TEV, es importante evitar la prescripción de AOC en mujeres de riesgo elevado. El uso de una herramienta como Los Criterios Médicos de Elegibilidad de la OMS, constituyen una de las principales guías para los prescriptores.

REFERENCIAS

- Dinger JC, Heinemann LAJ, Khul-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-354.
- Tans G, Bouma BN, Büller HR, Rosing J. Changes of haemostatic variables during oral contraceptives use. *Sem Vasc Med*. 2003;3:61-67.
- Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on haemostatic parameters. *Contraception*. 2004;70:97-106.
- Tanis B, Rosendaal F. Venous and arterial thrombosis during oral contraception use: Risk and risk factors. *Sem Vasc Med*. 2003;3:69-82.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF. Oral contraceptives and venous thrombosis: Different sensitivities to activated protein C in woman using second and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997;97:233-238.
- Henkens CH, Bom VJ, Seiner HJ, Van der Meer J. Sensitivity to activated protein C: Influence of oral contraceptives and sex. *Thromb Haemost*. 1995;73:402-404.
- Speroff L, Fritz M. Oral Contraception, en *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7ª edición, Lippincott & Williams; 2005.p.861-938.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- Manzoli L, De Vito C, Arzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism a systematic review and meta-Analysis. *Drug Saf*. 2012;35:191-205.
- Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thrombosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91:769-778.
- Dinger J, Assman A, Mönher S, Minh T. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: Results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36:123-129.
- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: Final results from the International Active Surveillance Study of women taking oral contraceptives. *Contraception*. 2014;89:253-263.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis (Review) *The Cochrane Library* 2014, Issue 3:1-54.
- European Medicines Agency, 11 October 2013, EMA/607314/2013, www.ema.europa.eu
- Pérez Monteverde A, Cortiñas P, Fuenmayor Y, Fung L, López JL, García Mac Gregor E, et al. Situaciones especiales en medicina interna. En: Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. *Consenso: Anticoncepción hormonal 2013*. Editorial Ateproca; 2013.p.56-59.
- Bitzer J. Statement on combined hormonal contraceptives containing third or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39:304-305.