

Contracepción

Recomendaciones de la S.E.C. sobre el uso de AHC (Anticoncepción Hormonal Combinada) y enfermedad tromboembólica venosa, IAM, ACV

SEC suggestions about the use of combined hormonal contraceptives & venous thrombosis, myocardial infarction, stroke

Isabel Ramírez (Vicepresidenta) y Ezequiel Pérez Campos (Presidente) en nombre de la Junta Directiva de la SEC

“Los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC) son una importante medida preventiva del embarazo no deseado que favorece de manera general la salud de las mujeres. A nivel individual pueden suponer ciertos riesgos que es preciso valorar, para una prescripción y manejo adecuados:

- * Puede presentar efectos secundarios sobre el sistema circulatorio, al elevar el riesgo de Trombo-Embolismo Venoso (TEV)
- * Puede potenciar otros factores de riesgo cardiovascular arterial (Infarto de miocardio y accidente vascular cerebral).

La Junta Directiva de la SEC (Sociedad Española de Contracepción), consciente de la preocupación que supone la controversia surgida en este tema para los profesionales que recomiendan y prescriben AHC, ha elaborado este informe basándose en las **evidencias científicas disponibles**, con el objetivo de contribuir al esclarecimiento del tema y de orientar a los profesionales que lo consulten.

1. AHC Y TEV

BASES CONCEPTUALES

- * Los AHC tienen efecto sobre diversas variables del sistema hemostático, aunque la mayoría de cambios se encuentran dentro del coeficiente de variación interindividual. En general, existiría un incremento de diversos factores de coagulación, disminución de algunos inhibidores y una hiperfibrinólisis. Estos efectos disminuyen con la reducción de la dosis estrogénica, al menos hasta los componentes con 30mcg diarios de Etilil Estradiol (componente estrogénico de todos los preparados de AHC en España)
- * **Enfermedad Tromboembólica.** Es una enfermedad multifactorial en donde se incluyen las interacciones entre factores genéticos y ambientales.
- * Los **factores de riesgo** de Trombosis Venosa son:

ADQUIRIDOS

Edad > 40 años
Trombosis previa
Inmovilización
Cirugía mayor
Cirugía ortopédica
Neoplasias
AHC

HEREDITARIOS

Protrombina 20210 (6,5%)
Factor V Leiden (FVL) (2-5%)
Déficit proteína S (1%)
Déficit Proteína C (0.2% %)
Déficit ATIII (0,02%)
Desfibrinogenemia

MIXTO-DESCONOCIDOS

Hiperhomocistinemia
Resistencia la PCact
Niveles altos de FVIII+

T.H.S.

Embarazo/Puerperio

Síndrome antifosfolípido

Policitemia Vera

Síndrome Mieloproliferativo

Obesidad

Los porcentajes son referidos al riesgo de padecer la enfermedad con respecto a la población general

* **Trombofilia.** Es la tendencia a padecer trombosis que puede presentar un sujeto aparentemente sano. Los defectos genéticos o adquiridos subyacentes no causan necesariamente una afectación clínica continua. Su papel en la patogenia de la trombosis se debería a la disminución de la capacidad fisiológica para enfrentarse con fluctuaciones normales, producto de las interacciones con el ambiente (factores adquiridos). Se suele aplicar el término Trombofilia solo a un subgrupo de los pacientes con trombosis: aquellos con una gran expresividad clínica. Las características que con mayor frecuencia se presentan en este subgrupo, aunque no necesariamente deben presentarse todas son:

* Edad joven de la primera trombosis

* Trombosis de repetición

* Historia familiar

* Localizaciones inusuales de la trombosis

* Severidad desproporcionada con estímulo reconocido

* **Proteína C activada y Proteína S.** La PCa (Proteína C activada) y la PS (Proteína S) son inhibidores de la coagulación, inhibidores a su vez del factor VIIIa y del Factor Va. Los déficits de PC y PS, se encuentran con menor frecuencia entre los pacientes con trombosis que algunas alteraciones como la mutación de R506Q en el factor V Leiden o la Hiperhomocisteinemia, que parecen tener una alta prevalencia en las trombofilias. Pero la casuística ha demostrado que también son factores de riesgo independientes, aunque la frecuencia de estos déficits suele ser mayores en series de pacientes con rasgos de Trombofilia que en pacientes con trombosis consecutivas. El déficit de Antitrombina III, aunque poco frecuente, tiene un alto riesgo de trombosis cuando se presenta.

* **AHC y tromboembolismo venoso (TEV). conclusiones basadas en la evidencia científica disponible**

Antes de 1995 se calculaba el riesgo de TEV en usuarias de AHC en 100/100.000 usuarias/año

A partir de estudios de 1995-1996 se sugirieron riesgos de:

* 15/100.000 usuarias/año cuando el gestágeno es Levonorgestrel.

* 30/100.000 usuarias/año con Desogestrel y Gestodeno.

* Según la OMS (1.998), el riesgo absoluto es bajo; de un riesgo basal (sin AHC) de 1/10.000 mujeres/año se pasaría a 3-4/10.000 mujeres/año.

La Agencia Española del Medicamento (AEM), haciéndose eco de las recomendaciones del Comité de Especialidades Farmacéuticas, Órgano Científico de Asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA) Ref.:2001/10 de AEM dice:

* El TEV es una reacción adversa infrecuente pero grave, que puede asociarse a cualquier tipo de AHC, entre otros factores de riesgo.

* El riesgo de TEV es bajo, por lo que el balance riesgo-beneficio de todos los AHC es favorable

* El riesgo es mayor durante el primer año de utilización de cualquier AHC.

* La evidencia disponible sugiere un incremento del riesgo al utilizar AHC que contenga al menos 30 µg de Etil Estradiol (EE) en combinación con Desogestrel (DSG) o Gestodeno (GSD) frente a los que tienen la misma cantidad de EE con Levonorgestrel (LNG); el Riesgo Relativo (RR) estará en 1,5-2

* Los datos disponibles no sugieren que el riesgo de TEV de los AHC que contienen DSG asociados a 20µg EE sea menor que los que contienen 30 µg de EE.

* No hay datos que comparen AHC con 20µg EE asociados a GSD o DSG con AHC que contienen 20µg EE asociados a LNG.

* No hay datos sobre el riesgo de TEV asociado a AHC de menos de 20µg EE.

* Forma de explicar-expresar riesgo de TEV:

o Mujeres sanas que no toman AHC: 5-10 casos/100.000 mujeres año.

o Mujeres sanas que usan AHC con menos de 50µg EE+ LNG: 20 casos/100.000 mujeres/año

o Mujeres sanas que usan AHC con cantidades iguales a 30-35µg EE+DSG o GSD: 30-40/100.000 mujeres/año

o Embarazadas 60/100.000 mujeres/año.

2. AHC E INFARTO DE MIOCARDIO (IAM)

No hay asociación significativa entre el uso de AHC y riesgo de IAM en mujeres que no presentan otros factores de riesgo cardiovascular, independientemente del tipo de gestágeno (Estudio MICA)

* **Los factores de riesgo de Infarto de Miocardio demostrados son:**

- o Fumar. En las mujeres que utilizan AHC, aumenta significativamente el riesgo de IAM.
 - o HTA (Hipertensión Arterial).
 - o Obesidad, Diabetes y Dislipemias
- En mujeres con historia clínica de cardiopatía isquémica actual, deberían contraindicarse los AHC .

3. AHC Y ACCIDENTE CEREBRAL VASCULAR (ACV)

- * El aumento de riesgo de ACV tromboembólico usando AHC, depende de la edad, y de la coexistencia de HTA y del hábito de fumar.
 - * La mayoría de los estudios no encuentran relación demostrada entre AHC de baja dosis y ACV hemorrágicos.
 - * El estudio de casos y controles de la OMS, no encuentra diferencias significativas ni entre los diferentes tipos de gestágenos ni entre las diferentes formulaciones de los AHC.
- En las mujeres con historia de ACV deben contraindicarse los AHC

RECOMENDACIONES GENERALES DE LA S.E.C.

- * Es imprescindible realizar una detallada ANAMNESIS, y explicar adecuadamente los riesgos conocidos, para poder elegir el preparado mas adecuado. Se recomienda, asimismo, el registro de la Tensión Arterial (TA).
- * Deberán tenerse en cuenta los riesgos trombóticos, arteriales y venosos, en la prescripción de AHC. No deben prescribirse AHC en mujeres mayores de 35 años que fumen, en mujeres con IM o con ACV y en las que tienen predisposición al TEV.
- * Si hay antecedente de TEV familiar (hasta el estudio de la trombofilia), o predisposición genética a TEV los AHC deben contraindicarse. El uso de AHC debe ser interrumpido inmediatamente en mujeres con IAM, ACV o TEV.
- * No está justificado el cribado poblacional, para la prescripción de AHC, de la mutación de Leiden del Factor V, salvo cuando existan antecedentes personales y/o familiares de TEV.
- * No está justificado el Estudio de Coagulación Previo a la prescripción de AHC en la población, sin antecedentes que lo justifiquen.
- * Deben explicarse a las usuarias los riesgos conocidos, El haber usado AHC, no supone ningún au-

mento del riesgo cardiovascular una vez que ha cesado la toma .

Toda la evidencia científica disponible y las recomendaciones finales se refieren a preparados con Gestodeno, Desogestrel y Levonorgestrel.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Barret-Connor E.:** Hormones and the health of women: past, present, and future. Keynote address. Menopause. 2002 Jan-Febr; 9 (1):23-31. PMID: 11791083 [PubMed - indexed for MEDLINE]
2. **Barton M, Dubey RK, Traupe T.:** Oral contraceptives and the risk of thrombosis and atherosclerosis. Expert Opin Investig Drugs. 2002 Mar,11(3): 329-32. PMID: 11866662 [PubMed - in process]
3. **Borgelt-Hansen L.:** Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. J Am Pharm Assoc (Wash). 2001 Nov-Dec;41(6):875-86; quiz 925-6. Review. PMID: 11765113 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. **Cibula D, Zivny J, Horeisi J, Hill M.:** [Results from the Registry of Complications in Users of Hormonal Contraception in 1998]. Ceska Gynekol. 2000 Mar;65(2):75-9. Czech. PMID: 10953490 [PubMed - indexed for MEDLINE]
5. **Ciszewski M, Sokolowska-Oracz A, Ruzyllo W.:** [Myocardial infarction in young female smoker taking oral contraceptives]. Pol Arch Med Wewn. 2001 Aug;106(2):699-704. Polish. PMID: 11926145 [PubMed - indexed for MEDLINE] Comunicación sobre riesgos de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Julio 2002.
6. **Crosignani PG, La Vecchia C.:** Concordant and discordant effects on cardiovascular risks exerted by oestrogen and progestogen in woman using oral contraception and hormone replacement therapy. ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod Update. 1999 Nov-Dec;5(6):681-7. Review. PMID: 10652978 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. **Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB.:** Contraception for woman in selected circumstances. Obstet Gynecol. 2002 Jun;99(6): 1100-12. Review. PMID: 12052606 [PubMed - indexed for MEDLINE]
8. **Frank MB, Reiner AP, Schwartz SM, Kumar PN, Pearce RM, Arbogast PG, Longstreth WT JR, Rosendaal FR, Psaty BM, Siscovick DS.:** The Kozak séquence polymorphism of platelet glycoprotein Iba1 and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. Blood. 2001 Feb 15;97 (4):875-9. PMID: 11159511 [PubMed - indexed for MEDLINE]
9. **Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-**

- Herth VB.:** Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by Inducung thrombin receptor (PAR-1) expresión: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation*. 2001 Dec 4;104 (23):2826-31. PMID: 11733402 [PubMed - indexed for MEDLINE]
10. **Kuhl H.:** [Vascular effects of gestagens - biochemistry versus epidemiology]. *Zentralbl Gynakol*. 1999;121(2):67-78.Review. German. PMID: 10096172 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 11. **Lee R.:** Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci*. 2001 Aug;322(2):88-102.Review. PMID: 11523632 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 12. **Mac Gillavry MR, Prins MH.:** Oral contraceptives and inherited Thrombophilia: a gene-environment interaction with a risk of venous thrombosis ?. *Semin Thromb Hemost* 2003, 29:219-26
 13. **Mishell DR JR.:** Cardiovascular risks: perception versus reality. *Contraception*. 1999 Jan;59(1 Suppl):21S-24S. Review. PMID: 10342092 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 14. **Paseka J, Unzeitig V, Cibula D, Bulikova A, Matyskoya M, Chroust K.:** [The factor V Leiden mutation in users of hormonal contraceptives]. *Ceska Gynekol*. 2000 May;65(3):156-9. Czech. PMID: 10953490 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 15. **Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M.:** Oral contraception and cardiovascular risk factors during adolescence. *Contraception*. 2000 Sep;62(3):113-6 PMID: 11124357 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 16. **Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P.:** Contraception in women at high risk or with established cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:215-27.Review. PMID: 10818409 [PubMed - indexed for MEDLINE] Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* July 17 2002; Vol 268 N° 3.
 17. **Rosendaal FR.:** Oral Contraceptives, hormone replacement therapy and trombosis. *Thromb haemost* 2001;86:112-23
 18. **Rosendaal FR.:** Von 114
 19. **Rosental FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhost FM.:** Estrogens, progestagens and Thrombosis. *J Thromb Hemost* 2003, 1:1371-80. Review
 20. **Roy S.:** Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jun;180 (6 Pt 2):S364-8.Review. PMID: 10368522 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 21. **Starck M, Schiele F, Herbeth B, Vincent-Viry M, Beaud B, Siest G. Visvikis S.:** Apolipoproteins E and C-III In apo B- and non- apo B-containing lipoproteins in middle-aged women from the Stanislas cohort: effect of oral contraceptive use and common apolipoprotein E polymorphism. *Atherosclerosis*. 2001 Apr; 155(2): 509-16. PMID: 11254923 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 22. **Tans G, Curvers J, Middelporp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, Bouma BN, Builer HR, Rosing J.:** A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000 Jul;84(1):15-21 PMID: 10928463 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- The European consensus development conference 2002:** sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT 1 ERT.
- The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.** 2002; 7:185-198
- Trombophilia enfermedad poligenética.** XIII Congreso SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) Ponencias. Simposio 4:
23. **Vazquez Hernandez L, Tellez Martinez J, Hicks Gómez JJ.:** [Clinical and metabolic effects of oral contraceptives] *Ginecol Obstet Mex*. 2000;900:215-27. Review. PMID: 10774107 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 24. **Van Vliet H, Frolich M, Thomassen MC and cols.:** Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Human Reprod* 2004; Nov: 1-6
 25. **Van Vliet H, Winklet T, Noort J and cols.:** Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2060-2
 26. **West SG, Stoney CM, Hughes JW, Matacin M.:** Oral contraceptive use is associated with increased cardiovascular reactivity in nonsmokers. *Ann Beba Med*. 2001 Summer;23(3):149-57. PMID: 11495215 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 27. **Willekes C, Hoogland HJ, Keizer HA, Hoeks AP, Reneman RS.:** Three months use of third-generation oral contraceptives does not affect artery wall properties. *Ultrasound Med Biol*. 1999 Jun;25(5):723-8. PMID: 10414888 [PubMed - indexed for MEDLINE]

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Amparo Estellés y los Drs. José Luis Dueñas y Lorenzo Arribas por su colaboración en el presente documento.

Valencia, Abril de 2005