



# Anticoncepción y trombosis

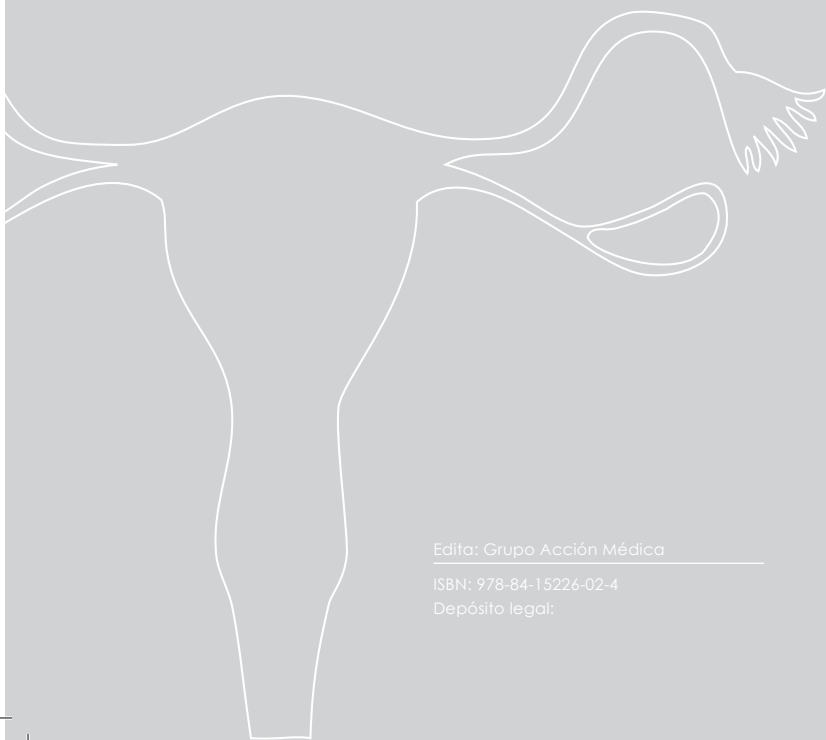
**Coordinadores:**

Isabel M. Ramírez Polo  
Javier Rodríguez Martorell

Obra auspiciada por



Sociedad  
Española  
de Trombosis  
y Hemostasia



Edita: Grupo Acción Médica

ISBN: 978-84-15226-02-4

Depósito legal:

## Sumario

¿Qué importancia tienen los estrógenos endógenos en los fenómenos tromboembólicos? <i>M. Subirà Caselles</i>	4
¿Qué repercusión tienen los estrógenos sobre los defectos de la coagulación tanto trombóticos como hemorrágicos? <i>J. Rodríguez Martorell</i>	8
¿Está indicado un estudio de trombofilia en cualquier nueva usuaria de anticoncepción hormonal combinada? <i>M.ªF. López Fernández</i>	15
En una mujer con antecedentes de enfermedad tromboembólica familiar y estudio de hipercoagulabilidad negativo, ¿se puede dar un anticonceptivo hormonal combinado? <i>P. Llamas Sillero</i>	19
¿Qué anticonceptivo recomendamos para mujeres con trombofilia conocida? <i>I.M. Ramírez Polo</i>	23
En una mujer con antecedentes clínicos de trombosis arterial y/o venosa, ¿qué anticonceptivo recomendamos? <i>Ó. Martínez Pérez</i>	32
En mujeres con o sin trombofilia en tratamiento con anticoncepción hormonal, ¿qué hacemos en situaciones de inmovilización prolongada (cirugía programada o urgente, periodos largos de encamamiento, fracturas)?, ¿y en caso de viajes en avión de larga duración? <i>M. Casellas Caro</i>	39

## ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LOS ESTRÓGENOS ENDÓGENOS EN LOS FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS?

**Maricel Subirà Caselles**

*Unitat de Hematologia i Hemoteràpia. Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral. Barcelona*

Es bien conocida la relación entre la exposición a los estrógenos exógenos (tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos orales) y el incremento del riesgo de trombosis. No sucede lo mismo respecto a los estrógenos endógenos y el riesgo de trombosis, cuya relación ha sido poco estudiada.

La exposición –a lo largo de la vida de una mujer a los estrógenos endógenos– se puede medir a través de la dosificación de los niveles de estradiol o bien a través de dos indicadores: edad de la menopausia y número de gestaciones a término. Basándose en estos dos indicadores, varios estudios han demostrado que una alta y/o larga exposición a estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama, de ovario y colorrectal, así como el aumento de osteoporosis y de eventos cardiovasculares.

Hasta la fecha, disponemos de pocos estudios sobre la relación entre estrógenos endógenos y fenómenos tromboembólicos. En el año 2000 se publicaron dos estudios sobre factores de riesgo de trombosis venosa en pacientes ambulatorias:

- En el primero de ellos se estudiaron 2.763 mujeres menopáusicas; aquellas que tuvieron su último periodo menstrual más allá de los 52 años tenían un riesgo 3,6 veces mayor de presentar

una trombosis venosa que las que no tenían esa característica.

- El segundo es un estudio de casos y controles en el que se recogen los factores de riesgo de un grupo de 1.272 pacientes ambulatorias (636 con una trombosis venosa y 636 sin trombosis venosa). Entre otros factores de riesgo, la presencia de una paridad > 3 incrementaba el riesgo de trombosis en un 1,74.

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles sobre 608 mujeres menopáusicas (191 con un episodio de trombosis venosa idiopática y 417 controles ajustados por edad) cuyo objetivo principal es determinar la relación entre la exposición a estrógenos endógenos y el riesgo de trombosis. El análisis estadístico demuestra que las mujeres con larga exposición a estrógenos endógenos (calculada a través de los indicadores antes descritos) tienen mayor riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico. En la **Tabla 1** se muestran los diferentes riesgos según la edad de la

**Tabla 1. Riesgo de tromboembolismo venoso según paridad y edad de la menopausia\***

Edad menopausia	N.º hijos	Odds ratio (IC 95%)	P
≤ 45 años	≤ 2	0,60 (0,30-1,24)	NS
	> 2	0,95 (0,50-1,84)	NS
45-54 años	≤ 2	1	NS
	> 2	1,78 (1,08-2,94)	< 0,05
≥ 55 años	≤ 2	3,39 (1,26-7,89)	< 0,05
	> 2	3,41 (1,46-9,25)	< 0,05

\* Fuente: tomado de T. Simon *et al.* *J Thromb Haemost* 2006

menopausia y el número de gestaciones a término. Como puede observarse, el riesgo de tromboembolismo venoso aparece y se va incrementando a partir de una edad de menopausia  $\geq 45$  años junto con una paridad  $> 2$ .

El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce esta asociación no está del todo claro. Se postulan dos hipótesis:

- Por un lado, la respuesta del endotelio vascular a las sustancias vasoactivas producidas por las plaquetas y el tipo de productos segregados por ellas difiere según el tipo de hormona sexual circulante.
- La segunda hipótesis se basa en la observación de que la administración de estrógenos orales produce un estado protrombótico a través del incremento de la resistencia a la proteína C activada junto con una disminución de los niveles de la proteína S libre y total.

Por otra parte, se ha observado que los niveles de resistencia a la proteína C activada son diferentes según los niveles y el tipo de hormona sexual circulante.

## Puntos a destacar

En conclusión, parece existir una relación entre una exposición larga y alta a los estrógenos endógenos y el incremento del riesgo de tromboembolismo, debido a una serie de cambios que se producen en los procesos hemostáticos fisiológicos según el tipo de hormona sexual circulante.

## Bibliografía

- Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-6.
- Lewis DA, Bracamonte MP, Rud KS, Miller VM. Selected contribution: effects of sex and ovariectomy on responses to platelets in porcine femoral veins. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2823-30.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
- Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 71-6.
- Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5723-9.

¿Qué importancia tienen los estrógenos [...]

## ¿QUÉ REPERCUSIONES TIENEN LOS ESTRÓGENOS SOBRE LOS DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN TANTO TROMBÓTICOS COMO HEMORRÁGICOS?

**Javier Rodríguez Martorell**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

La idiosincrasia de la hemostasia en la mujer es peculiar; por una parte, sufre modificaciones en los niveles de algunas de sus moléculas en relación con los cambios hormonales (menarquia, ciclos menstruales, posmenopausia), cambios que se intensifican durante el periodo de gestación hasta llegar a originar una verdadera situación de hipercoagulabilidad; por otra parte, estados primarios de trombofilia (congénitos o adquiridos) tienen una repercusión negativa sobre la propia fertilidad o sobre el normal desarrollo de la gestación, lo que favorece la aparición de complicaciones obstétricas. Un papel primordial en estas modificaciones de la hemostasia lo tienen las variaciones en los niveles plasmáticos de estrógenos, bien endógenos, en las diferentes situaciones cíclicas de la mujer; bien exógenos, por el aporte farmacológico.

Los anticonceptivos hormonales (ACH) inducen una serie de variaciones en diferentes proteínas implicadas en la hemostasia que modifican el "estado de equilibrio dinámico" de la misma. Estas modificaciones son provocadas por la acción hormonal directa sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito



o, para algunas de ellas, por la acción intermedia-ria de sustancias como la SHBG (*sex hormone binding globulin*) o la glucosil-ceramida. Básicamente consisten en una elevación de factores prohemostáticos (factor von Willebrand, factores II, VII, VIII y X, y fibrinógeno), un descenso cuantitativo de anticoagulantes naturales (proteína S libre, TFPI-libre, antitrombina) o un defecto funcional de los mismos (resistencia adquirida a la acción de la proteína C), en parte compensado por una mejoría en la funcionalidad de la fibrinólisis (vía descenso del PAI-1 y elevación del tPA-actividad y el plasminógeno), que es, en parte, contrarrestada por acción del TAFI.

Los estrógenos tiene un potente efecto procoagulante, mientras que los progestágenos tienen un ligero efecto profibrinolítico. El resultado global es un estado procoagulante (o de hipercoagulabilidad) adquirido que depende de la dosis de estrógeno (mucho mayor con dosis diarias superiores a 50 µg) y del tipo de gestágeno. El efecto protrombótico dependería de la "estrogenicidad total" del preparado.

Se deben tener en cuenta estos efectos en una doble vertiente desde el punto de vista de la hematología:

- Su utilidad a la hora de tratar complicaciones hemorrágicas de ciertas patologías de la hemostasia (diátesis hemorrágicas).
- La contraindicación o precaución en su uso en aquellas situaciones que favorecen la aparición de una complicación tromboembólica (estados de hipercoagulabilidad congénitos o adquiridos).

El sangrado menstrual excesivo, en sus diferentes variedades (menorragia, metrorragia, etc.), es una manifestación clínica frecuente en múltiples diátesis hemorrágicas, especialmente en aquellas que afectan a la hemostasia primaria (trombopenia, enfermedad de von Willebrand, trombopatías). En algunas ocasiones, es incluso el "síntoma cardinal" de la misma, predominando sobre otras manifestaciones hemorrágicas. En estas ocasiones, la administración de estrógenos y/o progestágenos puede, desde el punto de vista fisiopatológico, ser útil en su tratamiento. Así, en las últimas recomendaciones de la American Society of Hematology (ASH) sobre el tema, publicadas en 2006, los ACH orales combinados se recomiendan con un grado B de evidencia. De igual manera, la Federación Mundial de Hemofilia, en sus últimas recomendaciones al respecto, que datan del año 2009, recomienda los anticonceptivos orales o el DIU con levonorgestrel como el método terapéutico de elección.

Respecto a la trombogenicidad de los ACH, los primeros datos provienen de la comunicación de casos en los años sesenta, que fueron confirmados *a posteriori* por estudios epidemiológicos de casos y controles, que establecieron un aumento del riesgo de padecer una complicación tromboembólica entre 2 y 4 veces respecto al de una mujer en edad fértil que no los tome. En un principio, se implicó la dosis de estrógenos como el principal agente responsable de la trombogenicidad, por lo que las primeras modificaciones consistieron en la disminución de la dosis de los mismos. Sin embargo, en la década de los noventa empiezan a publicarse trabajos

que implican también al tipo de gestágeno en la incidencia de un menor o mayor potencial trombogénico del anticonceptivo.

En la última década, se ha incidido en la investigación de los mecanismos moleculares responsables de la aparición de esta situación adquirida de hipercoagulabilidad. Los estudios apuntan a un doble mecanismo: por una parte, una acción directa de los estrógenos y los gestágenos sobre los hepatocitos, acción que induce una modificación en la síntesis proteica de algunas moléculas de la hemostasia; por otra parte, una interferencia fundamentalmente en la funcionalidad de la proteína C activada, con aparición de una "resistencia adquirida" a su acción anticoagulante. En esta última acción se han implicado diferentes mecanismos moleculares, como la SHBG (*sex hormone binding globulin*), la glucosil-ceramida o la fracción libre de la proteína S o del TFPI, todas las cuales son modificadas por los estrógenos y los gestágenos.

En los últimos años se han publicado trabajos de investigación que valoran la influencia de los ACH en la capacidad de generar trombina *in vitro* mediante el "test de generación de trombina". En este sentido, los ACH inducen un aumento de la generación de trombina que correlaciona con su capacidad de inducir "resistencia a la proteína C activada". Este estado, provocado en todas las usuarias de ACH, se mantiene habitualmente en los límites de la normalidad o discretamente fuera de los mismos, pero tendría un efecto sinérgico sobre el riesgo trombogénico en mujeres que *per se* tuviesen ya una trombofilia hereditaria (déficit de antitrombina,

factor V Leiden, etc.) o una situación de hipercoagulabilidad adquirida (síndrome antifosfolípido), favoreciendo que sobrepasen el umbral de la trombosis. Un dato interesante es que estas modificaciones también ocurren tras la administración de ACH por vías diferentes de la oral (anillo vaginal, implantes), lo que contradice la necesidad del fenómeno de "primer paso hepático". Esto se atribuye a que una parte muy importante de la síntesis de proteína S y TFPI se realiza en el endotelio vascular.

## Puntos a destacar

En consecuencia, los estrógenos y los progestágenos inducen modificaciones cuantitativas y funcionales en diferentes moléculas hemostáticas que pueden ser usadas con finalidad prohemostática o cuyo riesgo trombotogénico se debe evaluar en ciertas situaciones clínico-biológicas.

## Bibliografía

- Deguchi H, Bouma BN, Middeldorp S, Lee YM, Griffin JH. Decreased plasma sensitivity to activated protein C by oral contraceptives is associated with decreases in plasma glucosylceramide. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 935-8.
- James AH, Ragni MV, Picozzi VJ. Bleeding disorders in premenopausal women: (another) public health crisis for Hematology? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 474-85.
- Khadir RA, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. *Treatment of hemophilia* April 2009; 48. World Federation of Hemophilia. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

- Koenen RR, Christella M, Thomassen LG, Tans G, Rosing J, Hackeng TM. Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost* 2005; 93: 853-9.
- Martinelli I. Thromboembolism in women. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 709-15.
- Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000; 84: 9-14.
- Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84: 4-8.
- Rodeghiero F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 1): 21-30.
- Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1371-80.
- Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15-21.
- Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126: 5-11.
- Tchaikovski SN, van Vliet HA, Thomassen MC, et al. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1350-6.

## Anticoncepción y trombosis

- van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone-binding globulin—a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 332-7.
- Van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm EA, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 346-51.

## ¿ESTÁ INDICADO UN ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN CUALQUIER NUEVA USUARIA DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA?

**M.ª Fernanda López Fernández**

*Servicio de Hematología.*

*Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*

Aproximadamente, 1 de cada 3.000 individuos tienen niveles reducidos de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C o proteína S), y 1 de cada 20 son portadores del polimorfismo factor V Leiden (FVL) o de la mutación 20210A en el gen de la protrombina. Estas alteraciones les predisponen a padecer una enfermedad tromboembólica venosa (EDEV). El síndrome antifosfolípido (SAF) es menos habitual, pero se observa con relativa frecuencia en mujeres con abortos de repetición.

La trombofilia se asocia con un incremento del riesgo relativo de EDEV en mujeres que toman preparados que contienen estrógenos. La magnitud del riesgo varía entre los diferentes grupos de mujeres, la presencia o no de otros factores de riesgo trombótico asociados, y los distintos tipos de trombofilia. El incremento más significativo del riesgo se observa en mujeres con FVL que toman anticonceptivos hormonales (ACH) (OR: 15,62; IC 95%: 8,66-28,15), lo que supone un incremento 5 veces superior al esperado en mujeres con el mismo defecto que no utilizan el tratamiento hormonal. Se observa también un incremento del riesgo, aunque menos pronunciado, en otros tipos de trombofilia

**Tabla 1. Riesgo relativo de ETEV en mujeres con trombofilia y ACH\***

Trombofilia	OR (IC 95%)	P
FVL	15,62 (8,66-28,15)	< 0,0001
Antitrombina	12,6 (1,37-115,79)	0,03
Proteína C	6,33 (1,68-23,87)	0,006
Proteína S	4,88 (1,39-17,10)	0,01
G20210A	6,09 (0,81-45,64)	0,08
FVL + G20210A	7,85 (1,65-37,4)	0,01
Proteína C + G20210A	2,39 (0,15-38,8)	0,54

ACH: anticonceptivos hormonales; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FVL: factor V Leiden

Valores medios de acuerdo con los resultados de un metaanálisis

Fuente: O. Wu *et al.* *Health Technol Assess* 2006

(Tabla 1), con la excepción de la asociación entre el polimorfismo 20210A y los ACH.

Aunque la trombofilia se asocia con un incremento del riesgo relativo de ETEV, el riesgo absoluto es bajo. Así, se estima que sólo se producirán 3 episodios de ETEV por año por cada 10.000 mujeres con FVL que tomen ACH (nivel de evidencia IIa).

En base a la evidencia disponible, en 2009, los WHOMECS (criterios de elegibilidad médica de la Organización Mundial de la Salud para el uso de contraceptivos, del inglés *WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*) alertaron sobre los riesgos de la toma de ACH en mujeres con trombofilia, al estimar que el riesgo es mayor que los beneficios.

La realización de un estudio de despistaje de trombofilia a todas las mujeres que van a iniciar la



toma de ACH, con el fin de restringir la prescripción a aquellas mujeres en las que no se detecte alteración alguna, no es coste eficaz ya que sólo se evitarían 3 episodios de ETEV por cada 10.000 mujeres estudiadas. Sin embargo, aunque la realización del estudio en mujeres seleccionadas en base a la historia previa personal o familiar previene también pocos casos de complicaciones adversas (26 casos por cada 10.000 mujeres estudiadas), se asocia con un incremento del cociente coste/efectividad.

Por ello, no se recomienda la realización sistemática de un estudio de trombofilia a todas las mujeres que vayan a iniciar la toma de ACH, sino la realización del estudio a mujeres seleccionadas en base a los antecedentes personales o familiares de ETEV.

Una historia familiar de ETEV debe alertar al médico de la posibilidad de la existencia de una trombofilia y de un incremento del riesgo de trombosis, pero este hecho, por sí solo, no contraindica el uso de ACH. Debe informarse a las mujeres con historia de ETEV en familiares de primer grado menores de 45 años de que el riesgo de tomar ACH puede ser mayor que los beneficios, y ha de ofrecérseles una contracepción alternativa. Si las alternativas son inaceptables, la realización del estudio de trombofilia puede ayudar a detectar mujeres portadoras de las diferentes alteraciones. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la existencia de una trombofilia no se va a asociar necesariamente con una ETEV, y que la normalidad en el estudio puede condicionar, en el médico y la mujer, la falsa tranquilidad de que no va a presentar una ETEV. De cualquier forma, la interpretación de un estudio de trombofilia puede ser

controvertida, por lo que debe hacerla un hematólogo o un médico experto.

## Puntos a destacar

- Una historia familiar de ETEV debe alertar sobre la posibilidad de la existencia de una trombofilia y de un incremento del riesgo de trombosis, pero este hecho, por sí solo, no contraindica el uso de ACH.
- No se recomienda la realización sistemática de un estudio de trombofilia a todas las mujeres que vayan a iniciar la toma de ACH.
- El estudio de trombofilia debe efectuarse a mujeres seleccionadas con antecedentes personales o familiares de ETEV.

## Bibliografía

- Venous thromboembolism and hormonal contraception. Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists; 2006. Guideline no. 40: 1-13.
- Walker ID, Greaves M, Preston FE; on behalf of Haemostasis and Thrombosis Task Force British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114: 512-28.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. Rhe Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10 (11): 1-110.

## EN UNA MUJER CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA FAMILIAR Y ESTUDIO DE HIPERCOAGULABILIDAD NEGATIVO, ¿SE PUEDE DAR UN ANTICONCEPTIVO HORMONAL COMBINADO?

**Pilar Llamas Sillero**

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

En una mujer con historia familiar de enfermedad tromboembólica (ETE) hay que pensar en la posibilidad de que tenga una trombofilia, y por tanto un aumento del riesgo de desarrollar una trombosis. La trombofilia, como ya se sabe, es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción de múltiples genes entre sí y a la vez con factores ambientales, como es el caso de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Está bien establecido que variantes genéticas en los genes que codifican para factores o inhibidores de la coagulación son factores importantes de riesgo tromboembólico; sin embargo, en el 50% de los pacientes en los que se sospecha una trombofilia hereditaria no se identifica ninguna de estas alteraciones. Por tanto, no es infrecuente que en personas que han padecido una trombosis no se detecte ninguna alteración en los análisis habituales realizados para estudiar si existe una alteración congénita de la coagulación de la sangre.

Por otro lado, hay que resaltar que el consumo de AHC puede asociarse a una activación de la coagulación y a alteraciones en la fibrinólisis, que se

implican en el aumento del riesgo de ETE en personas que los utilizan. Hasta la fecha, considerando el coste económico, no hay estudios que apoyen la realización, de forma sistemática, de un estudio de trombofilia a todas las mujeres que van a iniciar un tratamiento con AHC. Sin embargo, es obligado realizar una anamnesis completa en relación con la historia personal y familiar de trombosis y, en caso de que existan antecedentes, descartar una trombofilia.

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, si se va a iniciar un tratamiento con AHC en una mujer con antecedentes de ETE familiar y un estudio de hipercoagulabilidad negativo, se debe profundizar en las características de los episodios trombóticos familiares y conocer la situación en la que se ha producido la trombosis. Para ello es importante realizarle a la paciente una serie de preguntas, tales como:

- Si su antecedente de ETE es un familiar de primer grado.
- La edad a la que tuvo lugar la trombosis en el familiar.
- La localización de la trombosis.
- Si existió una causa desencadenante evidente (cirugía, traumatismo, tratamiento hormonal...) o si se produjo sin causa aparente.
- Si el familiar padecía de alguna enfermedad de base (cáncer, enfermedad autoinmune...).
- Si existe historia familiar de enfermedad cardiovascular.

En relación con el último punto, también es importante recoger los factores de riesgo cardiovascular presentes en la paciente.

En conclusión, el hecho de tener una historia familiar de trombosis no es una contraindicación para el uso de AHC, tal y como señala la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, aunque el estudio de trombofilia sea negativo, el médico ha de tener en cuenta la posibilidad de que exista un aumento del riesgo trombótico de base. Así, debe valorar cada caso de forma individual, considerando los factores descritos anteriormente en relación con las características del episodio trombótico del familiar, y los factores de riesgo trombótico adicionales presentes en la mujer (por ejemplo, los factores de riesgo vascular). Con estos datos, el médico debe informar a la mujer de los riesgos de desarrollar una trombosis si va a iniciar un tratamiento con AHC. Podría considerarse escoger una AHC "de bajo perfil trombótico" (por ejemplo, AHC con levonorgestrel). Otra alternativa a valorar es la administración –en casos seleccionados– de anticonceptivos con sólo gestágenos, ya que en la actualidad no hay evidencia de que el uso de éstos se asocie a un aumento del riesgo de trombosis.

### Puntos a destacar

- **En mujeres con antecedentes familiares de ETE sin trombofilia** no existe una contraindicación absoluta para el uso de AHC.
- Sin embargo, la decisión debe ser individualizada. **Las características del episodio trombótico del familiar pueden ser útiles para estimar el riesgo trombótico en esa mujer y seleccionar el AHC adecuado.**

## Bibliografía

- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167-73.
- Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1: 1371-80.
- Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 221-31.

## ¿QUÉ ANTICONCEPTIVO RECOMENDAMOS PARA MUJERES CON TROMBOFILIA CONOCIDA?

**Isabel M. Ramírez Polo**

*Unidad de Gestión Clínica Cayetano Roldán.  
San Fernando (Cádiz)*

Definimos como trombofilia las situaciones, congénitas o adquiridas, que conllevan un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en el sujeto. Las más relevantes son:

- Déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C o proteína S)
- Mutaciones protrombóticas (factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina)
- Síndrome antifosfolípido

Las mujeres portadoras de una trombofilia presentan mayor riesgo de padecer una ETE; por ello, no debemos aumentar este riesgo con medicaciones que lo favorezcan, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), que tienen un efecto sinérgico.

Dentro del grupo de mujeres diagnosticadas de trombofilia, debemos distinguir dos subgrupos:

- Con antecedentes personales o manifestaciones actuales de tromboembolismo venoso (TEV)
- Sin manifestaciones trombóticas hasta ese momento

## ¿Qué anticonceptivo recomendamos en cada caso?

### Anticoncepción hormonal

#### 1. Anticoncepción hormonal combinada

Las mujeres de los dos grupos anteriormente mencionados tienen alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico si las tratamos con AHC. Las usuarias de AHC con trombofilia conocida presentaron un riesgo entre 2 y 20 veces más alto que las que no los usaban.

Las guías asistenciales y/o de consenso (Organización Mundial de la Salud [OMS], Sociedad Española de Contracepción [SEC]) están de acuerdo en que el uso de AHC en mujeres con trombofilia conocida está **absolutamente contraindicado** (categoría 4).

Se sustituye el criterio de contraindicaciones por el de criterios de elección, atribuyendo una categoría a cada una de las siguientes situaciones:

- Categoría 1: ninguna restricción al uso de AHC
- Categoría 2: las ventajas superan a los riesgos
- Categoría 3: los riesgos superan a los beneficios
- Categoría 4: no se debe usar el anticonceptivo

(Tabla 1)

#### 2. Anticoncepción de sólo gestágenos

En el momento actual no hay evidencias de que los gestágenos por sí solos tengan un efecto directo y negativo sobre los parámetros trombóticos:

- No se han registrado eventos trombóticos relacionados con anticonceptivos de sólo gestágenos (ASG).



**Tabla 1. Anticoncepción hormonal y trombofilia**

Condición	AOC/ P/AV	ACI	PPS	AMP	Implante LNG/ETN	DIU LNG
Mutaciones trombogénicas conocidas (GPT, PS, PC, AT, FVL)	4	4	2	2	2	2

ACI: anticoncepción combinada intramuscular; AMP: acetato de medroxiprogesterona; AOC: anticoncepción oral combinada; AT: antitrombina; AV: anticoncepción vaginal; DIU LNG: DIU levonorgestrel; FVL: factor V Leiden; GPT: gen de la protrombina; Implante LNG/ETN: implante levonorgestrel/etonorgestrel; P: parche; PC: proteína C; PPS: píldora de sólo gestágenos; PS: proteína S

- Se ha usado acetato de medroxiprogesterona (AMP) en obesas, sin aumento de eventos tromboembólicos.
- El uso de gestágenos en mujeres con cáncer no ha aumentado los eventos tromboembólicos.
- Los gestágenos no aumentan la producción de SHBG en el hígado, ni se acompañan de aumento de los factores procoagulantes.

Por tanto:

**A. En las mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de ETEV, pueden usarse ASG**, con categoría 2, es decir, las ventajas superan a los riesgos:

- Minipíldora (píldora de sólo gestágenos, Cerazet®)
- AMP
- Implantes subcutáneos (Implanón®)
- DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) (Mirena®)

**B. En mujeres con trombofilia y TEV/embolismo pulmonar (EP) actual**, el uso de ASG constituye una

categoría 3 de la OMS, es decir, los riesgos superan a los beneficios; por tanto, su uso está muy restringido a circunstancias especiales. Sin embargo, si la paciente está anticoagulada, el criterio para los ASG es 2, esto es, los beneficios superan a los riesgos (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Anticonceptivos hormonales: trombofilia y antecedentes personales de tromboembolismo venoso**

Condición	AOC/ P/AV	ACI	PPS	AMP EN-NET	Implante LNG/ETN	DIU LNG
TVP/EP						
Antecedentes TVP/EP	4	4	2	2	2	2
TVP/EP aguda	4	4	3	3	3	3
TVP/EP aguda con tratamiento anticoagulante	4	4	2	2	2	2

ACI: anticoncepción combinada intramuscular; AMP EN-NET: acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona; AOC: anticoncepción oral combinada; AV: anticoncepción vaginal; DIU LNG: DIU levonorgestrel; EP: embolismo pulmonar; Implante LNG/ETN: implante levonorgestrel/etonorgestrel; P: parche; PPS: píldora de sólo gestágenos; TVP: trombosis venosa profunda

### 3. Anticoncepción de urgencia con levonorgestrel

La anticoncepción de urgencia (AU) con ASG (Norlevo<sup>®</sup>, Postinor<sup>®</sup>), según la OMS constituye una categoría 2 (los beneficios superan a los riesgos), aun con historia de complicaciones cardiovasculares severas. No se disponen datos con la AU con acetato de ulipristal.

## Otros anticonceptivos

**A. En las mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de ETEV** pueden usarse, además:

- DIU de cobre
- Métodos de barrera
- Métodos naturales
- Métodos quirúrgicos, con las precauciones de una intervención en trombofilia (es necesaria la profilaxis perioperatoria con heparina de bajo peso molecular)

**B. En mujeres con trombofilia y TEV/EP actual**, las alternativas para estas mujeres serán:

- DIU de cobre
- Métodos de barrera
- Métodos naturales

## Anticuerpos antifosfolípidos

Con respecto a **los anticuerpos antifosfolípidos (AAF)**, que son una hipercoagulabilidad adquirida, con alto riesgo de TEV, podemos afirmar que las mujeres con AAF que han tenido un evento trombótico tienen un alto riesgo de recidiva, aun con anticoagulación.

Los AAF sin TEV previo pueden ser:

- De alto riesgo: anticoagulante lúpico positivo y/ o anticuerpos anticardiolipina (ACA) o anti- $\beta$ -2 a título alto (> 40 U/mL).
- De bajo riesgo: anticoagulante lúpico negativo y ACA o anti- $\beta$ -2 a título moderado (20-40 U/mL).

Hay poco escrito acerca de los AH en mujeres con AAF. Khamashta afirma que las mujeres con AAF

que usan AHC tienen el doble de riesgo de TEV que las que no los usan.

**En caso de AAF** positivos, y según el riesgo trombotico que se adjudica a los AAF –ya que la OMS sólo se pronuncia en el caso de lupus con AAF positivos–, sería recomendable utilizar ASG sólo en caso de AAF de riesgo bajo (**Tabla 3**).

Condición	AHC	ASG
AAF + TEV	4	4
AAF de alto riesgo	4	3
AAF de bajo riesgo	4	2

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; AHC: anticonceptivos hormonales combinados; ASG: anticonceptivos de sólo gestágenos; TEV: tromboembolismo venoso

## Puntos a destacar

**A. En mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de ETEV,** pueden usarse:

- Minipíldora (píldora de sólo gestágenos, Cerazet®)
- AMP
- Implantes subcutáneos (Implanón®)
- DIU-LNG (Mirena®)
- DIU de cobre
- Métodos de barrera
- Métodos naturales
- Métodos quirúrgicos, con las precauciones de una intervención con trombofilia

Están contraindicados los AHC (categoría 4 de la OMS)

**B. En mujeres con trombofilia y TEV/EP actual,** las alternativas serán:

- DIU de cobre
- Métodos de barrera
- Métodos naturales
- ASG, si están anticoaguladas

Están contraindicados: AHC (categoría 4 de la OMS), ASG (categoría 3 de la OMS, si no están anticoaguladas; categoría 2, si lo están). La cirugía no será aconsejable hasta que pase el TEV actual.

**C. En mujeres con AAF positivos,** las opciones serán:

- DIU de cobre
- Métodos de barrera
- Métodos naturales
- Métodos quirúrgicos, con las precauciones de una intervención en trombofilia
- ASG en caso de bajo riesgo y sin TEV previo

## Bibliografía

- Bergendal A, Odland V, Persson I, et al. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. Acta Obstetrica et Gynecologica 2009; 88: 261-6.
- Heinemann LA, Dinger J, Assman A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third generation "pill scare". Contraception 2010. Doi: 10.1016/j.contraception.2009.12014.

- Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA® and levonorgestrel contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010; 81: 16-21.
- Kemmeren IM, Algra A, Grobee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 1-7.
- Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: What advice should we be giving? *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2001; 27 (1): 7-12.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- Martinez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 97-106.
- Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73: 166-78.
- Sociedad Española de Contracepción (SEC). Actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Conferencia de Consenso; 2005.
- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.

- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 358: 1427-9.
- WHO. Improving access to quality care in family planning-medical eligibility criteria of contraceptive use; 2009.
- Winkler UH, Howie H, Buhler K, et al. A randomised controlled double-blind study of the effects on haemostasis of two progestogen-only pills containing 75µg desogestrel or 30µg levonorgestrel. *Contraception* 1998; 57: 385-92.
- World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestagen-only contraceptive and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicentre, case control study. *Contraception* 1998; 57: 315-24.
- Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005; 94: 17-25.

## EN UNA MUJER CON ANTECEDENTES CLÍNICOS DE TROMBOSIS ARTERIAL Y/O VENOSA, ¿QUÉ ANTICONCEPTIVO RECOMENDAMOS?

**Óscar Martínez Pérez**

*Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

El consejo anticonceptivo se viene realizando, en muchos puntos de España, desde las consultas de atención primaria y ginecología general. En mujeres jóvenes con antecedentes personales de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) o trombosis arterial (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico) que necesitan una anticoncepción reversible, es preciso ponderar los riesgos/beneficios de cada método frente al riesgo de un embarazo no planificado que empeorase su estado previo.

A la hora de elegir un método anticonceptivo para este grupo de pacientes, hay consenso acerca de evitar los estrógenos, por su actividad pro-trombótica. Los métodos hormonales con sólo gestágenos (ASG) serían de elección, junto al DIU de cobre, aunque son pocos los trabajos que permiten discriminar sobre el tipo de gestágeno a usar o su vía de administración.

Revisamos la evidencia disponible para el mejor consejo anticonceptivo en cada caso, sirviéndonos del documento de la Organización Mundial de la Salud *Medical eligibility criteria for contra-*



ceptive use (4<sup>th</sup> ed.; 2010) y las recomendaciones del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists de ese mismo año.

Este documento repasa las principales situaciones médicas y las compara con las diferentes alternativas anticonceptivas, emite recomendaciones para la elección del método más seguro y, además, realiza una clasificación en cuatro categorías:

**Categoría 1:** ninguna restricción para su uso.

**Categoría 2:** puede haber riesgos, pero los beneficios superan a los riesgos.

**Categoría 3:** los riesgos superan a los beneficios, por lo que no es recomendable su uso.

**Categoría 4:** no debe usarse, pues los riesgos son inaceptables.

Compara los siguientes métodos anticonceptivos:

1. Anticoncepción oral combinada: incluye píldoras, dispositivos de liberación vaginal o transdérmicos, e inyectables mensuales (AHCO).
2. Anticonceptivos sólo con progestágenos: POP (desogestrel).
3. Inyectable trimestral (acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada y enantato de noretisterona, este último, no disponible en España).
4. Implantes de etonogestrel y levonorgestrel (este último, retirado en junio de 2010).
5. DIU de levonorgestrel.
6. DIU de cobre.

En caso de deseo anticonceptivo y antecedente de enfermedad cardiovascular previa (ictus y cardiopatía isquémica actual o pasada) (**Tabla 1**):

**Tabla 1. Categorías de elegibilidad de anticonceptivos y patología cardiovascular**

Condición	AHC	PSG	AMP	Impl.	DIU LNG	DIU Cu
Cardiopatía isquémica	4	2/3	3	2/3	2/3	1
Ictus	3/4	2/3	3	2/3	2	1
Valvulopatía complicada	4	2	2	2	2	2

AHC: anticonceptivos hormonales combinados; AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU Cu: DIU de cobre; DIU LNG: DIU levonorgestrel; Impl.: implante; PSG: progestágenos

1. AHCO: categoría 4
2. POP (desogestrel):
  - a) Inicio del tratamiento: categoría 2
  - b) Continuación del tratamiento: categoría 3
3. Inyectable trimestral: categoría 3
4. Implantes:
  - a) Inicio del tratamiento: categoría 2
  - b) Continuación del tratamiento: categoría 3
5. DIU de levonorgestrel: categoría 2
6. DIU de cobre: categoría 2

La recomendación sobre el uso de POP y de los implantes sería de categoría 2 en los casos de enfermedad pasada, y de categoría 3 en caso de que durante el tratamiento con los mismos apareciera dicho proceso cardiovascular.

La categoría 3 de los inyectables tiene relación con el efecto antiestrogénico que produce la reducción de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, sin que sea así en los otros anticonceptivos sólo con gestágenos; además, su efecto puede persistir durante algún tiempo después de la interrupción.

**Tabla 2. Categorías de elegibilidad de anticonceptivos y antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa**

Condición	AOC/ P/AV	ACI	PPS	AMP EN-NET	Implante LNG/ETN	DIU LNG	DIU Cu
TVP/EP							
Antecedentes de TVP/EP	4	4	2	2	2	2	1
TVP/EP aguda	4	4	3	3	3	3	1
TVP/EP aguda con tto. AC	4	4	2	2	2	2	1
Antecedentes familiares 1.º grado	2	2	1	1	1	1	1

AC: anticoagulante; ACI: anticoncepción combinada intramuscular; AMP EN-NET: acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona; AOC: anticoncepción oral combinada; AV: anticoncepción vaginal; DIU Cu: DIU de cobre; DIU LNG: DIU levonorgestrel; EP: embolismo pulmonar; Implante LNG/ETN: implante levonorgestrel/etonorgestrel; P: parche; PPS: píldora de sólo gestágenos; tto.: tratamiento; TVP: trombosis venosa profunda

En caso de deseo anticonceptivo y antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) con o sin tromboembolismo de pulmón (TEP) (**Tabla 2**):

1. AHCO: categoría 4
2. POP (desogestrel): categoría 2
3. Inyectable trimestral: categoría 2
4. Implantes: categoría 2
5. DIU de levonorgestrel: categoría 2
6. DIU de cobre: categoría 1

En caso de que la paciente tuviera un episodio reciente de trombosis venosa o de embolismo

pulmonar (en el último año), deberían suspenderse todos los anticonceptivos hormonales, es decir, pasaría a ser categoría 3/4, salvo el caso del DIU de cobre, que sigue siendo categoría 1.

Esta situación cambia si la mujer con el episodio de TEV está anticoagulada, en cuyo caso la categoría de uso sería la 2, esto es, las ventajas superan a los riesgos para la ASG.

No hay suficiente evidencia directa sobre el uso de anticonceptivos con sólo gestágenos en las mujeres con TVP/TEP en tratamiento anticoagulante. Aunque la evidencia sobre el riesgo de trombosis venosa con el uso de anticoncepción sólo con gestágenos es poco significativa en las mujeres sanas, cualquier pequeño aumento del riesgo en mujeres con un evento trombótico previo sería sustancialmente menor que el que puede producir la anticoncepción hormonal combinada. Las guías británicas consideran que en pacientes con antecedentes de trombosis venosa y en anticoagulación los beneficios de los anticonceptivos con sólo gestágenos superan a los riesgos, y la clasifican como categoría 2.

La evidencia limitada indica que los anticonceptivos trimestrales en las mujeres en anticoagulación crónica no presentan un riesgo significativo de hematoma en el sitio de la inyección ni aumentan el riesgo de hemorragia vaginal o de sangrado irregular.

Asimismo, la evidencia limitada indica también que la inserción del DIU de levonorgestrel no plantea mayores riesgos de sangrado en las mujeres en tratamiento de anticoagulante crónico.

## Puntos a destacar

- En las pacientes con antecedentes de ETEV o enfermedad tromboembólica arterial, los anticonceptivos con una relación favorable riesgo/beneficio son los que contienen sólo gestágenos en sus diferentes formas de administración (POP), inyectables trimestrales o implantes subdérmicos o intrauterinos.
- Las mujeres anticoaguladas pueden utilizar contracepción con sólo gestágenos incluso durante el primer año siguiente a dicho evento.

## Bibliografía

- Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009; 80 (4): 337-45.
- Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (2): 67-73.
- Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004; 111: 1425-8.
- McNamara MC, Spencer AL, Bonnema RA. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *Am Fam Physician* 2010; 82 (6): 621-8.

- Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed.© World Health Organization 2010. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)
- Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus* 2006; 15: 877-80.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline. No 40. July 2010. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception.
- Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (4): 1361-3.
- Sönmezer M, Atabekoglu C, Cengiz B, Dökmeci F, Cengiz SD. Depot-medroxyprogesterone acetate in anticoagulated patients with previous hemorrhagic corpus luteum. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10 (1): 9-14.
- Vasilakis C, Jick H, Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610-1.
- World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315-24.

## EN MUJERES CON O SIN TROMBOFILIA EN TRATAMIENTO CON ANTICONCEPCIÓN HORMONAL, ¿QUÉ HACEMOS EN SITUACIONES DE INMOVILIZACIÓN PROLONGADA (CIRUGÍA PROGRAMADA O URGENTE, PERIODOS LARGOS DE ENCAMAMIENTO, FRACTURAS)?, ¿Y EN CASO DE VIAJES EN AVIÓN DE LARGA DURACIÓN?

**Manel Casellas Caro**

*Servicio de Obstetricia y Ginecología.*

*Hospital Universitari Vall D'Hebron. Barcelona*

La verdadera incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en mujeres de edad reproductiva es difícil de cuantificar. Datos recientes sugieren que su incidencia ha sido infraestimada y que probablemente se sitúe en el rango de 50-100/100.000 mujeres/año. Esta cifra es 10 veces mayor que la estimada para mujeres en edad reproductiva que no usan anticoncepción (5/100.000 mujeres/año). Este aumento de incidencia es consecuencia, con toda probabilidad, de una mejora en el diseño de los estudios, en el diagnóstico de la entidad y en la definición de la ETE. A pesar de este aumento de riesgo, en términos absolutos éste es bajo.

Estudios no aleatorizados sugieren un aumento de riesgo de ETE con la utilización de anticonceptivos orales combinados (estrógenos y progestágenos),

aunque no puede excluirse la influencia de factores de confusión y sesgos. La evidencia procede de unos 20 estudios que analizan el aumento de riesgo en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados y sugieren que dicho aumento es real.

Existen menos datos sobre el riesgo de ETEV con la utilización de anticonceptivos con sólo progestágenos. Aunque la falta de evidencia no necesariamente indica una ausencia de efectos, se acepta que los métodos anticonceptivos basados en la utilización exclusiva de progestágenos no se asocian a un aumento de riesgo de ETEV.

Existe sinergia entre los factores genéticos asociados a la trombosis venosa (factor V Leiden, mutación 20210A de la protrombina o déficit de proteína S o C o de antitrombina) y los factores de riesgo adquirido (síndrome antifosfolípido, embarazo, uso de contraceptivos hormonales, cirugía, trauma, inmovilización y cáncer). Por ello, en determinadas situaciones transitorias (cirugía, inmovilización, viajes), puede ser necesario considerar la trombo profilaxis farmacológica en mujeres que estén usando anticonceptivos.

## Mujeres con anticonceptivos que deben ser sometidas a cirugía y/o inmovilización

### Mujeres portadoras de trombofilia congénita

Las mujeres portadoras de una trombofilia hereditaria no deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Estas pacientes con reducción



de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C o proteína S) o portadoras de factor V Leiden presentan un riesgo de ETEV 5 veces superior al de las mujeres que utilizan anticonceptivos y no presentan estas alteraciones.

A pesar de que no todas las mujeres con una mutación trombogénica desarrollaran una ETEV y que la mayoría de las ETEV acontecen en mujeres sin el defecto, el uso de anticonceptivos orales en este colectivo supone un riesgo inaceptable para su salud, por lo que debe ser desaconsejado formalmente (categoría 4 de los Criterios de Elegibilidad Médica del Reino Unido para el Uso de Anticonceptivos [UKMEC]) (Tabla 1).

Los métodos que utilizan sólo progestágenos no parecen aumentar el riesgo de ETEV mas allá de lo que lo hace la mutación trombofílica por sí misma y, en consecuencia, se pueden utilizar.

Categoría UKMEC	Definición
1	Situación en la que no existe restricción para el uso del método anticonceptivo
2	Situación en la que las ventajas de utilizar el método sobrepasan los riesgos teóricos o probados
3	Situación en la que los riesgos teóricos o probados sobrepasan las ventajas de utilizar el método
4	Situación en la que la utilización del método anticonceptivo supone un riesgo inaceptable para la salud

UKMEC: Criterios de Elegibilidad Médica del Reino Unido para el Uso de Anticonceptivos

## Tratamiento con anticonceptivos orales combinados sin trombofilia congénita

Las mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales combinados que deban ser sometidas a cirugía mayor programada (en la que sea previsible que se requiera además inmovilización) deben suspender el tratamiento 4 semanas antes de la intervención y, en su lugar, utilizar un método anticonceptivo sin estrógenos. Continuar tomando anticonceptivos orales combinados supondría un riesgo inaceptable para la salud de estas pacientes (UKMEC 4). En cambio, no parece necesario suspender el tratamiento en las pacientes que vayan a ser sometidas a cirugía menor sin inmovilización.

La utilización de anticonceptivos con sólo gestágenos (independientemente de la vía) no parece incrementar el riesgo trombótico. No es necesario en estas pacientes emplear otras medidas antitrombóticas aparte de las aconsejadas por la naturaleza de la cirugía o de la trombofilia de base.

## Vuelos de larga duración

Los vuelos de larga duración (habitualmente definidos como los de duración superior a 8 horas) son un factor de riesgo conocido de ETEV que afecta, aproximadamente, a 300 millones de personas anualmente. Algunos autores sugieren, a partir de datos epidemiológicos, que el riesgo aumenta ya en vuelos de más de 4 horas de duración.

Los individuos que realizan este tipo de viajes presentan aproximadamente 2-3 veces más riesgo rela-

tivo de ETEV, con una estimación del riesgo absoluto que indica una frecuencia de alrededor de 1 episodio de ETEV cada 4.600 vuelos de más de 4 horas. La verdadera incidencia del problema, no obstante, es difícil de establecer, dado que no existe consenso ni acerca de los métodos diagnósticos ni acerca del intervalo de tiempo aceptable entre vuelo y episodio de ETEV.

La deshidratación, la inmovilidad y la hipoxia son los factores fisiopatológicos implicados en la patogénesis. Los factores de riesgo individuales incluyen edad superior a 40 años, sexo femenino, utilización de anticonceptivos orales combinados, venas varicosas en los miembros inferiores, obesidad y la existencia de trombofilia subyacente.

La hipoxia se debe a las condiciones hipobáricas de la cabina. Aunque la hipoxia hipobárica que simula las condiciones del avión no provoca activación de la coagulación, un artículo publicado en *Lancet* en 2006 muestra activación de la misma en pacientes con factor V Leiden y/o que utilizan anticonceptivos orales, tras vuelos de 8 horas.

A partir de la información existente, deben considerarse pacientes de riesgo tanto los portadores de una mutación trombofílica como los que utilizan anticonceptivos orales combinados y, por tanto, se les debería ofrecer medidas profilácticas que incluyan:

- **Ejercicio.** El flujo venoso poplíteo aumenta cuando se realizan ejercicios adecuados en posición sedente. Su eficacia, no obstante, para la prevención de la ETEV relacionada con el viaje ha sido cuestionada en un estudio epidemiológico. Se

recomienda deambular cada 2 o 3 horas por los pasillos del avión.

- **Prevenir la deshidratación.** Se recomienda beber abundante agua y evitar el alcohol y la cafeína por su efecto diurético (deshidratación).

- **Profilaxis mecánica.** No existe evidencia directa de estudios de alta calidad que sugieran que el uso de medias elásticas compresivas durante los viajes de larga duración previene los episodios de ETEV. Sí existen, no obstante, algunos estudios que sugieren una reducción de los episodios subclínicos cuando se utilizan medias elásticas compresivas de tipo I.

- **Profilaxis farmacológica.** No hay datos de estudios aleatorizados que avalen el uso de profilaxis farmacológica para la prevención de la ETEV en estos casos.

No obstante, en las poblaciones consideradas de riesgo (como la planteada en la pregunta), debe considerarse la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica en una sola dosis subcutánea el mismo día del vuelo, 1 hora antes del mismo. Se estima que genera protección durante unas 16 horas.

Esta opción, aunque no ha sido validada en estudios clínicos aleatorizados, parece razonable, habida cuenta además del bajo riesgo asociado a su administración.

## Puntos a destacar

Las pacientes con trombofilia hereditaria o adquirida (síndrome antifosfolípido) no deben utilizar AHC.

En estos colectivos, si se opta por anticoncepción hormonal, ésta debería realizarse con métodos basados en la utilización exclusiva de progestágenos.

Las mujeres en tratamiento con AHC que vayan a ser sometidas a cirugía mayor programada en la que se requiera adicionalmente inmovilización deberían suspender la utilización de AHC 4 semanas antes de la intervención y sustituirla por un método sin estrógenos.

En situaciones análogas en las que la urgencia no permita llevar a cabo una programación, las pacientes en tratamiento con AHC deben ser consideradas de riesgo trombótico, individualizadas cuidadosamente y tratadas con HBPM profiláctica. La duración y dosis del tratamiento han de adecuarse a los factores de riesgo individual, al tipo de intervención a la que vaya a ser sometida la paciente y a la duración de la inmovilización.

Realizar ejercicios cada 2 horas, evitar la deshidratación, utilizar medias elásticas compresivas y considerar (con generosidad, habida cuenta del riesgo/beneficio) la utilización de HBPM profiláctica son las medidas recomendadas para las mujeres en tratamiento con AHC que vayan a realizar vuelos de larga duración.

## Bibliografía

- Brenner B. Prophylaxis of travel-related thrombosis in women. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 3: S26-9.
- Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results

from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med 2006; 3 (8): e307.

- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Update. London: FRSH; 2009. [www.frsh.org.uk](http://www.frsh.org.uk)
- Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. Intern Emerg Med 2010 Nov 6. [Epub ahead of print]
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline. No 40. July 2010. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception.
- Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. Lancet 2006; 367 (9513): 832-8.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Part of the NHS Quality Improvement Scotland. Guideline number 122: Prevention and management of venous thromboembolism. A National Clinical Guideline. December 2010.





Laboratorios **LEO Pharma**, S.A.  
Marina, 16-18; 8ª pl. - Torre Mapfre  
08005 - Barcelona  
[www.leo-pharma.com](http://www.leo-pharma.com)