

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Anticonceptivos orales combinados, tromboembolismo venoso y perimenopausia

Eduardo Correa Allende<sup>1</sup>, Oscar González Campos<sup>2</sup>.

## RESUMEN

*El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa importante de morbimortalidad. Se conocen como factores de riesgo el antecedente de TEV, obesidad, trombofilias adquiridas, y desde la década de los 60 se ha asociado a la anticoncepción hormonal. El objetivo de la presente revisión es evaluar el riesgo de TEV en mujeres perimenopáusicas usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC), objetivando para ello la ocurrencia de TEV según edad, y el riesgo de TEV según los distintos tipos de AOC. Una mujer no usuaria de AOC aumentará su riesgo de TEV aproximadamente al doble al pasar del grupo menor de 30 años a mayor de 40 años, considerando exclusivamente la edad. Si además es usuaria de AOC, el riesgo TEV aumenta de 3,1 a 5,8 veces respectivamente y 6,3 veces en mayores de 50 años. Un gran estudio caso control mostró que AOC con levonorgestrel presentó casi 4 veces más riesgo de TEV (OR 3,6, IC 95% 2,9 - 4,6), gestodeno 5,6 veces más (IC 95% 2,7 - 8,4), desogestrel 7,3 veces más (IC 95% 5,3 - 10,0), drospirenona 6,3 (IC 95% 2,9 - 13,7) veces más riesgo de TEV que las no usuarias de AOC. La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda el uso de anticoncepción efectiva en mujeres de mayor edad reproductiva hasta un año luego de la última menstruación. Aunque no existen métodos contraindicados considerando sólo la edad, es fundamental considerar otras variables que potencialmente aumenten el riesgo asociado al uso de AOC. En la mayoría de los casos, según recomendaciones de expertos, los métodos que contienen sólo progestinas (tanto anticonceptivos orales como DIU medicado) y el DIU de cobre son alternativas seguras y efectivas<sup>14</sup>.*

**Palabras clave:** Anticoncepción, tromboembolismo, perimenopausia.

## SUMMARY

*The venous thromboembolism (VTE) is an important cause of morbidity and mortality, with known risk factors such as previous VTE, obesity, acquired thrombophilias, and it is has also been associated to hormonal contraception. The aim of this revision is to assess the risk of VTE in perimenopausal women using combined oral contraceptives (COC). A non COC user woman under 30 years will double its VTE risk just by becoming over 40. If she is user of COC, the risk of VTE under 30 vs over 40 years will increase*

<sup>1</sup> Médico Becado. Hospital Luis Tisné Brousse, Universidad de Chile. Ginecólogo Obstetra. Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Académico. Hospital Clínico Universidad de Chile

3.1 to 5.8 times, and up to 6.3 times if she is over 50 years old. A large case control study showed that COC containing levonorgestrel increased 4 times their risk of VTE (OR 3.6, CI 95% 2.9 - 4.6), gestodeno 5.6 times (CI 95% 2.7 - 8.4), desogestrel 7.3 times (CI 95% 5.3 - 10.0), and drospirenona 6.3 times (CI 95% 2.9 - 13.7) when comparing to non COC users. The North American Menopause Society recommends the use of contraception until 1 year after the last period. Even though there are not contraindications regarding age, it is critical to take in consideration other variables that might increase the VTE risk. In general, contraceptives containing only progestogens are safe and effective alternatives.

**Key words:** Contraception, thromboembolism, perimenopause.

## INTRODUCCION

El tromboembolismo venoso (TEV), que considera la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar, es una causa importante de morbimortalidad. Aunque su incidencia real es difícil de calcular, se ha sugerido que está en el rango de 2 por 10.000 mujeres en edad reproductiva en un año<sup>1</sup>. Un factor de riesgo determinante de esta patología es el uso de hormonas exógenas en mujeres (ya sea como método anticonceptivo o como terapia de reemplazo hormonal), además del antecedente de TEV previo, obesidad y trombofilias adquiridas<sup>2</sup>.

La relación entre anticonceptivos hormonales combinados y TEV se remonta al momento mismo de su introducción en la década de los 60, evidenciándose consistentemente esta asociación. En promedio, se ha reportado que el riesgo de TEV en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales se eleva a 5-12 por 10.000 mujeres año, según el tipo de hormona utilizada<sup>3</sup>.

Por otra parte, la incidencia de TEV aumenta con la edad, duplicándose cada década desde los 40 años<sup>4</sup>. Aunque la fecundidad de la mujer va declinando hacia el fin de su edad reproductiva, la morbimortalidad en caso de embarazo se eleva en forma importante. En Estados Unidos, la mortalidad materna en mujeres mayores de 40 años es 5 veces superior a la observada en mujeres entre 25 y 29 años, aumentado además enfermedades como el síndrome hipertensivo del embarazo y la diabetes gestacional<sup>5</sup>, lo que evidencia la importancia de la anticoncepción en este grupo de mujeres.

El objetivo de la presente revisión es evaluar el riesgo de trombosis venosa en mujeres perimenopáusicas usuarias de anticonceptivos hormonales, específicamente anticonceptivos orales combinados (AOC), objetivando para ello la ocurrencia de TEV según edad, y el riesgo de TEV según los distintos tipos de AOC.

## ANTICONCEPCION Y TEV

El etinilestradiol (EE) induce importantes alteraciones en el sistema de la coagulación, aumentando factores como el fibrinógeno, VII, VIII, IX, X, XII y XIII, y reduciendo inhibidores de la coagulación como la proteína S y la

antitrombina, produciendo un efecto procoagulante<sup>6</sup>. Es conocido que el riesgo de TEV depende de la dosis de etinilestradiol presente en los AOC. Para disminuir el riesgo de trombosis, la dosis de estrógeno utilizada en los anticonceptivos se ha reducido con los años. El disminuir la dosis de EE de 100 a 50 µg se asoció a menor riesgo de TEV, pero no se existe evidencia clara que 30 o 20 µg reduzcan el riesgo aún más<sup>7</sup>. Por otra parte, desde 1995 se han reportado diferencias en el riesgo de TEV en AOC con progestinas de segunda y tercera generación, sugiriendo un mayor riesgo de estas últimas. Un metaanálisis de estudios de cohorte publicado en 2001, encontró el doble de riesgo de TEV en AOC con progestinas de tercera generación, en comparación con levonorgestrel<sup>8</sup>.

En la década pasada, se desarrolló en Holanda el estudio MEGA (*Multiple environmental and genetic assessment of risk factors for venous thrombosis study*), un gran estudio caso control centrado en los riesgos de TEV, con pacientes menores de 70 años que sufrieron un primer episodio de TEV. Utilizando estos datos, el grupo holandés de Van Hylckama publicó en 2009 un estudio de caso control poblacional cuyo fin era establecer qué anticonceptivo es el más seguro con respecto al riesgo de TEV. De la muestra inicial, seleccionaron e incluyeron sólo mujeres entre 18 y 50 años, excluyendo posmenopáusicas, embarazadas, mujeres con menos de 4 semanas posparto al momento del TEV, y usuarias de otros métodos anticonceptivos diferentes a AOC. El número incluido fueron 1.524 pacientes y 1.760 controles. Se observó que, en general, en usuarias de AOC el riesgo de TEV se eleva 5 veces respecto de las no usuarias (OR 5,0, IC 95% 4,2-5,8). Para evaluar el riesgo de TEV asociado con la dosis de estrógeno, se analizaron sólo AOC monofásicos con levonorgestrel, gestodeno y desogestrel. Usando 30 µg como la dosis de referencia de EE, el Odds ratio (OR) de TEV para 20 µg fue de 0,8 (IC 95% 0,5-1,2) y para 50 µg 1,9 (IC 95% 1,1-3,4), es decir, los AOC con 20 µg de EE se asociaron a un menor riesgo de TEV, mientras que los que contenían 50 µg a un mayor riesgo de TEV. Sin embargo, en los AOC cuya progestina era levonorgestrel, el riesgo de TEV no se reducía al comparar 20 con 30 µg de EE. Con respecto al tipo de progestinas utilizadas, las usuarias de AOC que contenían levonorgestrel presentaron casi 4 veces más riesgo

de TEV (OR 3,6, IC 95% 2,9-4,6), gestodeno 5,6 veces más (IC 95% 2,7-8,4), desogestrel 7,3 veces más (IC 95% 5,3-10,0), acetato de ciproterona 6,8 veces más (IC 95% 4,7-10,0) y drospirenona 6,3 (IC 95% 2,9-13,7) veces más riesgo de TEV que las no usuarias de AOC<sup>9</sup>.

Los resultados descritos obtenidos del análisis de los datos del estudio MEGA sobre el distinto riesgo de TEV según el tipo de progestina en los AOC, reflejan la tendencia sobre la evidencia existente. Al menos hasta el año 2012, 10 estudios mostraron un aumento en el riesgo relativo de TEV en usuarias de AOC con gestodeno o desogestrel comparado con levonorgestrel, siendo la diferencia significativa en 8 de éstos. Por otra parte, 3 estudios no mostraron diferencias. Con respecto a los AOC con drospirenona en comparación con levonorgestrel, 4 estudios encontraron un riesgo relativo aumentado para TEV, mientras que 2 no reportaron diferencias. Teniendo esto en consideración, la EMA (*European Medicines Agency*) encargó una revisión de los registros daneses para evaluar las diferencias en el riesgo de TEV entre los distintos grupos de AOC, anticonceptivos orales sólo con progestinas y DIU medicados. Se realizó un estudio de cohorte con todas las mujeres danesas en edad reproductiva (1,7 millones de mujeres entre 15 y 49 años; 1,2 millones luego de aplicar criterios de exclusión), entre 1995 y 2009, considerando que las estadísticas en Dinamarca llevan registro clínico de todos los ciudadanos. La tasa de TEV en mujeres no usuarias de AOC fue de 3,7 x 10.000 años mujer. Se observó que en comparación con las no usuarias, las usuarias de AOC con levonorgestrel + 30 µg de EE presentaron un riesgo 2 a 3 veces mayor de TEV (RR 2,19, IC 95% 1,74-2,75), mientras que las usuarias de AOC con 30 µg de EE + desogestrel, gestodeno o drospirenona presentaron un riesgo aumentado hasta más de 4 veces que la no usuarias, y al menos el doble de riesgo que las usuarias de AOC con levonorgestrel (RR 4,21, IC 95% 3,63-4,87; RR 4,23, IC 95% 3,87-4,63; RR 4,47, IC 95% 3,91-5,11, respectivamente). Los anticonceptivos hormonales que utilizan sólo progestinas (pastillas con norestisterona, desogestrel y DIU con levonorgestrel) no aumentan el riesgo de TEV (RR 0,56, IC 95% 0,29-1,07; RR 0,64, IC 95% 0,29-1,42; RR 0,83, IC 95% 0,63-1,08, respectivamente)<sup>10</sup>.

## EDAD, OBESIDAD Y TEV

La edad y la obesidad son factores de riesgo independientes de TEV en mujeres usuarias de AOC, y la obesidad aumenta considerablemente a mayor edad. El riesgo de TEV sufre un punto de inflexión importante a los 39 años en usuarias de AOC, con una incidencia estimada de más de 100 casos por 100.000 mujeres año en mayores de esta edad, en comparación con 25 casos o menos por 100.000 adolescente usuarias<sup>11</sup>. El riesgo es casi el doble en mujeres obesas respecto a no obesas usuarias de AOC. Los resultados obteni-

dos del análisis de los datos del estudio MEGA, realizado por de Van Hylckama<sup>9</sup>, mostraron que pacientes usuarias de AOC fumadoras y obesas tenían 5,4 (95% IC 4,5-6,4) veces más riesgo de TEV que usuarias no fumadoras y con peso normal. Con los datos obtenidos se calcularon las tasas de incidencia en usuarias y no usuarias de AOC, y se calculó el riesgo relativo de TEV asociado a uso de AOC por rango de edad. En mujeres menores de 30 años, la incidencia de TEV en no usuarias fue de 1,2 por 10.000 mujeres año y de usuarias 3,7 por 10.000 mujeres año, con un riesgo relativo de 3,1 (IC 95% 2,2-4,6). En mujeres entre 30 y 40 años, la incidencia de TEV en no usuarias fue de 2,0 por 10.000 mujeres años y de usuarias 10,0 por 10.000 mujeres año, con un riesgo relativo de 5,0 (IC 95% 3,8-6,5). Finalmente, en mujeres entre 40 y 50 años, la incidencia de TEV en no usuarias fue de 2,3 por 10.000 mujeres años y de usuarias 13,3 por 10.000 mujeres año, con un riesgo relativo de 5,8 (IC 95% 4,6-7,3). Los riesgos de TEV según edad calculados con la cohorte danesa son similares y significativos entre las usuarias y no usuarias de AOC. Para el grupo entre 20 y 24 años, la incidencia por 10.000 mujeres años es de 2,1, con un riesgo relativo calculado de 1,32 (IC 95% 1,13-1,54). En grupo entre 45 y 49 años, la incidencia se eleva a 5,8 por 10.000 mujeres año, con un riesgo relativo calculado de 6,58 (IC 95% 5,43-7,99)<sup>10</sup>.

## AOC Y TEV SOBRE 50 AÑOS

En mujeres mayores de 50 años, los estudios sobre los efectos de las hormonas se han centrado en la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Sin embargo, se estima que hasta el 5% de las mujeres en este rango de edad son usuarias de anticonceptivos orales, ya sea porque no han alcanzado la menopausia, o para prevenir síntomas climatéricos<sup>12</sup>. Para evaluar el riesgo de TEV en mujeres mayores de 50 años, usuarias de AOC o TRH, el mismo grupo holandés citado anteriormente realizó un estudio usando los datos del MEGA, publicado en el *Journal of Thrombosis and Haemostasis* en 2012<sup>13</sup>. Según los autores, tiene la fortaleza de ser la única publicación hasta ese momento en evaluar el riesgo de TEV en usuarias de AOC en ese rango de edad. Se seleccionaron 2.550 mujeres sobre 50 años, 1.082 pacientes y 1.468 controles, con promedio de edad de 59 años (rango entre 50 y 70 años), 553 pacientes (54%) con diagnóstico de TVP y 475 (46%) de TEP. 164 pacientes (16%) y 54 controles (4%) eran usuarias de AOC, mientras que 88 pacientes (8%) y 102 controles (7%) eran usuarias de TRH. Luego de ajustar por edad, IMC, tabaquismo e historia familiar de TEV, el OR de TEV asociado a uso AOC fue de 6,3 (IC 95% 4,6-9,8) comparado con las no usuarias. El riesgo varió según el tipo de progestina utilizado: OR 5,4 (IC 95% 3,3-8,9) para AOC con levonorgestrel, 9,3 (CI 95% 3,0-29) para AOC con gestodeno, y 10,2 (IC 95%

4,8-21,7) para AOC con desogestrel. No se estimaron los riesgos de anticonceptivos no orales por tener un número de pacientes muy reducido. Con respecto a la TRH, en general se asoció a un aumento de riesgo de TEV de 1,4 veces más que no usuarias (IC 95%, 1,0-2,0). El mayor riesgo se observó en usuarias de TRH oral, sin diferencias entre el uso de estrógenos conjugados (0,625 mg) + acetato de medroxiprogesterona (OR 4,0, IC 95% 1,8-8,2) y estradiol micronizado + acetato de norestisterona (OR 3,9, IC 95% 1,5-10,7). Sin embargo, la dosis de estradiol micronizado en combinación con acetato de norestisterona sí tuvo una asociación positiva con el riesgo de TEV. El uso de estradiol micronizado transdérmico demostró ser la preparación hormonal más segura para mujeres mayores de 50 años, con un OR de 1,1 (IC 95% 0,6 a 1,8).

## CONCLUSIONES

No existen estudios prospectivos que evalúen el riesgo de TEV en mujeres perimenopáusicas usuarias de AOC. Un acercamiento corresponde al análisis de los datos del MEGA publicados en el *Journal of Thrombosis and Haemostasis* en 2012<sup>13</sup>, mostrando que el OR para TEV en mujeres mayores de 50 años usuarias de AOC es de 6,3,

aumentando aún más con determinadas progestinas.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda el uso de anticoncepción efectiva en mujeres de mayor edad reproductiva hasta un año luego de la última menstruación si no desean embarazo. Aunque no existen métodos contraindicados considerando sólo la edad (excepto el uso de AOC en fumadoras mayores de 35 años), las mujeres que se acercan a la menopausia pueden tener condiciones médicas asociadas que aumentan el riesgo de ciertos métodos<sup>14</sup>, considerando además que una mujer no usuaria de AOC aumentará su riesgo de TEV aproximadamente al doble al pasar del grupo menor de 30 años a mayor de 40 años, considerando exclusivamente el factor edad. Si además es usuaria de AOC, el riesgo TEV aumenta de 3,1 a 5,8 veces respectivamente<sup>9</sup>, por lo que la adecuada elección del método anticonceptivo a utilizar en este grupo de paciente es de vital importancia. Es fundamental, además de lo anterior, considerar otras variables como el IMC, historia previa de TEV, tabaquismo, condiciones como trombofilias y otras, ya que aumentarán el riesgo asociado al uso de AOC. En la mayoría de los casos, según recomendaciones de expertos, los métodos que contienen sólo progestinas (tanto anticonceptivos orales como DIU medicado) y el DIU de cobre son alternativas seguras y efectivas<sup>14</sup>.

## REFERENCIAS

1. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Product information updated to help women make informed decisions about their choice of contraception. London, UK: EMA, 2014.
2. SCARABIN P. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Cimateric* 2014; 17(suppl 2): 34-7.
3. VTE and Hormonal Contraception. November 2014. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Statement. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. November 2014.
4. KEARON C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; 1(1): 7-26.
5. VIEGAS OA, LEONG WP, AHMED S, RATNAM SS. Obstetrical outcome with increasing maternal age. *J Biosoc Sci* 1995; 26: 261-7.
6. ROSENDAAL FR, VAN HYLCKAMA Vlieg A, TANIS BC, HELMERHORST FM. Estrogens, progestagens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1(7): 1371-80.
7. GERSTMAN BB, PIPER JM, TOMITA DK, FERGUSON WJ, STADEL BV, LUNDIN FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thrombotic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
8. KEMMEREN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
9. VAN HYLCKAMA V, HELMERHORST FM, VANDENBROUCKE JP, DOGGEN CJ, ROSENDAAL FR. The venous thrombotic or oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: the results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
10. LIDEGAARD O, HOUGAARD L, WESSEL C, EGIL F. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423.
11. NIGHTINGALE AL, LAWRENSON RA, SIMPSON EL, WILLIAMS TJ, MACRAE KD, FARMER RDT. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265-74.
12. Hardman SM, Gebbie AE. Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009; 63: 204-12.
13. ROACH REJ, LIJFERING WM, HELMERHORST FM, CANNegieter SC, ROSENDAAL FR, VAN HYLCKAMA Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb and Haemost* 2013; 11: 124-31.
14. SHIFREN JL, GASS MLS. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* Vol 21, N° 10, 2014.
15. SIDNEY S, PETITTI DB, SOFF GA, CUNDIFF DL, TOLAN KK, QUESENBERRY CP JR. Venous thrombotic disease in users of lowestrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3-10.