

# Anticoncepción en mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso

Asesoramiento para las mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso que requieren anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal.

## Presentación de un caso

Una mujer de 28 años con diagnóstico reciente de un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) visita a su médico de cabecera.

No tiene factores predisponentes (cirugía, trauma o malignidad) y las pruebas no muestran factores de riesgo de trombofilia familiar, como el factor V Leiden. La paciente había estado usando un anticonceptivo combinado oral con 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel pero en el hospital se le aconsejó suspender dicho tratamiento, ya que aumenta su riesgo de contraer otra TVP. La paciente consulta sobre las opciones anticonceptivas que no la ponen en riesgo de contraer otra TVP, en particular las opciones hormonales, ya que le dijeron que son más efectivas que los anticonceptivos no hormonales.

## Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad común, con una incidencia anual global de 1/1.000 personas. La tasa de mortalidad estimada en 6 países europeos es de 370.000 muertes/año. La incidencia global de trombosis recurrente es 20 a 30% en 10 años, con una tasa más elevada en los meses posteriores a la interrupción del tratamiento anticoagulante. Como el riesgo de TEV es mayor en las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados (con contenido de estrógeno y progestágeno) y terapia de reemplazo hormonal, este artículo tiene como objetivo aconsejar el tratamiento para las mujeres que habiendo tenido un TEV requieren anticoncepción o terapia de reemplazo hormonal.

## Generalidades

Para las mujeres con antecedentes de TEV los autores recomiendan:

- 1.- Anticoncepción—anticonceptivos no hormonales, dispositivo intrauterino de levonorgestrel; comprimidos de progestágeno solo o, implantes subcutáneos de progestágeno y. evitar los anticonceptivos orales combinados y los progestágenos inyectables.

2.- Terapia de reemplazo hormonal para las mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores graves— para mujeres con útero intacto recomiendan estrógenos transdérmicos; didrogesterona oral, progesterona micronizada o medroxiprogesterona.

3.- Menorragia—dispositivo intrauterino de levonorgestrel o comprimidos de progestágeno solo.

4.- Trastornos con deficiencia de hormonas femeninas—terapia con estrógenos transdérmicos combinados con un dispositivo intrauterino de levonorgestrel o comprimidos de progestágeno.

### **¿Qué anticonceptivo tiene el riesgo más bajo de TEV recurrente?**

En un estudio prospectivo de cohortes de mujeres que suspendieron los anticonceptivos orales después de su primer TVP, para disminuir el riesgo de sufrir un nuevo episodio de TEV fue de aproximadamente 1% por año.

Como el estudio fue realizado en mujeres relativamente jóvenes, el riesgo de recurrencia fue menor que en la población general.

Un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a un gran número de participantes con trombofilias hereditarias (por ej., factor V Leiden [19,2%]) y deficiencia de proteína S [13%]) halló un riesgo ligeramente mayor (3% por año).

### **Anticonceptivos orales combinados**

Un estudio de cohorte prospectivo mostró que las principales clases de anticonceptivos orales combinados se asocian con mayor riesgo de recurrencia de TEV, especialmente la anticoncepción trifásica con levonorgestrel (riesgo absoluto: 13,9% anual). Por lo tanto, las mujeres con antecedentes de TEV deben evitar los anticonceptivos combinados orales.

### **Anticonceptivos con progestágeno solo**

Un estudio de cohorte retrospectivo informó que la administración de progestágeno solo no aumentó significativamente el riesgo de recurrencia del TEV (riesgo absoluto: 3,3% por año en las mujeres que usan progestágenos orales vs. 2,5% por año en las que no los usan).

En un estudio de cohorte prospectivo, las recurrencias en las pacientes tratadas con progestágeno solo se produjeron exclusivamente en quienes no utilizaron preparaciones inyectables.

Como ninguno de los estudios de cohorte ajustados por múltiples factores asociados a la recurrencia del TEV que supuestamente influye en las decisiones terapéuticas (como la trombofilia, el sobrepeso y los factores familiares), esto puede haber dado lugar a confusión de la indicación. Por otra parte, las muestras de tamaño pequeño disminuyen la calidad de estos estudios.

Por lo tanto, la evidencia es limitada pero sugiere que las mujeres con antecedentes de TEV pueden tomar progestágeno solo en comprimidos pero deben evitar los progestágenos inyectables.

No existe evidencia sobre el efecto del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel o del implante de progestágeno solo, sobre el riesgo de TEV recurrente.

### **¿Qué anticonceptivo tiene el riesgo más bajo de TEV primario?**

Dado que la evidencia sobre el riesgo de TEV recurrente es escasa, los autores también revisaron la evidencia sobre los anticonceptivos hormonales que predisponen al primer episodio de TEV. Sin embargo, ellos expresan que son cautelosos acerca de la aplicación de estos resultados a los pacientes con trombosis venosa anterior, ya que los factores de riesgo de trombosis primaria difieren de los del TEV recurrente. El riesgo de un primer TEV en las mujeres que no usan ningún anticonceptivo hormonal es de 0,02% por año.

### **Anticonceptivos orales combinados**

Si las mujeres usan un comprimido con un progestágeno de segunda generación como el levonorgestrel, su riesgo de TEV primario es de aproximadamente 0,06% anual, inferior al riesgo si utilizan un comprimido con un progestágeno de tercera o cuarta generación, como el gestodeno, el desogestrel o la drospirenona (0,07 a 0,10% anual).

El comprimido conteniendo 30-40 mg de etinilestradiol con noretisterona mostró tener menor riesgo de trombosis primera (0,029% anual). Por otra parte, el riesgo de TEV parece aumentar con la dosis de etinilestradiol. Así, aunque los anticonceptivos orales combinados aumentan el riesgo de TEV, el riesgo absoluto para un primer evento sigue siendo bajo.

### **Anticonceptivos con progestágeno solo**

Las mujeres tratadas que usan progestágenos orales o un dispositivo intrauterino con levonorgestrel no parecen tener un riesgo mayor de TEV primario, comparado con las mujeres que no practican la anticoncepción.

Aunque basado evidencia menos importante, el implante subcutáneo que libera

etonogestrel tampoco parece asociarse al TEV primario.

En 2015, la guía para los “Medical Eligibility Criteria” (Criterios de Elegibilidad Médica) de la OMS establece que los beneficios de la anticoncepción con progestágeno inyectable solo (medroxiprogesterona) generalmente son mayores que los riesgos en las mujeres con y sin antecedentes de TEV. Sin embargo, un estudio de casos y controles de 2010 mostró que estas preparaciones aumentan notablemente el riesgo de TEV primario.

Este mayor riesgo de TEV en usuarias de progestágenos inyectables fue confirmado por un meta análisis que combinó toda la evidencia disponible, aunque esto es muy limitado, ya que se basa en 2 estudios de casos y controles pequeños. Por lo tanto, los progestágenos orales, el dispositivo intrauterino de levonorgestrel y el implante subcutáneo no se asocian al TEV, mientras que el progestágeno inyectable puede aumentar el riesgo de TEV primario.

### **Otros tipos de anticonceptivos combinados**

Tanto un estudio de cohortes prospectivo como un estudio de casos y controles anidados hallaron que las usuarias de parches (etinilestradiol/norelgestromina) tenían mayor riesgo (riesgo absoluto 0,097% y 0,053% anual). El anillo vaginal contiene una combinación de etinilestradiol y etonogestrel y eleva el riesgo de TEV (riesgo absoluto 0,078% por año). Por lo tanto, los anticonceptivos transdérmicos y el anillo vaginal pueden aumentar el riesgo de TEV primario.

### **¿Cuál es la eficacia anticonceptiva de los preparados hormonales y no hormonales?**

Al tomar una decisión acerca del tratamiento se deben sopesar el riesgo de TEV asociado con una preparación; su eficacia anticonceptiva, los efectos secundarios y las contraindicaciones y, las preferencias de las pacientes. En resumen:

- **Preparaciones hormonales**— son anticonceptivos eficaces pero tienen diferentes perfiles de efectos secundarios. Los únicos ensayos comparativos de progestágeno solo en comprimidos mostró que la eficacia de 3 75 mg de desogestrel oral y de 30 mg de levonorgestrel es elevada (99,9% y 98,8%, respectivamente). En la práctica diaria, los comprimidos de progestágeno solo pueden ser menos eficaces que los anticonceptivos orales combinados ya que los comprimidos tradicionales de progestágeno solo no pueden ser tomados con más de 3 horas de retraso, y el desogestrel con más de 12 horas de retraso, por pérdida de la fiabilidad. El sangrado irregular es un efecto secundario común del comprimido progestágeno solo.

- **Métodos de barrera** no aumentan el riesgo de TEV pero son anticonceptivos menos eficaces que los métodos hormonales.

- **Dispositivo intrauterino de cobre y esterilización** son anticonceptivos eficaces y no aumentan el riesgo de TEV, pero el dispositivo intrauterino de cobre puede causar menorragia o dismenorrea y la esterilización es un método definitivo.

### **¿Cómo se debería tratar a una mujer que requiere anticoncepción pero tiene el antecedente de TEV?**

Se deben evitar los anticonceptivos orales combinados, ya que pueden aumentar el riesgo de TEV recurrente. Los anticonceptivos de primera elección son las preparaciones no hormonales eficaces, como el dispositivo intrauterino de cobre.

Para las mujeres que desean continuar con la anticoncepción después de haber sufrido un TEV y las opciones anticonceptivas no hormonales se consideran inadecuadas, los autores recomendarían un dispositivo intrauterino con levogestrel, como es el caso aquí presentado. Esta decisión está basado en estudios de observación de alta calidad que muestran que dicho dispositivo no aumentó el riesgo de TEV primario, según los datos disponibles acerca del riesgo de TVP recurrente.

Otra opción sería el progestágeno solo oral, ya que los estudios no muestran un aumento del riesgo de TEV recurrente o primario. Sin embargo, la eficacia anticonceptiva y el cumplimiento del tratamiento pueden ser menores con los progestágenos orales que con un dispositivo intrauterino con levonorgestrel. Una tercera opción sería el implante subcutáneo, aunque está basada en pruebas menos contundentes y en datos de TEV primario extrapolados.

### **¿Cómo se debería tratar a una mujer con el antecedente de TEV y menorragia?**

A menudo, los progestágenos se prescriben a las mujeres con menorragia. Los estudios de observación han hallado que el progestágeno solo oral o el dispositivo intrauterino con levonorgestrel no aumentaron el riesgo de TEV primario o secundario. Sin embargo, las dosis orales elevadas de progestágeno (noretisterona 10-20 mg) podrían asociarse a un riesgo mayor de recurrencia del TEV y deben utilizarse con precaución.

Si la menorragia requiere tratamiento con dosis orales elevadas de progestágeno, un pequeño estudio comparativo muestra que 10 mg de medroxiprogesterona, 3 veces/día reduce el sangrado menstrual intenso tan eficazmente como las dosis elevadas de noretisterona. Por lo tanto, la medroxiprogesterona podría ser una

opción terapéutica más segura para las mujeres con menorragia y antecedentes de TEV.

### **¿Cómo se debería tratar a una mujer con el antecedente de TEV y síntomas menopáusicos?**

Para una mujer posmenopáusica con síntomas vasomotores graves (sofocos, sudores nocturnos) es más efectivo el tratamiento sistémico con estrógenos. El único ensayo controlado aleatorizado sobre el riesgo de TEV recurrente en mujeres posmenopáusicas se finalizó antes de tiempo debido a que los resultados preliminares mostraron que las pacientes que tomaban estradiol oral (2 mg) combinado con acetato de noretisterona (1 mg) tuvieron un riesgo mayor de recurrencia (riesgo absoluto 8,5% por año) comparadas con las que tomaron placebo (1,1% (por año).

Un estudio de cohorte (n = 1023; 77 TEV recurrentes) halló que en las mujeres posmenopáusicas, la terapia con estrógenos transdérmicos o sin progestágeno no se asoció con TEV recurrente (riesgo absoluto: 1,3% por año en las pacientes con estrógenos transdérmicos vs. 1,1% por año en las no usuarias; razón de riesgo 0,9). Este resultado no cambió cuando se hicieron correcciones por edad, sobrepeso, obesidad y el carácter idiopática o secundario del primer evento.

Sin embargo, el estrógeno por vía oral aumentó el riesgo de recurrencia del TEV en los pacientes de este estudio, aunque los números fueron demasiado pequeños para arribar a conclusiones definitivas. Un estudio de casos y controles halló que la terapia con estrógenos transdérmicos no se asoció al riesgo de TEV primario. Así, a falta de pruebas más rigurosas, para las pacientes con síntomas menopáusicos graves los autores recomiendan el uso de estrógenos transdérmicos.

En las mujeres con útero intacto, proponen añadir progestágenos para proteger el endometrio. La didrogesterona oral (10 mg, 14 días al mes), la medroxiprogesterona oral (5-10 mg durante 14 días al mes) o la progesterona micronizada (200 mg de 12-14 días al mes) no parecen aumentar el riesgo de recurrencia del TEV.

¿Cómo se debería tratar a una mujer con el antecedente de TEV y condiciones asociados a la deficiencia de hormonas sexuales femeninas?

Los trastornos raros asociados a una deficiencia de la secreción de hormona sexuales femeninas incluyen el hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, el adenoma hipofisario, el síndrome de Kallman, el síndrome de Sheehan, y, el síndrome de Turner. Para estas mujeres se recomienda la terapia con estrógenos transdérmicos combinados con progestágeno oral o un dispositivo intrauterino con liberación de levonorgestrel, basado en estudios de observación del riesgo de TEV

primario y secundario. Para las mujeres en quienes la deficiencia hormonal se resuelve o la misma no es grave, como en estos trastornos, a veces se informa la secreción de las hormonas sexuales femeninas y puede requerirse una anticoncepción apropiada.

Autor: Manon C Stam-Slob, Cornelis B Lambalk, Marcel A van de Ree Fuentes: BMJ 2015; 351:h4847 Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism.