

ANGIOLOGIA

VOL. XXXI

MARZO-ABRIL 1979

N.º 2

ACCIDENTES TROMBOEMBOLICOS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CONTRACEPTIVO ORAL (*)

L. PEDRINI y O. PARAGONA

Cattedra di Chirurgia Vascolare (Direttore: Prof. Massimo D'Addato)
Università degli Studi, Bologna (Italia)

De la revisión de la literatura resulta un número siempre mayor de publicaciones relativas a las correlaciones existentes entre algunas formas patológicas y el uso de contraceptivos orales.

No habiendo sido demostrado un ligamen de causa a efecto del todo preciso entre estas formas morbosas y el fármaco, en la literatura se ven tres direcciones, una de ellas simplemente descriptiva, otra demostrativa de la correlación con significación estadística entre el fármaco y el aumento de las respectivas enfermedades (**Rousseaux** y col., 1977; **Luerti**, 1978) y, por último, una tercera donde se niega tal correlación (**Comer**, 1975). La complicación más habitual atribuida al contraceptivo oral es la trombosis venosa, con la posibilidad de una embolia pulmonar y los ictus por trombosis aguda (**Vessey**, 1974; Gruppo di Studio degli Ictus in Giovani Donne, 1975). Se han reportado después algunas formas menos comunes de oclusión arterial o venosa, en las que por las características anatómicas o por la historia clínica el determinismo de la enfermedad no es imputable con seguridad a los estroprogestínicos (**O'Connor**, 1975; **Collier**, 1975), aunque **Irey** y colaboradores (1970) han descrito lesiones vasculares en pacientes bajo terapéutica estroprogestínica, no halladas en el grupo control. Existen además trabajos clínicos en los que la aparición de un infarto de miocardio se relaciona con dicha terapéutica oral (**Martin**, M., 1975; **Mann** y col., 1976), mientras otros autores niegan a esta asociación cualquier significado estadístico (**Vessey**, 1974), aunque la hiperestrogenemia se haya demostrado como factor de riesgo del infarto (**Philips**, 1976).

Por último, existen autores que, sin llegar a conclusión alguna sobre la correlación entre administración prolongada de estroprogestínicos y determi-

(*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

nismo de enfermedades, señalan alteraciones de la coagulación, del nivel hemático de los lípidos, de la secreción biliar. Una confirmación experimental de estos datos clínicos la dan **Di Padova** y colaboradores (1976), quienes en un estudio en ratas han visto una colestasis y una alteración en sentido litio-génico de la bilis tras tratamiento prolongado con estradiol.

T. Stokes señala en 1971 un aumento de la tasa de los triglicéridos séricos con los contraceptivos orales, tanto más marcado cuanto mayor era el contenido de estrógenos en el contraceptivo.

Según **Egeberg** y colaboradores (1963), tras la administración de contraceptivos orales hay un acortamiento del tiempo de protrombina, según **Poller** (1968) disminuye el P.T. y, según **Hilden** y colaboradores (1967) hay un acortamiento del test de generación de tromboplastina.

A pesar de la disparidad de criterio entre los autores y aunque no es posible hallar una relación de causa a efecto entre contraceptivos orales y enfermedades metabólicas, creemos de interés y útil describir algunos casos en que, a nuestro criterio, el uso prolongado de dichos contraceptivos ha jugado un papel importante en el determinismo de la enfermedad.

El **primer caso** se refiere a una mujer de 42 años que tomaba contraceptivos orales desde los 28 años. Tras un leve traumatismo en el antepié izquierdo aparece una zona negruzca en la falange ungueal del primer dedo, que permanece invariable durante 45 días, cuando advierte un brusco dolor en los II y III dedos del pie que se tornan cianóticos. Se le administra ACTH de síntesis, en dos inyecciones distanciadas cinco días. Tras cada inyección notaba empeoramiento, apareciendo zonas cutáneas isquémicas y dolorosas en el muslo y pie izquierdos. Simultáneamente, aumento de dolor en muslo y pie a los pocos metros de caminar.

A su ingreso en el Hospital se observa una hipotermia en la pierna izquierda con cianosis de los dedos del pie y jaspeado rosado y cianótico en la cara externa del muslo de este lado. Todos los pulsos están presentes, pero marcadamente hipofágicos en relación al miembro contralateral. La aortografía translumbar (fig. 1) evidenció una trombosis parietal de la arteria ilíaca común izquierda y de la aorta abdominal y un barniz trombótico de la arteria femoral profunda y de algunas de sus ramas, sin evidentes lesiones ateromatosas en las otras arterias.

La exploración quirúrgica de la aorta confirmó la presencia de trombos parietales plaquetarios en ella y de material embólico de verosímil origen aórtico que se detenía a nivel de la bifurcación ilíaca externa-hipogástrica izquierdas. La inspección de los órganos abdominales evidenció sobre la superficie hepática (fig. 1-c) dos zonas amarillentas umbilicadas en el centro. El examen histológico de estas zonas (fig. 1-d) permitía clasificar esta hiperplasia nodular como hamartoma hepático, descrito a menudo en mujeres bajo tratamiento estroprogestínico (**Mays** y col., **Edmondson** y col., 1976).

El **segundo caso** se trata de una paciente de 34 años, también en tratamiento estroprogestínico, que en pleno bienestar presentó disartria y parestesias en el miembro superior derecho, seguidas al día siguiente de hemiplejia

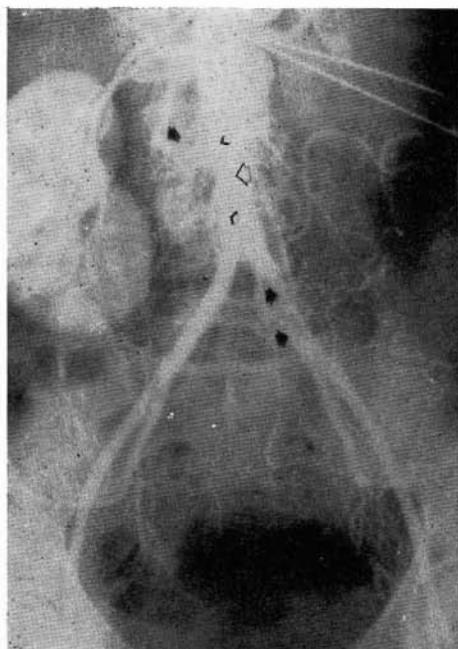


Fig. 1. a y b) Aortografía abdominal translumbar. Las flechas sobre la aorta indican una zona de trombosis parietal, se observan émbolos en la ilíaca común y en la femoral profunda izquierdas. c) Campo operatorio donde se observan los nódulos del hamartoma hepático. d) Preparación histológica: tejido hepático recorrido de trazos fibrosos conteniendo numerosos conductillos biliares proliferados y elementos flogísticos crónicos.

derecha, cefalea y leve estado estuporoso. Una carotidografía izquierda evidencia una trombosis de la carótida interna en el cuello (fig. 2), confirmada en la operación. La paciente fue operada de urgencia de desobstrucción de la carótida interna, pero a las pocas horas empeoró el estado de conciencia cayendo en coma profundo, para fallecer a los seis días de la intervención.

El **tercero** es una mujer de 32 años, bajo tratamiento contraceptivo oral desde hace 6 años. Durante su trabajo de enfermera notó brusco dolor e hinchazón en la pierna derecha, apareciendo en una hora una flegmasia cerúlea dolens.

Instaurada con rapidez heparinoterapia, seguida a los 5 días de anticoagulantes orales, en el control flebográfico efectuado al mes se observaban numerosos residuos trombóticos en la vena femoral superficial profunda y común que aparecen obstruidas a nivel del tercio medio del muslo hasta la ilíaca.

El **cuarto caso** corresponde a una paciente de 42 años en tratamiento con contraceptivos orales desde 8 años antes. Desde hace un año claudicación en miembros inferiores, más en el izquierdo, a los 100 m. La aortografía demuestra una obstrucción femoral bilateral y el cuadro biohumoral un test de Breddin en el 5.^o estadío, un aumento de la relación beta/alta lipoproteínas y una leve disminución de la fracción C3 del complemento.

El **último caso** es una paciente de 40 años que tomaba estroprogestínicos desde hacía 5 años y que desde hacía 5 meses notaba leve claudicación en miembro inferior izquierdo. Empeoró hasta la aparición de insistentes parestesias en el primer dedo del pie. La aortografía demostró una obstrucción de la arteria poplítea izquierda con circulación sin alteraciones ateromatosas por encima.

CONCLUSIONES

Incluso sin ser posible, tampoco en nuestros casos, demostrar un ligamento seguro de causa a efecto entre contraceptivos orales y las formas patológicas presentadas, creemos que deben describirse para valorar la tesis de los que sostienen tal interrelación, sobre todo por la particularidad de los casos de nuestra observación. Seguramente el más completo bajo el aspecto anatomo-patológico es el primero descrito, donde existían simultáneamente tanto una trombosis aórtica en apariencia reciente, causa de embolias periféricas, en ausencia de

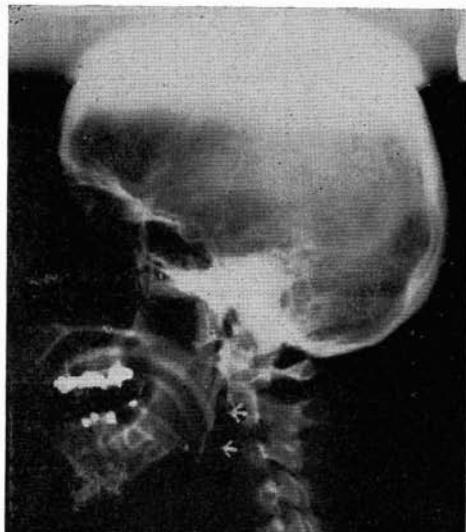


Fig. 2. Carotidografía. Presencia de trombosis barnizando la emergencia de la carótida interna.

sias en el primer dedo del pie. La aortografía demostró una obstrucción de la arteria poplítea izquierda con circulación sin alteraciones ateromatosas por encima.

grandes lesiones ateromatosas, como una hiperplasia nodular múltiple a nivel hepático, aunque en el empeoramiento del equilibrio coagulativo haya contribuido quizá la terapéutica corticotropínica (**Good** y col., 1974; **Lieberman**, 1968). Habiéndose instaurado una terapéutica anticoagulante de urgencia, no ha sido posible demostrar alteraciones en el balance coagulativo en el momento del ingreso, tanto en la enferma con trombosis de aorta como en la que presentó la flegmasia cerúlea, en las que no obstante fue necesario una elevada dosis anticoagulante para variar dicho balance. En la paciente con trombosis de la carótida, al término de la intervención y en días sucesivos, a pesar de la terapéutica con heparina cálcica hubo positividad de test de congelación al etanol y del test del sulfato de protamina. El test de Breddin mostró una agresión de grado 5, con 225.000 plaquetas/mmc. El metabolismo lipídico y glicídico no mostró alteraciones en la paciente con flegmasia cerúlea, pero en la que presentó trombosis aórtica se observó un leve aumento en la relación beta/alfalipoproteínas. Fueron normales todos los parámetros inmunológicos investigados mientras ya bajo terapéutica heparínica y antiagregante con dipiridamol el test de Breddin fue de grado 3-4, que se mantuvo varios días.

Bastante poco frecuentes son las insuficiencias cerebrovasculares en pacientes jóvenes en ausencia de cardiopatías o de trastornos básicos de la coagulación, de lesiones congénitas o ateromatosas, de diabetes o de hipertensión como es el caso segundo, sugestivo de patogenia iatrogénica. Asimismo poco frecuentes resultan las trombosis venosas ilio-femorales en pacientes jóvenes sin varices y en perfectas condiciones de salud y motilidad y no embarazadas.

Estos datos tienden a sumarse a la común experiencia clínico/ambulatoria o de internamiento en casos donde puedan registrarse estas interacciones. Es de hallazgo habitual, en efecto, una frecuencia mayor de flebopatías con la administración de estroprogestínicos. En la anamnesis a menudo se observa una relación de causa a efecto entre contraceptivos orales y el inicio de la sintomatología dolorosa por insuficiencia venosa de los miembros inferiores, la aparición de flebectasias o varices, una mayor incidencia de flebitis, así como es evidente un mayor aumento estadístico de fenómenos tromboembólicos. También se observa en la anamnesis que la supresión del fármaco lleva con bastante rapidez a la disminución o regresión de la sintomatología. Una contribución a estos datos corresponde a **Goodrich** y colaboradores (1969) y **Grant** y colaboradores (1968), que han practicado un estudio de la distensibilidad venosa y las variaciones histológicas y de flujo producidas en las venas por los contraceptivos orales. Si a estos datos de tipo reológico se añaden las alteraciones del balance coagulativo y la hipercolesterolemia inducida por el fármaco, se comprueban claramente alteraciones de todos los factores de la tríada de **Virchow**, dando la posibilidad de que se verifique una relación de causa a efecto entre el fármaco y las complicaciones determinadas por su uso. Por último, la concomitancia de más cuadros anatomo-patológicos hallados con frecuencia estadística significativa asociados a la administración de contraceptivos orales valoriza la tesis de los autores que sostienen la no absoluta inocuidad de estos fármacos.

RESUMEN

Se presentan cinco casos de trombosis, cuatro en el sector arterial y una flegmasia cerulea dolens, en pacientes jóvenes bajo tratamiento estropogestí-nico desde largo tiempo. La particularidad del lugar afectado en una paciente (carótida) y lo completo del cuadro clínico de un caso, en el que además de la trombosis existía una hipertrofia nodular hepática, hacen pensar en los efectos colaterales de estos fármacos y sobre la posibilidad de una relación de causa a efecto entre fármaco y forma patológica.

SUMMARY

Five cases of thrombosis induced by contraceptive drugs are presented. Because of these cases, collateral effects of these drugs are commented on.

BIBLIOGRAFIA

- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women:** Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. «JAMA», 231, n.º 7, 1975.
- Collier, T.; Coopwood, T.; Treadaway, J.:** Mesenteric thrombosis associated with oral contraceptives. «Angiology», 26:518, 1975.
- Comer, T.; Tuerck, D.; Bilas, R.; Clow, S.; Falero, F.; Raskind, R.:** Comparison of Strokes in women of childbearing age in Rochester, Minnesota and Bakersfield, California. «Angiology», 26:351, 1975.
- Di Padova, C.; Tritapere, R.; Spinelli, M.; Grigolato, P.; Caponi, R.:** Estrogeni e secrezione biliare: conseguenze di un trattamento prolungato con estradiolo nel topo. «Rass. Clin. Sc.», 52, 1976.
- Edmonson, H.; Henderson, B.; Benton, B.:** Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. «New England Journal of Medicine», 294, 1976.
- Eleberg, O. y Owren, P. A.:** «British Medical Jour.», 1:220, 1963.
- Good, E.:** Bilateral aseptic necrosis of femur sollewing a 16-day course of corticotropin. «J. Amer. Med. Ass.», 228:497, 1974.
- Goodrich, S. y Wood, E.:** Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. «Am. J. Obstet. Gynec.», 90:740, 1964.
- Grant, E. C. G.:** Venous effects of oral contraceptives. «British Medical Journal», 4:73, 1969.
- Hilden, M.; Amris, C. T.; Starup, J.:** «Acta Obstet. Gynec. Scand.», 46:286, 1967.
- Irey, N.; Manion, C.; Taylor, B.:** Vascular lesions in women taking oral contraceptives. «Arch. Path.», 89:8, 1970.
- Lieberman, E. y cols.:** Thromboembolism in children on corticosteroid therapy. «J. Pediatr.», 73: 320, 1968.
- Luerti, M.:** Pillola e rischio vascolare. «Il Polso», 15/1/78, pág. 11.
- Mann y cols.:** Infarto del miocardio e uso di contraccettivi orali in donne al di sopra dei 40 anni. «Brit. Med. J.», 2:445, 1976.
- Martin, C. y Kleid, J.:** Documented transmural myocardial afarction in a 21 year-old women with normal coronary arteriograms. «Angiology», 26:450, 1975.
- Mays, E. T.; Christopherson, W. M.; Mahr, M.; Williams, H.:** Hepatic changes in young women ingesting contraceptive steroids. «JAMA», 235:7, 1976.
- O'Connor, J. y Pollok, J. G.:** Acute arterial occlusion and the contraceptive pill. «J. Cardiovasc. Surg.», 16, 1975.
- Philips, G. B.:** L'iperestrogenemia come fattore di rischio per l'infarto del miocardio nell'uomo. «Lancet», II:14, 1976.
- Poller, L.; Tabiowo, A.; Thomson, J. M.:** «British Medical J.», 2:218, 1968.
- Rousseaux, P.; Bernard, H.; Scherpereel, B.; Morel, M.; Guyot, F.:** Thrombose des sinus veineux intra-craniens après prise d'estro-progestatifs. «Nouv. Presse Méd.», 6:2.049, 1977.
- Stokes, T. y Wynn, V.:** Serum-lipids in women on oral contraceptives. «Lancet», 677, 1971.
- Vessey, M.:** Thromboembolism, Cancer, and oral contraceptives. «Clinical Obstet. and Gynec.», 17:1, 1974.