

## Anticonceptivos orales y Factor V Leiden. Un cóctel algo más que explosivo

G. Martínez Sánchez, F. X. Casals Solé<sup>a</sup>, M. Montaner Amorós<sup>b</sup> y J. Seseras Trujillo

CAP Les Corts. Gesclínic. Barcelona. <sup>a</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Ginecología. CAP Les Corts. Gesclínic. Barcelona.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años tanto ginecólogos como médicos de Atención Primaria estamos asistiendo a un creciente aumento en el consumo de anticonceptivos orales (AO). Este fenómeno se debe en gran parte a que en la actualidad se está produciendo un cierto adelanto de la menarquía, la precocidad de las relaciones sexuales, rompiendo barreras religiosas y culturales heredadas en el pasado, la creciente incorporación de la mujer al mundo laboral y que las nuevas parejas quieren poder mantener relaciones sexuales sin que eso conlleve tener descendencia.

A nivel mundial un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra que la anticoncepción hormonal para regular la fertilidad se sitúa en la cuarta opción, tras el *coitus interruptus*, el preservativo y el DIU.

En España un 14,26% del total de las mujeres en edad fértil utilizan AO<sup>1</sup>.

La eficacia teórica de los AO medida por el índice de Pearl es muy alta, pero la realidad es otra bien distinta cuando son utilizados por adolescentes y pacientes de bajo nivel sociocultural donde el índice de fallos puede situarse en torno al 20%.

Pese a la aparición de AO con dosis hormonales cada vez más bajas y más inocuas, los profesionales sanitarios que nos dedicamos a la planificación familiar consideramos que la selección y control de los anticonceptivos, así como el estudio clínico y analítico previo de la paciente, constituyen el pilar fundamental para minimizar los posibles efectos secundarios.

A continuación presentamos un caso en el que, probablemente, pese a la actitud incorrecta de la paciente de automedicarse y a las medidas de prevención de riesgos rutinarias que se hacen en toda mujer que decide tomar anticonceptivos orales, hubieran podido resultar insuficientes a la hora de contraindicar la toma de estos fárma-

cos. El estudio de hipercoagulabilidad, una vez producida la trombosis venosa profunda (TVP), permitió saber más y poder informar a la paciente sobre los riesgos que había corrido.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 20 años de edad que acudió a urgencias de ginecología por presentar dolor en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio, con irradiación a la cara anterior del muslo izquierdo. Entre sus antecedentes personales destacaba que la paciente no era fumadora pero sí refería un enolismo moderado y la decisión por su cuenta de tomar anticonceptivos orales, desde hacía sólo 3 meses. Dos semanas antes de esta visita había estado también en otro servicio de urgencias generales por la existencia de un dolor en región lumbar derecha que se había etiquetado de cólico nefrítico.

Como la exploración abdominal y ginecológica, ecografía incluida, fue normal se remitió al servicio de traumatología, donde se apreció la existencia de un empastamiento doloroso en la parte proximal del muslo izquierdo, sin signos inflamatorios y que producía una impotencia funcional parcial. En la radiografía de pelvis y de fémur se observaba un engrosamiento de la cortical en región subtrocanterea izquierda con rarefacción de partes blandas. Se decidió su ingreso, presentando, al día siguiente una trombosis venosa superficial en extremidad superior derecha, a nivel de la vía de perfusión. A las 48 h del ingreso, y a pesar del reposo, el grosor de toda la extremidad inferior había aumentado. A la exploración presentaba empastamiento de los músculos del muslo así como de la pierna, que se acompañaba de dolor a la compresión de las masas musculares de dichas zonas, sobre todo gemelos. Esta clínica se acompañaba de un síndrome febril. Con la fuerte sospecha de TVP, se le inició tratamiento con heparina, dando un bolus de 5.000 UI de heparina no fraccionada y siguiendo con nadroparina 0,6 ml / 12 horas subcutánea. Se le solicitó un eco-doppler confirmatorio que mostró una trombosis extensa de la extremidad, no pudiéndose detectar con esta técnica trombosis a nivel de la vena ilíaca. Cinco días después la enferma había mejorado y el dolor de la pierna se limitaba a la base del muslo. En la reso-

Correspondencia: Dr. G. Martínez Sánchez.  
CAP Les Corts.  
Mejía lequerica, 1.  
08029 Barcelona.

Recibido el 29-10-2001; aceptado para su publicación el 13-2-2002.

nancia magnética del muslo se detectó la presencia de un trombo en el interior de la vena femoral común y superficial. Tras 24 horas de sedestación se le recomendó deambulación en los días siguientes.

En la flebografía se observó una trombosis venosa profunda de todo el sistema venoso de la extremidad inferior izquierda, que sí alcanzaba hasta la vena ilíaca izquierda, hallándose la cava inferior permeable. En la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión se apreció un defecto de perfusión en el lóbulo basal derecho que podría explicar la clínica de dolor lumbar que había presentado la enferma dos semanas antes del ingreso.

Se decidió el alta a los 10 días del ingreso recomendándole el mismo tratamiento heparínico en su domicilio e iniciando deambulación y calzando media de compresión limitada a la pierna.

Una semana después, y ante la persistencia de un engrosamiento del muslo y de la pierna izquierda (diferencia de 1,7 cm de circunferencia a nivel de la pierna y 3,5 cm a nivel del muslo) se decide cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM) a una dosis unitaria de 15.000 UI de dalteparina / 24 horas subcutánea. Se le solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) pélvica que resultó normal, sin evidenciarse estructuras que comprimiesen extrínsecamente el sistema venoso. Durante su tratamiento con esta heparina se observó un ligero aumento de la tasa de alanin-aminotransferasa, la cifra de plaquetas se hallaba conservada y el tiempo de cefalina ligeramente alargado, como corresponde a un tratamiento con HBPM. Al mes siguiente la enferma realizaba ejercicio (corría una hora al día) por lo que se le disminuyó la dosis de heparina a 12.500 UI / 24 h. A finales de este mes, al cesar todo el dolor en la extremidad, tanto en reposo como en la deambulación se le cambió el tratamiento a acenocumarol.

Al mes de iniciado el tratamiento con acenocumarol tuvo que acudir, de nuevo, a urgencias por presentar un dolor lumbar que variaba con la movilización, motivo por el cual se le realizó una nueva gammagrafía pulmonar ventilación-perfusión, hallándose un patrón de baja probabilidad de tromboembolismo pulmonar.

A los 6 meses se le suprimió el tratamiento con acenocumarol y se le inició tratamiento con tinzaparina para poder realizar así un estudio de hipercoagulabilidad. Mientras se esperaron los resultados se le volvió a dejar en tratamiento con acenocumarol retirándose, definitivamente tras conocerse las pruebas de hipercoagulabilidad.

En la actualidad, un año después, la paciente se halla asintomática. Existe todavía un ligero aumento del muslo izquierdo y la pierna. Han aparecido venas varicosas más marcadas en parte alta del muslo izquierdo, indicativas de la circulación de suplencia. No hay trastornos tróficos en piel o tejido subcutáneo de la pierna. Profilácticamente se le prescribió tratamiento con sulodexide y ácido acetilsalicílico 300 mg/día durante los primeros meses para vencer el temor que la enferma tenía a una recidiva trombótica.

## DISCUSIÓN

El caso de esta paciente resulta interesante por varios motivos. En primera instancia se intentó buscar si coincidían en ella una asociación de dos factores de hipercoagulabilidad (déficit de proteína S y factor V Leiden) en lugar de uno (factor V Leiden) porque en una primera extracción presentaba una tasa en el límite de proteína S (70%), tasa que otros autores han demostrado que en mujeres jóvenes debe considerarse normal<sup>2</sup> y que en la segunda extracción no se modificaron. Por otro lado algunas técnicas de determinación de la tasa de proteína S o proteína C pueden hallarse alteradas cuando el paciente presenta una anomalía en el sustrato sobre el que actúan estos anticoagulantes (factor V)<sup>3</sup>. En cuanto a la detección de una mutación del factor V, conocida como factor V Leiden, no interviene la dosificación de este factor, sino que en la práctica habitual lo que se realiza es la denominada prueba de resistencia a la proteína C activada. Si ésta es positiva se busca si existe una mutación en el locus 506 (RQ), por PCR y si se observa se cataloga como portador/a del factor V Leiden, que puede ser homocigoto o heterocigoto, como fue el caso de la paciente y que resulta ser además el más frecuente.

A pesar de que la propia experiencia, incluso, de alguno de los autores de este artículo señala que la prevalencia de enfermos que han presentado trombosis venosa junto con dos factores de hipercoagulabilidad es del 18%<sup>4</sup>, no incluimos a esta enferma dentro de este grupo, ya que creemos que es portadora de una sola anomalía (factor V Leiden) y una tasa *borderline* de proteína S, que junto con la ingesta de anticonceptivos, motivó el desencadenamiento de un episodio trombótico de presentación inusual. En estos enfermos con valores oscilantes de la cifra de proteína S, puede ser que la cantidad que circula libre o la función de la proteína S disminuya más con el uso de los anticonceptivos, como sí se ha comprobado que sucede con el uso de desogestrel<sup>5</sup>. Esta distinción es crucial, ya que en el caso de asociarse dos anomalías debiera tratarse indefinidamente con anticoagulantes orales, mientras que si sólo se presenta una anomalía es suficiente un tratamiento mantenido durante 6 meses o un año.

A toda paciente que ha presentado una TVP se le debe averiguar si presenta un estado de hipercoagulabilidad y si la trombosis es idiopática (no secundaria a varices o intervención quirúrgica). Se estudiarán factores adquiridos y factores heredados. Entre los primeros hay que buscar la existencia de una neoplasia oculta, por métodos biológicos (marcadores tumorales, hemograma), de diagnóstico por la imagen y la existencia de un estado de autoinmunidad (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). En la búsqueda de factores heredados deben estudiarse las alteraciones de los anticoagulantes naturales, por este orden: antitrombina III funcional, proteína C funcional, proteína S funcional o libre, plasminógeno, o la existencia de factores de la coagulación hiperfuncionantes: factor V Leiden o protrombina mutante (20210G→A), elevación del factor VIII, factor VII disminuido, PAI persistentemente elevado, para finalmente estudiar la existencia de trastornos del me-

tabolismo que interfieren con la coagulación sanguínea y producen estados de hipercoagulabilidad (hiperhomocisteinemia basal o tras sobrecarga con metionina y también de lipoproteína (a), en experiencia nuestra y pendiente de su publicación. Muchos libros sólo recogen la dosificación de antitrombina III ya que fue la primera alteración que se halló y la más importante desde el punto de vista de recidivas trombóticas.

Finalmente pensamos que si bien los AO se prescriben más en la actualidad y a las mujeres que lo precisan, por los ginecólogos, probablemente esta actitud debería modificarse. El médico de Atención Primaria debería no sólo prescribir, sino controlar a este tipo de pacientes en busca de complicaciones no ginecológicas, ya que cuando éstas se presentan le suele corresponder a él, en primera instancia, valorar la sintomatología e interpretar los métodos diagnósticos y terapéuticos de esta enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Encuesta Shering. Uso de anticonceptivos en España; 1997.
2. Gari M, Falkon, Urrutia T, Vallve C, Borrel M, Fontcuberta J. The influence of low protein S levels in young woman on the definition of normal range. *Thrombosis Research* 1994;73:149-52.
3. Fanoni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families. Interference in a protein S functional assay. *Thrombosis Haemostasis* 1993;70:1067-70.
4. Casals Sole FJ. Thrombophilia. *N Engl J Med* 2001;345:697-9.
5. Meijers JCM, Middeldrop S. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel and desogestrel containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thrombosis Haemostasis* 2000;894:15-21.