

36 **B. Cobo**
R. Armengol
P.A. Clemente

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Pius. Hospital de Valls.
Tarragona. España.

Correspondencia:

Dr. B. Cobo Outomuro.
Sant Fransec, s/n. 43800 Valls. Tarragona. España.
Correo electrónico: bcobo@piushospital.org

Fecha de recepción: 2/09/02

Aceptado para su publicación: 19/09/03

Enfermedad tromboembólica y anticonceptivos de tercera generación

Thromboembolic disease and third-generation oral contraceptives

RESUMEN

La tromboembolia pulmonar es un proceso infrecuente. Presentamos un caso de tromboembolia pulmonar en una paciente joven, que se asocia al tratamiento con contraceptivos orales de tercera generación. Aunque la tromboembolia pulmonar es un trastorno infrecuente, en vista de la gravedad del proceso sería importante tenerla en cuenta antes de iniciar este tipo de tratamiento en pacientes jóvenes.

Se lleva a cabo, asimismo, una revisión de los diferentes artículos publicados sobre riesgo tromboembólico y el uso de anticonceptivos de tercera generación.

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa. Riesgo tromboembólico.
Anticonceptivos orales.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolic disease (PTD) is rare. We report the case of a young woman who presented PTD associated with third-generation oral

contraceptives. Although PTD is infrequent, due to its seriousness, it should be taken into account before prescribing this kind of treatment to young patients.

We also provide a review of the literature on thromboembolic risk and third-generation oral contraceptives.

KEY WORDS

Venous thrombosis. Thromboembolic risk. Oral contraceptives.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) es un efecto adverso de los anticonceptivos orales (ACO) muy poco frecuente, pero muy grave, con una mortalidad del 1 al 2%. Desde 1995 en la bibliografía aparecen múltiples artículos que hablan de un discreto aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica en el caso de ACO con gestágenos de tercera generación frente a los de segunda¹⁻³.

Se presenta un caso de una paciente joven, sin ningún antecedente, que inicia un cuadro de tromboembolia pulmonar (TEP), 1,5 meses después de iniciar la toma de ACO de tercera generación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 22 años que inicia cuadro agudo de disnea de esfuerzo y tos seca. No refiere antecedentes personales ni familiares de interés. En cuanto a los antecedentes ginecológicos es una paciente nuligesta que inició la toma de anticonceptivos de tercera generación por alteraciones menstruales.

A su llegada a urgencias la paciente presenta disnea y tos seca. En la exploración física no se aprecian cordones venosos en las extremidades inferiores ni signo de Hoffman; la auscultación respiratoria presenta un murmullo vesicular conservado; la auscultación cardíaca objetiva tonos rítmicos, sin soplos ni ruidos.

Se practica gasometría arterial: pH, 7,4; pCO₂, 31,4; pO₂, 67,2; HCO₃, 25,25; SatO₂ del 94,6%. D-dímero > 2.000. Ante el diagnóstico de sospecha de tromboembolia pulmonar se instaura tratamiento con heparina sódica y oxígeno, mejorando la insuficiencia respiratoria.

Se realiza gammagrafía (fig. 1). En el estudio de ventilación se observa un reparto de la ventilación discretamente asimétrico con hipoventilación del pulmón izquierdo. La distribución es homogénea, observándose únicamente un defecto de ventilación discretamente circular situado en el segmento laterobasal del lóbulo inferior izquierdo. En el estudio de perfusión se observa una asimetría de perfusión entre ambos pulmones, y se hipoperfunde el pulmón izquierdo. La distribución del trazador es heterogénea, y se observan defectos segmentarios situados en prácticamente la totalidad del lóbulo inferior y la língula del pulmón izquierdo, con hipoperfusión marcada en su lóbulo superior.

En el pulmón derecho se observa una distribución heterogénea, con una hipoperfusión de lóbulo inferior, con defecto en el segmento laterobasal y parcialmente en el anterobasal del lóbulo inferior, con lo que el diagnóstico es sugestivo de TEP bilateral, que es prácticamente masiva en el izquierdo.

En la tomografía axial computarizada (TAC) torácica (fig. 2) se aprecia trombosis masiva en la arteria pulmonar izquierda.

A las 24 h presenta dolor pleurítico y expectoración hemoptoica, objetivándose en la placa de tórax imagen de condensación en el lóbulo inferior izquierdo compatible con infarto pulmonar.

Se practican diferentes estudios para determinar la etiología del cuadro. La ecografía cardíaca trans-

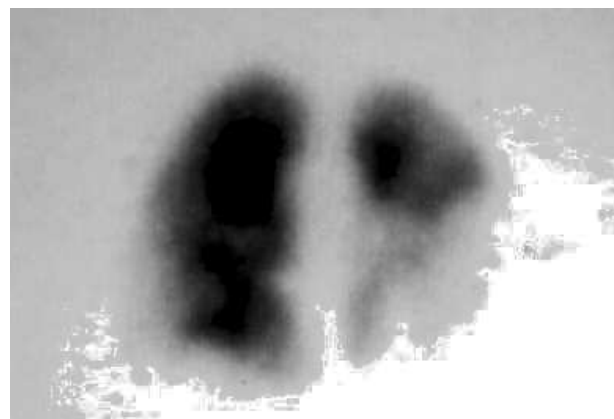


Figura 1. Gammagrafía pulmonar en la que se objetiva la hipoperfusión del pulmón izquierdo.

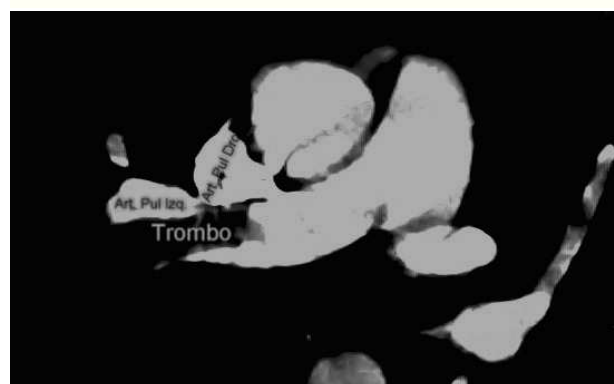


Figura 2. Tomografía axial computarizada (TAC) torácica que muestra trombosis masiva en la arteria pulmonar izquierda.

torácica no muestra anomalías, y la ecografía vascular periférica Doppler no evidencia alteraciones. El estudio de la coagulación no muestra ninguna anomalía: anticoagulante lúpico, negativo; antitrombina III, 110%; plasminógeno funcional, 68%; proteína C anticoagulante, 116%; proteína C amidolilótica, 110%; proteína S funcional, 129%; resistencia a la proteína C activada, 2,72; factor V Leiden, ausente; mutación F II 20210 A, ausente; factor II, 107%.

Durante el ingreso hospitalario la paciente responde de manera adecuada al tratamiento, y se mantiene asintomática. En la gammagrafía de control persisten defectos de perfusión, con mejoría con respecto a la realizada previamente. La paciente es dada de alta en tratamiento con anticoagulantes orales.

38 DISCUSIÓN

Los gestágenos de tercera generación pertenecen al grupo de los 19-norderivados. Aunque la estructura de estos gestágenos es parecida a la de la testosterona, aquéllos tienen acción progestágena y una elevada especificidad (cociente entre actividad gestagénica y androgénica). Desde 1995, en la bibliografía han aparecido varios estudios que hablan de un posible incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica asociado a la administración de ACO que contienen gestágenos de tercera generación, frente a los de segunda⁴⁻¹¹. Los resultados de estos estudios plantearon un problema importante de concepto, ya que, tradicionalmente, el riesgo de trombosis se atribuía a los efectos generados por los estrógenos en el mecanismo de la coagulación por lo que, paradójicamente, en estos estudios se informa del aumento de riesgo en el tratamiento con estos preparados que no solamente mantienen la dosis de etinilestradiol sino que incluso la disminuyen. Así, desde entonces la validez de estos estudios es motivo de debate, creando una gran controversia respecto a sus resultados. En la bibliografía, múltiples autores han revisado estos trabajos, y han referido varias circunstancias que, de no ser tenidas en cuenta, podrían sesgar los resultados: los «nuevos» anticonceptivos se prescribirían a nuevas usuarias en las que no se podría valorar su predisposición a la trombosis, al no haber estado sometidas a una situación de riesgo de sufrirlo, como puede ser el embarazo; en pacientes con algún riesgo cardiovascular se produce una tendencia a prescribir estos anticonceptivos con la idea de evitar un cierto riesgo de trombosis, y el hecho de la disminución de dosis estrogénica implicaría una menor aparición de efectos secundarios leves referidos a componente estrogénico, lo que redundaría en una mayor cantidad de mujeres que acudirían en demanda de anticoncepción hormonal oral y, en consecuencia, aumentaría el número de pacientes con posible predisposición al riesgo de trombosis que se expondrían. En algunos artículos se habla de la asociación de riesgo de trombosis venosa a un defecto congénito en la coagulación, denominado factor V Leiden. Esta mutación genética provoca un mayor riesgo de trombosis en pacientes afectadas y es muy prevalente en la población caucásica, que es en la que se ha llevado a cabo la mayoría de los estudios epidemiológicos.

Los gestágenos inducirían un efecto procoagulante similar al provocado por la mutación, conduciendo a un teórico estado protrombótico. Este efecto es mucho más intenso con los gestágenos de tercera generación que con los de segunda. El aumento del riesgo sucedería en el primer año de uso (sobre todo durante los primeros 4 meses iniciales) y desaparecería a los 3 meses de suspenderlos¹⁶.

En vista de la gran controversia y la disparidad de información reflejada en los diferentes estudios ha existido un posicionamiento de departamentos de sanidad de varios países. Así, en octubre de 2001, la Agencia Española del Medicamento¹², en una nota informativa sobre el riesgo de tromboembolia venosa asociada a la utilización de ACO de tercera generación, en una de sus recomendaciones, indica que a la hora de prescribir por primera vez estos fármacos a una mujer, debe tenerse en cuenta que el incremento de riesgo de tromboembolia venosa estimado para los ACO de tercera generación, frente a los de segunda generación, es mayor durante el primer año de uso.

La tromboembolia venosa es un efecto indeseable de la toma de ACO, muy poco frecuente, pero muy grave. La incidencia varía según los estudios, pero en el caso de una mujer sana de entre 15 y 45 años que no toma ACO oscila entre 5 y 10 casos por 100.000 mujeres/año. En las mujeres que toman ACO con menos de 50 µg de etinilestradiol con levonorgestrel se estima en unos 20 casos por 100.000 mujeres/año. En mujeres tratadas con ACO que contienen, al menos, 20 µg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno estaría en torno a 30-40 casos por 100.000 mujeres/año. Es importante tener en cuenta que el riesgo asociado al embarazo es de 60 casos por cada 100.000 embarazos. Recientemente, Kameren et al^{13,14}, en un metaanálisis, encontraron que los ACO de tercera generación se asociaron con un incremento del riesgo de trombosis venosa comparado con los de segunda generación, y manifestaron que el incremento de riesgo observado no podía ser explicado por potenciales sesgos.

El caso que presentamos es una paciente joven, sin ningún antecedente patológico. Los estudios para determinar la etiología del proceso han sido negativos, y el único factor de riesgo de la paciente es el inicio de la toma de anticonceptivos 1,5 meses antes del proceso descrito. Ante esta gran controversia

y en vista de la gran cantidad de estudios con resultados contradictorios, y a pesar de que la incidencia de tromboembolia venosa es baja, se trata de un efecto secundario del tratamiento con anticonceptivos orales de graves consecuencias, por lo que es importante el diseño de estudios que puedan ser concluyentes en sus resultados, de manera que sirvan de guía en un tema tan importante. Así, tras re-

visar la bibliografía referida a éste y mientras no se disponga de resultados definitivos, creemos interesante seguir las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento referidas al inicio de la toma de ACO en nuevas usuarias que establece como primera elección los preparados que contengan menos de 30 µg de etinilestradiol y un gestágeno de segunda generación¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sapp AV, Lindbloom EJ. Do third-generation oral contraceptives (OCs) increase the risk of venous thrombosis? *J Fam Pract* 2001;50:893.
2. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:193-7.
3. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:112-23.
4. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996;312:83-8.
5. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, 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.
6. Middeldorp S, Meijers JC, Van den Ende AE, Van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000;84:4-8.
7. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, Van der Oerle R, Van der Ploeg PM. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second-and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-8.
8. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, Ratnam SS. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:60-70.
9. De Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP. Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Lancet* 1998;351:1404.
10. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
11. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
12. Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la utilización de anticonceptivos orales de tercera generación 2001. Madrid: Agencia Española del Medicamento, 2001.
13. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
14. Drife JO. The third generation pill controversy (continued). *BMJ* 2001;323:119-20.
15. Sánchez R, Martínez O. Guía práctica en anticoncepción oral basada en la evidencia. Madrid: Emisa, 2003.
16. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christela M, Thomassen LG, Nicolaes GA, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999;354:2036-40.