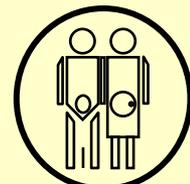


ANTICONCEPCIÓN Y TROMBOSIS: PROGESTINAS

**Dra. Soledad Díaz, Dr. Olav Meirik
Instituto Chileno de Medicina Reproductiva
2014**



ICMER

FOCO DE ESTA PRESENTACIÓN

**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) ASOCIADO
AL USO DE DIFERENTES PROGESTINAS USADAS
EN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
COMBINADOS CON DOSIS BAJA DE ETINIL
ESTRADIOL.**

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS METODOS HORMONALES COMBINADOS

**LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
COMBINADOS CON DOSIS BAJAS DE ETINIL
ESTRADIOL SON EFECTIVOS Y SEGUROS PARA LA
MAYORÍA DE LAS MUJERES, ESPECIALMENTE
PARA LAS JÓVENES SANAS.**

**LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS SEVEROS SON
LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES,
SIENDO LA ETV LA MÁS FRECUENTE.**

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS Y ETV

EL USO DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS SE ASOCIA A RIESGO DE ETV, ESPECIALMENTE EN EL PRIMER AÑO DE USO, EL QUE DESAPARECE AL SUSPENDER LA PÍLDORA.

EL RIESGO AUMENTA CON LA EDAD, LA OBESIDAD, CIRUGÍA RECIENTE Y ALGUNAS FORMAS DE TROMBOFILIA.

WHO, 1995, Van Hylckama Vlieg y cols., 2009; Dunn, 2011; Lidegaard y cols., BMJ 2009; Lidegaard y cols., 2011; Jick & Hernandez, BMJ 2011; Parkin y cols., 2011

Número estimado de eventos cardiovasculares por 100.000 años-mujer según uso de anticonceptivos combinados orales en mujeres sin factores de riesgo

| Patología | 20-24 años | | 40-44 años | |
|---------------------|------------|------------|------------|-------------|
| | no usuaria | usuaria | no usuaria | usuaria |
| Arterial: | | | | |
| Isquemia Cerebral | 0.8 | 1.5 | 1.6 | 4.0 |
| Hemorragia Cerebral | 1.3 | 1.3 | 4.6 | 9.3 |
| Infarto Miocardio | <0.1 | <0.1 | 2.1 | 5.3 |
| ETV | 3.2 | 9.7 | 5.9 | 17.8 |

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

Farley et al. Contraception 1998;57:21

Riesgo relativo y absoluto por 1 millón años-mujer de morir por ETV asociada al uso de ACO Nueva Zelanda 1990-98

Riesgo relativo de muerte

| | |
|---------------------------|-----------------------|
| No-usuarias de ACO | 1 (referencia) |
| Todas las usuarias de ACO | 9.6 (3.1-29.1) |

Riesgo absoluto de muerte

| | |
|---------------------------|------------------------|
| Todas las usuarias de ACO | 10.5 (6.2-16.6) |
|---------------------------|------------------------|

Parkin L et al. Lancet 2000;355:2133-4

Comentario: Es el único estudio que mide la incidencia de ETV fatal asociado al uso de ACOs.

**¿HAY DIFERENCIA EN EL RIESGO
DE ETV SEGÚN
LA PROGESTINA USADA?**

Razón de riesgo de ETV (IC 95%) según tipo de progestágeno en ACOs de dosis baja: usuarias vs. no-usuarias. Datos de países en desarrollo y desarrollados

No-usuaria 1 (referencia)

Levonorgestrel 3.4 (2.5-4.7)

Desogestrel 8.3 (3.3-15.9)

Gestodeno 10.5 (5.5-20.0)

Ciproterona, clormadinona 15.7 (3.1-5.9)

Ajustado por: IMC, consumo de alcohol

WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996; 346:1582-1588

Razón de riesgo (IC) para ETV asociada al uso de anticonceptivos orales combinados (30 mcg EE) según progestina

| | |
|-----------------------|---|
| Levonorgestrel | 1 (referencia) |
| Desogestrel | 2.4 (1.3-4.6) ^a |
| Gestodeno | 3.1 (1.6-5.9) ^a |
| Drosperinona | 1.9 (1.5-3,0) ^{b,c,d,e} |
| Ciproterona* | 1.9 (1.6-2.3) ^{b,c} |

IC: Intervalo de confianza 95%

*** Tratamiento de hiperandrogenismo con efecto anticonceptivo**

^a WHO, *Lancet* 1996; 346:1582; ^b Van Hylckama y cols, *BMJ* 2009,339:b2921; ^c Lidegaard y col, *BMJ* 2009,339:b2890; ^d Jick SS, Hernandez RK *BMJ* 2011;340:d2151; ^e Parkin L y cols *BMJ* 2011;340:d2139

Riesgo de morir por ETV asociada al uso de ACOs según progestina. Nueva Zelanda 1990-98

| Progestina en ACOs | Casos | Controles | Razón de riesgo (IC)* | Razón ajustada (IC)** |
|-------------------------|-------|-----------|------------------------|------------------------|
| No-usuaria | 9 | 86 | 1.0 | 1.0 |
| Levonorgestrel | 3 | 8 | 3.6 (0.88-15.0) | 5.1 (1.2-21.4) |
| Desogestrel o gestodeno | 12 | 15 | 7.6 (2.8-20.9) | 14.9 (3.5-64.3) |
| Acetato ciproterona | 2 | 1 | 19.1 (1.6-232) | 17.6 (2.7-113) |
| Todos los tipos | 17 | 25† | 6.5 (2.6-16.1) | 9.6 (3.1-29.1) |

* Razón de riesgo (odds ratio) (intervalo de confianza 95%)

** Razón de riesgo ajustada por edad, peso, “clustered” por proveedor.

†Un control usaba ACO con noretisterona.

ANILLO VAGINAL COMBINADO (AVC)

Un estudio ha reportado que el riesgo de enfermedad tromboembólica es más elevado en usuarias de AVC (estradiol y etonogestrel) siendo el riesgo relativo **6.5** (IC95%: 4.7 - 8.9) en comparación con las no usuarias y de **1.9** (IC: 1.3 - 2.7) en comparación con usuarias de ACO con levonorgestrel.

Lidegaard y cols., 2012.

PARCHE TRANSDÉRMICO COMBINADO (PTC)

Se ha reportado que el riesgo de enfermedad tromboembólica es más elevado en usuarias de PTC (estradiol y norelgestromin) siendo el riesgo relativo **7.9** (IC95%: 3.5 -17.7) en comparación con las no usuarias y de **2.3** (IC: 1.0 - 5.2) en comparación con usuarias de ACO con levonorgestrel.

Lidegaard y cols., 2012; Cole y cols., 2007; Dore y cols., 2010).

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO

El uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito inyectable se asocia con un incremento de **3.6** veces (IC 95%, 1.8- 7.1) del riesgo de ETV en comparación con no usuarias de anticonceptivos hormonales.

Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Nov;30(11):2297-300. Epub 2010 Aug 26.

Resumen de la razón de riesgo entre 2ª y 3ª generación en estudios sobre uso de ACO y ETV según fuente de financiamiento

| | |
|--|-------------------------|
| Financiamiento independiente (5 estudios) | 2.3 (1.7-3.2) |
| Financiados por la industria (4 estudios) | 1.3 (1.0-1.7) |
| Ambos | 1.65 (1.34-2.00) |

Kemmeren JM et al BMJ 2001;323:131

**¿Y HAY DIFERENCIAS EN OTROS
EFECTOS ADVERSOS?**

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ACO: ACNÉ

Los ACO reducen el acné en comparación a un placebo.

Las diferencias entre AOC con distintos progestinas no son claras:

- Levonorgestrel parece más efectivo que desogestrel (1 estudio) o similar (1 estudio).
- Clormadinona o ciproterona parecen más efectivas que levonorgestrel (1 estudio)
- Ciproterona parece más efectiva que desogestrel (3 estudios con resultados conflictivos).

Arowojolu AO y cols. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD004425.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ACO: PATRÓN DE SANGRADO

- Un estudio pequeño doble-ciego sugiere que los progestinas de tercera generación pueden ser preferibles a los de segunda generación con respecto al patrón de sangrado pero se necesita más evidencia.
- Sin estudios doble ciego no pueden hacerse comparaciones entre las distintas "generaciones" de progestinas usados en los ACOs. Hasta que se supere esta problema metodológico ... no pueden sacarse conclusiones.

Lawrie TA y cols. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;5:CD004861.

**¿Hay razones para pensar que
las distintas progestinas puedan tener
distintos efectos biológicos?**

Proteínas mediadoras de acción de anticonceptivos RBA (Afinidad Relativa, compuesto natural = 1)

| COMPUESTO | SANGRE | CELULAS | | |
|-----------------------|------------|----------|------------|-----------|
| | SHBG | RP | RA | RP/RA |
| Progesterona | | 1 | | |
| Testosterona | 1 | | 1 | |
| Levonorgestrel | 0,5 | 3 | 0,6 | 5 |
| Etonogestrel | 0.3 | 7 | 0,3 | 23 |
| Gestodeno | 0.4 | 9 | 0,7 | 13 |

SHBG: proteína transportadora de esteroides

RP: receptor de progesterona

RA: receptor de andrógenos

RP/RA: Índice de selectividad

ALZA DE SHBG EN USUARIAS DE ACO SEGÚN PROGESTINA

| Progestágeno | Alza de SHBG (%) |
|---------------------|-------------------------|
|---------------------|-------------------------|

| | |
|-----------------------|-----------|
| Levonorgestrel | 50 |
|-----------------------|-----------|

| | |
|---------------------|------------|
| Norgestimato | 150 |
|---------------------|------------|

| | |
|--------------------|----------------|
| Desogestrel | 200-300 |
|--------------------|----------------|

| | |
|------------------|----------------|
| Gestodeno | 200-300 |
|------------------|----------------|

| | |
|---------------------|------------|
| Drosperinona | 150 |
|---------------------|------------|

| | |
|------------------|------------|
| Dienogest | 150 |
|------------------|------------|

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Acetato de ciproterona | 300-400 |
|-------------------------------|----------------|

Odlind y cols., Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81: 482-90

PC ACTIVADA Y SHBG SEGÚN PROGESTÁGENO

| Progestágeno | Estrógeno (n) | nAPCsr* X (95% CI) | SHBG (nmol/l)* X (95% CI) |
|------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|
| 100mg LNG | 20 mg EE (5) | 3.22 (1.3-5.2) | 63 (36-91) |
| 75 mg GTD | 20 mg EE (8) | 3.40 (2.5-4.3) | 111 (90-131) |
| 150mg DSG | 20 mg EE (13) | 3.82 (3.4 4.2) | 143 (110-175) |
| 150mg LNG | 30 mg EE (55) | 2.97 (2.7- 3.3) | 63 (59-67) |
| 75 mg GTD | 30 mg EE (4) | 4.19 (3.2-5.2) | 136 (66-205) |
| 150mg DSG | 30 mg EE (20) | 4.24 (3.7-4.8) | 164 (144-185) |
| 2 mg CPA | 35 mg EE (22) | 4.00 (3.7-4.3) | 210 (182-238) |
| 3 mg DRSP | 30 mg EE (23) | 4.13 (3.5-4.7) | 167 (143-190) |

LNG levonorgestrel; EE etinilestradiol; GTD gestodeno; DSG desogestrel;

CPA acetato de ciproterona; DRSP drospirenona

* Thrombin generation-based normalized activated protein C sensitivity ratios (nAPCsr) and mean sex hormone-binding globulin (SHBG) levels

van Vliet y cols., Human Reproduction 20 (2):563, 2005.

En resumen

- **Los ACO con progestinas de tercera o cuarta generación (desogestrel, gestodeno, drospirinona, acetato de ciproterona) tienen 2 o 3 veces mayor riesgo de ETV que los ACO con levonorgestrel.**
- **En general, no se han demostrado ventajas en cuanto a los efectos adversos de las progestinas de tercera generación con respecto a los de segunda generación.**

CONCLUSIÓN

Es necesario considerar el mayor riesgo de ETV asociado a las progestinas de tercera generación en la orientación de las mujeres que desean usar ACO, AVC o PTC.

Si la mujer decide usar ACO, se recomienda comenzar con píldoras monofásicas que contengan 30 mcg o menos de etinilestradiol y levonorgestrel, que se asocian a menor riesgo de ETV.

Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad. MINSAL, 2006.

Dunn, BMJ 2009, 339:b3164; Helmerhorst & Rosendaal, BMJ 2013, 346:f1464

Declaración de Conflictos de Interés

Declaramos no tener conflicto de interés.

Muchas gracias

www.icmer.org