

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Noviembre 1995. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

EDICIÓN ESPECIAL

Anticonceptivos orales y trombosis. Una nueva llamada de atención

Recientemente han aparecido en diversos medios de comunicación distintas noticias sobre un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso asociado a anticonceptivos orales con progestágenos de tercera generación. Hemos considerado oportuno, por tanto, el realizar una revisión sobre dicho riesgo. En primer lugar, se presenta una visión general del riesgo de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos orales; en segundo lugar, se muestran las diferencias entre los distintos progestágenos; y por último, se analiza la alerta generada en el Reino Unido con la información disponible hasta el momento.

Anticonceptivos orales y riesgo de trombosis venosa

Los anticonceptivos orales (AO) aparecieron en el mercado farmacéutico hace más de 30 años, y su uso se extendió rápidamente. En la tabla adjunta se presentan los anticonceptivos orales comercializados en España. Sus efectos adversos, hoy en día, son bien conocidos y han podido corroborarse y cuantificarse a través de diversos estudios prospectivos. Los principales efectos adversos de los AO están relacionados con el cáncer, el metabolismo, el sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal. Aunque existen efectos adversos graves, es importante conocer el grado real del riesgo. La figura 1 muestra el riesgo de mortalidad al consumir AO frente a otras actividades cotidianas, indicando la magnitud del problema sanitario que comporta su consumo¹.

TABLA

Anticonceptivos orales comercializados en España^a

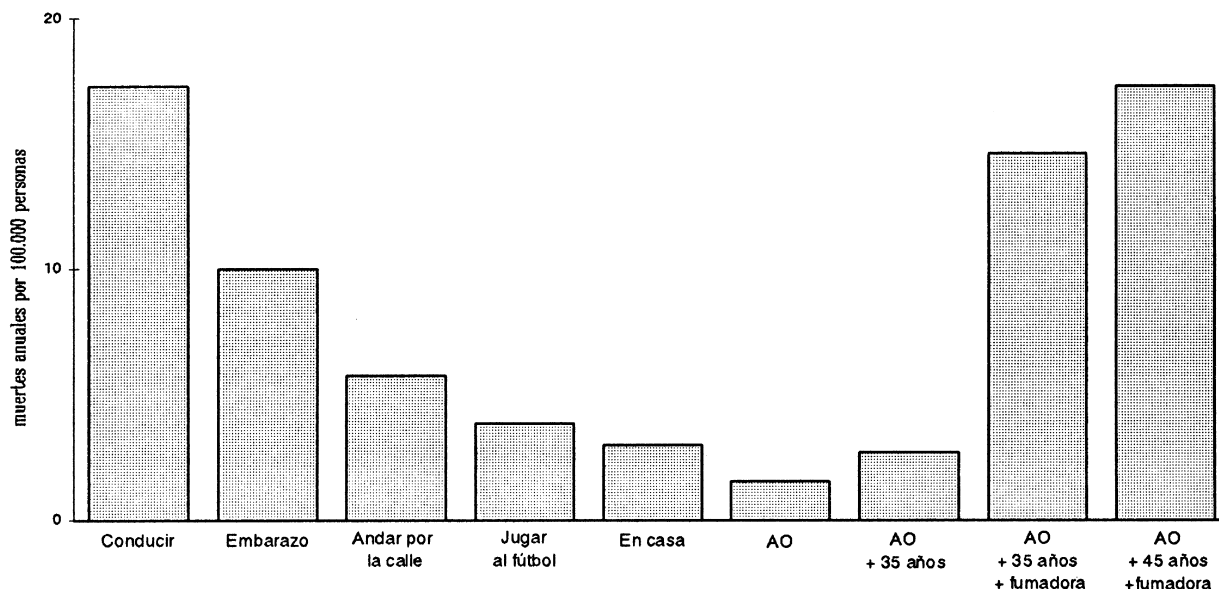
Nombre comercial	Estrógeno	dosis (mg)	Progestágeno	dosis (mg)
LYNDIOL	Mestranol	0,075	Linestrenol	2,5
NEO LYNDIOL	Etinilestradiol	0,05	Linestrenol	2,5
EUGYNON	Etinilestradiol	0,05	Norgestrel	0,5
NEOGYNONA	Etinilestradiol	0,05	Levonorgestrel	0,25
OVOPLEX	Etinilestradiol	0,05	Levonorgestrel	0,25
OVORESTA MICRO	Etinilestradiol	0,03	Linestrenol	0,75
OVOPLEX 30/150	Etinilestradiol	0,03	Levonorgestrel	0,15
MICROGYNON	Etinilestradiol	0,03	Levonorgestrel	0,15
TRIAGYNON ^b	Etinilestradiol	0,03/0,04/0,03	Levonorgestrel	0,05/0,075/0,125
TRICICLOR ^b	Etinilestradiol	0,03/0,04/0,03	Levonorgestrel	0,05/0,075/0,125
MICRODIOL	Etinilestradiol	0,03	Desogestrel	0,15
GYNOVIN	Etinilestradiol	0,03	Gestodeno	0,075
MINULET	Etinilestradiol	0,03	Gestodeno	0,075
TRIGYNOVIN ^b	Etinilestradiol	0,03/0,04/0,03	Gestodeno	0,05/0,07/0,1
TRIMINULET ^b	Etinilestradiol	0,03/0,04/0,03	Gestodeno	0,05/0,07/0,1

^a También se utiliza como anticonceptivo oral en situaciones determinadas, Diane 35 (0,035 mg de etinilestradiol y un antiandrógeno, ciproterona 2 mg).

^b Anticonceptivos trifásicos.

FIGURA 1

Diagrama con los datos que provienen de un análisis de supervivencia, mostrando los riesgos relativos de mortalidad¹



AO: anticonceptivos orales

Un efecto adverso grave de los AO, aunque poco frecuente, es el tromboembolismo venoso. El primer caso de embolismo pulmonar asociado al uso de AO (con el estrógeno mestranol y el progestágeno noretinodrel) en una mujer joven, se publicó en 1961². A partir de esta señal de alerta, numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de esta asociación. El primero de ellos, realizado por el Britain's Medical Research Council³ en 1967 concluyó que las mujeres que usan AO tienen mayor riesgo que las que no lo hacen, de desarrollar trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis cerebral, infarto de miocardio y trombosis retinal.

El riesgo de trombosis está asociado al componente estrogénico del anticonceptivo⁴, siendo este efecto dosis-dependiente. Cuando a finales de los años 60, se identificaron a los estrógenos (mestranol y etinilestradiol) como factores de riesgo⁵, los fabricantes lo sustituyeron por dosis menores de etinilestradiol, ya que debido a su mayor potencia podía utilizarse con la mitad de dosis (50 µg en vez de los 100 µg iniciales). A partir de entonces, se empezaron a desarrollar AO con dosis menores de etinilestradiol (30 y 35 µg), de forma que manteniendo su eficacia anticonceptiva, se redujera la aparición de distintos efectos adversos.

En estudios posteriores⁶, se pudo comprobar que mientras la incidencia de casos de tromboembolismo en las mujeres que utilizaban AO con dosis de 50 µg de etinilestradiol era de 7 por 10.000, entre las mujeres con AO con dosis bajas de estrógenos (20-40 µg) era sólo de 4 por 10.000, cifra bastante aproximada a la que aparece entre las mujeres no usuarias de AO (3 por 10.000). Aunque en un estudio de seguimiento de 65.000 mujeres sanas de entre 16-44 años se estimó un riesgo relativo de trombosis venosa de 2,8 para usuarias de AO con dosis bajas de estrógenos, este valor fue considerablemente más bajo que el riesgo relativo de 8,3 que aparecía entre las usuarias de AO con dosis altas de estrógenos⁷. En este estudio no se encontró igualmente una asociación entre el uso de AO con dosis bajas de estrógenos y accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

A pesar de que no se conoce con exactitud el mecanismo de acción por el cual los estrógenos incrementan el riesgo de

trombosis, se sabe que aumentan los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de otros factores de la coagulación (II, VII, IX, X y XII) y disminuyen los niveles de antitrombina III⁸. Estos efectos sobre los factores de la coagulación difieren en distintas poblaciones estudiadas⁹, pudiéndose colegir que el riesgo de trombosis en usuarias de AO varía en diferentes poblaciones. Existen también datos que sugieren la existencia de mecanismos inmunológicos asociados con episodios de trombosis en usuarias de AO, ya que se han encontrado anticuerpos específicos antihormonas en 15 de 20 casos de pacientes con infarto cerebral¹⁰. Recientemente se ha descubierto una anomalía genética en el factor V (factor V Leiden) que lo hace resistente al efecto anticoagulante de la proteína C activada¹¹. El hecho de que el riesgo de trombosis en usuarias de AO portadoras del factor V Leiden sea de 34,7 (IC95%:7,8-154)¹² pone de manifiesto la presencia de un nuevo factor de riesgo que pudiera desencadenar trombosis en usuarias de AO.

Otros mecanismos posibles que pudieran favorecer la aparición de trombosis son las alteraciones metabólicas producidas por los AO. La resistencia a la insulina incrementa las LDL y triglicéridos, reduce las HDL, aumenta la presión arterial, los depósitos lipídicos y reduce la actividad fibrinolítica¹³. Aunque los estrógenos son los principales responsables de la resistencia a la insulina, los progestágenos aparentemente modulan este efecto.

A pesar de existir un riesgo de trombosis entre las usuarias de anticonceptivos, este riesgo ha ido disminuyendo a medida que se ha ido modificando su composición. Actualmente, este riesgo es pequeño, sin embargo hay que tenerlo en cuenta, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo, como obesidad, hábito tabáquico, edad mayor de 35 años, venas varicosas y antecedentes familiares de trombosis venosa.

Progestágenos en los anticonceptivos orales

Las modificaciones en la composición de los anticonceptivos orales se han basado, sobre todo, en la disminución de la dosis del componente estrogénico, por su relación con las complicaciones tromboembólicas. Las formulaciones actuales contienen la dosis mínima de estrógeno que mantenga la eficacia anticonceptiva y provoque el mínimo de complicaciones tromboembólicas.

Los progestágenos, por su parte, son responsables de la aparición de efectos adversos tales como los de androgenización, de tipo metabólico o trastornos gastrointestinales. Los nuevos progestágenos pretenden, sobre todo, reducir la actividad androgénica que da lugar a diversos tipos de trastornos metabólicos, acné o hirsutismo. Todos los progestágenos presentes actualmente en los anticonceptivos orales derivan estructuralmente de la 19-nortestosterona. Estos se pueden dividir en primera (noretinodrel), segunda (levonorgestrel y noretisterona) y tercera generación (desogestrel, gestodeno y norgestimato)¹⁴. Otra posible clasificación, más adecuada desde el punto de vista estructural, sería en estranos (noretinodrel y noretisterona) y gonanos (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno y norgestimato). Los gonanos poseen un grupo etilo en C-13 y tienen mayor potencia.

Todos los progestágenos tienen acción estrogénica, androgénica o anabólica, sin embargo el grado de estas acciones es muy variable en cada uno de ellos. Se utiliza un índice de selectividad para comparar los distintos progestágenos, definido como su afinidad hacia el receptor de progesterona frente a su afinidad hacia el receptor de andrógenos¹⁵. Los gonanos tienen índices de selectividad 7 a 8 veces mayores que otros progestágenos.

El grado de androgenización de los progestágenos produce cambios diferentes en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y en la capacidad de unión a la globulina transportadora de hormonas sexuales. Minimizando estos efectos, el riesgo de aterogénesis debería disminuir. Los nuevos progestágenos, en relación con los anteriores, producen un incremento de HDL y triglicéridos^{14,16}. Este cambio es muy pequeño y en general no sobrepasa los rangos normales. En cuanto al metabolismo glucídico, con desogestrel se ha comprobado un efecto mínimo en la intolerancia a la glucosa¹⁷, mientras que con gestodeno se ha experimentado una ligera hiperinsulinemia, común a otros anticonceptivos.

Hasta la fecha los progestágenos no han sido relacionados con trombosis, sin embargo, los estudios específicos, publicados que evalúan el riesgo de trombosis no son concluyentes. Un estudio alemán sugiere que las usuarias de anticonceptivos orales con gestodeno tienen mayor riesgo de tromboembolismo¹⁸, sin embargo otros autores encontraron de 0,4 a 0,8 episodios de trombosis por 1000 mujeres-año en usuarias de anticonceptivos con gestodeno, 0,7 en usuarias de desogestrel y 1,7 en usuarias de otros anticonceptivos¹⁹.

Los nuevos progestágenos se diseñaron para minimizar los efectos adversos relacionados con la androgenización. Experimentalmente tienen mayor selectividad frente al receptor de progesterona que frente al de andrógenos. Su tendencia a incrementar el nivel de HDL puede ser beneficioso, pero en contra, se produce un aumento de triglicéridos, sobre todo con gestodeno. Estos cambios metabólicos son pequeños y sin significación clínica. Es difícil por el momento determinar si los nuevos progestágenos son superiores a los anteriores, harían falta estudios concluyentes que pudieran demostrar su ventaja frente a otros anticonceptivos orales.

Anticonceptivos con progestágenos de tercera generación ¿Existe mayor riesgo de trombosis?

«Se recomienda a un millón y medio de mujeres que cambien su marca de anticonceptivo por aumentar el riesgo de coagulación sanguínea»²⁰. Este titular apareció en la prensa británica a finales de octubre creando la consiguiente alarma social entre las usuarias de anticonceptivos que contienen los llamados progestágenos de tercera generación (gestodeno y deso-

gestrel). Al día siguiente de publicar la noticia, el Comité para la Seguridad de los Medicamentos envió una carta a todos los médicos y farmacéuticos británicos recomendando que no se prescribieran anticonceptivos con progestágenos de tercera generación y que se planteara a las usuarias de este tipo de anticonceptivos la posibilidad de cambiar de marca. Estas recomendaciones se basaban en los resultados de tres estudios diferentes en los que se estimaba un riesgo dos veces mayor de trombosis entre las usuarias de AO que contenían progestágenos de tercera generación frente a las usuarias de otros anticonceptivos.

Los estudios en los que se basaban las recomendaciones británicas son:

- Un estudio multinacional del Dr. Farley, Dr. Meirik, Dr. Poulet et al (OMS): Effect of different progestogens in low oestrogen dose oral contraceptives on venous thromboembolic disease.
- Un estudio de cohortes basado en la base de datos VAMP llevado a cabo por el prof. Jick et al: Risk of idiopathic nonfatal venous thromboembolism comparing combined oral contraceptive preparations with differing progestogen component.
- Un estudio de casos y controles del prof. Spitzer et al: Oral contraceptives and the health of young women.

La alerta generada por las autoridades sanitarias británicas no es respaldada por varios de los investigadores responsables de estos estudios. En primer lugar, estos trabajos no están publicados y sólo uno de ellos ha finalizado. La Dra. Susan Jick, participante en uno de los estudios, declaró que los datos de su trabajo eran confidenciales y fueron revelados sin consultárselo y que por otro lado, esta decisión era prematura y está basada en resultados no concluyentes²¹. El profesor Spitzer, responsable del último de los estudios, en una conferencia de prensa acusó al Comité de malinterpretar sus resultados y causar miedo innecesario entre las usuarias de anticonceptivos. En una carta publicada recientemente en *British Medical Journal*²², este autor vuelve a rechazar que la asociación encontrada en su estudio justifique la alarma causada, y comenta cinco sesgos que han podido dar lugar a estos resultados. Uno de estos sesgos sería el prescribir nuevas marcas de anticonceptivos a mujeres con mayor riesgo de trombosis, al creer el médico que los nuevos anticonceptivos orales sean más seguros (fenómeno de desplazamiento). En este caso, nos encontraríamos con poblaciones distintas de mujeres en los dos grupos de usuarias de anticonceptivos²³.

A petición de los miembros británicos y alemanes de la Agencia Europea del Medicamento, se reunió el Comité de Expertos en Farmacovigilancia para estudiar el problema y se llegó a las siguientes conclusiones²⁴:

1. No hay evidencias que sugieran que la mortalidad cardiovascular es diferente con distintos anticonceptivos.
2. Los tres estudios epidemiológicos mencionados indican un riesgo mayor de tromboembolismo venoso no fatal (aproximadamente el doble) en usuarias de anticonceptivos con gestodeno o desogestrel frente a usuarias de otros anticonceptivos (correspondería a un exceso de 10 casos por 100.000 mujeres-año). No se deben excluir posibles sesgos que den lugar a esta diferencia y no existe plausibilidad biológica que lo explique.
3. El riesgo de tromboembolismo es substancialmente menor en usuarias de anticonceptivos que en mujeres embarazadas.

4. No existen diferencias en cuanto al riesgo de accidente cerebrovascular entre los dos grupos de usuarias de anticonceptivos orales.
5. Se sugiere un menor riesgo de infarto de miocardio para las usuarias de anticonceptivos con gestodeno o desogestrel frente a otros anticonceptivos orales.
6. No hay evidencias, desde un punto de vista de la salud pública, de que existan diferencias en el beneficio-riesgo de los distintos anticonceptivos orales.

En base a estas conclusiones, la Agencia Europea del Medicamento determina que:

- No considera adecuado retirar del mercado los anticonceptivos orales que contienen gestodeno o desogestrel.
- Hacen falta análisis posteriores de los resultados de estos tres estudios, así como desarrollar un nuevo estudio que explique el menor riesgo de infarto de miocardio.
- Se requieren más datos de las compañías farmacéuticas antes del final de este año.
- El comité revisará estos datos dentro de los siguientes seis meses.
- Establece unas recomendaciones a los médicos y usuarias:
 1. Contraindicados en mujeres con historia de tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular o cardiovascular.
 2. Los factores de riesgo incluyen: obesidad, venas varicosas, o historia familiar de trombosis.
 3. El riesgo de episodios tromboembólicos con los anticonceptivos orales es menor que durante el embarazo.

En conclusión, y a la vista de todos estos datos ¿está realmente justificada la alerta de las autoridades sanitarias británicas? La Agencia Europea del Medicamento ha considerado que los resultados preliminares de estos tres estudios no son concluyentes. De existir riesgo, la magnitud de éste es muy escasa y por otro lado, parece haber menor riesgo de infarto de miocardio entre las usuarias de estos anticonceptivos orales. Hasta que no se disponga de resultados más concluyentes que establezcan diferencias entre distintos anticonceptivos orales no parece procedente tomar ninguna medida sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Guillebaud J. The pill. 3ª Ed. Oxford: Oxford University Press, 1984.
- ² Jordan WM. Pulmonary embolism. Lancet 1961; 1:1146-7.
- ³ Medical Research Council. Risk of thromboembolism in women taking oral contraceptives. BMJ 1967; 2: 355
- ⁴ Porter JB, Hunter JR, Danielson DA, Jick H, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease: recent experience. Obstet Gynecol 1982; 59: 299-302.
- ⁵ Inman WH, Vessey MP, Westerholm B et al. Thromboembolic disease and the oestrogen content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. BMJ 1970; 2: 203-9.
- ⁶ Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. N Engl J Med 1981; 305: 612-8.
- ⁷ Porter JB, Hunter RJ, Jick H, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. Obstet Gynecol 1985; 66: 1-4.
- ⁸ Poller L. Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. Med Bull 1978; 24: 151.
- ⁹ Leck I, Thomson JM, Bocaz JA et al. A multicentre study of coagulation and haemostatic variables during oral contraception: variations with geographical location and ethnicity. Int J Epidemiol 1991; 20: 913-20.
- ¹⁰ Chopard JL, Moulin T, Bourrin JC et al. Contraception orale et accident vasculaire cérébral ischémique. Sem hôp 1988; 64: 2075.
- ¹¹ Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-7.
- ¹² Vanderbroucke JP, Koster T, Briët E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344: 1453-7.
- ¹³ Gosland IF, Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1528-36.
- ¹⁴ Robinson GE. Low dose combined oral contraceptives. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 1036-41.
- ¹⁵ Kubba A, Guillebaud J. Combined oral contraceptives: acceptability and effective use. Br Med Bull 1993; 49: 140-57.
- ¹⁶ Kaplan B. Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins. Ann Pharmacother 1995; 29: 736-42.
- ¹⁷ Soupe D. Effects of desogestrel on carbohydrate metabolism. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1041-7.
- ¹⁸ Jung-Hoffman C, Kuhl H. Interactions with the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and progestogens contained in oral contraceptives. Contraception 1989; 40: 299-312.
- ¹⁹ Rebar RW, Zeserson K. Characteristics of the new progestogens in combination oral contraceptives. Contraception 1991; 44: 1-10.
- ²⁰ Craft N. Clots of trouble. BMJ 1995; 311: 1172-3.
- ²¹ Camall D. Controversy rages over new contraceptive data. BMJ 1995; 311: 1117-8.
- ²² Spitzer WO. Data from transnational study of oral contraceptives have been misused. BMJ 1995; 311: 1162.
- ²³ MacRae K. Third generation oral contraceptive pills: Is the scare over the increased risk of thrombosis justified? BMJ 1995; 311: 1112.
- ²⁴ CPMP assessment on the basis of the ad hoc Expert Working Group concerning gestodene or desogestrel-containing products and the risk of cardiovascular disorders. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/Ph V/690/95, Rev.5

Tomás Caro-Patón Carmona. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.



CENTRO REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID

BOLETIN

Editores: Alfonso Carvajal García-Pando y Luis H. Martín Arias

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León – Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid – Tfno.: (983) 26 30 21-

Fax: 42 30 22 – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRYFICVS GERMINYL, S. Coop. Ltda.