



Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Esta sección proporciona herramientas para los profesionales que se desempeñan en farmacia comunitaria y que requieren de información actualizada sobre temas de su interés. En esta edición, entregaremos algunas recomendaciones para minimizar el riesgo de tromboembolismo asociado a anticonceptivos hormonales combinados.

Recomendaciones para minimizar el riesgo de tromboembolismo asociado a anticonceptivos hormonales combinados.

Los anticonceptivos hormonales es uno de los métodos de planificación familiar más comúnmente prescrito, utilizado por varios millones de mujeres en el mundo. En muchos países, aproximadamente más del 80% de las mujeres, en algún momento de su etapa reproductiva, ha usado este tipo de método¹. En nuestro país su utilización ha ido en aumento, y de ellos, los anticonceptivos orales son los más utilizados².

Los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC) son fármacos compuestos por un estrógeno y un progestágeno, ambos sintéticos, que pueden administrarse a través de distintas vías y cuyo mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la ovulación, lo que les confiere una alta eficacia anticonceptiva, reversible tras la suspensión de su

administración³. Además de la vía oral, los AHC han sido desarrollados en formas de anillos vaginales y parches transdérmicos¹.

La mayoría de los preparados comerciales actuales contienen como estrógeno, etinil estradiol (EE), cuya dosis es variable dependiendo del tipo de preparado, oscilando entre 50 y 15 µg diarios, aunque no es aconsejable el uso de dosis superiores a 35 µg/día³.

La clasificación de los progestágenos es confusa. De acuerdo al momento de su introducción al mercado, pueden catalogarse en primera, segunda o tercera generación. Otro esquema de clasificación, está basado en la estructura de la cual derivan y se divide a los progestágenos en derivados de la testosterona, progesterona y de la espironolactona^{4,5}.

Tabla N° 1:

Clasificación de los progestágenos utilizados en anticoncepción⁶.

Clasificación de los gestágenos utilizados en anticoncepción				
Derivados de la testosterona			Derivados de la progesterona	Derivados de la espironolactona
1.ª generación	2.ª generación	3.ª generación		
<ul style="list-style-type: none"> • 19-nortestosterona • Nandrolona • Etisterona 	<ul style="list-style-type: none"> • Norestisterona • Acetato de noretisterona • Acetato de ethinodiol • Lynestrenol • Levonorgestrel • Norgestimato • Norelgestromina • Dienogest 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestódono • Desogestrel • Etonorgestrel 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetato de clormadinona • Acetato de ciproterona • Acetato de medroxiprogesterona 	<ul style="list-style-type: none"> • Drospirenona

Se ha demostrado que EE induce alteraciones significativas en el sistema de coagulación, culminando con el aumento de la generación de la trombina. Adicionalmente, produce un aumento en los factores de coagulación (fibrinógeno, VII, VIII, IX, X, XII y XIII), y una reducción de los inhibidores naturales de la coagulación (proteína S y antitrombina), produciendo un ligero efecto pro-coagulante. El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), depende de la dosificación de EE; altas dosis ($\geq 50 \mu\text{g}$) se asocian a un aumento de dos veces el riesgo de TEV en comparación con las dosis más bajas ($< 50 \mu\text{g}$). Por este motivo, en los anticonceptivos actuales, la dosis de EE se ha reducido, sin embargo, en 1995, quedó demostrado que AHC orales conteniendo progestágenos de tercera generación, se asociaban a un riesgo dos veces mayor de trombosis que los que contenían progestágenos de segunda generación. Así, el tipo de progestágeno asociado al estrógeno, y no solo la dosis de ese último, fue lo que generó los estudios sobre el rol de los progestágenos en la hemostasia y en la determinación de la trombosis⁶.

El TEV es una patología poco común en mujeres pre-menopáusicas, cuya incidencia aumenta fuertemente con la edad¹. El riesgo de desarrollar un TEV con la dosis usual de los AHC ($\leq 35 \mu\text{g}$ EE) es dos a tres veces más que la línea base, encontrándose

la incidencia más alta durante el primer año de uso. Para la mayoría de las mujeres en edad fértil, esto se traduce en un riesgo absoluto muy bajo, siendo éste mucho menor que el atribuido al embarazo y en el periodo post parto⁷.

La European Medicines Agency (EMA) y la agencia australiana Therapeutic Goods Administration (TGA), realizaron, de manera independiente, una revisión de la seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados. Ambos concluyeron que los beneficios de estos anticonceptivos en prevenir embarazos no deseados continúan superando los riesgos, y que el riesgo de presentar un TEV, es pequeño. De acuerdo a su componente progestágeno, los AHC, conteniendo la misma cantidad de estrógeno, pueden ser ordenados de acuerdo a su riesgo de desarrollar TEV, como se señala en la tabla n° 2^{8,9}.

En enero del año 2013, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), publicó una nota informativa de seguridad sobre el producto Diane® 35, compuesto por EE 35 μg y Ciproterona (CPA) 2 mg a causa de la suspensión de su comercialización en el mercado francés, debido a siete muertes vinculadas, cuatro de ellas debido a TEV, notificadas desde el año 1987 hasta esa fecha. Este producto habría sido utilizado como anticonceptivo en Francia, siendo su indicación aprobada el tratamiento del acné en la mujer. Adicio-

Tabla n° 2:

Riesgo de desarrollar TEV en un año, por 10.000 mujeres^{8,9}.

Progestágeno contenido en AHC	Riesgo
Levonorgestrel, noretisterona, norgestimato	5-7
Etonogestrel, norelgestromin	6-12
Drospirenona, gestodeno, desogestrel, ciproterona	9-12
Clormadinona, dienogest, nomegestrol	No conocido aún*

*Estudios adicionales están en curso o planificados para obtener información suficiente para estimar el riesgo de estos productos.

nalmente, se informó la existencia de 125 casos de tromboembolismo en ese país; 113 de tipo venoso y 12 arterial. En Chile, la evaluación beneficio/riesgo de este medicamento se consideró favorable, no existiendo reportes de TEV ni tromboembolismo arterial (TEA) para esta asociación en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, y siendo su única indicación aprobada la del tratamiento de enfermedades dependientes de andrógenos en mujeres (tales como acné e hirsutismo)¹⁰.

En septiembre de ese mismo año, el ISP actualizó esta información en otro comunicado, tras la evaluación realizada por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA, el cual determinó que el beneficio del uso de la combinación de EE con CPA para el tratamiento del acné severo relacionado con sensibilidad androgénica y/o hirsutismo en mujeres en edad reproductiva, supera los riesgos, siempre y cuando se tomen las medidas destinadas a disminuirlos. Esta terapia debiera reservarse para pacientes que no han respondido adecuadamente a terapia tópica o al uso de antibióticos por vía oral. En dicho comunicado, el ISP concluye que la relación beneficio/riesgo de EE/CPA no ha cambiado sustancialmente en nuestro país, llamando a la tranquilidad de la población a la cual se le ha prescrito dicho medicamento. No obstante, siempre se debe tener presente que todos los medicamentos tienen el potencial de producir reacciones adversas¹¹.

Paralelamente, existía preocupación por el incremento en el riesgo de TEV con el uso de anticonceptivos que contienen Drospirenona (DRSP), en base a las publicaciones en los sitios web de distintas agencias de medicamentos; Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, Health Canada y EMA. En junio de 2013, el ISP evaluó el tema e informó a través de una nota informativa de seguridad, la necesidad de actualizar los folletos de información al profesional y al paciente de los AHC que contienen DRSP con la nueva información disponible, y la importancia de tomar en consideración los factores de

riesgo de TEV al momento de prescribirlos¹². Esta actualización se formalizó por medio de la Resolución nº 1929/2013, la cual exige también a los titulares de los registros sanitarios correspondientes, la presentación al ISP de Informes Periódicos de Seguridad y Plan de Manejo de Riesgos, con el objetivo de asegurar la evaluación constante de la relación beneficio/riesgo del medicamento y de definir, evaluar y medir estrategias para mitigar el riesgo de TEV con el uso de AHC que contienen DRSP¹³.

En los últimos años, las diferentes agencias internacionales han consensado las recomendaciones para el uso seguro de los AHC. Se debe tener en especial consideración que la elección de un método anticonceptivo debe siempre hacerse junto con el paciente. La elección no debe estar basada únicamente en el riesgo “diferencial” de TEV de los AHC, sino basado en otros factores, incluyendo el perfil de efectos adversos, beneficios adicionales potenciales y costo⁷.

Recomendaciones para los pacientes^{8,9}:

- Si está en tratamiento con AHC sin problemas, no hay razón para que deje de tomarlo, pero es importante que esté advertido acerca del riesgo de TEV asociado a estos medicamentos, aunque éste sea muy bajo.
- El riesgo de TEV varía entre los AHC, dependiendo del tipo de progestágenos que contienen.
- Debe estar advertido de los factores que incrementan este riesgo y de cómo estos pueden variar en el tiempo. Los factores de riesgo incluyen sobrepeso, edad avanzada, tener historia familiar de TEV relativamente joven (bajo 50 años), tener migraña o estar inmovilizado durante un largo periodo de tiempo. Estos riesgos son más altos durante el primer año de uso del AHC.
- Debe discutir con su doctor o matrona acerca del tipo de anticoncepción más adecuado y no auto prescribírselo.
- Estar alerta a los signos y síntomas de coágulos

sanguíneos, los cuales incluyen dolor severo o hinchazón en las piernas, falta de aire repentina e inexplicable, dolor de pecho y debilidad o entumecimiento de la cara, brazo o pierna. Si desarrolla cualquiera de estos signos o síntomas, debe buscar asistencia médica inmediatamente.

Recomendaciones para los profesionales de la salud^{8,9}:

- El riesgo de TEV asociado a los AHC que contienen EE en dosis menores o iguales a 50 µg, es pequeño.
- Existen diferencias entre el riesgo de TEV con AHC, dependiendo del tipo de progestágeno que contiene. La información actualmente disponible, indica que los AHC que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato tienen menor riesgo asociado que los que contienen otro tipo de progestágeno.
- Cuando se prescribe un AHC, hay que tener en consideración los factores de riesgo actuales de la mujer, particularmente aquellos para TEV, y la diferencia del riesgo de TEV entre los productos farmacéuticos disponibles. Los AHC están contraindicados si una mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo.
- No existe evidencia que diferencie el riesgo de TEA para los diferentes AHC a bajas dosis.
- Debido a que los factores de riesgo de la mujer pueden variar a lo largo del tiempo, es necesario evaluar regularmente la idoneidad de su anticonceptivo.
- También es importante concientizar acerca de los signos y síntomas de TEV y TEA cuando se prescribe AHC.
- Los profesionales de la salud siempre deben considerar la posibilidad de un tromboembolismo asociado a los AHC cuando se presenta una mujer con estos síntomas.

REFERENCIAS:

1. Hugon-Rodin, J, Gompel, A, Plu-Bureau, G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(6): R221-R230.
2. Varas, J. Anticonceptivos orales combinados: Recomendaciones para la prescripción. *Rev Obstet Ginecol - Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse*. 2010;5(2): 165-168.
3. Serrano, J, Quilez, J. Protocolos SEGO/SEC Anticoncepción hormonal combinada oral, transdérmica y vaginal. : ; 2013.
4. Lawrie, T.A, Helmerhorst, F.M, Maitra, N.K, Kullier, R, Bloemenkamp, K. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11(5): 1-124.
5. Del cura, I, Arribas, L. Anticoncepción. *AMF*. 2010;6(10): 567-574.
6. Brito, M.B, Nobre, F, Vieira, C.S. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol* . 2011;96(): e81-e89.
7. Bateson, D, Butcher, B.E, Donovan, C, Farrell, L, Kovac, G. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *AFP*. 2016;45(1-2): 59-64.
8. Therapeutic Goods Administration (TGA). [En línea]. [Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/combined-hormonal-contraceptives>] (Consultada 5/04/2017).
9. Europaeu. [En línea]. [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160277.pdf] (Consultada 5/04/2017).
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa sobre Diane 35® y sus similares:

Comercialización del producto Diane 35® ha sido suspendida en el mercado francés, (Publicada el 30 de enero de 2013). [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/01/nota_informativa_sobre_diane35_y_similares_0.pdf].

11. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de actualización sobre Diane 35® y sus similares: El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia estima que la relación beneficio-riesgo de ciproterona/etinilestradiol se mantiene favorable en el tratamiento del acné e hirsutismo dependiente de andrógenos, (Publicada el 12 de septiembre de 2013). [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/09/nota_informativa_actualizacion_diane35_ysus similares.pdf].
12. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Seguridad sobre anticonceptivos orales: Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: mayor riesgo de tromboembolismo venoso, (Publicada el 12 de junio de 2012). [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/06/nota_informativa_sobre_anticonceptivos_orales.pdf].
13. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta Nº 1929. Modifica los registros sanitarios de productos farmacéuticos anticonceptivos que contienen principio activo Drospirenona. Aprobada 17/06/2013.

