

RELACIÓN ENTRE LA ETV Y LA AH. IMPORTANCIA DE LA PRESENCIA DE OTROS FACTORES DE RIESGO. ESTUDIO TRANSVERSAL DESCRIPTIVO DE LA BASE DE DATOS TEAM.

AUTORAS (por orden alfabético):

- Dra. M^a Teresa Peinado Rodríguez

**Centro de Orientación Familiar y Centro Joven de Anticoncepción y Sexualidad
Ciudad Jardín. Badajoz.**

- Dra. Macarena Quesada Moreno

Centro Salud Sexual y Reproductiva Campoamor. Departamento 19. Alicante

- Dra. Isabel Ramírez Polo

UGC Cayetano Roldán. San Fernando. Cádiz

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más importante de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de estos y disminuye hasta desaparecer, al dejar de usarlos¹.

Esta afirmación es responsable de las controversias surgidas en los últimos tiempos relacionadas con el diferente riesgo de los distintos anticonceptivos hormonales combinados. Si bien lo dicho en ella es cierto, para estimar en su justa medida el riesgo de que esto ocurra, sería preciso valorar los factores que influyen para establecer la incidencia de la enfermedad en la población y de este modo establecer el Riesgo Absoluto, es decir la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un evento a lo largo de un tiempo.

La Enfermedad Tromboembólica (ETE) es una enfermedad multifactorial y poligénica, en la que interaccionan factores genéticos y ambientales. La importancia de la coexistencia de más de un Factor de Riesgo (FR) será determinante a la hora de valorar el riesgo, ya que estos tienen un efecto sinérgico².

Este es un estudio que describe los resultados parciales recogidos en la base de datos TEAM (Trombo-Embolismo en el Ámbito de la Mujer) para episodios trombóticos relacionados con tratamiento hormonal.

¿Qué es la base de datos TEAM?

Es la base de recogida de datos, que pertenece al proyecto TEAM.

TEAM es un proyecto propio de la SETH (Sociedad española de trombosis y hemostasia) que se plantea como misión la investigación monográfica sobre la mujer y la trombosis. Para ello se ha generado un gran grupo de trabajo de carácter multidisciplinar y multiinstitucional donde se integra la investigación básica, la clínica y la poblacional, al objeto de desarrollar un único programa común de investigación, focalizado en la mujer y la enfermedad tromboembólica venosa y arterial y en las complicaciones relacionadas con el embarazo, con las técnicas de reproducción asistida, con los tratamientos hormonales o con la anticoncepción. El proyecto se articula alrededor de un registro informatizado.

Se trata de una nueva estrategia de abordaje clínico-biológico de la mujer en relación a la trombosis, dadas las características únicas de su biología y la interacción gen-ambiente.

Perfil de la mujer TEAM:

1. Mujer en la gestación y puerperio:

- a. Mujeres que presenten una trombosis venosa o arterial durante el embarazo.
- b. Mujeres embarazadas con trombofilia conocida o antecedentes de historia familiar de trombosis.

- c. Manejo terapéutico o profiláctico de estas mujeres en el embarazo, es decir, si se utilizan o no, fármacos como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antiagregantes plaquetarios.

2. Mujeres con complicaciones vasculares gestacionales o abortos:

- a. Mujeres que presenten complicaciones vasculares gestacionales (preeclampsia, abortos de repetición, feto muerto intraútero, retraso de crecimiento, *abruptio placentae*).
- b. Manejo terapéutico o profiláctico de estas mujeres en el embarazo (es decir, si utilizamos o no, fármacos como heparinas de bajo peso molecular o antiagregantes).

3. Técnicas de reproducción asistida (TAR):

- a. Mujeres que vayan a ser sometidas a técnicas de reproducción asistida por infertilidad asociada a trombofilia o que tengan fallos de implante recurrente y que por ello vayan a necesitar, o no, a criterio médico, profilaxis con tratamientos como las HBPM

4. Tratamientos hormonales o Antitumorales y Enfermedad tromboembólica:

- a. Mujeres que han sufrido una trombosis relacionada con tratamientos hormonales, tamoxifeno o anticonceptivos hormonales.
- b. Mujeres con antecedentes familiares de 1.^{er} y 2.^o grado de enfermedad tromboembólica que vayan a tomar anticonceptivos, para valorar la necesidad de realizar un estudio de trombofilia o no.

En España, según datos la Encuesta Nacional de Anticoncepción 2014 de la Sociedad española de anticoncepción³ (SEC), el 73% de las mujeres entre 15-49 años utiliza un método anticonceptivo, y un 24% de ellas emplea un método hormonal.

Aunque el balance riesgo-beneficio de todos los anticonceptivos hormonales es favorable, a éstos, especialmente a los AHC, se los relaciona con un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, concretamente con TEV y TEA (Trombo-Embolismo Arterial)⁴.

La trombogenicidad de los AHC fue comunicada en los años 60 (las dosis hormonales usadas eran muy superiores a las actuales) y para mejorar esto se disminuyó la dosis de estrógeno y se investigaron y comercializaron nuevos gestágenos. No obstante los AHC denominados de tercera generación, Gestodeno y Desogestrel, que se comercializaron con la finalidad de disminuir los efectos negativos de los gestágenos de segunda generación, es decir el peor perfil lipídico del Levonorgestrel, resultaron ser de mayor riesgo relativo para tromboembolismo^{5,6,7,8}.

Este incremento de riesgo de los AHC, ha sido confirmado por estudios de casos y controles que establecían el riesgo de padecer una complicación tromboembólica entre 2 y 4 veces mayor en las usuarias con respecto a una mujer en edad fértil que no los use, lo que es, sin embargo, menor que el riesgo inducido por un embarazo normal, que aumenta el riesgo unas 6 veces¹.

Por otra parte está la importancia de los factores de riesgo (FR) asociados que pueda tener la mujer puesto que la ETE es una enfermedad multifactorial y poligénica, en la que interaccionan factores genéticos y ambientales. Hay FR asociados a la ETE que tienen un peso importante en la producción de eventos trombóticos y que tenemos que tener en cuenta cuando recomendamos el uso de un anticonceptivo hormonal ya que incrementan de forma sinérgica el riesgo de que esa mujer sufra una trombosis².

La importancia de la existencia de factores de riesgo asociados, puede ser determinante a la hora de valorar la conveniencia de usar un tratamiento hormonal.

A. Factores de riesgo de TEV

1. Trombofilia Congénita. Defectos hereditarios de los factores de la coagulación que potencialmente favorecen la formación de trombos. Las mujeres con Trombofilia Congénita tienen un riesgo 3-4 veces mayor de ETV que las no portadoras, pero las mujeres con Trombofilia que además son usuarias de AHC, tienen un riesgo 15-30 veces mayor porque ambos factores ejercen un efecto sinérgico^{9,10}.

2. Trombofilia Adquirida. Es una hipercoagulabilidad adquirida con alto riesgo de TE¹¹, entendiéndose por hipercoagulabilidad una alteración en la composición de la sangre que aumenta las complicaciones de TE. La principal causa de Trombofilia adquirida es el Síndrome Antifosfolípido.

3. Antecedentes personales de ETV. Las mujeres con TEV tienen una alta prevalencia de alteraciones trombofílicas heredadas (50%) y los test negativos, no excluyen riesgos de trombofilias heredadas no conocidas⁹. En estas mujeres no debemos recomendar AHC.

4. Antecedentes familiares de ETV. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la historia familiar son bajos para identificar una trombofilia, pero alto para alertar del riesgo que pueden tener las mujeres¹². La OMS no desaconseja el uso de AHC en caso de antecedentes familiares de ETV, otras guías^{1,13}, consideran que tener un pariente en primer grado menor de 45 años con un ETV es un criterio 3 (riesgos superan beneficios), para el uso de AHC y esto es porque como hemos dicho hay un porcentaje muy alto de trombofilias que no están identificadas, por tanto un test negativo no implica que esta mujer con un antecedente en 1º grado joven, esté exenta de riesgo, porque tiene mayor probabilidad que el resto de tener una de estas trombofilias no conocidas.

5. Obesidad. La obesidad es un FR tromboembólico y aunque no se conoce exactamente el mecanismo se sabe que:

- Aumenta los factores de coagulación (VIII, XII, FNG, PAI1)
- Produce una insulín-resistencia y los niveles de insulina altos tienen influencia negativa sobre la producción hepática de SHBG
- Produce un incremento de triglicéridos y colesterol LDL, efecto aterogénico.
- La obesidad produce un estasis venoso causado por compresión de los vasos produciendo estrechamiento y por disminución de la masa y tono muscular, disminuyendo la presión que favorece el retorno venoso.

La obesidad se ha relacionado fundamentalmente con un incremento del riesgo de ETV, y el riesgo puede llegar a ser 10 veces mayor en mujeres obesas que toman anticonceptivos hormonales que el de las mujeres que no son obesas y no usan anticonceptivos orales. El riesgo relativo de tromboembolismo venoso, se incrementa con el índice de masa corporal y se duplica para un índice $>30 \text{ kg/m}^2$.¹⁴

6. Inmovilización. La inmovilización prolongada es un FR desencadenante de TEV, por cirugía mayor, traumatología u otras causas. En los últimos tiempos se ha escrito sobre el riesgo de tromboembolismo en viajes de larga duración para mujeres que usan AHC¹⁵ y aunque la bibliografía es escasa, autores como Martinelli¹⁶, adjudican a las mujeres que realizan vuelos de más de 4 horas y usan AHC un riesgo 14 veces superior.

7. La edad. La tasa de TE aumenta con la edad, la inflexión de la curva para el incremento en el caso de ETV es a los 35 años y para la ETA comienza a los 40 y se acentúa a los 65 años¹⁷.

8. Tabaquismo. Considerado clásicamente como un importante factor de riesgo arterial. Las mujeres que fuman menos de 15 cigarrillos al día tienen el doble de riesgo de sufrir un infarto de miocardio que las mujeres no fumadoras, y se incrementa exponencialmente, en las mujeres que fuman más de 15 cigarrillos al día¹⁸.

9. Otros factores de riesgo. Como son las enfermedades Cardíacas (Insuficiencia cardíaca y enfermedades valvulares) y las mujeres con múltiples FR (Tabaquismo, HTA, Diabetes, Obesidad, Inmovilización), tienen un riesgo mayor de trombosis.

10. Tratamientos Hormonales: el riesgo relativo de sufrir ETV en las mujeres que toman anticonceptivos hormonales es en general de 2-4 veces superior al de las mujeres en edad reproductiva que no toman anticonceptivos, aunque el riesgo absoluto es muy pequeño porque esta patología es muy poco frecuente en mujeres jóvenes⁷.

B. Factores de riesgo de TEA:

Los FR **cardio-vascular** demostrados, (Estudio FRAMINGHAM)¹⁹ son: tabaco, HTA, obesidad, dislipemias, diabetes, edad, tratamientos hormonales y procesos hereditarios o adquiridos que puedan prolongar la coagulación.

JUSTIFICACIÓN. OBJETIVOS

La justificación para la realización de este trabajo de investigación sería: determinar en los casos de trombosis durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados recogidos en la base de datos TEAM, la coexistencia o la ausencia de otros factores de riesgo concomitantes.

Aunque el riesgo absoluto de tromboembolismo en mujeres jóvenes es bajo se considera un factor de riesgo importante el uso de anticoncepción hormonal. Por esto sería importante saber qué incidencia real hay de trombosis asociada a los tratamientos hormonales en España.

Esta fue una de las finalidades con que se creó la base de datos TEAM, de la que en este trabajo hacemos un estudio de los datos parciales relacionados con TEV y AH, con el objetivo de ir determinando el perfil de las mujeres que sufren un TE y están en tratamiento hormonal. Observaremos si existen para ellas otros factores predisponentes o desencadenantes concomitantes, o si solo es el AH el posible factor de riesgo.

En vista de la controversia, cabría preguntarse si para las usuarias de tratamientos hormonales, la existencia de factores de riesgo, antecedentes familiares o personales de trombosis son determinantes, si se debe realizar cribado de trombofilia previo, y cuál es la mejor opción anticonceptiva en estas mujeres.

NUESTRO OBJETIVO:

- Analizar la relación ETE – AH, considerando la AH como factor desencadenante
- Analizar si en los datos que disponemos, es este el único FR o hay otros que no han sido considerados en el momento de la prescripción.
- Proponer que mujeres serían susceptibles de un estudio de trombofilia.

MATERIAL Y MÉTODO

Material

Los datos son extraídos de la base de datos TEAM (Tromboembolismo en el ámbito de la mujer), base de datos internacional única online: CRD.

En el momento del análisis de datos Abril de 2015, se habían introducidos un total de 909 historias. Los datos proceden en su mayoría de territorio nacional.

Para la recogida de datos usamos la base de datos TEAM. Son una serie de formularios que abarcan desde los datos de filiación, cumplimentación de criterios de entrada, según perfil descrito para la mujer TEAM, hasta los datos biológicos que tenga disponibles, estudios de trombofilia y otros estudios de hipercoagulabilidad.

Según se capte a la mujer por uno de los motivos que aparecen el perfil u otro, se entra en una página distinta y se van completando datos con un si o no , según estén o no presentes. De este modo se van abriendo desplegables y a medida que se van cumplimentando vamos avanzando.

En el caso de trombosis, una vez cumplimentados los antecedentes personales y familiares y factores de riesgo, se registran los datos del tipo de episodio y en el caso de estar en relación con tratamiento hormonal, el tipo de tratamiento.

Método

Tipo de estudio: OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO DE CORTE TRANSVERSAL

Han sido analizados los datos de las pacientes, cuyas historias de la base de datos TEAM estaban completas. Se consideran completas aquellos registros que contienen todos los campos obligatorios, de filiación, antecedentes y los correspondientes al tipo de episodio por el que eran introducidas en la base de datos. No se consideran obligatorios algunos datos analíticos en el momento de la captación.

Análisis estadístico realizado: El tipo de análisis estadístico realizado ha sido de tipo descriptivo. Para la descripción de variables continuas se ha utilizado la media, desviación estándar, mínimo, mediana y máximo.

Para la descripción de variables categóricas se ha utilizado el número y porcentaje de pacientes por categoría de respuesta.

El análisis ha sido realizado con IBM SPSS Statistics 23

RESULTADOS

Para nuestro estudio, hemos seleccionado los registros que entraron a formar parte de la base de datos por haber presentado un episodio trombótico.

Los resultados parciales del análisis de la base de datos TEAM, analizados en Abril de 2015 para 939 registros, nos muestran:

Número de registros analizados 939

Media de edad 35.9 años con una desviación estándar de ± 6.1 , estando la moda en 37 años.

El tipo de episodios por los que ingresaron en la base de datos, quedan reflejados en la Tabla 1:

Tabla 1: Tipo de episodio

Tipo de episodio*	n=939	
	n	%*
Trombosis	96	10,2
En el embarazo	53	5,6
En TRA (Técnicas de Reproducción Asistida)	1	0,1
En tratamientos hormonales	42	4,5
Profilaxis de trombosis con trombofilia asintomática o no	237	25,2
En el embarazo	220	23,4
En TRA (Técnicas de Reproducción Asistida)	17	1,8
Complicación vascular gestacional (abortos, preclampsia, RCI, Abruption placentae, etc.)	400	42,6
Profilaxis de Complicación vascular gestacional	187	19,9
Fallos de implante repetidos	11	1,2
Estudio de trombofilia en mujeres candidatas a tratamiento hormonal con antecedentes de trombosis en familiares de 1 ó 2 grado	8	0,9

*% calculado respecto al total de episodios analizados (n=939)

En la base ingresan **96 mujeres por Trombosis**, el 10,2% del total de registros.

La media de edad de estas mujeres es de 34.2 años con una desviación estándar de $\pm 7,8$ (Tabla 2)

Tabla 2: Perfil sociodemográfico

	n=96	
	M \pm DS	Me (Mín ; Máx)
Edad (años)	34,2 \pm 7,8	35,0 (20,0;73,0)
	n	%
Edad (grupos)		
<=20 años	1	1,0
De 21 a 30 años	33	34,4
De 31 a 40 años	46	47,9
De 41 a 50 años	14	14,6
De 51 a 60 años	1	1,0
De 61 a 70 años	0	0,0
De 71 a 80 años	1	1,0

De los 96 registros por trombosis la mayoría 55,2%, lo hace por haber sufrido el episodio trombotico durante el embarazo y 42 mujeres (43,8%), estaban en tratamiento hormonal: anticonceptivo, Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH) o antitumorales en el momento del episodio (Tabla 3).

Tabla 3: Momento del episodio

Tipo de episodio de Trombosis	n=96	
	n	%
En el embarazo	53	55,2
En TRA (Técnicas de Reproducción Asistida)	1	1,0
En tratamientos hormonales En tratamientos hormonales	42	43,8

De las 96 mujeres, 19 de ellas (19,8%) ya habían tenido un antecedente de trombosis relacionado con tratamientos hormonales, anterior por tanto al episodio actual (Tabla 4).

Tabla 4: Antecedentes de trombosis

Antecedentes de trombosis	n=96	
	n	%
Asociado a hormonoterapia/terapia anticancerosa	5	5,8
Asociado a embarazo	20	23,0
Asociado a tratamiento hormonal	19	22,4
Asociado a TRA	1	1,2
Asociado a otros factores de riesgo	4	4,8
Idiopática	6	7,1
Se realizó estudio de trombofilia	34	40,5

* Todos los % han sido calculados sobre los registros que han completado la variable

De las 42 mujeres que tuvieron una trombosis asociada a tratamiento hormonal, un 28,6% tenían una trombofilia conocida, un 16,7% algún otro factor de riesgo conocido (Obesidad, Tabaquismo, Inmovilización etc..) y un 16,7% una historia familiar de TEV. (Tabla 5)

Pero además del 16,7 % que contaba con otros factores de riesgo en su historia personal, la inmovilización de mas de 4 días estuvo presente en 2,4% de las pacientes y había una enfermedad oncológica actual o reciente en el 4,8% de los registros. El tabaquismo y la obesidad estaban presentes en el 11,9% de estas mujeres. Un 16,7 % tenía un antecedente familiar en primer grado con historia de trombosis (Tabla 5).

Es decir, en un alto porcentaje de los casos de mujeres que tuvieron una Trombosis relacionada con tratamiento hormonal, había confirmado algún antecedente de riesgo en su historia personal o familiar.

Tabla 5: Antecedentes personales, familiares y factores de riesgo

	Total n=96		En el embarazo n=53		En tratamientos hormonales n=42		En TRA (Técnicas de Reproducción Asistida) n=1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Antecedentes, factores de riesgo, antecedentes familiares								
Enfermedad autoinmune	1	1,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	1,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Enfermedad oncológica actual o reciente	3	3,1	1	1,9	2	4,8	0	0,0
Enfermedad Cardíaca	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trombofilia conocida	20	20,8	7	13,2	12	28,6	1	100,0
Osteoporosis	1	1,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Factores de riesgo	18	18,8	11	20,8	7	16,7	0	0,0
Obesidad	12	12,5	7	13,2	5	11,9	0	0,0
HTA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diabetes mellitus	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Dislipemia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tabaquismo	11	11,5	6	11,3	5	11,9	0	0,0
Inmovilización	1	1,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Historia familiar de enfermedad tromboembólica	19	19,8	12	22,6	7	16,7	0	0,0

* Todos los % han sido calculados sobre la "n" total de la muestra o submuestra

De las 42 mujeres que sufrieron una trombosis, a **32 (76.19 %)** se les realizó un estudio biológico en el momento del ingreso y al 52.4% (68.75% de las 32 estudiadas) se les detectó una trombofilia, FVL (factor V Leiden) **15.6 %**, 11,9 % de las 42 mujeres; mutación F2 G20210A **6.2 %**, 4.8 % de las 42; mutación S12 C46T **12.5 %**, 9.5 % del total. Y se diagnosticaron además déficit de PS (proteína S) en el **6.25 %**, 4.8 % de las 42; déficit de PC (proteína C) en **6.2 %**, 4.8 % de las 42 y resistencia a la PCa (proteína C activada) en un **9.4 %**, 7.1 % de las 42 mujeres que tuvieron una trombosis

relacionada con tratamiento hormonal. Los Anticuerpos Antifosfolípidos, estuvieron presentes en el **12.5%** de las estudiadas y en el 9.5 % del total de las 42 mujeres (se reflejan en negrita los valores referidos a las 32 mujeres con trombosis y estudio biológico realizado) (Tabla 6 y tabla 6 bis).

Tabla 6: diagnóstico biológico

	Total n=96		En el embarazo n=53		En tratamientos hormonales n=42		En TRA (Técnicas de Reproducción Asistida) n=1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampliado	7	7,3	2	3,8	5	11,9	0	0,0
Básico	59	62,1	39	76,6	29	47,6	0	0,0
Incompleto	16	16,7	8	15,1	7	16,7	1	100,0
No realizado	23	24,0	13	24,5	10	23,8	0	0,0
Diagnóstico biológico								
Disfibrinogenia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hipofibrinogenemia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Anticoagulante lúpico positivo	19	19,4	7	13,2	3	7,1	0	0,0
Anticuerpos antifosfolípidos positivos	1	1,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Aumento de los niveles de factor VIII:C (>200%)	4	4,2	2	3,8	2	4,8	0	0,0
Déficit de antitrombina	1	1,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0
Déficit de proteína C	2	2,1	0	0,0	2	4,8	0	0,0
Déficit de proteína S	4	4,2	2	3,8	2	4,8	0	0,0
Resistencia a la proteína C activada	6	6,3	3	5,7	3	7,1	0	0,0
Hiperhomocisteinemia	4	4,2	1	1,9	3	7,1	0	0,0
Factor V Leiden	19	19,4	5	9,4	5	11,9	0	0,0
Mutación F2 G20210A	13	13,5	19	35,9	2	4,8	1	100,0
Mutación F12C46T	4	4,2	0	0,0	4	9,5	0	0,0
Mutación C677T de la MTHFR	3	3,1	0	0,0	3	7,1	0	0,0
Mutación antitrombina Cambridge II	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mutación Factor V Cambridge	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mutación Factor V Hong Kong	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fenotipo ABO	17	17,7	11	20,8	6	14,3	0	0,0
Genotipo grupo ABO	7	7,3	0	0,0	7	16,7	0	0,0

* Todos los % han sido calculados sobre la "n" total de la muestra o submuestra

Tabla 6: Diagnóstico biológico bis

	En tratamientos hormonales N=42	
	n	%
Antecedentes de trombosis		
Por trombosis	33	78,6
Por motivo ginecológico	1	2,4
Estudio biológico		
Ampliado	5	11,9
Básico	20	47,6
Incompleto	7	16,7
No realizado	3	7,1
Diagnóstico biológico		
Disfibrinogenia	0	0,0
Hipofibrinogenemia	0	0,0
Anticoagulante lúpico positivo	3	7,1
Anticuerpos antifosfolípidos positivos	1	2,4
Aumento de los niveles de factor VIII:C (>200%)	2	4,8
Déficit de antitrombina	0	0,0
Déficit de proteína C	2	4,8
Déficit de proteína S	2	4,8
Resistencia a la proteína C activada	3	7,1
Hiperhomocisteinemia	3	7,1
Factor V Leiden	5	11,9

Mutación F2 G20210A	2	4,8
Mutación F12C46T	4	9,5
Mutación C677T de la MTHFR	3	7,1
Mutación antitrombina Cambridge II	0	0,0
Mutación Factor V Cambridge	0	0,0
Mutación Factor V Hong Kong	0	0,0
Fenotipo ABO	6	14,3
Genotipo grupo ABO	7	16,7

* Todos los % han sido calculados sobre la "n" total de la muestra o submuestra

Con respecto al tipo de tratamiento hormonal realizado por las mujeres, está reflejado en esta base de datos de la siguiente forma (Tabla 7):

Episodio Trombótico	En tratamientos hormonales n=42	
	n	%
Asociado a tratamiento hormonal*	38	90,5%
Anticonceptivo hormonal	34	94,4%
Tipo		
Combinado estrógeno-gestágeno	22	57,9%
Anticoncepción sólo gestágenos	0	0,0%
Otro	12	31,6%
Tratamiento hormonal sustitutivo	2	5,3%
Hormonoterapia cancerosa	2	5,3%
Inhibidores de la aromatasa	1	2,6%
Tamoxifeno	1	2,6%

* Número valores perdidos = 4

Están recogidos los datos del tipo de tratamiento hormonal en 38 de las 42 mujeres (90,5 %) ya que hay 4 registros perdidos.

De los 38 registros, en el 94,4 % de los casos el evento estuvo relacionado con la toma de anticonceptivos hormonales (AH), el 5,3 % con TSH y el 5,3 % con hormonoterapia anticancerosa. Tienen especificado el tipo de AH que usaban 22 mujeres sobre las 34 que utilizaban AH (57,9%), hay un 31,6% que no tienen definido el tipo de anticonceptivo. En el apartado asignado a la anticoncepción con solo gestágenos no aparece ningún registro. Es posible que la no definición de esos 12 casos, del tipo de anticonceptivo, se deba a que el investigador que introdujo los datos

desconocía la composición exacta, y que probablemente se tratara de un AHC, puesto que como ya hemos comentado no hay casos registrados para ASG. En nuestros resultados aparecen aparte, ya que este hecho no está confirmado.

DISCUSIÓN.

De nuestros resultados se deduce que la mayoría de los episodios trombóticos de la mujer en edad reproductiva, se producen fundamentalmente durante el embarazo.

Un 43% de los episodios estaban relacionados con tratamientos hormonales, en el 94,4% de ellos con anticonceptivos.

Pero también se deduce de estos resultados el hecho de que un alto porcentaje de estas mujeres tenía otros factores de riesgo de trombosis en el momento del episodio, algunos genéticos como trombofilias conocidas en el 28,6% de los casos y otros predisponentes como obesidad, tabaquismo e inmovilización.

Estos datos son importantes ya que Olivia Wo²⁰ afirmaba que hay un efecto sinérgico en la asociación Trombofilia - AHC, y el riesgo de trombosis es 5 veces mayor para las mujeres con trombofilia que usan AHC que para las que no la usan. Mohllajee²¹ aumentaba a 10 veces el incremento del riesgo. Por otra parte, Anderson²², nos llama la atención sobre la importancia de la coexistencia de factores de riesgo, ya que estos tienen un efecto sinérgico.

Vemos que en el registro TEAM, hay un porcentaje importante de TEV relacionados con la AHC, pero en la mayoría de los casos habría al menos otro factor de riesgo presente.

Por tanto la pregunta a formular es cual es el peso que en cada caso tuvieron los distintos FR y por qué a una mujer con riesgo conocido se le prescribe un AHC que supone un posible desencadenante.

En 2009 se publica un estudio, sacado del registro RIETE²³ donde se analizan 1667 mujeres con TEV, de las cuales el 36% (593 mujeres) utilizaban anticoncepción hormonal: el 16% tenían sobrepeso, el 15% obesidad, el 15% habían estado inmovilizadas más de 4 días (por traumatismo de miembros inferiores) y el 7,4% habían sido intervenidas quirúrgicamente. El 25% de las inmovilizadas y el 48% de las usuarias de anticonceptivos recibieron trombo-profilaxis y aun así sufrieron ETV(enfermedad tromboembólica).

Si comparamos los porcentajes con la base de datos TEAM, el tanto por ciento de mujeres que sufrieron ETV por uso de anticonceptivos es similar en ambos casos (43% TEAM frente a 36% RIETE) y respecto a los factores de riesgo asociados coinciden en porcentajes del 16% en mujeres que tenían asociada una obesidad o un sobrepeso además del uso de anticonceptivos hormonales. También coinciden en porcentajes del 15 y 16% respectivamente en mujeres que habían estado inmovilizadas por alguna patología o por intervención quirúrgica.

La variable que difiere entre una base de datos y otra, es la referida a las portadoras de una trombofilia. En la base de datos TEAM el 28,6% de las mujeres que ingresaron con una ETV presentaban una trombofilia conocida y a pesar de ello el prescriptor le indicó un método hormonal posiblemente combinado; sin embargo en la base de datos RIETE y en el estudio referido al mismo²³, compararon dos grupo de mujeres de igual edad, uno formado por consumidoras de AHC y otro por no consumidoras de AHC que habían sufrido ETV y concluyeron que el hecho de ser portadora de una trombofilia no condicionaba una presentación de ETV más precoz en las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales, y este resultado no coincide con nuestros datos ni con las afirmaciones de otros autores.

NOTA: El registro TEAM se diferencia del RIETE en que éste hace una recogida prospectiva de todos los pacientes que ingresan en los hospitales participantes con una ETEV (TVP y/o TEP) aguda, independientemente de sexo, edad, causa desencadenante, etc, para luego hacer un estudio descriptivo. En cambio, el TEAM, pretende hacer valoración de riesgos de ciertas situaciones peculiares de la mujer (gestación, anticonceptivos, etc) en la aparición de complicaciones trombóticas.

Por otra parte al 76,19% de las mujeres que tuvieron una trombosis se les realizó un estudio biológico en el momento del ingreso y al 68,75% se les detecto una trombofilia. Esto hace necesario el debate de si es preciso o no un estudio de trombofilia previo a la indicación de AHC. Estudios clásicos como los de Cosmi¹², nos dicen que los datos indican que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la historia familiar son bajos para detectar la presencia de defectos trombofílicos e insatisfactoria (<50%) para AHC asociado a trombosis. El hecho de que en más de la mitad de los casos de trombosis no encontremos una causa genética conocida hacen que no esté justificado el cribado generalizado, aunque como deducimos de nuestro resultados, si sería conveniente hacerlo en aquellos casos en los que haya antecedentes familiares y/o antecedentes personales que así lo justifiquen.

CONCLUSIONES.

De los registros analizados en abril de 2015 de esta base de datos, podemos concluir:

1. La causa más frecuente de trombosis en el registro TEAM, fue el embarazo.

El 10,2 % de las mujeres, ingresan en la base de datos por TEV actual.

De ellas, el 43,8 %, tuvieron una trombosis asociada a tratamiento hormonal y de estas el 94,4 % estaban relacionados con anticonceptivos hormonales. Un 57,9%% relacionado con seguridad a un AHC y en un 31,6% no es conocido el tipo de anticonceptivo

2. Por tanto, la AHC es el factor más relacionado con el tromboembolismo dentro de los tratamientos hormonales.

De las 42 que tuvieron una trombosis relacionada con tratamiento hormonal, en un 28 % de los casos, contaba entre sus antecedentes, una trombofilia y un 16,7% contaba con otros antecedentes personales de riesgo y un 16,7% con antecedentes familiares de trombosis. Un alto porcentaje de los casos de mujeres que tuvieron una trombosis relacionada con tratamiento hormonal, había confirmado algún antecedente de riesgo en su historia personal o familiar.

- 3. Por tanto, no se tuvieron en cuenta los antecedentes de riesgo a la hora de poner un tratamiento hormonal en un elevado porcentaje de los casos.**

Sólo se realizó estudio biológico en el momento de la trombosis al 76,2 % de los casos y en un 68,75 % de los casos, se detectó una mutación genética (trombofilia) o una alteración de la PC, PS y PCa o una trombofilia adquirida por AAF.

- 4. Por tanto, en la mayoría de las mujeres que tuvieron una trombosis por tratamientos hormonales, se detectó una alteración biológica de la coagulación (52,6% del total y 68,75% de las estudiadas), lo que pone entre interrogantes la necesidad de un estudio biológico en determinados casos, previos al tratamiento hormonal.**

Como base de nuestras conclusiones debe estar el hecho probado, de que la mayoría de las trombosis por tratamiento hormonal, se produjeron en mujeres que tenían otros factores de riesgo y en muchos casos antecedentes familiares y personales que no se tuvieron en cuenta en el momento de la prescripción.

Por tanto consideramos fundamental que antes de prescribir un AHC se realice una completa historia clínica, descartando factores de riesgo y recomendando un estudio biológico en aquellos casos de antecedentes familiares de trombofilia o trombosis.

AGRADECIMIENTOS:

- Dra. Amparo Santamaría. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio Hematología. Hospital Universitario Valle de Hebron y Quirón Dexeus. Barcelona
- Dr. Pascual Marco y Dra. Ana Marco. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario. Alicante
- Grupo TEAM (Trombosis En el Ámbito de la Mujer)

ABREVIATURAS:

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos	PCa: proteína C activada
AH: Anticonceptivos hormonales	PS: proteína S
AHC: Anticoncepción hormonal combinada	RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica
ASG: Anticoncepción sólo con gestágenos	SEC: Sociedad española de contracepción
CRD: Cuaderno de recogida de datos	SETH: Sociedad española de trombosis y
ETA: Enefermedad tromboembólica arterial	

ETE: Enfermedad tromboembólica ETV: Enfermedad tromboembólica venosa FNG: Fibrinógeno FR: Factor de riesgo FVL: Factor V Leiden MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno PC: proteína C	hemostasia SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales TE: Tromboembolismo TEA: Tromboembolismo arterial TEAM: Trombosis En el Ámbito de la Mujer TEP: Tromboembolismo pulmonar TEV: Tromboembolismo venoso TRA/TAR: Técnicas reproducción asistida
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BIBLIOGRAFÍA

1. RCOG 40 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Combined Hormonal Contraception Clinical Effectiveness Unit. October 2011.
2. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1371-80.
3. Estudio poblacional sobre el uso y opinión de los métodos anticonceptivos en España. Observatorio de salud sexual y reproductiva de la SEC., 2014. www.sec.es.
4. Lidegaard Ø, Hougaard Nielsen L, Wessel Ch, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
5. Lidegaard O, Nilesen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423
6. van Hylckama V, Helmerhorst F, Vandenbroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
7. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2012;17:7-29
8. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135 doi: 10.1136/bmj.h2135
9. Wu O, Robertson L, S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Twaddle Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
10. Martinelli I. Counselling women about hormonal therapy. *Thrombosis research* 2009; 2: 574-578.

11. Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: what advice should we be giving? *J Fam Plann.*
12. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1105-1109
13. Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso en Actualización del Manejo Clínico de los ACH. Aranjuez, ED. SEC, 2005.
14. Conferencia de Consenso de la SEC 2011. Actualización en el manejo clínico de la AH, Intrauterina y de Urgencia. Grupo editorial Entheos, Madrid 2012.
15. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011;127 Suppl 3:S30-4.
16. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P and Mannucci PM. Risk of Venous Thromboembolism After Air Travel Interaction With Thrombophilia and Oral Contraceptives. *Arch Intern Med.* 2003;163:2771-2774.
17. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007;75(5):328-36.
18. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1989;298:165-8.
19. Wilson P W, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories American Heart Association *Circulation* 1998;97:1837-1847.
20. Olivia W, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Current Opinion in Hematology* 2007, 14: 14.500-3
21. Mohllajee A, Curtis K, Martins S, Peterson. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73: 166-178
22. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9-16
23. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009 Mar;101(3):478-82.
24. Sabater-Lleal M1, Martinez-Perez A, Buil A, Folkersen L, Souto JC, Bruzelius M, Borrell M, Odeberg J, Silveira A, Eriksson P, Almasy L, Hamsten A, Soria JM. A genome-wide association study identifies KNG1 as a genetic determinant of plasma factor XI Level and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):2008-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248492. Epub 2012 Jun 14.