

	PROTOCOLO ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y RIESGO VASCULAR	FECHA DE REVISIÓN: 2019
		FECHA DE VIGENCIA: 2024

COORDINADOR		
Dr. José Gutiérrez Ales		
REVISADO POR		
Sociedad Española de Contracepción		
AUTORES		
Dr. José Vicente González Navarro		
		

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el uso de la anticoncepción hormonal, además de ser un método altamente eficaz para la prevención del embarazo, y de que su utilización ha demostrado que puede aportar un importante número de efectos beneficiosos no anticonceptivos para la salud de la mujer (regulación de la menstruación, la disminución tanto del sangrado como del dolor menstrual, la reducción de la incidencia de patología mamaria benigna, de la formación de quistes ováricos e incluso del riesgo de presentar un cáncer de ovario o de endometrio), hasta el extremo de que las mujeres usuarias de anticoncepción hormonal presentan una menor mortalidad que las no usuarias¹, los posibles riesgos han pesado de forma importante a la hora de plantearse su utilización, especialmente los riesgo cardiovasculares.

La preocupación por el incremento del riesgo cardiovascular debido al uso de anticonceptivos hormonales, es tan antigua como el uso de los mismos, ya al año de la autorización por la FDA de la primera píldora anticonceptiva (Enovid, 1960) la revista Lancet comunicaba la muerte de una joven como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar, que fue atribuido al uso de la píldora².

La Enfermedad Trombo-Embólica (ETE) es una enfermedad compleja, poligénica y con interacciones ambientales relevantes, en la que influyen múltiples factores de riesgo, y en la que las pruebas diagnósticas individuales tienen escasa capacidad predictiva. Cuantos más factores de riesgo confluyan mayor riesgo hay de que se produzca un evento trombótico. Estos factores actúan de forma sinérgica, de manera que la existencia de uno solo de ellos difícilmente determina una complicación trombótica.

La ETE aunque con diferente incidencia, puede afectar tanto al territorio venoso como al arterial, por lo que hemos de distinguir:

- La enfermedad tromboembólica venosa que engloba al tromboembolismo venoso profundo y a la embolia pulmonar.
- La enfermedad tromboembólica arterial que hace referencia al infarto agudo de miocardio (IAM) y al accidente cerebral vascular (Ictus)
-

Tromboembolismo venoso (TEV)

El TEV es una complicación grave, pero muy rara, del uso de anticonceptivos hormonales combinados (NE:1a).

El riesgo relativo de TEV se incrementa con el uso de AHC (píldora, anillo, parche). Sin embargo, al ser un evento raro en las mujeres en edad reproductiva, el riesgo absoluto permanece bajo (Grado recomendación B).

Se han identificado diferentes circunstancias (factores de riesgo) que tienen un peso importante en la producción de eventos tromboembólicos:

1. Trombofilia congénita

Las mujeres con “Trombofilia congénita” (Déficit de antitrombina, de proteína C o de proteína S, mutaciones gen de la protrombina o del factor V de Leiden) tienen un mayor riesgo de TEV (OR 3.78; 95 % IC 2.22-6.48), pero si además son usuarias de AHC el riesgo es 5 veces mayor (OR 15.62; 95 % IC 8.66-28.15,) ya que ambos factores ejercen un efecto sinérgico³ (NE: 1a).

2. Trombofilia adquirida

La principal causa de “Trombofilia adquirida” es el Síndrome Antifosfolípido. Las mujeres con Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) positivos que han tenido un episodio de tromboembolismo, tienen un alto riesgo de recidiva aún con anticoagulación. En las mujeres con AAF positivo sin tromboembolismo previo podemos considerar dos grupos:

- De alto riesgo tromboembólico: mujeres que tienen Anticuerpo Anticoagulante Lúpico positivo o anticuerpo Anticardiolipina y/o anticuerpo anti beta 2 glicoproteína a título alto (por encima de 40 U/ml).
- De bajo riesgo trombótico: mujeres que tienen anticuerpo Anticardiolipina y/o anticuerpo anti-beta 2 glicoproteína a título bajo (20- 40 U/ml).

3. Antecedentes personales de TEV (NE: Ia).

4. Antecedentes familiares de TEV (NE: IIa)

La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la historia familiar son bajos para identificar una trombofilia, pero si es útil para alertar del riesgo que pueden tener algunas mujeres³,

5. Obesidad

La Obesidad es un factor de riesgo independiente que tendrá que ser tenido en cuenta antes de prescribir un AHC, como queda reflejado en los criterios médicos de elegibilidad⁴ (NE: IIa).

6. Inmovilización prolongada.

La inmovilización prolongada, por cirugía u otras causas, puede desencadenar un TEV. Se aconseja suspender el uso de AHC, en caso de inmovilización o cirugía mayor desde 4 semanas antes y en caso de cirugía urgente, las usuarias de AHC deben ser consideradas como de alto riesgo trombótico y proceder con ellas como tal⁵ (NE: IIa).

7. Edad

La tasa de TEV aumenta con la edad, incremento que presenta una clara inflexión a partir de los 35 años (NE: Ia).

8. Tabaquismo (NE: IIa)

9. Otros factores

Las mujeres con enfermedades cardíacas (Insuficiencia cardíaca y enfermedades valvulares) y las mujeres con múltiples factores de riesgo (Tabaquismo, HTA, Diabetes, Obesidad, Inmovilización) tienen también un mayor riesgo de TEV.

Por el contrario, hay circunstancias como la existencia de venas varicosas o de tromboflebitis superficial, que, a pesar de la creencia general, no incrementan el riesgo de TEV por lo que en estos casos se puede utilizar cualquier método anticonceptivo, incluidos los AHC⁵.

La evidencia disponible nos indica que el riesgo de TEV entre las mujeres en edad reproductiva es de 4-5/10.000 mujeres-año, mientras que en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados es de 8-9/10.000 mujeres-años, mayor que entre las primeras, pero muy inferior al riesgo durante el embarazo, que alcanza a 29/10.000 mujeres-año, y especialmente inferior al que aparece en el puerperio tras el parto (300-400/10.000 mujeres-año)^{3, 5}. También es importante considerar que el incremento del riesgo es mayor durante los primeros meses de uso, para descender posteriormente, aunque a niveles superiores a los de las no usuarias⁶ (NE: IIa).

El riesgo relativo de TEV se incrementa en los primeros meses de uso de los AHC. Este riesgo se reduce con su uso, aunque permanece por encima del de las no usuarias hasta que finaliza su utilización (Grado recomendación B)

Tras establecerse la asociación AHC-TEV se atribuyó el incremento del riesgo al estrógeno, y además de forma dosis dependiente, por lo que ésta se ha ido reduciendo a lo largo de los años de forma importante, lo que ha propiciado una reducción de riesgo. En 1995 las autoridades sanitarias del Reino Unido comunican que podría existir un mayor riesgo de TEV con los preparados que contienen los llamados gestágenos de tercera generación (gestodeno y desogestrel) que con los que llevaban levonorgestrel (“segundo susto de la píldora”). A partir de ese momento empieza una discusión, todavía sin aclarar plenamente, en la que se reconoce la participación del gestágeno en la génesis de los TEVs, lo que supondría un diferente riesgo relativo de TEV en función del gestágeno que empleemos.

La posible existencia de diferentes riesgos de TEV en función de la vía de administración (oral vs transdérmica vs vaginal) es otro tema que también ha sido suscitado.

Esto motivó que la Sociedad Española de Contracepción incluyera en su Conferencia de Consenso (Nov, 2011) la valoración tanto de la posible influencia del gestágeno empleado en anticoncepción hormonal combinada, como de la vía de administración. Tras realizarse la revisión de la literatura y analizar la evidencia científica existente se concluyó⁷:

- Respecto a la vía de administración, los datos son inconsistentes lo que no permite emitir ninguna recomendación
- La reducción de las dosis de estrógeno en los anticonceptivos hormonales disminuye el riesgo relativo de tromboembolismo venoso. Para minimizar este riesgo se deben utilizar preparados con baja dosis etinilestradiol (35 microgramos o menos). Todos los preparados comercializados en nuestro país cumplen esta condición.
- Las diferentes combinaciones de anticonceptivos orales tienen un riesgo relativo diferente de tromboembolismo venoso, este riesgo es menor para combinaciones con levonorgestrel, noretisterona y norgestromina frente al de dienogest, gestodeno, drospirenona o desogestrel.
- La relevancia clínica de estas diferencias tiene que valorarse en la baja incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres sanas en edad fértil. Por lo tanto, todos son seguros para la usuaria.
- El acetato de ciproterona tiene un aumento de riesgo relativo comparado con los anteriores y no tiene indicación como anticonceptivo.

A finales del año 2012 la Agencia Francesa del Medicamento comunicó la retirada en ese país de los preparados que contienen la combinación de etinilestradiol y acetato de ciproterona, al considerar que el riesgo de tromboembolismo inherente a su utilización supera a los beneficios en el tratamiento del acné e hirsutismo, a la vez que dudaba de su efecto anticonceptivo. Como consecuencia de este hecho el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha llevado a cabo la

revisión del riesgo de tromboembolismo venoso de estos preparados y su impacto en el balance riesgo-beneficio. EL PRAC reconoce que el TEV es un hecho conocido para este tipo de preparados, al igual que con cualquier otro anticonceptivo hormonal combinado, para concluir que *“estos medicamentos continúan manteniendo una relación beneficio-riesgo favorable cuando son utilizados para el tratamiento de mujeres que presentan acné andrógeno-dependiente de moderado a severo y/o hirsutismo. Estos medicamentos actúan como anticonceptivos hormonales”*.

Como consecuencia de las conclusiones del PRAC, la Agencia Europea del Medicamento ha establecido la recomendación de que *“los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente moderado o severo y/o hirsutismo, que no respondan al tratamiento tópico y la antibioticoterapia sistémica”*. Además, puesto que actúan como anticonceptivos hormonales, *“no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales ya que esto incrementaría el riesgo de TERV”⁸*.

En octubre de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que ha finalizado la revisión europea sobre riesgo de tromboembolismo venoso asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). *“Este riesgo era ya conocido y, la revisión confirma que es pequeño como normal general, pero que aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágeno presentan un riesgo más bajo”*. Por lo que recomienda a los médicos que prescriben AHC que:

- *Valoren detalladamente los factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el mismo para decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.*
- *Informen a las mujeres sobre signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz⁹.*

La aparición en 2009 de píldoras anticonceptivas con estrógeno natural abrió un nuevo escenario. Los estudios biológicos y farmacológicos realizados antes de su

comercialización mostraban un menor efecto sobre los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular, que debían ser corroborados por estudios epidemiológicos. Los datos del estudio INAS-SCORE¹⁰ (se compara riesgo de eventos cardiovasculares de usuarias de píldora con valerato de estradiol / dienogest con el de usuarias de píldoras con etinilestradiol / otros gestágenos) han reflejado que la píldora con estrógeno natural presenta un riesgo de ETE similar al de la píldora con EE/levonorgestrel, e inferior a las de EE combinadas con cualquier otro gestágeno. Lo cual demuestra que aunque en menor grado que otras combinaciones, la píldora con estrógeno natural también puede tener un impacto negativo sobre la coagulación, y su prescripción ha de tener en cuenta los criterios de elegibilidad establecidos actualmente para el uso de anticoncepción hormonal combinada¹¹.

Se acepta que el uso de métodos anticonceptivos hormonales con solo gestagenos (MSG), en cualquiera de sus presentaciones, no se asocia con un incremento del riesgo de TEV^{5, 12}, por lo que pueden utilizarse en mujeres que tengan restringido el uso de estrógenos por la existencia de los factores de riesgo de TEV comentados (NE: IIa).

Tampoco hay evidencias que sugieran que el uso de anticoncepción de urgencia con 1500 mcg de levonorgestrel se asocie con un incremento del riesgo de TVE⁵.

Tromboembolismo arterial

La enfermedad tromboembólica arterial es muy poco frecuente en la mujer antes de la menopausia, pero el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y/o ictus aumenta en usuarias de AHC especialmente si presentan asociados otros factores de riesgo, (tabaco, migrañas con aura, hipertensión, obesidad, etc.)¹³, riesgo que aumenta además con la edad. (Grado de recomendación B)

El uso actual de AHC aumenta el riesgo de IAM respecto a las que nunca los utilizaron (Grado recomendación B).

El riesgo de IAM entre usuarias de AHC es mucho mayor entre fumadoras o con historia de hipertensión (Grado recomendación B).

ASESORAMIENTO ANTICONCEPTIVO

Requisitos previos

El principal requisito para realizar un correcto asesoramiento anticonceptivo es la realización de una correcta historia clínica en la que se recojan los antecedentes médicos familiares, personales y hábitos, que pudieran llevarnos a desaconsejar la utilización de algún método, en este caso de anticoncepción hormonal.

Con el fin de facilitar la toma de decisiones la OMS publica y actualiza periódicamente los “criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos”¹⁴. Éstos son un conjunto de recomendaciones, basadas en la evidencia existente, mediante las cuales se establece la idoneidad del uso de cada una de las opciones anticonceptivas en función de las circunstancias médicas de la posible usuaria. El grado de recomendación se especifica en cuatro categorías (tabla 1), en base a la relación riesgo-beneficio.

Tabla 1.-

Categoría 1	Ninguna restricción
Categoría 2	Las ventajas superan los riesgos
Categoría 3	Los riesgos, generalmente superan a los beneficios
Categoría 4	No se deben usar

Las circunstancias consideradas como categorías 1 y 2 nos permiten utilizar de forma segura el método analizado, mientras que una categoría 3 nos aconsejaría buscar otra alternativa anticonceptiva, reservando su uso para casos excepcionales, y la categoría 4 supondría una contraindicación absoluta (Tabla 2).

En caso de optar por un método hormonal combinado o por la forma inyectable de solo gestágeno se recomienda también la toma de la tensión arterial y el cálculo del índice de masa corporal⁷.

El tabaquismo, la obesidad y un estado basal de trombofilia aumentan el riesgo de TEV y estos factores deben tenerse en cuenta al realizar la elección del método anticonceptivo. (Grado recomendación B)

Ante la realización de tratamientos quirúrgicos que lleven asociados periodos de inmovilización se ha de suspender el uso de AHC cuatro semanas antes de la misma. (Grado de recomendación B)

No se recomienda la realización de cribado de trombofilia de rutina a la población general, antes iniciar el uso de AHC^{13,15}, reservándose para las mujeres que presenten antecedentes trombóticos personales o familiares (TEV en familiares de primer grado y menores de 45 años). De cualquier forma, hay que ser conscientes de que un estudio de trombofilia normal no descarta el riesgo de TEV, ni que en caso de positividad predice necesariamente eventos trombóticos (NE: Ib)

No se recomienda la realización de cribado de trombofilia de rutina a la población general, antes iniciar el uso de AHC. (Grado recomendación C).

Para minimizar el riesgo de TEV, el Grupo de expertos para el futuro de la anticoncepción hormonal de la Sociedad Europea de Contracepción (ESC) recomiendan que el asesoramiento anticonceptivo incluya¹⁵:

- La información de que los AHC podrían causar TEV.
- Información de los síntomas de TEV y EP.
- Información sobre los factores de riesgo que se asocian con el TEV.
- La recogida de la historia personal y familiar de eventos tromboembólicos.
- Recomendar otros métodos anticonceptivos si existen contraindicaciones al uso de AHC.

La información sobre el riesgo de TEV ha de realizarse de forma comprensible, transmitiendo que es un riesgo muy bajo, siempre inferior al que presentaría durante un posible embarazo, incluyendo también las ventajas añadidas no anticonceptivas⁵.

Alternativas anticonceptivas para mujeres de riesgo tromboembólico.

En aquellas mujeres que presenten un mayor riesgo de tromboembolismo no existe ningún tipo de restricción al uso de métodos anticonceptivos de barrera, intrauterina (DIU) o quirúrgica, pero si rechazan estas opciones podemos ofrecer anticoncepción hormonal teniendo en cuenta los siguientes posibles escenarios¹⁶:

- a. Mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de TEV: píldora con solo gestágeno, acetato de medroxiprogesterona inyectable, implantes subdérmicos o DIU de levonorgestrel (NE: IIa).
- b. Mujeres con trombofilia y TEV/EP actual: cualquier método con solo gestágenos, si están anticoaguladas (NE: IIa).
- c. Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos: cualquier método con solo gestágenos, en caso de bajo riesgo y sin TEV previo

Los MSG no parecen estar asociados con un incremento del riesgo de TEV (Grado de recomendación B).

En las mujeres que estén bajo tratamiento anticoagulante por TEV o con antecedente de TEV el uso de MSG es seguro (Grado de recomendación C)

BIBLIOGRAFIA.

1. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ. 2010 Mar 11;340:c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
2. Jordan WM and Anand JK. Pulmonary embolisms. Lancet, 1961;278:1146
3. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. Arch Intern Med 2003;163:1105–9.
4. UKMEC. UK Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf
5. RCOG 40 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception (Green-Top 40). July 2010.
6. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen A, Agger C. Hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a national follow up study. BMJ 2009;339:b2890.
7. Sociedad Española de Contracepción (SEC). Conferencia de consenso. Nov. 2011. www.sec.es/descargas/FOLLETO_CDC2011.pdf

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. “Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Actualización de sus condiciones de autorización”. Nota informativa del 20 de mayo 2013. www.aemps.gob.es.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Octubre 2013
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.pdf
10. Heinemann K, Franke C, Moehner S, Do Minh T, Dunjer J. Cardiovascular safety in users of different combined oral contraceptives –Final results from the INAS-SCORE study Abstract FC-03, Book of abstracts: 15th Congress of European Society of Contraception and Reproductive Health. Eur J Contracept reprod health Care. 2018;23:1-143
11. Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what’s new with estradiol-based hormonal contraceptives?. Open Access Journal of Contraception 2018 Nov;9:75-79
12. Mangtha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thrombotic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012;345:e4944.
13. Faculty of sexual & reproductive healthcare. Clinical guidance. Combined hormonal contraception, 2011.
www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2015 .
apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf
15. European Society of Contraception. Recommendation to reduce the risk for thromboembolic events. 2013. www.esrh.eu/about-esc/news/recommendation-reduce-risk-thromboembolic-events
16. Blanco A, Ramirez I, Rodriguez Martorell J. Anticoncepción y enfermedad tromboembólica venosa. En Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos. Grupo Acción Médica 2012

ANEXO.-

Tabla 2.- Criterios médicos de elegibilidad OMS. Condiciones asociadas a un mayor Riesgo Cardiovascular

CONDICIÓN	AHC	PSG	AMDP	Implante	DIU-LNG
TABACO					
a.- Edad < 35	2	1	1	1	1
b.- Edad ≥ 35					
* < 15 cig/día	3	1	1	1	1
* ≥ 15 cig/día	4	1	1	1	1
OBESIDAD*					
a.- IMC: 30-34	2	1	1	1	1
b.- IMC: ≥ 35	3	1	1	1	1
MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASULAR ARTERIAL (Edad, tabaco, diabetes, hipertensión)					
	3/4	2	2	2	2
HIPERTENSION					
a.- Antecedente hipertensión, si no puede medirse	3	1	2	2	2
b.- Hipertensión controlada	3	1	2	1	1
c.- TA:S 140-159 ó TAD: 90-99	3	1	2	1	1
d.- TAS: ≥ 160 ó TAD: ≥ 100	4	2	3	2	2
e.- Enfermedad vascular	4	2	3	2	2
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TEV) EMBOLISMO PULMONAR (EP)					
a.- Historia de TEV/EP	4	2	2	2	2
b.- TEV/EP activo	4	3	3	3	3
c.- TEV/EP en tratamiento anticoagulante	4	2	2	2	2
d.- Antecedente familiar	2	1	1	1	1
e.- Cirugía mayor					
* Inmovilización prolongada	4	2	2	2	2
* Sin inmovilización	2	1	1	1	1
f.- Cirugía menor sin inmovilización	1	1	1	1	1
TROMBOFILIA CONGÉNITA (Factor V Leiden, mutación protrombina, Deficit Proteína C, Proteína S)					
	4	2	2	2	2
VARICES					
Venas varicosas	1	1	1	1	1
Tromboflebitis superficial	2	1	1	1	1
INFARTO AGUDO MIOCARDIO (Antecedente o enfermedad actual)					
	4	2(I)/3(C)	3	2(I)/3(C)	2(I)/3(C)

CONDICIÓN	AHC	PSG	AMDP	Implante	DIU-LNG
ICTUS					
(Antecedente o enfermedad actual)	4	2(I)/3(C)	3	2(I)/3(C)	2(I)/3(C)
HIPERLIPIDEMIAS	2/3	2	2	2	2
VALVULOPATIA					
a.-No complicada	2	1	1	1	1
b.- Complicada	4	1	1	1	2
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO					
A.- Anticuerpos antifosfolípidos positivos (o desconocidos)	4	3	3	3	3
DOLOR DE CABEZA					
a.- No migrañosa	1(I)/2(C)	1	1	1	1
b.- Migrañosa					
* Sin aura					
Edad < 35 años	2(I)/3(C)	1(I)/2(C)	2	2	2
Edad ≥ 35 años	3(I)/4(C)	1(I)/2(C)	2	2	2
* Con aura (cualquier edad)	4	2(I)/3(C)	2(I)/3(C)	2(I)/3(C)	2(I)/3(C)

* Modificación introducida en los criterios médicos de elegibilidad por el Royal College of Obstetricians & Gynaecologists del Reino Unido (UKMEC 2009)⁴.

(I): Inicio; (C): Continuidad