Suplemento
Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S140-S155.

Complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados. Eventos tromboembólicos

Complications caused by combined oral contraceptives. Thromboembolic events.

Gustavo Gómez-Tabares

Resumen

Aunque la incidencia de trombosis venosa en mujeres de edad reproductiva es baja, su repercusión en usuarias de anticonceptivos orales es amplia. El consumo de anticonceptivos orales se estima en 100 millones de usuarias en todo el mundo. La evaluación de las diferentes combinaciones de anticonceptivos tiene participación importante al momento de prescribirlos. El objetivo de este estudio fue revisar las complicaciones provocadas por el consumo de anticonceptivos orales combinados. Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía disponible en las bases PubMed, EMBASE y Scopus, en donde se buscaron los términos: "anticonceptivos orales combinados", "dosis óptimas de anticonceptivos orales", "complicaciones asociadas con anticonceptivos orales", "tromboembolismo venoso". Criterios de inclusión: artículos de casos o series que contuvieran los apartados de complicaciones asociadas con anticonceptivos orales combinados y reporte de al menos 75% de los datos clínicos establecidos. Todos los anticonceptivos orales combinados actuales confieren similar eficacia para prevenir el embarazo. Además de sus efectos anticonceptivos, las formulaciones con acetato de ciproterona o drospirenona se prescriben para el tratamiento de acné vulgar, seborrea e hirsutismo leve. El conocimiento de los riesgos y las complicaciones de los anticonceptivos orales combinados es decisivo. Es prioritario buscar la opción más segura en cada paciente, con la finalidad de evitar el riesgo de trombosis venosa.

PALABRAS CLAVE: Anticonceptivos orales combinados; tromboembolismo venoso; estrógenos; progestágenos.

Abstract

Despite the low incidence of venous thrombosis in women of reproductive age, its impact on users of oral contraceptives is wide. The consumption of oral contraceptives is estimated at 100 million users worldwide. The evaluation of the different combinations of contraceptives has an important role at the time of prescribing them. The aim of this study was to review the complications caused by combined oral contraceptives. A systematic review of the literature available in PubMed, EMBASE and Scopus databases was done, in which the terms "combined oral contraceptives", "optimal doses of oral contraceptives", "complications associated with oral contraceptives", "venous thromboembolism" were searched. Inclusion criteria: articles of cases or series containing the sections of complications related to combined oral contraceptives and reporting at least 75% of the established clinical data. All current combined oral contraceptives confer similar efficacy to prevent pregnancy. In addition to their contraceptive effects, formulations with cyproterone acetate or drospirenone are prescribed for the treatment of acne vulgaris, seborrhea and mild hirsutism. Knowledge of the risks and complications of combined oral contraceptives is decisive. It is a priority to look for the safest option in each patient, in order to avoid the risk of venous thrombosis.

KEYWORDS: Combined oral contraceptives; Venous thromboembolism; Estrogens; Progestagens.

Ginecólogo endocrinólogo, profesor titular, Departamento de OB-GIN, Universidad del Valle, Unidad de Medicina Reproductiva, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: enero 2019

Correspondencia
Gustavo Gómez Tabares
gustavo.gomez@imbanaco.com.co

Este artículo debe citarse como
Gómez-Tabares G. Complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados. Eventos tromboembólicos. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S140-S155.
https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

ANTECEDENTES

Aunque la incidencia de trombosis venosa en mujeres de edad reproductiva es baja, su repercusión en usuarias de anticonceptivos es amplia. El consumo de anticonceptivos orales en todo el mundo se estima en 100 millones de usuarias, principalmente mujeres en edad reproductiva.[1]

La trombosis venosa se asocia con elevado riesgo de mortalidad. En general, la tasa de mortalidad a 30 días es mayor en pacientes con embolia pulmonar que en quienes sufren tromboembolismo venoso profundo (9.7-12 *versus* 4.6-6%). En mujeres de 15 a 44 años de edad la tasa de mortalidad relacionada con trombosis venosa es de 0.6-1.7%.[2]

El tromboembolismo venoso profundo puede dañar las válvulas venosas, además de provocar reflujo e hipertensión venosa en las extremidades inferiores, lo que resulta en síndrome postrombótico, caracterizado por dolor, pesadez e hinchazón de la pierna dañada en reposo o al caminar.[3]

El síndrome postrombótico puede manifestarse en la mayoría de las pacientes que padece tromboembolia venosa profunda en los primeros tres meses, incluso sin expresar un aumento adicional hasta después de dos años de seguimiento.

Las píldoras anticonceptivas se encuentran entre los métodos más populares en todo el mundo. Una píldora anticonceptiva oral combinada contiene dos componentes: estrógeno y progestágeno. Aunque su acción anticonceptiva es confiable, pueden provocar efectos secundarios como: taponamiento de los vasos de las piernas y los vasos pulmonares por coágulos (trombosis venosa). Este efecto es raro, pero representa el signo más importante en pacientes con este trastorno.

Las diferentes combinaciones de los anticonceptivos pueden aumentar el riesgo de trombosis venosa. La evaluación de las diferentes combinaciones tiene participación importante en la seguridad y elección del fármaco para iniciar el tratamiento anticonceptivo.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía disponible en las bases PubMed, EMBASE y Scopus, en donde se buscaron los términos: "anticonceptivos orales combinados", "dosis óptimas de anticonceptivos orales", "complicaciones asociadas con anticonceptivos orales", "tromboembolismo venoso". Criterios de inclusión: casos clínicos o series asociadas con complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados y reporte de al menos 75% de los datos clínicos establecidos.

Anticonceptivos orales combinados

Los anticonceptivos orales combinados se clasifican en dos grupos. El primero se divide en anticonceptivos con formulaciones de dosis altas (≥ 50 μg de etinilestradiol) y bajas (15, 20, 30 o 35 μg de etinilestradiol o 50 μg de mestranol), y el segundo se basa en la concentración del estrógeno o gestágeno, incluso si permanece constante durante el ciclo. Las dosis variables de hormonas durante el ciclo menstrual sugieren un efecto asociado con píldoras multifásicas (bifásicas o trifásicas), pero éstas permanecen constantes durante todo el ciclo, su efecto se relaciona con píldoras monofásicas. La mayor parte de los anticonceptivos orales combinados se prescribe durante un ciclo de 28 días, con 21 días de píldoras activas que contienen hormonas y 7 días con o sin píldoras de placebo.

Existen tres protocolos diferentes de tratamiento:

1. Formulaciones monofásicas: cada tableta activa contiene una dosis constante

de estrógenos y gestágenos a lo largo del ciclo.

2. Formulaciones bifásicas: la dosis del estrógeno se mantiene constante a lo largo del ciclo, pero la del gestágeno aumenta en la segunda mitad del ciclo.

3. Formulaciones trifásicas: la dosis del estrógeno aumenta en la mitad del ciclo para disminuir la tasa de sangrado disfuncional, mientras que la del gestágeno es inicialmente baja y aumenta a lo largo del ciclo.

Los anticonceptivos orales combinados con dosis más altas de estrógeno (> 30 µg) y levonorgestrel (progestágeno), además de acetato de ciproterona o drospirenona (progestágenos), se asocian con elevado riesgo de trombosis venosa que las píldoras anticonceptivas que contienen ≤30 µg de estrógeno y levonorgestrel (progestágeno), lo que implica que la dosis de estrógenos y el tipo de progestágeno debe indicarse con cautela. Todos los anticonceptivos orales combinados muestran la misma eficacia en cuanto a prevención de embarazos no deseados.

Además de las píldoras anticonceptivas y las inyecciones intramusculares de acetato de medroxiprogesterona de depósito, las opciones actuales de anticoncepción hormonal incluyen: anillos vaginales, parches transdérmicos, implantes subcutáneos y dispositivos intrauterinos de liberación de levonorgestrel.

ESTRÓGENOS

El estradiol (E2, 17β-estradiol u oestradiol) es una hormona esteroide sexual femenina, que contiene dos grupos hidroxilo en su estructura molecular. El estradiol es 10 veces más potente que la estrona y 80 veces más que el estriol en cuanto a efectos estrogénicos. Como todos los estrógenos, sus precursores son los andrógenos. Al igual que otros esteroides, es un derivado del colesterol. Después de la división de la cadena lateral y mediante la vía delta-5 o delta-4 la androstenediona representa el intermediario clave. Una fracción de la androstenediona se convierte en testosterona y, a su vez, se somete a la conversión en estradiol por una enzima llamada aromatasa. En una vía alterna, la androstenediona es aromatizada a estrona y posteriormente se transforma en estradiol. **Figura 1**

El etinilestradiol es un estrógeno derivado del estradiol, activo por vía oral, indicado como tratamiento anticonceptivo. El etinilestradiol fue el primer análogo de estrógenos sintetizado en Berlín, en 1938; además, representa uno de los medicamentos más prescritos en el mundo. La sustitución del carbono 17 por un grupo etinil le otorga al estrógeno gran resistencia a la degradación en el hígado, por lo que le abrió el paso al desarrollo de los anticonceptivos orales. **Figura 2**

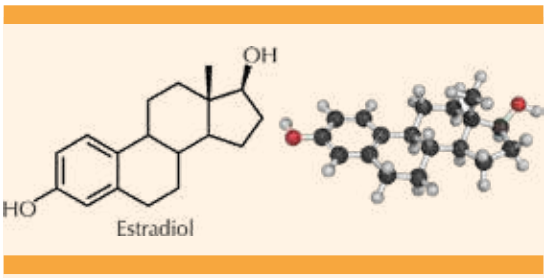


Figura 1. Configuración bioquímica del estradiol.

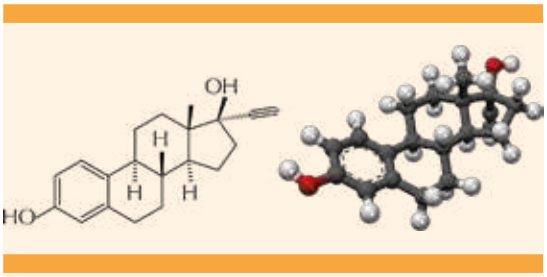


Figura 2. Configuración bioquímica del etinilestradiol.

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

Los estrógenos interactúan con los receptores de estrógenos, que son miembros de una superfamilia de receptores nucleares. Los receptores de estrógenos α y β pueden detectarse en diversos tejidos. Ambos receptores se expresan en concentraciones similares en algunos órganos, mientras que un subtipo predomina en otros. Incluso pueden detectarse en el mismo tejido, pero en diferentes tipos de células.

El receptor de estrógenos α se expresa, principalmente, en el útero, próstata, ovarios, testículos, epidídimo, huesos, mama, diversas regiones del cerebro, tejido adiposo blanco e hígado, mientras que el receptor de estrógenos β en el colon, próstata, testículos, ovarios, médula ósea, glándulas salivales, endotelio vascular y algunas regiones del cerebro.[4]

Hoy día se prescriben diversos tipos de progestinas en anticonceptivos orales combinados. Cada una se combina con uno de cuatro estrógenos: mestranol, etinilestradiol (EE), valerato de estradiol y 17β-estradiol (E2). La mayor parte de los anticonceptivos orales combinados pasados y actuales contienen etinilestradiol. La identificación inicial de los estrógenos en los anticonceptivos orales combinados fue accidental, debido a la coexistencia contaminante de mestranol, producido durante la síntesis de la progestina noretinodrel. El mestranol es un pro-etinil estradiol, que poco a poco ha dejado de prescribirse.

Aunque el etinilestradiol y los anticonceptivos orales combinados son seguros, existe la preocupación de eventos adversos, especialmente en usuarias con antecedente de tabaquismo, como: cáncer de mama, tromboembolismo, infartos, apoplejía, aumento de peso y pérdida de libido.

Estradiol (E2) y etinilestradiol (EE)

El estradiol y etinilestradiol ejercen sus efectos biológicos a través de interacciones con receptores de estrógenos, por el mismo mecanismo que ha sido extensamente revisado. Con base en ello se ha demostrado que el estradiol es 100 veces menos activo que el etinilestradiol; incluso durante décadas se ha comprobado que la dosis más alta de estradiol por vía oral es requerida para producir el mismo efecto biológico del etinilestradiol.[5]

La reducción de la dosis de etinilestradiol (50 a 30 μg) se asocia con disminución del riesgo cardiovascular y tromboembolia venosa. Sin embargo, las dosis bajas se relacionan con alto riesgo de sangrado anormal y trastornos menstruales, lo que resulta en elevada posibilidad de adherencia al tratamiento.

Desde la década de 1970 se ha investigado el reemplazo de etinilestradiol por estradiol o valerato de estradiol en anticonceptivos orales combinados para mejorar sus perfiles de seguridad y tolerancia, especialmente relacionados con eventos cardiovasculares, parámetros hemostáticos y metabolismo lipídico.

El primer compuesto se produjo en Finlandia en 1993. Se trata de un fármaco bifásico, cuyo régimen es de 21 días, que contiene valerato de estradiol (1 mg) y acetato de ciproterona (1 mg), indicado durante 10 días, además de valerato de estradiol (2 mg) y acetato de ciproterona (2 mg) durante 11 días. Los estudios al respecto mostraron que el tratamiento provocó diversos episodios de sangrado, posiblemente por dos vías: *1)* el progestágeno estimula la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD) endometrial, que convierte rápidamente el estradiol a estrona (E1), y ésta no puede mantener una proliferación endometrial estable, o *2)* las progestinas reducen las concentraciones de los receptores nucleares de estradiol y, por lo tanto, disminuyen la biodisponibilidad de estradiol nuclear y estrogénico, y la proliferación endometrial. Con ello, la disminución en la proliferación

endometrial depende de la acción antiestrogénica del componente de progestina[6] y por eso se manifiesta, clínicamente, con hipomenorreas.

Con base en lo anterior, las formulaciones recientes incluyen la combinación de valerato de estradiol (1, 2 o 3 mg) y un progestágeno, dienogest (2 o 3 mg), indicado en un régimen multifásico; otra formulación consiste en estradiol (1,5 mg) combinado con acetato de nomegestrol (NOMAC 2,5 mg) en un régimen monofásico diario. Los beneficios potenciales a largo plazo y los efectos adversos de este tipo de anticonceptivos no se encuentran establecidos por su reciente introducción al mercado.[7,8]

HEMOSTASIA Y ESTRÓGENOS

Los sistemas de coagulación y fibrinolítico incluyen dos cascadas diferentes de proteínas, pero interconectadas, que regulan la producción y degradación de fibrina. El proceso de coagulación consiste en producir trombina (factor activado II), que convierte el fibrinógeno en un coágulo de fibrina. La trombina se genera a partir de la protrombina, mediante la acción del factor X, con la participación de los factores de coagulación V y VIII. La vía de coagulación se inicia por la liberación del inhibidor del factor tisular, que activa el factor VII y, a su vez, el factor X.

Además del factor tisular, otros inhibidores que protegen contra la trombosis excesiva incluyen: antitrombina III (inhibe la formación de trombina) y las proteínas C y S (inhiben la formación de los factores V y VIII).

El sistema de coagulación está equilibrado por el sistema fibrinolítico, que implica la degradación de fibrina y lisis de coágulos por plasmina. La plasmina se forma a partir de plasminógeno, mediante la acción del plasminógeno tisular (t-PA), que se equilibra con el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Diversos estudios han evaluado la actividad de ambos sistemas (coagulación y fibrinolítico). Por ejemplo, el fragmento de protrombina 1 + 2 (F1 + 2) y el complejo trombina-antitrombina se determinan para evaluar el índice de producción de trombina. Por su parte, el antígeno del factor tisular y la actividad del factor VII y F1 + 2 reflejan la actividad del proceso de coagulación.

La antitrombina III y las proteínas C y S representan marcadores importantes de la inhibición, generación y actividad de la trombina. Para evaluar la actividad fibrinolítica se utiliza el complejo plasmina-antiplasmina, t-PA y PAI-1. Por último, el dímero-D es un producto de la degradación de fibrina que se utiliza para evaluar la actividad del sistema hemostático.[9]

Los anticonceptivos orales combinados afectan la hemostasia en diversas formas; por ejemplo, aumentan la concentración de los factores implicados en la coagulación o los marcadores de mayor actividad como: factores II, VII y VIII, protrombina fragmento 1 + 2 y el dímero-D.

Los factores anticoagulantes naturales también suelen afectarse. Por ejemplo, en usuarias de anticonceptivos orales combinados la concentración de proteína C anticoagulante se incrementa, mientras que otros factores disminuyen (antitrombina y proteína S).[10] Esta tendencia es más pronunciada en usuarias de anticonceptivos combinados de tercera generación.

Se requieren estudios que investiguen el efecto del etinilestradiol y los estrógenos en monoterapia en los sistemas de coagulación y fibrinolítico de mujeres perimenopáusicas.

Los estudios que demuestran el efecto de los anticonceptivos orales combinados en este tipo de sistemas se han llevado a cabo con etinilestradiol y diferentes progestinas. Los anticonceptivos orales combinados que contienen estradiol son

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

relativamente nuevos; por tanto, se requieren estudios que evalúen sus efectos en el sistema hemostático.

Se ha demostrado que los estrógenos y progestágenos de los anticonceptivos orales combinados influyen en la hemostasia. La prescripción de anticonceptivos orales combinados en dosis altas (50 μg de etinilestradiol) aumenta la producción de factores de coagulación, como el factor V, VIII, X y fibrinógeno. Algunos estudios señalan que los anticonceptivos orales monofásicos y multifásicos en dosis bajas (30-35 μg de etinilestradiol) no muestran efectos clínicos significativos en el sistema de coagulación y el aumento mínimo de las dosis relacionadas con la formación de trombina se compensa con el aumento de la actividad fibrinolítica. Sin embargo, otros estudios que evalúan las dosis bajas de anticonceptivos orales combinados muestran un aumento significativo en los factores de coagulación asociados con elevada actividad plaquetaria. Una investigación realizada por el Grupo de Estudio de Anticoncepción Oral y Hemostasia, en el que se incluyeron 747 mujeres sanas, no fumadoras, para determinar el efecto de los anticonceptivos orales combinados en 24 variables hemostáticas, cuyo tratamiento consistió en seis ciclos con uno de siete anticonceptivos monofásicos, con dosis de 20, 30 o 50 μg de etinilestradiol combinado con una de cuatro progestinas diferentes,[11] reportó que la reacción de los factores de coagulación fue influenciada, principalmente, por la combinación con progestinas y las dosis de etinilestradiol (30 *vs* 50 μg a favor de la primera dosis).

Los estudios que evalúan la combinación de etinilestradiol con progestágenos, como levonorgestrel (LNG) y nomegestrol (NOMAC), muestran cambios poco significativos. Un ensayo que investigó los efectos hemostáticos de una formulación multifásica, que consiste en valerato de estradiol (1-3 mg) y dienogest (2-3 mg) *versus* una formulación trifásica, con etinilestradiol (30-40 μg) y levonorgestrel (50-125 μg) durante siete ciclos de tratamiento, demostró cambios importantes en la coagulación y en los parámetros fibrinolíticos desde el inicio y al final del tratamiento, que aunque fueron relativamente pequeños, se mantuvieron dentro de los valores normales.[12]

En el estudio de Ågren y su grupo,[13] efectuado con seis ciclos de tratamiento, para comparar el efecto del estradiol (1.5 mg) y NOMAC (2.5 mg) *versus* etinilestradiol (30 μg) y levonorgestrel (150 μg), reportó que ambas formulaciones estimulan cambios mínimos entre el inicio y al final del tratamiento en los factores procoagulantes II (protrombina), VIIa y VIII. Por su parte, el factor VIIc permaneció sin cambios en las pacientes que recibieron estrógenos y NOMAC, y disminuyó significativamente (12.7%) en quienes consumieron etinilestradiol y levonorgestrel.

Los índices de anticoagulantes mostraron cambios relativamente mínimos desde el inicio del tratamiento en cada grupo (estradiol-NOMAC *versus* etinilestradiol-levonorgestrel), con diferencias significativas en: tromboplastina parcial activada, sensibilidad a la proteína C activada (3.3 *vs* 2%; p = 0.97), antitrombina III (3.9 *vs* -3.6%, p = 0.004), proteína C (-3.1 *vs* 8.2%; p = 0.002), proteína C libre (13.3 *vs* 11.9%, p = 0 .97) y proteína S total (4.7 *vs* -3.6%, p<0.001), además de proteína S. Se observó un cambio sustancial desde el inicio del tratamiento en la sensibilidad endógena a la proteína C activada, de acuerdo con el potencial de la relación de trombina (60 *vs* 146%; p = 0,001). En cuanto a los marcadores de trombina, el porcentaje de cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento mostró un aumento en F1 + 2 del grupo que recibió etinilestradiol-levonorgestrel *versus* estradiol-NOMAC (-1.7 *vs* 13.5%; p = 0.085); sin embargo, el dímero-D permaneció sin cambios en ambos grupos. Los resultados del dímero-D

no fueron concluyentes, pues la mayor parte de los valores estaba por debajo del límite de detección.

Una observación notable en los datos hemostáticos fue la gran variabilidad en todos los índices medidos en cada grupo de tratamiento. Aunque no se informaron límites de referencia alterados, casi todos se mantuvieron dentro del rango normal con ambas formulaciones de anticonceptivos. En ese mismo estudio, la proteína C-reactiva (PCR), un marcador de riesgo cardiovascular, mostró cambios desde el inicio del tratamiento en el grupo que recibió etinilestradiol-levonorgestrel *versus* estradiol-NOMAC (25.8 *vs* 66.7%, respectivamente, p≤.001). Sin embargo, la concentración de PCR del grupo de etinilestradiol-levonorgestrel estuvo dentro del límite de referencia en las mujeres premenopáusicas.[13]

Otro estudio que evaluó el efecto del estradiol-NOMAC *versus* etinilestradiol-levonorgestrel en la hemostasia, mediante dosis más bajas de esta última formulación (20 y 100 µg, respectivamente) y un período más corto de tratamiento (tres ciclos consecutivos en lugar de seis ciclos),[14] reportó cambios mínimos en cuanto a coagulación y parámetros de fibrinólisis en ambos grupos al inicio del tratamiento; sin embargo, al finalizar estuvieron dentro de los límites de referencia. No se encontraron diferencias significativas en agregación plaquetaria al final del tratamiento entre los grupos.

Un ensayo que evaluó el efecto de una formulación multifásica *vs* trifásica en la hemostasia, específicamente: valerato de estradiol (1-3 mg) y dienogest (2-3 mg) *versus* etinilestradiol (30-40 µg) y levonorgestrel (50-125 µg) durante siete ciclos, encontró cambios relativamente mínimos en la coagulación y en los valores de parámetros fibrinolíticos desde el inicio y hasta el final del tratamiento, incluso se mantuvieron dentro de los límites de referencia.

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales combinados pueden inducir la actividad del sistema de coagulación, principalmente por su componente estrogénico. La activación del sistema de coagulación es evidente en las usuarias de anticonceptivos combinados con antecedente de tabaquismo.

Los anticonceptivos orales combinados con altas dosis de etinilestradiol (50 µg) inducen mayores cambios en la coagulación que los que contienen menos dosis (30 o 35 µg).[15] Por el contrario, los anticonceptivos combinados con dosis de 20 µg de etinilestradiol parecen tener un efecto poco significativo o nulo en los parámetros o índices de coagulación.

En usuarias de anticonceptivos orales combinados sin antecedente de tabaquismo, cualquier efecto procoagulante que pueda ocurrir se contrarresta por los efectos fibrinolíticos. Sin embargo, en el caso de pacientes fumadoras, no existen efectos fibrinolíticos para compensar los efectos procoagulantes observados con anticonceptivos que contienen 30 µg de etinilestradiol, lo que modifica el perfil hemostático hacia un estado de hipercoagulación.

Por consenso general, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos sugiere la contraindicación definitiva de anticonceptivos orales combinados en mujeres mayores de 35 años de edad que mantienen el hábito tabáquico.[16]

Diversos estudios demuestran que el tabaquismo es el factor de riesgo independiente más importante y que el uso concomitante de anticonceptivos combinados en mujeres fumadores mayores de 35 años aumenta el riesgo de infarto de miocardio.

Estas y otras observaciones fueron consideradas por un panel de expertos (consenso)[17] y entre

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

sus recomendaciones resaltó la contraindicación de anticonceptivos orales en pacientes mayores de 35 años de edad que consumen 15 o más cigarrillos al día. En esa revisión, los anticonceptivos orales contenían 20 μg de etinilestradiol.

En otro estudio de casos-controles (3989 vs 4900 pacientes, respectivamente) se observó que las mujeres con alto consumo de tabaco mostraron un aumento mínimo del riesgo de tromboembolismo venoso (RR, 1.43; CI, 1.28-1.60 en fumadores actuales y RR, 1.23; CI, 1.09-1.38 en exfumadores) *versus* pacientes sanas. Incluso, las mujeres que actualmente fumaban y consumían anticonceptivos orales combinados tuvieron nueve veces más riesgo de tromboembolismo venoso (RR, 8.79; CI, 5.73-13.49) que quienes no fumaban ni consumían anticonceptivos. Además, el riesgo en mujeres con hábito tabáquico, identificadas con mutaciones del factor V de Leiden y de protrombina 20210 A, tuvieron cinco y seis veces más riesgo de tromboembolismo venoso, respectivamente, que las pacientes sin esa mutación.[18]

La reducción de la dosis de etinilestradiol en los anticonceptivos orales combinados actualmente disponibles ha mejorado significativamente la seguridad y tolerancia de los fármacos. De acuerdo con algunos estudios, el estradiol y el valerato de estradiol combinados con algún progestágeno proporciona eficacia anticonceptiva similar al de los anticonceptivos orales combinados con dosis bajas de etinilestradiol. Algunas investigaciones que compararon los efectos del estradiol y etinilestradiol en los parámetros hemostáticos, cada uno combinado con una progestina diferente, mostraron resultados similares.

Se requieren estudios adicionales a largo plazo que evalúen los parámetros hemostáticos, con diferentes tipos y dosis de progestinas combinadas con estradiol para comprobar estos hallazgos y determinar si existen ventajas clínicas entre el estradiol *versus* etinilestradiol.

PROGESTÁGENOS

Progesterona, progestágenos y progestinas

Estas hormonas muestran profundas diferencias según su estructura y, ciertamente, no es correcto considerarlas compuestos equivalentes, como desafortunadamente se continúa haciendo.

La progesterona debe usarse para designar, solamente, a la hormona natural, producida en el cuerpo lúteo del ovario después de la ovulación, en la placenta durante embarazo, en las glándulas suprarrenales y, también, en el sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP).

El término progestágeno (algunas veces mal escrito: *progestagen*) corresponde a una definición funcional y se refiere a los esteroides naturales o sintéticos que, como la progesterona, poseen actividad progestacional, es decir, preparación y mantenimiento del útero para el embarazo. Esta definición, generalmente aceptada, puede ser demasiado restrictiva a la luz de acciones pleiotrópicas de la progesterona y en particular de sus metabolitos cercanos, que no se enlazan con receptores intracelulares de progesterona, pero ejercen acciones importantes. Por ejemplo, la alopregnanolona (3α, 5α-tetrahidroprogesterona), un potente modulador positivo de receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA) tipo A ($GABA_A$), se ha calificado como un metabolito "neuroactivo".

La progesterona es, de hecho, unidireccionalmente convertida por esteroides 5α-reductasa a 5α-dihidroprogesterona, que también activa la transcripción génica a través del receptor de progesterona intracelular.

El término "progestina" no se utiliza de manera consistente. Designa las moléculas progestacionales naturales y sintéticas, incluida la progesterona natural o, exclusivamente, la sintética. **Cuadro 1**

Los derivados de la 19-norprogesterona, como la promegestona y el acetato de nomegestrol, se encuentran entre los agonistas receptores de progesterona más selectivos y, algunas veces, son referidos como progestágenos "puros", porque no poseen actividades androgénicas, estrogénicas ni glucocorticoides. Sin embargo, las otras progestinas se unen con varios receptores esteroides y en algunos casos muestran diversos efectos biológicos no progestacionales. **Cuadro 2**

La 17-hidroxiprogesterona, derivada del acetato de medroxiprogesterona (AMP), representa la progestina más prescrita en Estados Unidos y el fármaco más evaluado en ensayos recientes de terapia de reemplazo hormonal; además, tiene propiedades androgénicas y glucocorticoides.

Las progestinas sintéticas, derivadas de la 19-nortestosterona, como el acetato de noretisterona, es un progestágeno comúnmente prescrito en Europa. Tiene diversos grados de actividad androgénica, a pesar de la eliminación del carbono 19. **Cuadro 3**

En contraste con la progesterona, las progestinas no se convierten a alopregnanolona, un metabolito activo del receptor GABA, con importancia en la mediación de algunos de los efectos biológicos de la progesterona. Sin embargo, las progestinas también se metabolizan en diversos tejidos, pero sus metabolitos no están bien caracterizados. Algunas de las hormonas derivadas de la 19-norprogestina tienen la capacidad de convertirse en metabolitos neuroactivos.[16,17]

TROMBOSIS VENOSA

La trombosis venosa incluye trastornos como: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La trombosis venosa profunda suele iniciar en las venas de la pantorrilla y puede extenderse a las venas proximales y subsecuentemente causar embolia pulmonar.[2] Aproximadamente un tercio de las pacientes con trombosis venosa sintomática manifiesta embolia pulmonar.[19]

Causas de trombosis venosa

La trombosis venosa se asocia con factores genéticos (trastornos trombofílicos y antecedentes familiares de la enfermedad) y de riesgo adquiridos (cirugía, traumatismo, inmovilidad marcada, embarazo, terapia de reemplazo hormonal, evento trombótico venoso previo, cáncer activo).

Cuadro 1. Actividad biológica de las progestinas

Progestina	Antigonadotrópica	Antiestrogénica	Androgénica	Antiandrogénica	glucocorticoide	antimineralocorticoide
Acetato de clormadinona	+	+	-	+	+	-
Acetato de ciproterona	+	+	-	++	+	-
medroxiprogesterona	+	+	±	-	+	-
Drospirenona	+	+	-	+	-	+
Progesterona	+	+	-	±	+	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	+
Dienogest	+	±	-	+	-	-

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

Cuadro 2. Afinidad relativa de los progestágenos a receptores de esteroides

Progestina	RP	RA	RE	GR	RM	SHBG	CBG
Progesterona	50	0	0	10	100	0	36
Didrogesterona	75	0	-	-	-	-	-
Acetato de clormadinona	67	5	0	8	0	0	0
Acetato de ciproterona	90	6	0	6	8	0	0
Acetato de medroxiprogesterona	115	5	0	29	160	0	0
Acetato de megestrol	65	5	0	30	0	0	0
Nomegestrol	125	6	0	6	0	0	0
Promegestona	100	0	0	5	53	0	0
Drospirenona	35	65	0	6	230	0	0
Noretisterona	75	15	0	0	0	16	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	0	0	0
Norgestimato	15	0	0	1	0	0	0
3-keto-desogestrel	150	20	0	14	0	15	0
Gestodene	90	85	0	27	290	40	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0

R: receptor; P: progesterona: A: andrógenos; E: estrógenos; M: mineralocorticoides; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; CBG; globulina transportadora de corticoides.[16]

Cuadro 3. Clasificación de los progestágenos

Derivados de progesterona	Derivados de testosterona
Didrogesterona Medrogesterona	**Estranos** Noretistestorona Dienogest
17-Hidroxiprogesterona (pregnanos) Acetato de medroxiprogesterona Acetato de ciproterona Acetato de clormadinona Acetato de megestrol	**Gonanos** Levonorgestrel Desogestrel Gestodeno Norgestimato
19-norporgesterona Nestorona Acetato de nomegestrol Trimegestona	**Espironolactona** Drospirenona

La prescripción de anticonceptivos orales en mujeres en edad reproductiva representa un factor importante de riesgo de trombosis. Los anticonceptivos orales y defectos trombofílicos hereditarios (mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, concentraciones altas del factor VIII y mutación de la protrombina) interactúan sinérgicamente para aumentar el riesgo de trombosis venosa.[20]

La incidencia de trombosis venosa en mujeres es de 1.6 por cada 1000 personas al año. Incluso la tasa de incidencia aumenta con la edad, es decir, en mujeres de 30 a 34 años se estima de 0.25 y de 60 a 64 años de 0.93 por cada 1000 personas al año.[6]

Otros estudios señalan que la incidencia en mujeres durante los años reproductivos varía de 0.5 a 1.0 por cada 1000 personas al año.[21-22] Por fortuna, la curación completa de la embolia pulmonar ocurre en dos tercios de las pacientes; sin embargo, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica puede afectar a 5% de quienes padece embolia pulmonar.[2]

ACTIVIDAD TROMBOGÉNICA DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS (EVIDENCIA CIENTÍFICA)

Los anticonceptivos orales combinados se asocian con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Desde la introducción de los progestágenos de tercera generación se han formulado fármacos como: nestorona, dienogest, acetato de nomegestrol y derivados de espirolactona, trimegestona y drospirenona. Diversos estudios comparan los nuevos anticonceptivos combinados con otros que contienen levonorgestrel, que supone menor riesgo de trombosis venosa.[23]

El riesgo de trombosis venosa se ha evaluado con diferentes dosis de estrógenos y varios tipos de progestágenos contenidos en los anticonceptivos orales combinados.

Algunos de los estudios más grandes efectuados en la década de 1990 confirmaron el riesgo de trombosis venosa, de dos a cuatro veces más, por el consumo de anticonceptivos orales combinados.[24] Aunque se pensó que el estrógeno contenido en los anticonceptivos combinados provocaba mayor riesgo, su dosis ha disminuido gradualmente de 150-100 a 20 µg en la década de 1970. La dosis más baja de etinilestradiol en los anticonceptivos se asoció, efectivamente, con reducción de eventos tromboembólicos.[25]

Los anticonceptivos orales actualmente recetados, que contienen 30 µg de etinilestradiol, se asocian con mayor riesgo de trombosis venosa que los que contienen 20 µg.[26]

Además del ajuste en la dosis de etinilestradiol, el compuesto progestacional se cambió para reducir los efectos secundarios de los anticonceptivos combinados. Después de la introducción de los progestágenos de primera generación se desarrollaron nuevos fármacos en los decenios de 1979 y 1980 (progestágenos de segunda y tercera generación, respectivamente). Se observó que las usuarias de anticonceptivos orales combinados de tercera generación tenían mayor riesgo de trombosis venosa que quienes consumían los de segunda generación;[26] sin embargo, estos resultados fueron, en su tiempo, controvertidos: se razonó que el sesgo o la confusión podrían explicarse por la diferencia del riesgo de trombosis venosa entre el tipo de progestágeno y generación a la que pertenece.

Después de la introducción de los progestágenos de tercera generación se incorporaron al mercado la drospirenona (2001) y dienogest (1995). La inclusión de drospirenona en los anticonceptivos orales combinados demostró mayor riesgo de trombosis venosa[26] que los anticonceptivos de segunda generación.[27] Sin embargo, no existe información acerca del riesgo de trombosis venosa en relación con los anticonceptivos que contienen dienogest, prescrito principalmente en Alemania.

Una revisión de Cochrane (2014)[28] evaluó la relación entre el riesgo de trombosis venosa provocada por anticonceptivos de primera, segunda y tercera generación, la dosis de estrógenos y diferentes tipos de progestágenos contenidos en su formula (en el que clasificaron como progestágenos de primera generación a los que incluían linestrenol y noretisterona; de segunda generación a norgestrel y levonorgestrel y de tercera generación a desogestrel, gestodeno o norgestimato). Para el estudio se recolectaron 3110 publicaciones, pero solo que se incluyeron 25, de las que se informaron 26 investigaciones. La incidencia de trombosis venosa en usuarias de dos cohortes que no consumían anticonceptivos fue de 0.19 y 0.37 por cada 1000 personas al año, que coincide con la incidencia reportada previamente, de 0.16 por 1000 persona al año.

Por su parte, en la usuarias de anticonceptivos orales combinados aumentó el riesgo de trom-

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

bosis venosa (RR, 3.5, IC95%, 2.9 a 4.3). El riesgo relativo de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos de 30-35 µg de etinilestradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona fue similar y aproximadamente 50-80% más alto que quienes consumían anticonceptivos orales combinados con levonorgestrel.

Se observó un efecto relacionado con la dosis de etinilestradiol para gestodeno, desogestrel, y levonorgestrel, es decir, todas las preparaciones se asociaron con dos veces más riesgo de trombosis venosa: la mayor con 50 µg de levonorgestrel y la menor con 20 µg de etinilestradiol y 20 µg de gestodeno. Además, se observó que las dosis altas de gestodeno, desogestrel y levonorgestrel se asociaron con mayor riesgo de trombosis.

El riesgo de trombosis venosa con 35 µg de acetato de ciproterona y 30 µg de drosperinona fue similar al que provocó 30 µg de desogestrel (RR 0.9; IC95% 0.6 a 1.3 *versus* RR 0.9; IC95% 0.7 a 1.3, respectivamente). **Figura 3**

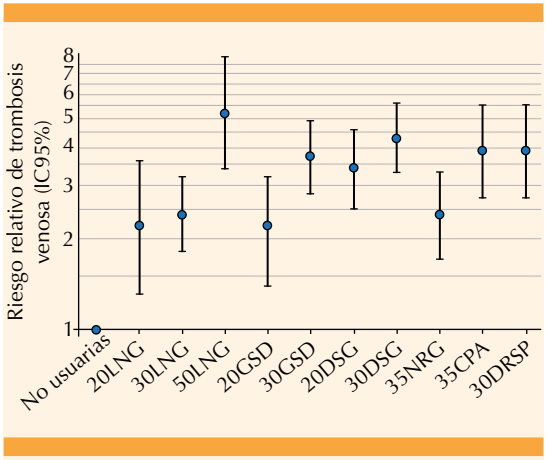


Figura 3. Riesgo relativo (IC95%) de trombosis venosa provocada por los anticonceptivo orales combinados *versus* escala logarítmica en no usuarias.
20LNG: 20 µg de etinilestradiol con levonorgestrel; 30LNG: 30 µg de etinilestradiol con levonorgestrel; 50LNG: 50 µg de etinilestradiol con levonorgestrel; 20GSD: 20 µg de etinilestradiol con gestodeno; 30GSD: 20 µg de etinilestradiol con gestodeno; 20DSG: 20 µg de etinilestradiol con desogestrel; 35NRG: 35 µg de etinilestradiol con norgestimato; 35CPA: 35 µg de etinilestradiol con acetato de ciproterona; 30DRSP: 30 µg de etinilestradiol con drospirenona.

La revision concluye que todos los anticonceptivos orales combinados analizados se asociaron con mayor riesgo de trombosis venosa y el efecto depende del progestágeno y la dosis de etinilestradiol prescritos.

Aunque el riesgo de trombosis venosa aumentó con la dosis de etinilestradiol, parece que tal efecto fue dependiente del progestágeno indicado como tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al riesgo de trombosis venosa con dosis de 20 y 30 µg de levonorgestrel, pero sí con 20 y 30 µg de desogestrel.

El riesgo de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos combinados que contenían 30-35 µg de etinilestradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona fue similar, pero mucho mayor en quienes consumieron anticonceptivos con levonornestrel (50-80%). El anticonceptivo oral combinado ideal debe contener la menor dosis posible de etinilestradiol (30 µg) y levonorgestrel.

En general, la prescripción de anticonceptivos orales combinados aumentó el riesgo de trombosis, incluso cuatro veces. Todas las generaciones de progestágenos se asociaron con mayor riesgo de la trombosis venosa. Las usuarias de progestágenos de tercera generación tuvieron riesgo moderado comprado con quienes consumieron fármacos de segunda generación. Todos los anticonceptivos orales combinados individuales aumentaron dos veces más el riesgo de trombosis comparados con las pacientes no usuarias de anticonceptivos. El riesgo de trombosis venosa más alto se encontró en usuarias de 50 µg de

levonorgestrel; sin embargo, fue similar en quienes consumían 30 µg de drosperinona, 35 µg de acetato de ciproterona y 30 µg de desogestrel. Las usuarias de 30 y 20 µg de levonorgestrel, respectivamente, y 20 µg de gestodeno reportaron el menor riesgo de trombosis.

En los Países Bajos, el estudio MEGA (*Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis study*), en el que incluyeron a pacientes menores de 70 años con un primer episodio de trombosis venosa (pierna o brazo) o embolia pulmonar, procedentes de seis clínicas participantes (Amersfoort, Amsterdam, La Haya, Leiden, Rotterdam y Utrecht), incluyó 1524 casos y 1760 controles (mujeres perimenopáusicas menores de 50 años). El objetivo principal fue estimar la incidencia de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar provocada por los anticonceptivos orales combinados.

Los anticonceptivos orales actualmente disponibles aumentaron el riesgo de trombosis venosa, incluso cinco veces más en las usuaria *versus* no usuarias (RR 5.0; IC95% 4.2 a 5.8). El riesgo claramente difiere según el tipo de progestágeno y la dosis de estrógeno.

La indicación de anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel se asoció con casi cuatro veces más aumento del riesgo de trombosis venosa (RR 3.6, IC95% 2.9 a 4.6) *versus* no usuarias, incluso aumentó 5 a 6 veces para gestodeno (RR 5.6; IC95% 3.7 a 8.4), 7.3 veces para desogestrel (RR, 7.3, 5.3 a 10.0), 6.8 veces para acetato de ciproterona (RR 6.8, IC95% 4.7 a 10.0) y 6.3 veces para drospirenona (RR 6.3, IC95% 2.9 a 13.7).

El riesgo de trombosis venosa se asoció con la dosis del estrógeno. Se confirmó un alto riesgo durante los primeros meses de tratamiento con anticonceptivos orales independientemente del tipo de formulación prescrita.[29]

Un estudio de cohorte observacional francés fue diseñado para evaluar el riesgo de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio asociado con anticonceptivos orales combinados, según la dosis de estrógeno (etinilestradiol) y progestágeno en casi cinco millones de mujeres, obtenidas de la base de datos del seguro nacional de salud francés (altas hospitalarias de 4,945,088 mujeres de entre 15 y 49 años), efectuado entre julio de 2010 y septiembre de 2012. La cohorte generó un registro de 5,443,916 mujeres al año, usuarias de anticonceptivos, de las que se reportaron 3253 eventos: 1800 embolias pulmonares (33 por cada 100,000 mujeres al año), 1046 accidentes cerebrovasculares isquémicos (19 por cada 100,000 mujeres al año) y 407 infartos de miocardio (7 por cada 100,000 mujeres al año). Después del ajuste para progestágenos y factores de riesgo, las usuarias que consumieron dosis bajas de estrógenos (20 *vs* 30-40 µg) reportaron un riesgo relativo de 0.75 (IC95%: 0,67 a 0.85) para embolia pulmonar, 0.82 (IC95%: 0.70 a 0.96) para accidente cerebrovascular isquémico y 0.56 (IC95%: 0.39 a 0.79) para infarto de miocardio.

En cuanto al ajuste para la dosis de estrógenos y factores de riesgo, desogestrel y gestodeno se asociaron estadísticamente con elevado riesgo de embolia pulmonar, de 2.2 (IC95% 1.9-2.4) y 1.6 (IC95% 1.3-1.9), respectivamente.

La combinación de levonorgestrel y 20 µg de estrógenos se asoció estadísticamente con menor riesgo de los tres eventos trombóticos comparada con la formulación de levonorgestrel y 30-40 µg de estrógenos.

Desogestrel y gestodeno se asociaron estadísticamente con mayor riesgo de embolia pulmonar, pero no de tromboembolismo arterial, que los anticonceptivos que contenían levonorgestrel. Para el mismo tipo de progestágeno, la dosis de estrógenos de 20 *vs* 30-40 µg se relacionó

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

con menor riesgo de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio.[30]

ANTICONCEPTIVOS ORALES CON SÓLO PROGESTÁGENOS

Los anticonceptivos que solo contienen progestinas suelen asociarse con riesgo bajo de trombosis y se prescriben en mujeres con elevado riesgo de evento en el posparto, con trombofilia hereditaria o antecedente de tromboembolismo venoso. Un metanálisis efectuado para evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de progestinas no mostró cambios significativos respecto de mujeres que no consumen anticonceptivos. Sin embargo, el subgrupo que recibió progestinas inyectables reportó dos veces más riesgo del evento trombótico. Por tanto, debe descartarse el protocolo de anticonceptivos inyectables con solo progestinas en mujeres con alto riesgo de trombosis.[31]

TROMBOEMBOLISMO Y ANTICONCEPCIÓN DIFERENTE A LA VÍA ORAL

Los estudios que evalúan el riesgo de trombosis venosa en usuarias de anillos vaginales han reportado elevado riesgo (48%) *versus* anticonceptivos orales combinados con levonorgestrel. Algunos estudios sugieren mayor riesgo en mujeres que utilizan el parche anticonceptivo transdérmico, aunque los resultados aún se discuten.

Un estudio de cohorte Danés, que utilizó el registro nacional para evaluar el riesgo absoluto y relativo de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos hormonales no orales, en el que se incluyeron 1,626,158 mujeres no embarazadas, sin antecedentes de enfermedades trombóticas ni cáncer, estimó una muestra poblacional de 9,429,128 mujeres al año de observación. Durante el periodo de estudio se registraron los primeros 5287 eventos de trombosis venosa, que correspondieron a 8.1 por 10,000 mujeres al año. Las usuarias actuales de anticoncepción hormonal representaron 3,536,946 mujeres/año y de éstas, 325,849 eran usuarias de anticonceptivos no orales.

Se reportaron 5,892,182 mujeres/año que no recibían ningún tipo de anticonceptivos, con una incidencia global de trombosis venosa confirmada de 2.1 por 10,000 mujeres/año. La incidencia de trombosis venosa aumentó en 42.9% durante los 10 años de estudio (4.3% por año). Después del ajuste por año y el uso de la anticoncepción hormonal, la incidencia de trombosis se incrementó 6.3 veces conforme aumentó la edad y disminuyó en 51.2% según la escolaridad.

En las usuarias de parches transdérmicos con hormonales combinados o anillos vaginales aumentó el riesgo de trombosis venosa, de 7.9 y 6.5, respectivamente, *versus* no usuarias de anticoncepción hormonal de la misma edad, correspondiente a un riesgo de 9.7 y 7.8 de eventos trombóticos por 10,000 pacientes al año de exposición. El riesgo fue ligeramente mayor en mujeres que usaron implantes subcutáneos, pero no en quienes utilizaron el sistema intrauterino de levonorgestrel.

En conclusion, las usuarias de parches transdérmicos o anillos vaginales confieren tasas de incidencia de 9.7 y 7.8 de trombosis venosa confirmada por 10,000 pacientes al año de exposición, y riesgo relativo de 7.9 y 6.5 *versus* no usuarias de anticoncepción hormonal, respectivamente. El implante subcutáneo con progestágenos aumenta el riesgo de trombosis venosa en 40% de las usuarias; por su parte, el sistema intrauterino de levonorgestrel no supone mayor riesgo, sino, incluso, representa un factor de protección.[32]

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Todos los anticonceptivos orales combinados actuales confieren similar eficacia para prevenir el embarazo. Además de sus efectos anticonceptivos, las formulaciones con acetato de ciproterona o drospirenona se prescriben para el tratamiento del acné vulgar, la seborrea y el hirsutismo leve.

Una revisión de Cochrane reciente, que evaluó el efecto de diferentes anticonceptivos orales combinados para el tratamiento del acné,[32-33] demostró mínimas diferencias en la efectividad de las preparaciones que contienen acetato de ciproterona, desogestrel o levonorgestrel en pacientes con este trastorno.

En relación con el aumento de peso, las usuarias de anticonceptivos orales que contienen drospirenona o levonorgestrel no muestran grandes diferencias al respecto.[33]

El alivio de los síntomas premenstruales con anticonceptivos orales que contienen drospirenona *versus* placebo u otros fármacos no ha sido demostrado.[34-35]

La evidencia disponible sugiere que, incluso para el tratamiento del acné o ganancia de peso, no existe diferencia clara entre los anticonceptivos orales prescritos comúnmente. La indicación de cualquier anticonceptivo por vía oral implica la evaluación de sus efectos secundarios y el riesgo de trombosis venosa en cada paciente. Se estiman 100 millones de usuarias de anticonceptivo orales en todo el mundo; de acuerdo con esta cifra, incluso el menor aumento de efectos secundarios afecta a la mayoría de las mujeres. El conocimiento de estos riesgos y los esfuerzos para reducirlos es decisivo; por tanto, debe insistirse en buscar la opción más segura para evitar el riesgo de trombosis venosa.

REFERENCIAS

1. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1998;877:1-89.
2. Lidegaard O. Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1998;179:S62-S67.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I22-30. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
4. Dahlman-Wright K, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. Pharmacol Rev 2006;58:773-81. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.8
5. Dickson RB, et al. 17 Alpha-ethinyl estradiol is more potent than estradiol in receptor interactions with isolated hepatic parenchymal cells. Endocrinology 1981;108:1511-8. https://doi.org/10.1210/endo-108-4-1511
6. Fruzzetti F, et al. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception 2010;81:8-5. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.08.010.
7. Mueck AO, et al. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. Steroids 2011;76:531-9. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.002.
8. Mueck AO, et al. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? Gynecol Endocrinol 2009;26:109-13. https://doi.org/10.3109/09513590903184167.
9. Stanczyk FZ, et al. Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception 2013;87:706-727. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.12.011.
10. Kemmeren JM, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. Blood 2004;103:927-33. https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1285
11. Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. Contraception 2003;67:173-85.
12. Junge W, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. Clin Drug Investig 2011;31:573-84. https://doi.org/10.2165/11590220-000000000-00000.
13. Ågren UM, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011;16:444-57. https://doi.org/10.3109/13625187.2011.604450.

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3852

14. Gaussem P, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost 2011;105:560-7. https://doi.org/10.1160/TH10-05-0327.
15. Fruzzetti F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 1999;180:S369-74.
16. Schumacher M, et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. Endocr Rev 2007;28:387-439. https://doi.org/10.1210/er.2006-0050
17. Schindler AE, et al. Clasification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171-80.
18. Pomp ER, et al. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008;83:97-02. https://doi.org/10.1002/ajh.21059
19. Huerta C, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Arch Intern Med 2007;167:935-943. 10.1001/archinte.167.9.935
20. Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692-9. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
21. Heinemann LA, et al. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. Contraception 2007;75:328-36. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.018
22. Jick H, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995;346:1589-93.
23. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995;346:1575-82.
24. Løkkegaard E, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:d6423. 10.1136/bmj.d6423.
25. Lidegaard O, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890. https://doi.org/10.1136/bmj.b2890.
26. Jick SS, et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011;342:d2151. https://doi.org/10.1136/bmj.d2151.
27. de Bastos M, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;3(3):CD010813. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010813.pub2.
28. van Hylckama Vlieg A, et al. 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. https://doi.org/10.1136/bmj.b2921.
29. Weill A, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. BMJ 2016;353:i2002. https://doi.org/10.1136/bmj.i2002
30. Mantha S, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012;345:e4944. https://doi.org/10.1136/bmj.e4944
31. Lidegaard Ø, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ 2012;344:e2990. https://doi.org/10.1136/bmj.e2990
32. Arowojolu AO, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD004425. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub3
33. Gallo MF, et al. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD003987. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub3.
34. Lopez LM, et al. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006586. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub3.
35. Sitruk-Ware R. Pharmacologycal profile of progestins. Maturitas 2008;61:151-157.