

VII FORUM MULTIDISCIPLINAR DE LA ETV

ETV y Estrógenos

A. Blanco

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Estrógeno + Progestágeno



- 2ª generación:
 - Levonorgestrel.
- 3ª generación:
 - Desogestrel.
 - Gestodeno.



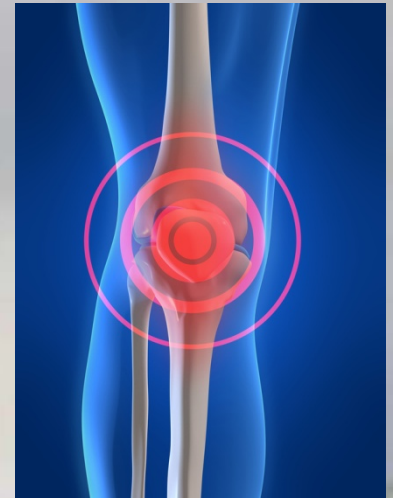
**Anticonceptivo con
solo Progestágeno y
ETV**



VII FORUM MULTIDISCIPLINAR DE LA ETV

ETV y Progestágenos

A. Blanco



Mujer de 28 años, con reglas muy abundantes y dolorosas, consumidora de anticonceptivo combinado (etinilestradiol+drospirenona) que tras inmovilización por esguince de rodilla (HBPM 10 días), presenta cuadro de edema en MID, disnea y síncope.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA RELACIONADA CON
EL TRATAMIENTO HORMONAL COMBINADO + INMOVILIZACIÓN.

Se suspendió el anticonceptivo y se inicia anticoagulación.

Tres meses más tarde....



- Empeoramiento del sangrado con las menstruaciones.
- Persiste la dismenorrea.
- No desea quedarse embarazada.
- Consulta con Ginecología, desde donde nos la remiten de nuevo para valoración del riesgo de tratamiento hormonal que resuelva los tres problemas.

CRITERIOS MÉDICOS PARA EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

Medical eligibility criteria for contraceptive use

Fourth edition, 2009

A WHO FAMILY PLANNING CORNERSTONE



World Health
Organization

1. Una condición para la que no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.
2. Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.
3. Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método.
4. Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS (ESTRÓGENO + PROGESTÁGENO)

ORALES

PARCHES

ANILLOS

INYECTABLES

	COC	P	R	CIC	
DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT)/ PULMONARY EMBOLISM (PE)*					
a) History of DVT/PE	4	4	4	4	
b) Acute DVT/PE	4	4	4	4	
c) DVT/PE and established on anticoagulant therapy	4	4	4	4	
d) Family history (first-degree relatives)	2	2	2	2	
e) Major surgery					
(i) with prolonged immobilization	4	4	4	4	
(ii) without prolonged immobilization	2	2	2	2	
f) Minor surgery without immobilization	1	1	1	1	

ANTICONCEPTIVOS SOLO PROGESTÁGENOS

POP = progestogen-only pills **LNG/ETG** = levonorgestrel and etonogestrel implants

D/NE = depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) / norethisterone enantate (NET-EN)

	POP	D/NE	LNG/ETG
DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT)/ PULMONARY EMBOLISM (PE)*			
a) History of DVT/PE	2	2	2
b) Acute DVT/PE	3	3	3
c) DVT/PE and established on anticoagulant therapy	2	2	2
2. Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.			
3. Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método.			

Evidence: There is no direct evidence on the use of POCs among women with DVT/PE on anticoagulant therapy. Although evidence on the risk of venous thrombosis with the use of POCs is inconsistent in otherwise healthy women, any small increased risk is substantially less than that with COCs.(109-111) Limited evidence indicates that intramuscular injections of DMPA in women on chronic anticoagulation therapy does not pose a significant risk of hematoma at the injection site or increase the risk of heavy or irregular vaginal bleeding.(112;113)

DIU-COBRE Y DIU CON LEVONORGESTREL

CONDITION	CATEGORY		CLARIFICATIONS/EVIDENCE
* additional comments at end of table	Cu-IUD	LNG-IUD	
Cu-IUD = copper-bearing IUD		LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)	
DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT)/ PULMONARY EMBOLISM (PE)*			
a) History of DVT/PE	1	2	Evidence: Although evidence on the risk of venous thrombosis with the use of POCs is inconsistent, any small increased risk is substantially less than that with COCs. (38-40)
b) Acute DVT/PE	1	3	
c) DVT/PE and established on anticoagulant therapy	1	2	
d) Family history (first-degree relatives)	1	1	Evidence: Although evidence on the risk of venous thrombosis with the use of POCs is inconsistent, any small increased risk is substantially less than that with COCs.(38-40) Limited evidence indicates that insertion of the LNG-IUD does not pose major bleeding risks in women on chronic anticoagulant therapy.(41-43)
e) Major surgery			
(i) with prolonged immobilization	1	2	
(ii) without prolonged immobilization	1	1	
f) Minor surgery without immobilization	1	1	



Medical eligibility criteria for contraceptive use

COCs Barrier methods IUDs Fertility awareness-based methods Lactational amenorrhoea Patch Female surgical sterilization Intrauterine devices CICs Coitus interruptus Copper IUD for emergency contraception POCs Patch Male surgical sterilization Ring ECPs

Fourth edition, 2009

A WHO FAMILY PLANNING CORNERSTONE

COCs Barrier methods IUDs Fertility awareness-based methods Lactational amenorrhoea Patch Female surgical sterilization Intrauterine devices CICs Coitus interruptus Copper IUD for emergency contraception POCs Patch Male surgical sterilization Ring ECPs



- (110) Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T et al. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the health of Young Women. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 1999, 4:67-73.
- (111) Vasilakis C, Jick H, Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet*, 1999, 354:1610-1611.
- (112) Sonmezer M, Atabekoglu C, Cengiz B et al. Depot-medroxyprogesterone acetate in anticoagulated patients with previous hemorrhagic corpus luteum. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2005, 10:9-14.
- (113) Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception*, 2009; 80:337-345.



World Health Organization

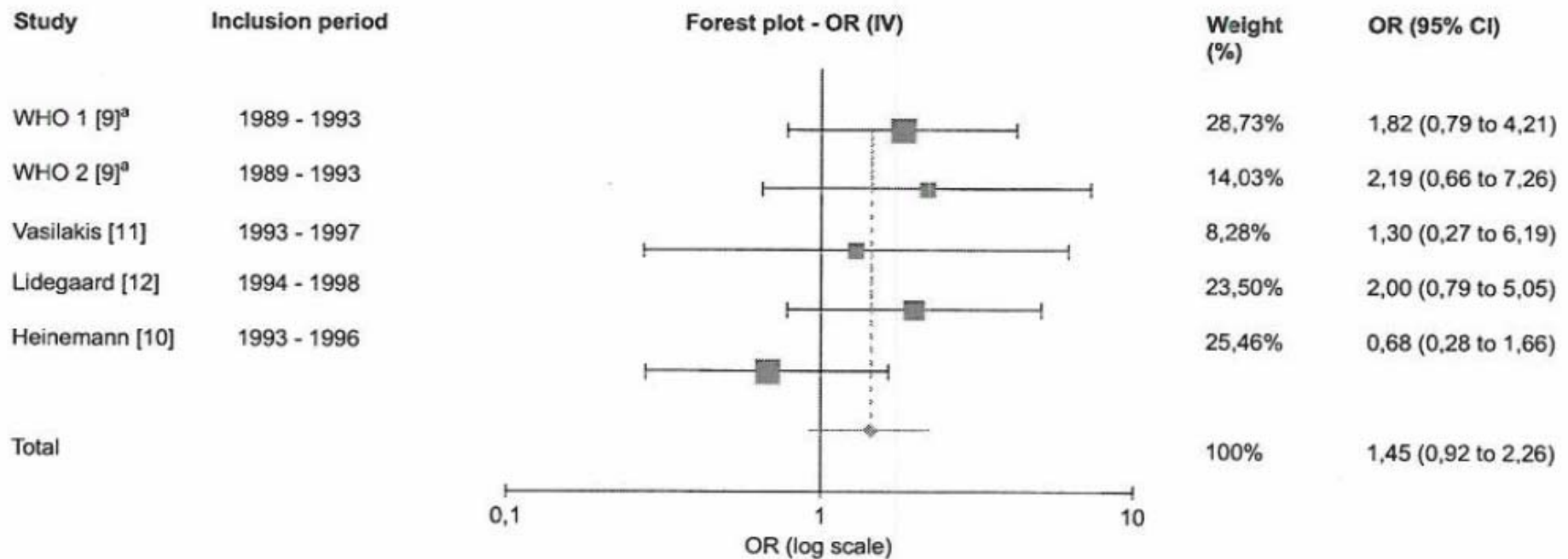


Figure 1. Forest plot with odd ratios from the reviewed case-control studies.

^aThe WHO study (9) presented risk estimates for progestogen-only pills (WHO 1) and progestogen-only injectables (WHO 2).

Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism

Acta Obstetrica et Gynecologica. 2009; 88: 261–266

ANNICA BERGENDAL^{1,2}, VIVECA ODLIND^{3,4}, INGEMAR PERSSON^{3,5}
& HELLE KIELER¹

ESTUDIOS	Nº TOTAL	EXPUESTAS A SOLO PROGESTÁGENOS	OR
Who Collaborative Study Contraception 1998 Caso-control	670 casos 2.396 controles	32 casos 97 controles	1.82 (0.79-4.22) Progest. oral 2.19 (0.66-7.26) Progest. iny. Ajustado IMC
Vasilakis et al. Lancet 1999 Caso-control	40 casos 275 controles	2 casos 26 controles	1.3 (0.3-6.8) Progest. oral Ajustado IMC y tabaco
Heinemann et al. EurJ Contracept Reprod Health Care. 1999 Caso-control	181 casos 1.400 controles	7 casos 54 controles	0.68 (0.28-1.66) Progest.oral Ajustado IMC
 Lidegaard et al. Contraception 2002 Caso-control	987 casos 4.054 controles	8 casos 28 controles	2 (0.8-5.1) Progest. oral Ajustado IMC
Conard et al Contraception 2004 Cohortes	102 con CMA 102 sin CMA	102 CMA tratadas	0.8 (0.2-3.9) Ajustado IMC, edad y trombofilia

Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism

Acta Obstetricia et Gynecologica. 2009; 88: 261–266

ANNICA BERGENDAL^{1,2}, VIVECA ODLIND^{3,4}, INGEMAR PERSSON^{3,5}
& HELLE KIELER¹

Conclusiones:

- El riesgo de ETV asociado al uso de progestágenos solos está muy poco estudiado.
- Los trabajos incluidos en este artículo son escasos en número y ninguno tiene suficiente poder estadístico para excluir un riesgo moderado.
- El meta-análisis no tuvo poder suficiente para detectar un riesgo pequeño, pero clínicamente relevante.
- Se precisan más estudios bien diseñados para evaluar el uso de los progestágenos solos en relación con la ETV.

Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study

Øjvind Lidegaard, professor,¹ Ellen Løkkegaard, consultant,² Anne Louise Svendsen, statistician,³ Carsten Agger, data manager⁴

BMJ 2009;339:b2890



Estudio de cohortes (1995-2005). Mujeres sin cáncer y sin enfermedad cardiovascular. 4213 eventos trombóticos
2045 en consumidoras de anticonceptivos.

Characteristics	Woman years	% of woman years	No of women with venous thrombosis	Rate per 10 000 woman years	Adjusted rate ratio (95% CI)
Oral contraceptives with 20-40 µg oestrogen and:					
Levonorgestrel	3 67 408	10.9	201	5.47	2.02 (1.75 to 2.34)†
Desogestrel or gestodene	2 008 262	59.8	1 370	6.82	3.55 (3.30 to 3.83)†
Drospirenone	1 31 541	3.9	103	7.83	4.00 (3.26 to 4.91)†
Progestogen only:					
Levonorgestrel 30 µg or norethisterone 350 µg	65 820	0.6	12	1.82	0.59 (0.33 to 1.04)†
Desogestrel 75 µg	9044	0.1	3	3.32	1.10 (0.35 to 3.41)†
Hormone releasing intrauterine device	101 351	1.0	34	3.35	0.89 (0.64 to 1.26)

*Adjusted for current use of oral contraceptives, calendar year, and educational level.

†Adjusted for age, calendar year, and educational level.



The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated With Injectable Depot–Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device

Astrid van Hylckama Vlieg, Frans M. Helmerhorst, Frits R. Rosendaal

Arterioscler Thromb Vasc Biol November 2010

Characteristic	Patients (n=446)*	Control Subjects (n=1146)*	OR (95% CI)†
DVT leg only	208 (46.6)	NA	
PE only	178 (39.9)	NA	
DVT leg plus PE	33 (7.4)	NA	
DVT arm	27 (6.1)	NA	
Age, mean (range), y	39.9 (18–49)	39.5 (18–49)	
Nonoral contraceptives, No. of individuals			
Injectable DMPA contraceptive use	20	15	3.6 (1.8–7.1)
Hormone-releasing IUD	3	26	0.3 (0.1–1.1)

Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study[☆]

Michel K. Barsoum^a, John A. Heit^{a,b,*}, Aneel A. Ashrani^b, Cynthia L. Leibson^c,
Tanya M. Petterson^d, Kent R. Bailey^d



Thrombosis Research 126 (2010) 373–378

Prevalence of Venous Thromboembolism Risk Factors and Hormone Exposure among Cases and Controls.

Exposure	Case N = 726	Control N = 830
	n (%)	
Body mass index (kg/m ²)	27.92 ± 8.00	25.97 ± 5.77
Hospitalization, with or without surgery	302 (41.60)	71 (8.55)
Nursing home confinement	126 (17.36)	78 (9.40)
Trauma/fracture	111 (15.29)	26 (3.13)
Active cancer	166 (22.87)	19 (2.29)
Neurologic disease with leg paresis	50 (6.89)	5 (0.60)
Varicose veins	247 (34.02)	254 (30.60)
Pregnancy or postpartum	24 (3.31)	10 (1.20)
Oral contraceptives	59 (8.13)	37 (4.46)
Estrogen alone	65 (8.95)	73 (8.80)
Progestin alone	23 (3.17)	7 (0.84)
Non-contraceptive estrogen plus progestin	59 (8.13)	48 (5.78)

Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study[☆]

Michel K. Barsoum^a, John A. Heit^{a,b,*}, Aneel A. Ashrani^b, Cynthia L. Leibson^c,
Tanya M. Petterson^d, Kent R. Bailey^d

Thrombosis Research 126 (2010) 373–378



Resultados:

- Modelos no ajustados: Anticonceptivos orales, estrógenos solos y progestágenos solos se asociaron significativamente a riesgo de ETV.
- En los modelos ajustados a IMC y a otros factores de riesgo estos efectos no se modifican, excepto para los progestágenos solos que no aumentaron el riesgo de ETV después de ajustar por cáncer activo.
- Considerando las parejas de casos-contróles sin cáncer activo (8 casos y 5 controles), los progestágenos solos se asociaron positivamente pero de forma no significativa con ETV (OR: 2.49, IC: 0.71-8.77, $p=0.16$).
En los casos: 5 Medroxiprogesterona y 3 Megestrol.
En los controles: 4 Medroxiprogesterona y 1 Megestrol.

Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study[☆]

Michel K. Barsoum^a, John A. Heit^{a,b,*}, Aneel A. Ashrani^b, Cynthia L. Leibson^c,
Tanya M. Petterson^d, Kent R. Bailey^d

Thrombosis Research 126 (2010) 373–378



Conclusiones: En este estudio se demuestra que los anticonceptivos orales, y los estrógenos solos, y el tratamiento con estrógeno+progestágeno no anticonceptivo son factores independientes de riesgo para ETV.

Los autores sugieren que, en ausencia de cáncer activo, los progestágenos solos pueden ser un factor de riesgo de ETV, aunque el pequeño tamaño de la muestra no permite alcanzar significación estadística.

PROGESTÁGENOS Y ETV



- El riesgo de ETV asociado al uso de solo progestágenos está poco estudiado.
- Los datos disponibles del riesgo trombogénico de los tratamientos hormonales con solo progestágenos son escasos.
- Se precisan más estudios para evaluar el uso de los progestágenos solos en relación con la ETV.
- En RIETE necesitamos más información sobre los compuestos del tratamiento hormonal.

entes/paciente.php?id_paciente=3897

tiempo desde el último episodio:

más de 12 meses

Motivo del anterior episodio:

Otros

Dicho antecedente, ¿fue recogido en este Registro?:

No

¿En las últimas 3 semanas el paciente ha realizado algún viaje de una duración superior a 6 horas?:

No

Tipo de transporte:

SIN ESPECIFICAR

Tiempo:

SIN ESPECIFICAR

Pasajero/Conductor:

SIN ESPECIFICAR

¿Ha estado con tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses?:

Sí

Motivo del tratamiento:

SIN ESPECIFICAR

Inicio del tratamiento (Mes):

SIN ESPECIFICAR

Inicio del tratamiento (Año):

Fármaco (Principio Activo o Nombre Comercial):

Vía de administración:

SIN ESPECIFICAR



¿Se pueden utilizar los anticonceptivos hormonales en mujeres que reciben tratamiento anticoagulante por una ETV sin aumento del riesgo de recurrencia?

Criterios de la OMS:

- Anticonceptivo combinado: categoría 4.*
- Solo progestágeno: categoría 2.*

Anticonceptivos hormonales y anticoagulación

- *Culwell K, Curtis K. Use de contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy. A systematic review. Contraception 2009; 80: 337-345. Analizar:*
 - Riesgo trombogénico en mujeres con anticonceptivos durante el tratamiento anticoagulante.
 - Complicaciones hemorrágicas con los anticonceptivos en mujeres anticoaguladas.
 - Interacciones entre los anticoagulantes y los anticonceptivos.
 - Beneficio de contraceptivos en el tratamiento de las hemorragias secundarias a la anticoagulación (menorragias y cuerpo lúteo hemorrágico).

• *Culwell K, Curtis K. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy. A systematic review. Contraception 2009; 80: 337-345,*

- No existen trabajos que estudien el riesgo de recurrencia relacionado con la anticoncepción hormonal en mujeres que reciben anticoagulación crónica por una ETV.
- Cinco estudios observacionales analizan los beneficios de dos progestágenos (DIU -levonorgestrel y medroxiprogesterona) en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas debidas al tratamiento anticoagulante: 80 mujeres. Una trombosis de seno transverso (DIU-L).
- Conclusiones: Ambos progestágenos son eficaces en el control de las menorragias y los cuerpos lúteos hemorrágicos en mujeres que reciben anticoagulación crónica.

✓ *La pregunta: ¿Se pueden utilizar los anticonceptivos hormonales en mujeres que reciben tratamiento anticoagulante por una ETV sin aumento del riesgo de recurrencia?*

- *No hay evidencias de su seguridad.*
- *Seguir las recomendaciones de Expertos.*

Tres meses más tarde....

¿Qué tratamiento hormonal aconsejaríamos a nuestra paciente para control de menorragia, dismenorrea y anticoncepción?



- ✓ *Anticoncepción con solo progestágeno con reservas: (DIU-Levonorgestrel).*
- *Información sobre las escasas evidencias y los posibles riesgos.*
- *Vigilancia de los síntomas de recurrencia de ETV y profilaxis en situación de riesgo, sobre todo tras retirar la anticoagulación.*

"NO HAY MAL QUE
DURE CIENTO AÑOS"



CIEN AÑOS NO SÉ, PERO
HAY MALES QUE HACE
RATO DEJAN CANAS





Muchas gracias.