

Artículos Originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Diseño Estadístico de Estudios Clínicos en Fase II y sus Aplicaciones en Cáncer de Mama

Alessandro Ottaiano

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico especialista en Oncología, National Cancer Institute, Nápoles, Italia

Otro trabajo de su autoría: G. Palmieri, P.A. Ascierto, F. Perrone, S.M.R. Satriano, A. Ottaiano, A. Daponte, M. Napolitano, C. Caracò, A. Cossu, C. Gallo, R.A. Satriano, G. Castello on behalf of the Melanoma Cooperative Group. Prognostic value of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, *Journal of Clinical Oncology*. 15:767-773, 2003

(Viene del número anterior)

Muchos artículos tienden a dar mensajes definitivos acerca de la utilidad clínica de la droga, a pesar de que deberían ser dados por estudios en fase III. Las futuras investigaciones de seguimiento podrían evaluar cuántos de estos estudios en fase II con hallazgos positivos culminan realmente en estudios en fase III.

Los ensayos en fase II aleatorizados⁴ son particularmente proclives a este tipo de error, especialmente cuando se incluye un estándar o un brazo control como base de comparación. El pasaje desde el abordaje de selección (que es en sí preliminar) al abordaje de la evaluación de la hipótesis podría asociarse con un riesgo inaceptablemente alto de resultados falsos positivos.⁵ Tal como se estableció en forma reciente, a menos que el estudio de seguimiento en fase III esté garantizado por algún mecanismo externo –regulaciones gubernamentales para la aprobación de un nuevo fármaco– el diseño de selección puede ser más dañino que beneficioso por la propensión a ser usado en forma incorrecta.⁶

No encontramos diferencia en el número de pacientes enrolados en trabajos según la presencia o no de un plan estadístico. Por supuesto, en los trabajos que carecen de plan no pudimos verificar a posteriori si el número de pacientes tratados era el adecuado. La selección de revistas de alto impacto podría nuevamente ser una posible explicación. Es factible que tales revistas acepten estudios bien planificados o sólo aquellos no planificados con un tamaño razonable de muestra (ni demasiado alto ni demasiado bajo). Sin embargo, esto no significa que se produzca información de la misma cantidad y calidad, independientemente del diseño estadístico ya que la interpretación de la mayoría de los estudios sin planificación sólo se deja al criterio de sus autores, frecuentemente no relacionado con los objetivos propuestos y la literatura de contexto. Si bien en el grupo de artículos que revisamos no hubo diferencia en el índice de resultados negativos entre los ensayos con y sin planificación, los autores usualmente tendieron a hacer hincapié en los hallazgos positivos y a minimizar los negativos. Sin el control adecuado de los hallazgos falsos positivos y falsos negativos, muchos trabajos con un bajo índice de respuesta son presentados como "bien tolerados". Es preocupante por ejemplo que la

distribución de los índices de respuesta oscilara entre el 32% y el 94% en 16 trabajos limitados a la quimioterapia de primera línea en enfermedad en estadio IV que concluyen con un mensaje "positivo".

Los resultados de la revisión llaman la atención

Nuestra revisión demostró que sólo una minoría de los estudios en fase II en cáncer de mama publicados entre 1995 y 1999 en revistas de alta calidad tiene un buen diseño estadístico, fenómeno que se observó particularmente en aquellos con organización multicéntrica. La falta de un diseño formal aparentemente no indujo diferencias sustanciales en el número de pacientes enrolados y en el índice de resultados "positivos". Sin embargo, se asoció con un tiempo mayor desde el inicio hasta la publicación y con un factor de impacto menor. Un número bastante grande de los trabajos seleccionados fue cuestionable por el hecho de que no parecieran ser verdaderamente prospectivos. En forma global, parece requerirse mayor aplicación de una metodología estadística en la planificación de estudios en fase II en cáncer de mama con la finalidad de aumentar la confiabilidad de los resultados y de reducir el número de publicaciones innecesarias y a veces cuestionables.

Alessandro Ottaiano

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

Bibliografía

1. Perrone F, De Maio E, Maione P, et al. Survey of modalities of toxicity assessment and reporting in noncomparative prospective studies of chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 52-7.
2. Perrone F, Di Maio M, De Maio E, et al: Statistical design in phase II clinical trials and its application in breast cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 305-311.
3. Mariani L, Marubini E. Content and quality of currently published phase II cancer trials *J Clin Oncol* 2000; 18: 429-436.
4. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Rep* 1985; 69: 1375-1381.
5. Sylvester RJ. A bayesian approach to the design of phase II clinical trials. *Biometrics* 1988; 44: 823-836.
6. Liu PY, LeBlanc M, Desai M. False positive rates of randomized phase II designs. *Control Clin Trials* 1999; 20: 343-352.



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

B - Perspectivas de los Carragenanos para la Prevención de Enfermedades de Transmisión Sexual



Elsa B. Damonte

Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesora Regular Titular, Virología. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Otro trabajo de su autoría: Duarte MER, Cauduro JP, Noseda DG, Noseda MD, González AG, Pujol CA, Damonte EB, Cerezo AS. The structure of the agar sulfate from *Acantophora spicifera* (Rhodomelaceae, Ceramiales) and its

antiviral activity. Relation between structure and antiviral activity in agarans. Carbohydrate Research 339:335-347, 2004.

Introducción

Los carragenanos son polisacáridos sulfatados formados por cadenas lineales de unidades repetidas alternadamente de 1-3 β -D-galactopiranosas (unidades A) y 1-4 α -D-galactopiranosas o D-3,6-anhidro galactopiranosas (unidades B). De acuerdo con el patrón de sulfatación o la presencia de 3-6 anhidro-derivados en la unidad B, los carragenanos se agrupan en cuatro familias, kappa, lambda, omega y beta, que a su vez incluyen distintos tipos estructurales. Según el tipo estructural al que pertenecen, los carragenanos varían en las propiedades físicas y químicas de los geles que forman al hidratarse en agua, así como en su reactividad ante las proteínas.¹

Hace algunos años, los carragenanos comenzaron a emplearse en la fabricación de geles anticonceptivos a fin de mejorar la adherencia de los compuestos espermicidas al epitelio vaginal. Sobre la base de esta aplicación y de la actividad antiviral informada para polisacáridos sulfatados y otras sustancias polianiónicas ante virus de importancia en el campo de la salud humana,² se impulsaron los estudios de la actividad microbicida de los carragenanos a fin de definir sus perspectivas reales como agentes para el control de las enfermedades de transmisión sexual. Es así que el producto denominado Carraguard, desarrollado a partir de un carragenano por el Consejo Popular de Nueva York con apoyo de la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID) y la Fundación Gates, de Seattle, fue aprobado para ser aplicado en ensayos de eficacia en 6 000 mujeres de Botswana y de Sudáfrica, debido a su capacidad para bloquear la multiplicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) tanto *in vitro* como en modelos animales.³

En nuestro laboratorio se investigó la actividad antiviral de varios tipos de carragenanos, en particular contra los virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) y tipo 2 (HSV-2). Las infecciones por estos dos virus tienen distribución universal, se estima que 60% a 95% de la población adulta está infectada al menos por uno de ellos. En general, HSV-1 está asociado más frecuentemente con infecciones orales y encefalitis y HSV-2 con infecciones del tracto genital. Ambos virus establecen infecciones latentes en las neuronas sensoriales, que pueden reactivarse y dar episodios recurrentes que en los pacientes inmunocompetentes son en general controladas por la respuesta inmune del huésped y el tratamiento con aciclovir (ACV).⁴ Sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos, la recurrencia de infecciones por HSV puede causar lesiones persistentes y graves, que se tornan resistentes a la quimioterapia antiviral prolongada con ACV u otros compuestos aprobados para uso clínico en humanos.⁵ Todas las drogas antivirales utilizadas en la quimioterapia antiherpética actúan como inhibidoras de la síntesis del ADN viral.

Nuestros estudios demostraron la presencia de una marcada actividad antiviral *in vitro* contra HSV-1 y HSV-2 en distintos

tipos de carragenanos aislados de algas rojas de las costas sudamericanas.⁶⁻⁸ En particular, dos carragenanos extraídos del alga roja *Gigartina skottsbergii*, el carragenano tipo mu/nu 1C3 (PM: 198 kDa) y el carragenano lambda 1T1 (PM: 83 kDa), con porcentajes de sulfatación de 33.6% y 40.0%, respectivamente, fueron inhibidores muy efectivos de los herpesvirus. Estos dos compuestos inhibieron la formación de placas de lisis en células Vero de cepas de referencia, aislamientos clínicos y variantes resistentes al ACV de HSV-1 y HSV-2, con valores de concentración efectiva 50% (CE₅₀: concentración requerida para reducir el número de placas virales al 50%) < 1 μ g/ml y resultaron totalmente atóxicos para las células, ya que utilizados en concentraciones de hasta 1 000 μ g/ml no afectaron la viabilidad celular.⁶ Por lo tanto, el índice de selectividad de ambos carragenanos, es decir la relación citotoxicidad/efectividad antiviral fue > 1 000, parámetro indicativo de sus excelentes perspectivas de uso en la quimioterapia antiherpética.

Los estudios sobre el modo de acción de ambos compuestos mostraron que el principal blanco de acción de estos carragenanos fue la adsorción viral,⁹ al interferir con la unión del virión al heparán sulfato, receptor primario de HSV en la membrana celular.¹⁰ Además, 1T1 se caracterizó por presentar actividad virucida notable, al producir inactivación directa de la infectividad por contacto con las partículas virales.⁹

La multiplicación del virus en presencia de concentraciones crecientes de estos compuestos durante períodos prolongados dio lugar a la aparición de mutantes sinciciales que resultaron ligeramente más resistentes a los compuestos que el virus original, manteniendo su sensibilidad al ACV.¹¹

Estos resultados previos sentaron las bases de los estudios preclínicos de actividad antiviral de 1C3 y 1T1 en modelos de infección experimental de ratones por vía intraperitoneal o intravaginal, que se presentan en este trabajo.

Materiales y métodos

Compuestos

Los carragenanos 1C3 y 1T1 se obtuvieron a partir de los estadios cistocárpicos y tetraspóricos, respectivamente, del alga roja *Gigartina skottsbergii*,¹² y fueron provistos por el equipo de investigación dirigido por el Dr. A. Cerezo, del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN) de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Ambos compuestos se emplearon como soluciones acuosas en PBS en una concentración de 10 mg/ml esterilizadas en autoclave.

Virus y células

Se utilizaron las cepas KOS y MS de HSV-1 y HSV-2, respectivamente. Los virus se propagaron y titularon por la técnica de unidades formadoras de placas (UFP) en células Vero. Las células Vero crecieron como monocapas en medio mínimo esencial de Eagle (MEM) (Gibco, EE.UU.) suplementado con 5% de suero de ternera inactivado y con el agregado de gentamicina a una concentración de trabajo de 50 μ g/ml.

Actividad antiviral *in vivo*

Los ensayos de actividad antiviral *in vivo* se llevaron a cabo empleando modelos de infección experimental de ratón adulto. En el caso de 1C3 se utilizaron ratones machos de exocria cepa OF1 (Iffa, Credo, Lyon, Francia) del bioterio de Microbiología, FCEyN, UBA, de 8 a 12 semanas de edad, inoculados por vía



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

Tabla 1. Tratamiento con carragenanos 1C3 y 1T1 en la infección intraperitoneal y vaginal de ratones con HSV-1 y HSV-2

Virus / vía de inoculación	Condiciones de tratamiento	Mortalidad	
		Ratones muertos / ratones inoculados (%)	día promedio de muerte \pm DS
HSV-1 / i.p.	control (sin tratar)	11 / 11 (100)	8.1 \pm 2.1
HSV-1 / i.p.	1C3 (i.p.) (simultáneo)	2 / 16 (12,5)	10.5 \pm 1.5
HSV-1 / i.p.	1C3 (i.p.) (simultáneo + posinfección ^a)	2 / 10 (20)	10.5 \pm 0.5
HSV-1 / i.p.	1C3 (i.p.) (posinfección ^a)	13 / 13 (0)	7.8 \pm 1.4
HSV-1 / i.p.	1C3 (i.v.) (simultáneo)	3 / 5 (60)	9.7 \pm 0.5
HSV-2 / v.	control (sin tratar)	9 / 10 (90)	10.5 \pm 1.0
HSV-2 / v.	1T1 (simultáneo)	1 / 10 (10)	16.0
HSV-2 / v.	1T1 (simultáneo + posinfección ^b)	0 / 10 (0)	Supervivencia
HSV-2 / v.	1T1 (posinfección ^b)	10 / 10 (100)	14.7 \pm 5.6

^aTratamiento a las 1 y 24 h posinfección.^bTratamiento a las 2 y 4 h posinfección

intraperitoneal (i.p.) con 5×10^5 UFP de HSV-1 cepa KOS en 0.1 ml de inóculo y tratados con dosis de 1C3 de 30 mg/kg de peso cada una. Los protocolos seguidos incluyeron los siguientes lotes:

a) control de mortalidad en animales infectados y tratados con PBS; b) tratamiento con una dosis de la droga por vía i.p. simultáneo con el momento de la infección; c) tratamiento con una dosis de la droga por vía i.p. simultáneo con el momento de la inoculación de virus, y dos dosis 1 y 24 horas luego de la infección; d) tratamiento con dos dosis de droga 1 y 24 horas luego de la infección; e) tratamiento con una dosis de la droga por vía intravenosa simultáneo con el momento de la infección.

En el caso de 1T1 se utilizaron ratones hembras endocriados cepa BALB/c del bioterio del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) (Castelar, Argentina) de 6 a 8 semanas de edad, inoculados por vía intravaginal con 1×10^5 UFP de HSV-2 cepa MS. Cinco días antes de la inoculación los animales fueron tratados con 20 μ l de medroxiprogesterona (Medrosterona, Gador, Argentina), 25 mg/ml, por vía subcutánea, para aumentar la susceptibilidad a la infección viral. La dosis de 1T1 utilizada fue de 0.1 ml de solución del compuesto de concentración 10 mg/ml (50 mg/kg peso). Se utilizaron los siguientes lotes de animales: a) control de mortalidad de animales infectados y tratados con PBS; b) tratamiento inmediatamente antes de la infección con una dosis de 1T1; c) tratamiento inmediatamente antes de la infección con una dosis de 1T1 y dos dosis 2 y 4 horas después de la infección; d) tratamiento con dos dosis de 1T1 2 y 4 horas después de la infección.

Tanto en el caso de 1C3 y como de 1T1 se realizaron controles de toxicidad de droga sin detectarse signos de morbimortalidad en ninguno de los casos.

Estudios farmacocinéticos

El comportamiento farmacocinético de 1C3 se estudió mediante el seguimiento en plasma y órganos del compuesto marcado radiactivamente y mediante el bioensayo de la actividad antiviral debida al compuesto presente en suero ensayada a distintos tiempos luego de su administración. En el primer caso, 5 ratones se inyectaron por la vena caudal con 0.1 ml de [³H]-1C3 (2.10^5 dpm, 5 mg/ml). A los 5, 10, 30, 60 y 120 minutos se tomaron muestras de 200 μ l de sangre de dos animales con aguja heparinizada (25Gx5/8"), se separó el plasma por centrifugación a 1 500 x g durante 5 minutos. Los tres ratones restantes se sacrificaron a los 10, 60 y 120 minutos. Las muestras de plasma se mezclaron con 3 volúmenes de isopropanol y se mantuvieron durante 1 hora a 0°C. Los polisacáridos precipitados se filtraron por papel Whatman n° 1. Los filtros se dejaron secar a temperatura ambiente y la radiactividad asociada se determinó en un contador de centelleo líquido. A los 10, 60 y 120 minutos también se procedió a sacrificar un animal y se extrajeron hígado y riñones. Los órganos se cortaron en trozos pequeños y se mezclaron con 10 volúmenes de acetona. Luego de 24 horas se descartó la acetona y los trozos de órgano se rehidrataron con PBS. Los trozos se cortaron finamente, se homogeneizaron y los homogenatos se centrifugaron a 10 000 x g durante 10

minutos. A los sobrenadantes se les agregaron 3 volúmenes de isopropanol y se mantuvieron durante 1 hora a 0°C y el precipitado se filtró por papel Whatman n° 1, la radiactividad asociada se determinó del mismo modo descrito anteriormente.

A fin de analizar la actividad antiviral presente en suero se inyectaron 2 animales por la vena caudal con 0.1 ml de 1C3 (10 mg/ml). En distintos tiempos (10, 20, 60, 120 y 180 minutos) se procedió a tomar muestras de sangre de la vena caudal, se la dejó coagular y se separó el suero por centrifugación. Se hizo un *pool* con las muestras de suero de los dos animales a partir de las cuales se realizaron diluciones seriadas al medio en PBS, se ensayó la actividad antiviral *in vitro* contra HSV-1 mediante un ensayo de reducción en el número de placas.⁶

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos *in vitro* con los carragenanos 1C3 y 1T1 sentaron las bases para encarar los estudios de actividad antiviral de dichos compuestos en modelos *in vivo*. En el caso de 1C3 se utilizó un modelo de infección experimental del ratón adulto OF-1 inoculado por vía intraperitoneal (i.p.) con 5×10^5 UFP de HSV-1. La actividad inhibitoria del compuesto se ensayó por tratamiento de los animales con dosis de 30 mg/kg de peso del animal, ya sea por la misma vía, es decir i.p., o por vía intravenosa (i.v.). Como puede observarse en la tabla 1, cuando los animales se inocularon con el virus y la droga simultáneamente y por la misma vía, los animales tratados mostraron una supervivencia del 87.5%, mientras que de los no tratados ninguno sobrevivió a la infección ($p < 0.005$). Los animales tratados y no protegidos mostraron una tendencia a un retraso en el día promedio de muerte respecto de los controles no tratados, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (tabla 1). La aplicación de 1C3 luego de la infección, además de la dosis aplicada al momento de infectar, no aumentó significativamente la proporción de ratones sobrevivientes (80%), mientras que la aplicación del compuesto luego de establecida la infección no confirió protección alguna (tabla 1). Cuando el compuesto se administró por vía endovenosa sólo el 40% de los ratones sobrevivieron; aunque menor respecto de la supervivencia obtenida cuando el tratamiento se realizó por vía i.p., este porcentaje de sobrevivientes resultó significativo frente al 100% de mortalidad de los controles no tratados ($p < 0.05$) (tabla 1).

La actividad antiviral de 1C3 parece estar dada por una disminución en los niveles de multiplicación viral ejercida desde el mismo momento de la infección. Esta conclusión surge del análisis de las propiedades farmacocinéticas del compuesto. Cuando se monitoreó la presencia de 1C3 en ratones inyectados con la droga por la vena caudal, ya sea por seguimiento del compuesto marcado radiactivamente, así como por ensayo de su actividad biológica, se comprobó una rápida desaparición (vida media < 30 minutos) de 1C3 de la sangre de los animales, sin que se lograra detectar acumulación de 1C3 en hígado o riñón (datos no mostrados). Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados con dextrán sulfato, un polisacárido sulfatado típico, en los que se determinó una vida media del compuesto de 30 minutos tanto en ratones¹³ como en conejos.¹⁴ Asimismo, esta observación puede explicarse sobre la base del mecanismo de acción de 1C3 sobre HSV-1. Se postuló que la droga podría ser capaz de interactuar con sitios de las glucoproteínas de la envoltura viral cargados positivamente, e impedir de esa manera la adsorción de la partícula viral a la superficie celular.⁹ Por este motivo, los porcentajes más altos de protección de los animales fueron obtenidos cuando el compuesto se utilizó al mismo tiempo de la infección y por la misma vía, y no así cuando la infección ya se había establecido.

En lo que respecta a 1T1, su potente actividad virucida irreversible sobre HSV-2,⁹ impulsó los estudios de este

compuesto *in vivo* en un modelo de infección animal que permitiera un tratamiento tópico y no sistémico, pudiendo valorar de esta manera sus perspectivas como microbicida en la prevención de la transmisión de la infección herpética. Para ello se desarrolló un modelo de infección experimental del ratón por vía vaginal (*v.*), más acorde con la transmisión natural del virus. Ratones BALB/c se inocularon intravaginalmente con 1×10^5 UFP de HSV-2 y fueron tratados con dosis de 50 mg/kg de peso *c/u* de 1T1 colocadas por la misma vía. El tratamiento con una sola dosis de 1T1, al mismo tiempo de realizar la infección, protegió al 90% de los animales infectados, mientras que aquellos animales tratados con una segunda dosis de 1T1 a la hora de realizada la infección mostraron un 100% de supervivencia en contraposición a los controles sin tratar, que presentaron un 90% de mortalidad ($p < 0.005$) (tabla 1). Este tratamiento, además de disminuir marcadamente la mortalidad, bloquea la multiplicación viral detectada a nivel de las secreciones vaginales (datos no mostrados). Del mismo modo que ocurrió con 1C3, el

tratamiento con 1T1 no resulta efectivo si se realiza luego de iniciar la infección (tabla 1).

Por otra parte, 1T1 es capaz de proteger los animales; los niveles de mortalidad fueron similares a los obtenidos cuando se lo aplicó simultáneamente con la infección, cuando es colocado hasta una hora antes de realizar la inoculación con el virus (datos no mostrados). Esta observación estaría justificada por la marcada actividad virucida de 1T1 y su gran viscosidad, propiedades ventajosas del compuesto en su utilización como agente microbicida de aplicación profiláctica.

Los resultados obtenidos con 1T1 coinciden con informes de otros autores sobre la eficacia y seguridad de carragenanos y polisacáridos comerciales como microbicidas vaginales¹⁵⁻¹⁹ y avalan las excelentes perspectivas de 1T1 para el tratamiento tópico preventivo de las infecciones herpéticas.

Elsa B. Damonte

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

C - Riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa Asociado al Uso de Anticonceptivos Orales



Carlos Aguilar Franco

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Facultativo especialista de área en Hematología y Hemoterapia. Hospital General Santa Bárbara, Soria, España.

Otro trabajo de su autoría: Dobón M, Lucía JF, Aguilar C y col. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 9(1):76-85, 2003.

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) constituyen el grupo de fármacos más utilizado a nivel mundial; están compuestos por un agente estrogénico y un progestágeno. En España se estima que entre 15% y 20% de las mujeres que siguen algún método anticonceptivo optan por los ACO.¹

La relación entre estos fármacos y la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) y arterial fue ya establecida en la década de los '60.^{2,3} Desde entonces, numerosos estudios epidemiológicos demostraron claramente la asociación entre dichos tratamientos hormonales y el aumento del riesgo de trombosis, tanto en el territorio arterial⁴⁻⁷ como venoso.⁸⁻¹¹ Algunos estudios han relacionado la dosis de estrógeno con este riesgo, que se estima en aproximadamente el doble en los ACO que contenían más de 50 µg de etinilestradiol con respecto a aquellos con una cantidad inferior de estrógeno;¹⁰ no obstante, existen estudios de casos y controles y de cohortes que no arriban a la misma conclusión respecto de dicha relación dosis-efecto.^{11,12}

Durante las últimas décadas la investigación en este campo se centró en modificar la composición de los ACO con el objetivo de mejorar los efectos adversos metabólicos y reducir el riesgo de EDEV; de hecho, la reducción del componente estrogénico a 20-30 µg ha disminuido dicho riesgo.¹³ Sin embargo, los cambios introducidos en el tipo de progestágeno, que consisten en el empleo de agentes con menor acción androgénica (los llamados gestágenos de tercera generación), han compensado la reducción del riesgo de EDEV conseguida con la disminución del contenido estrogénico e, incluso, lo han aumentado,¹⁴⁻¹⁶ lo cual reafirma la influencia de los progestágenos en el riesgo de EDEV

y siembra de nuevo cierta inquietud con respecto al uso de los nuevos ACO y su potencial trombogénico en una población joven. Dicho riesgo se ve notablemente incrementado por su interacción con determinados factores de riesgo trombótico, de los cuales uno de los más relevantes son los estados de trombofilia congénita.

Anticonceptivos orales y riesgo trombótico

Incidencia de EDEV

La incidencia basal de EDEV entre mujeres jóvenes que no emplean ACO oscila entre 0.4 a 0.8 por 10 000 mujeres/año.¹⁶⁻¹⁸ En mujeres que utilizan ACO con bajas dosis de estrógenos (< 35 µg) esta incidencia se eleva a 3 por 10 000 mujeres/año,¹⁹ lo cual supone que podemos esperar entre 20 y 40 casos anuales de EDEV no mortal por cada 100 000 mujeres que siguen dicho tratamiento. La mortalidad por EDEV en personas jóvenes hospitalizadas oscila entre 1% y 2%;²⁰ en mujeres jóvenes en tratamiento con ACO esta cifra se estima más próxima al 1%.²¹ Por tanto, se puede concluir que si bien el riesgo absoluto de EDEV sigue siendo bajo (sobre todo si se valora en relación con la elevada eficacia anticonceptiva que los ACO poseen) no debe ser ignorado, sobre todo en determinados grupos de mujeres con una mayor predisposición trombótica.

No existen datos suficientes sobre el riesgo de retrombosis en mujeres con antecedentes trombóticos, asociados o no al uso de ACO, debido a que la mayoría de los médicos tradicionalmente desaconsejan el uso de dichos fármacos en estos grupos de mujeres debido al temor a una recurrencia trombótica.²² En mujeres con antecedentes de EDEV que inician terapia hormonal sustitutiva sí se demostró incremento del riesgo de retrombosis con respecto a grupos control,²³ si bien estos resultados son difícilmente extrapolables a mujeres que toman ACO.

Relación entre los distintos tipos de ACO y riesgo de EDEV

A pesar de que los ACO con bajas dosis de estrógenos suponen un descenso del riesgo trombótico con respecto a los que empleaban dosis altas, dicho riesgo sigue existiendo. Así, estudios que comparan mujeres que toman ACO con dosis bajas de estrógenos con otras que no siguen ningún tipo de tratamiento hormonal concluyen que el riesgo relativo (RR) de

Tabla 1. Riesgo absoluto de ETEV no mortal

Grupo	Casos ETEV no mortal*
No consumidoras ACO	3.8
ACO con LNG	16.1
ACO con DSG	29.3
ACO con GSD	28.3

LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GSD: Gestodeno; *Por 100 000 mujeres año.

Tabla 2. Estudios que evalúan el riesgo de ETEV de distintos ACO

Estudio, año	Casos/controles	Comparación	RR ETEV (IC 95%)
OMS, 1995 ²⁵	1143/2998	ACO vs. NC	4.15 (3.09-5.57)
OMS, 1995 ¹⁶	769/ 1979	LNG vs. NC	3.5 (2.6-4.7)
		DSG vs. NC	9 (4.9-17)
		GSD vs. NC	9.1 (4.9-16)
		DSG/GSD vs. LNG	2.6 (1.4-4.8)
GPRD, 1995 ¹⁷	238.180/—*	DSG vs. LNG	1.9 (1.1-3.2)
		GSD vs. LNG	1.8 (1-3.2)
LETS, 1993 ¹⁸	126†/159	LNG vs. NC	2.2 (0.8-6.5)
		DSG vs. NC	8.7 (3.9-19.3)
		DSG vs. LNG	2.2 (0.9-5.4)
		DSG vs. resto ACO	2.5 (1.2-5.2)
Transnational, 1996 ¹⁴	471/1772	GSD vs. NC	4 (3.1-5.3)
		GSD/DSG vs. LNG	1.5 (1.1-2.1)

En todos los casos los ACO contienen dosis de etinilestradiol <35µg; NC: No consumidoras de ACO; IC: Intervalo de confianza; * Estudio de cohortes; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GSD: Gestodeno; † Mujeres con ETEV previa en tratamiento ACO en el momento de la trombosis

Tabla 3. Riesgo relativo de ETEV en relación al tipo de progestágeno, duración del tratamiento y uso previo de ACO²⁹

Tipo de gestágeno	Duración período actual de uso	
	1-12 meses	≥ 13 meses
Comparado con no consumidoras DSG o GSD		
No uso previo	21.6 (6.6-71.3)	10.8 (2.9-39.8)
Uso previo	6.6 (3.5-12.4)	7.0 (3.1-15.8)
LNG		
No uso previo	9.1 (3.3-25.2)	2.5 (1.4-4.4)
Uso previo	3.8 (2.2-6.3)	3.1 (2.1-4.6)
DSG o GSD vs LNG		
No uso previo	2.4 (0.5-11.3)	4.4 (1.1-17.2)
Uso previo	1.8 (0.8-3.8)	2.3 (1.0-5.3)

Odds ratio (IC 95%) ajustadas comparadas con no consumidoras (399 casos, 1522 controles) o consumidoras de levonorgestrel, ajustadas para índice de masa corporal y consumidoras de otros tipos de ACO (165 casos, 202 controles) LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel; GSD: Gestodeno

sufrir TVP y TEP mortal es de 2.1;²⁴ el de TVP no mortal, de 3.8,¹⁹ y el de tromboflebitis superficial, TVP y TEP en conjunto es de 2.7.¹³ No existen aún datos suficientes referidos al riesgo de ETEV inducido por el uso de ACO con dosis muy bajas de estrógenos (20 µg o incluso 15 µg), con el inconveniente adicional del inadecuado control del ciclo menstrual al que se asocia en numerosas mujeres.

La introducción de los gestágenos modificó de modo significativo el riesgo trombótico consecutivo a los ACO debido a sus efectos sobre la hemostasia y a la distinta capacidad que éstos tienen de contrarrestar los efectos protrombóticos de los estrógenos, como posteriormente comentaremos. Los gestágenos de primera generación (noretisterona y linestrenol) se asociaban con dosis altas de estrógenos (≥ 50 µg). Los gestágenos de segunda (levonorgestrel) y de tercera generación (desogestrel, gestodeno, norgestimato) se asocian con dosis bajas de estrógenos (30 a 35 µg).

Los ACO de segunda generación aumentan el riesgo tromboembólico alrededor de 4 veces con respecto al basal en mujeres que no emplean este tipo de fármacos. A principios de los años '80 se introdujeron los ACO de tercera generación (que incluían desogestrel y gestodeno como progestágenos) en un intento por reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y reducir los efectos adversos de tipo androgénico (aumento de peso, acné) y los cambios adversos en el metabolismo de las

lipoproteínas. El empleo de los gestágenos de tercera generación duplicó o triplicó el riesgo de ETEV con respecto a los de segunda generación (siempre asociados con bajas dosis de estrógenos) a pesar de las aparentemente mínimas modificaciones en su molécula, los resultados de los distintos estudios son coincidentes en este extremo;^{16-18,25} además, se encontraron diferencias entre los distintos gestágenos de tercera generación, siendo el desogestrel el agente con mayor potencial trombogénico.^{16-18,25,26}

La tabla I refleja las notables diferencias entre los riesgos absolutos de ETEV con distintos progestágenos entre sí, así como en relación con mujeres que no consumen ACO.

La influencia que el uso creciente de estos ACO de tercera generación pudiera tener sobre el incremento de la mortalidad por tromboembolismo venoso en mujeres jóvenes ha sido puesta de manifiesto en sendos inquietantes estudios realizados en Holanda y Reino Unido; este incremento se mostró más evidente en mujeres menores de 30 años.^{27,28} La Agencia Europea del Medicamento también advirtió acerca del aumento del riesgo de tromboembolismo venoso mortal y no mortal que este tipo de fármacos de uso tan extendido puede entrañar.

Mención aparte merecen los combinados hormonales que incluyen el agente antiandrógeno acetato de ciproterona empleados para el tratamiento de acné, seborrea e hirsutismo leve; éstos han sido poco estudiados pero parecen inducir un riesgo de ETEV 4 veces superior a los ACO de segunda generación,²⁹ e igualmente superior incluso a los de tercera generación. En el estudio en marcha del grupo de Leiden (*Multiple Environmental and Genetic Assessment of Genetic Risk Factors for Thrombosis* [MEGA]) el aumento del riesgo relativo de trombosis fue 18 veces superior al de las mujeres que no estaban expuestas a tratamientos hormonales.³⁰

La tabla II resume los resultados de algunos de los principales estudios que evalúan el riesgo de ETEV asociado al uso de distintos ACO.

Variables que influyen en el riesgo trombótico

Como sabemos, toda mujer que toma ACO está expuesta a un riesgo de ETEV superior al riesgo basal descrito en mujeres de la misma edad que no consumen tratamientos hormonales; no obstante, dicho riesgo puede verse incrementado aun en mayor cuantía por una serie de factores que a continuación revisaremos:

1. Duración del tratamiento con ACO

El riesgo tromboembólico es independiente de la duración del tratamiento^{10,31} y retorna al nivel basal a los tres meses de su suspensión.²⁵

2. Exposición previa a tratamientos con ACO

El riesgo trombótico es mayor en mujeres que inician por primera vez un tratamiento anticonceptivo que en aquellas que ya han consumido algún tipo de ACO con anterioridad. Este riesgo es aun mayor en aquellas mujeres que inician un tratamiento con ACO con un preparado de tercera generación (RR 2.4 con respecto a un ACO de segunda generación).^{16,32}

3. Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento

Los distintos estudios coinciden en que el riesgo de ETEV es mayor durante las etapas iniciales del tratamiento; así dicho riesgo es 2 veces mayor durante el primer año, el período de máximo riesgo son los primeros 6 meses (RR 3).^{25,32,33} Este efecto se ve multiplicado en el caso de los ACO de tercera generación y de las mujeres con defectos trombofílicos. Por las razones comentadas se sugirió que los ACO de segunda generación podrían considerarse de elección en mujeres que los consumen por primera vez,²⁶ puede considerarse su sustitución en caso de conveniencia por un ACO de tercera generación una vez transcurrido el primer año de tratamiento. La tabla III resume los riesgos relativos de ETEV con los distintos tipos de ACO en virtud del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y el consumo previo de ACO.

4. Edad

Contrariamente a lo que ocurre con la trombosis en el territorio arterial, la edad no aparece en general como factor de riesgo para la ETEV en mujeres que consumen ACO.²⁵ No obstante, existen

estudios que encuentran mayor aumento del riesgo relativo de ETEV en los grupos de mujeres de menor edad que consumen ACO de tercera generación por primera vez (RR 7 veces mayor entre los 15 y los 19 años y 4 veces mayor entre los 20 y los 24 años con respecto a los ACO de segunda generación en mujeres de la misma edad).²⁸

5. *Obesidad*

La obesidad constituye, como máximo, un factor de riesgo débil de ETEV.³⁴

6. *Índice de masa corporal*

Un índice de masa corporal (IMC) elevado (> 25 kg/m²) supone un aumento del riesgo trombótico, sobre todo en mujeres que consumen ACO de tercera generación.²⁵

7. *Tabaco*

No se demostró su influencia en el riesgo de ETEV en mujeres en tratamiento con ACO;²⁵ este factor sí supone, sin embargo, un factor de riesgo importante para la trombosis en el territorio arterial.

8. *Insuficiencia venosa periférica*

Supone, como máximo, un factor de riesgo débil de ETEV.³⁵

9. *Embarazo previo*

La hipótesis de que la exposición previa a niveles elevados de estrógenos durante el curso de uno o más embarazos podría suponer un aumento del riesgo trombótico asociado con el consumo de ACO con respecto a las mujeres que nunca han estado embarazadas no ha sido confirmada.¹⁸

10. *Antecedente de hipertensión durante un embarazo previo*

Algún estudio encontró mayor riesgo de ETEV en mujeres con esta complicación del embarazo (no en el caso de hipertensión arterial que ocurre fuera de este contexto).²⁵

11. *Historia familiar previa de ETEV*

El RR ajustado para la edad, tanto en el caso de los ACO de segunda generación como en los de tercera, no mostró diferencias entre las mujeres con y sin historia familiar de ETEV (entendida como trombosis venosa en los padres o al menos uno de los hermanos) en el estudio de Bloemenkamp y col.¹⁸

12. *Trombofilia*

Existe un efecto sinérgico en lo que se refiere a riesgo trombótico entre los ACO y los defectos trombofílicos en general, si bien sobre este aspecto nos extenderemos más en profundidad posteriormente.

Patogenia de la ETEV asociada con anticonceptivos orales

No existe en la actualidad un mecanismo biológico que explique de modo convincente la patogenia de la ETEV secundaria a ACO. Se ha descrito una amplia gama de cambios en el sistema hemostático producidos por los distintos componentes hormonales de los ACO, pero la correlación entre dichos cambios y la génesis del fenómeno trombótico no ha sido aún bien establecida.

La existencia de una relación entre la dosis de estrógeno y el riesgo trombótico ha sido hallada en algunos^{10,36} pero no en todos los estudios.^{11,12,25,37} En cualquier caso, a pesar de que el riesgo trombótico estimado de los ACO que contenían progestágenos de primera y segunda generación tendía a ser menor cuando se usaban combinados con estrógenos en dosis bajas en lugar de altas, el impacto global de los ACO con dosis bajas de estrógenos sobre el riesgo trombótico se vio afectado por el mayor riesgo asociado con los progestágenos de segunda generación. El perfil metabólico favorable de estos gestágenos con respecto a los de primera y segunda generación (aumento de la fracción HDL del colesterol y descenso de la LDL)^{38,39} convierte en inesperado el aumento del riesgo trombótico que inducen.

Tradicionalmente, el riesgo trombótico asociado a los ACO se relacionó con su componente estrogénico. Puesto que los preparados de segunda y tercera generación contienen la misma dosis baja de estrógenos, las diferencias en este aspecto entre unos y otros pueden reflejar un efecto específicamente derivado del componente progestágeno. Un reciente estudio holandés⁴⁰ ha tratado de develar los efectos de los progestágenos solos sobre el sistema hemostático (principalmente sobre el importante sistema anticoagulante natural de la proteína C, integrado por las proteínas C y S) y concluye que los progestágenos inducen cambios de naturaleza anticoagulante contrarios a los producidos por los preparados combinados (que inclinan el equilibrio hemostático

hacia el lado procoagulante). Los mencionados cambios de naturaleza anticoagulante son más acusados con los progestágenos de segunda generación (de mayor acción androgénica) que con los de tercera, por lo que se ha propuesto que lo que en realidad podría ocurrir es que los efectos procoagulantes del etinilestradiol son compensados en menor medida por los gestágenos de tercera generación (en especial el desogestrel) que por los de segunda, hecho en el que radica la diferencia en el riesgo trombótico derivado de unos y otros.

Globalmente se observa que los ACO producen tanto activación del sistema de la coagulación como del sistema fibrinolítico, demostrada por la elevación de marcadores moleculares, por lo que cabría esperar un equilibrio teórico entre ambos, el que no debería suponer una tendencia protrombótica. No obstante, existe una amplia variabilidad individual en la magnitud de dichos cambios en uno u otro sentido, lo cual sugiere, por una parte, una influencia independiente de los ACO sobre ambos sistemas (hemostático y fibrinolítico) y, por otra, la ausencia de una regulación individual del equilibrio entre ambos expresada en la ausencia de correlación entre los cambios producidos en ambos sistemas. No parece existir, sin embargo, acción sobre la función plaquetaria.⁴¹

Los efectos de los ACO sobre el sistema hemostático parecen ser más pronunciados en mujeres que han sufrido con anterioridad algún episodio de ETEV asociado al uso de ACO que en mujeres previamente sanas; a aquéllas se las ha denominado "hiperrespondedoras hemostáticas".⁴²

No existe gran experiencia con los anticonceptivos que contienen dosis de 15 a 20 µg de etinilestradiol, si bien parece que éstos ejercen similares efectos (aunque en menor cuantía) sobre el sistema de la hemostasia y que las mayores diferencias se encuentran a nivel del sistema fibrinolítico, potenciando su acción.⁴³⁻⁴⁵ No se demostró hasta el momento que estas pequeñas diferencias se traduzcan en un descenso del riesgo trombótico.

El mecanismo por el cual se producen los efectos de los estrógenos y gestágenos sobre los sistemas de la hemostasia y la fibrinólisis aún no ha sido develado; se supone que el mecanismo fundamental obedece a la alteración del aclaramiento hepático de las proteínas involucradas en dichos sistemas.^{41,46} No se demostró ningún tipo de influencia hormonal sobre la expresión de los genes involucrados en la síntesis de elementos de la hemostasia (con excepción del factor XII)⁴⁷ ni tampoco sobre su expresión a nivel celular o tisular.⁴¹

Los cambios inducidos por los ACO sobre el sistema de la hemostasia y de la fibrinólisis pueden resumirse de la siguiente manera:

1. *Sistema hemostático*

En términos generales, el equilibrio resultante de los cambios inducidos por los ACO sobre este sistema produce una tendencia procoagulante (aumento de la génesis de trombina), debido a la elevación de determinadas proteínas procoagulantes (factores de la coagulación) y el descenso en los niveles plasmáticos de otras proteínas del sistema anticoagulante fisiológico (proteína S y antitrombina, fundamentalmente). La gran mayoría de estos cambios se producen dentro del rango de la normalidad de cada una de las proteínas mencionadas, lo cual pone en entredicho su implicación teórica en el riesgo tromboembólico. De nuevo se debe insistir en que los gestágenos de tercera generación poseen un papel especialmente destacado en este aspecto.

Los principales cambios producidos en este sistema de la hemostasia son los siguientes: elevación de los niveles de los factores dependientes de la vitamina K inducidos por los gestágenos de tercera generación, en especial el factor VIIa,^{38,41} (los gestágenos de segunda generación carecen de acción en este nivel) pero también los factores II (protrombina), IX y X;⁴⁸ elevación de los niveles de FVIII, factor de Von Willebrand y fibrinógeno;⁴⁹ descenso de los niveles de proteína S total y libre, antitrombina e inhibidor de la vía del factor intrínseco (proteína que forma un complejo con el FVIIa inhibiendo la acción de la vía intrínseca). La acción sobre los niveles de proteína C no es relevante, pero existe una tendencia a su elevación.⁴⁹

Esta activación global del sistema hemostático se pone de manifiesto en la elevación de los niveles de determinados marcadores moleculares como los fragmentos 1+2 de la

Tabla 4. Principales defectos trombofílicos congénitos conocidos

Déficit de antitrombina
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Factor V Leiden
Mutación G20210A gen PT*
Hiperhomocisteinemia**
Elevación de niveles factor VIII

*PT: protrombina; ** Debida fundamentalmente a mutación homocigota C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa

Tabla 5. Prevalencia de defectos trombofílicos en pacientes con ETEV confirmada y en población general⁵¹

	ETEV (%)	Población General (%)
Déficit antitrombina	1-2	0.1-0.3
Déficit proteína C	2-3	0.2-0.5
Déficit proteína S	2-3	0.2-0.5
Factor V Leiden	10-20	3-7
Hiperhomocisteinemia	10-20	2-6
Mutación PT 20210A	5-6	1-3
Niveles elevados de factor VIII	10-15	6-8

protrombina (F1+2) generados durante la activación de la protrombina, el fibrinopéptido A (producido durante la conversión del fibrinógeno en fibrina) o los complejos trombina-antitrombina. Al igual que en el caso del sistema fibrinolítico, no se conoce la relación entre los cambios experimentados en las proteínas involucradas en la hemostasia y los observados en los marcadores moleculares.

Todos los cambios mencionados se producen, aunque en menor cuantía, con los ACO con 20 µg de estrógenos, como ya mencionamos anteriormente.

2. Sistema fibrinolítico

La activación del sistema fibrinolítico inducida por ACO se interpreta como debida fundamentalmente a varios factores:^{38,43,49,50} descenso de los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1); descenso de los niveles de activador tisular del plasminógeno (t-PA:Ag); elevación de los niveles de plasminógeno.

Estos cambios se producen de modo más significativo con los ACO de tercera generación y, en el caso del PAI-1, su asociación con el desogestrel es más estrecha que con el gestodeno.⁴⁹

A nivel de marcadores moleculares el estado hiperfibrinolítico se refleja en una elevación de los niveles plasmáticos del dímero-D y los productos de degradación del fibrinógeno, así como de los complejos plasmina- α_2 antiplasmina.^{38,45,49,50}

3. Resistencia a la proteína C activada

Durante los últimos años se ha dado a esta alteración trombofílica un papel central en la patogenia de la ETEV asociada con ACO. La resistencia a la proteína C activada (RPCA) es un factor de riesgo trombofílico descrito en 1993 en familias con trombosis venosa inexplicada⁵¹ y debida en un 95% de los casos a una mutación en el gen del factor V de la coagulación (arginina por glutamina en la posición 506-FVR^{506Q}-) conocida como factor V de Leiden.⁵²

Los ACO producen, por un mecanismo no bien comprendido, RPCA adquirida, la cual supone un factor de riesgo trombofílico. De nuevo cabe decir que esta alteración se produce en mayor magnitud con los ACO que contienen gestágenos de tercera generación en relación con los de segunda generación, lo cual se ha invocado como la principal justificación del mayor riesgo trombofílico de los anticonceptivos más modernos. Con estos agentes los resultados de la prueba coagulativa de la RPCA ofrecen resultados similares a los obtenidos en los portadores heterocigotas del factor V de Leiden.⁵³

Por otra parte, existen datos para afirmar que el grado de RPCA producido por distintos preparados de segunda generación se correlaciona inversamente con la dosis de levonorgestrel, lo cual sugiere que las concentraciones elevadas de este gestágeno contrarrestan el aumento de la RPCA.⁵⁴

Anticonceptivos orales y trombofilia congénita

Durante las últimas décadas el conocimiento sobre los defectos trombofílicos se amplió notablemente (tabla 4), habiéndose investigado ampliamente el riesgo trombofílico asociado con cada

Tabla 6. Incidencia de trombosis venosa* en mujeres en tratamiento ACO con déficit de antitrombina, proteínas C y S.

Déficit (nº pacientes)	Pacientes	Controles **
Antitrombina (15)	27.5	3.4
Proteína C (16)	12	6.9
Proteína S (17)	6.5	8.6

* en % por paciente y año; ** 48 mujeres con déficit que nunca habían tomado ACO.

de uno de ellos, individualmente y formando combinaciones entre sí, así como su interacción con determinados factores ambientales con los cuales actúan sinérgicamente aumentando el riesgo trombofílico. La tabla 5 refleja la prevalencia de defectos trombofílicos en la población general y con ETEV. Los ACO son uno de los factores de riesgo que han sido objeto de investigación más exhaustiva en lo que respecta a su riesgo trombofílico *per se* y asociado con la existencia de determinados defectos trombofílicos.

En general, los ACO aumentan el riesgo de ETEV ocasionado por dichos defectos, el riesgo de dicha combinación es muy superior al riesgo individual inducido por cada uno de los factores por separado. Cada uno de los trastornos trombofílicos posee un perfil de riesgo trombofílico diferente en su combinación con los tratamientos hormonales, lo cual debe ser tenido en cuenta de cara a la indicación del tratamiento anticonceptivo, por una parte, y al tipo de preparado, por otra. En términos generales debe contraindicarse el tratamiento con ACO en toda mujer que tenga algún defecto trombofílico, aun en los casos en los que éste no ha producido aún manifestaciones trombofílicas; no obstante, esta afirmación admite algunos matices en algún caso concreto, como veremos. Igualmente es conveniente evitar el uso de ACO en mujeres con antecedentes personales (y posiblemente familiares) de trombosis. No existen estudios que aborden específicamente el riesgo trombofílico de los nuevos preparados combinados hormonales de administración transdérmica, si bien probablemente no supongan una mejora significativa en este aspecto.⁵⁵

Los preparados exclusivamente sobre la base de gestágenos (desogestrel oral, implantes subdérmicos de etonogestrel o dispositivos de liberación intrauterina o intravaginal) podrían considerarse una opción válida en los mencionados grupos de pacientes si se desea llevar a cabo una anticoncepción hormonal, teniendo en cuenta que con frecuencia producen incómodos cambios en los patrones de sangrado.^{56,57}

La asociación entre ACO, trombofilia y trombosis venosa es también válida para la trombosis de los senos venosos cerebrales. La incidencia anual de este tipo de complicación en mujeres premenopáusicas es muy baja (4 por 1 000 000). Los ACO elevan este riesgo hasta un *odds ratio* de entre 13 y 22, y de 30 si, además, se asocia algún defecto trombofílico con respecto a las mujeres que no presentan ninguno de estos dos factores de riesgo;⁵⁸⁻⁶⁰ por razones desconocidas este riesgo es máximo para las portadoras de la mutación G20210A del gen de la protrombina (PT20210).⁶⁰

Las mujeres con algún tipo de trastorno trombofílico que comienzan un tratamiento ACO desarrollan complicaciones trombofílicas con mayor frecuencia y de modo más precoz tras el inicio; así, el riesgo relativo de ETEV con respecto al descrito para mujeres en tratamientos prolongados con ACO de tercera generación se incrementa 19 veces durante los 6 primeros meses de tratamiento y 11 veces durante el primer año. Por tanto, en ausencia de clínica trombofílica previa la ETEV precoz en el curso de un tratamiento con ACO obliga a descartar la presencia de un defecto trombofílico congénito.⁴² Esto da una idea de la importancia que el estudio de familiares sanos asintomáticos (sobre todo si son mujeres jóvenes) de pacientes con ETEV y trastornos trombofílicos tiene en la evaluación de este tipo de riesgos.

A continuación haremos breve referencia al riesgo trombofílico de los ACO en mujeres con distintos trastornos trombofílicos:

Déficit de antitrombina

No existen series amplias de mujeres con este trastorno pero sí estudios limitados que demuestran con claridad que los ACO aumentan significativamente el riesgo de ETEV en mujeres con déficit de antitrombina (Tabla 6).⁶¹

Déficit de proteínas C y S

La escasa frecuencia de estos déficit hace que se hayan estudiado grupos pequeños de pacientes sin que, quizá por esa razón, se haya demostrado un claro aumento del riesgo trombotico en estas mujeres (en especial aquellas con déficit de proteína S).⁶¹ No obstante, no puede excluirse un aumento del riesgo en estas mujeres, por lo cual se recomienda evitar tratamientos con ACO. La tabla VI muestra la incidencia de trombosis por paciente y año en mujeres con los déficit mencionados que siguen un tratamiento con ACO según el estudio de Pabinger y col.⁶¹

Resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden)

La relación entre el riesgo de ETEV y la ingesta de ACO en pacientes portadoras del factor V de Leiden (FVL) es la más ampliamente estudiada, debido fundamentalmente a la elevada prevalencia de dicha mutación en la población general, que ronda el 5% en población de raza blanca del Reino Unido o el 2% en España.⁶² Todos los análisis realizados demostraron la existencia una interacción sinérgica entre la presencia del FVL y el uso de ACO con respecto al riesgo de ETEV inducida por ambos factores de riesgo por separado, lo cual conduce a un RR multiplicado cuando ambos coinciden. La mutación heterocigota FVL se detecta en alrededor de un 30% de mujeres con ETEV que tienen lugar en el curso de tratamientos con ACO. El riesgo basal estimado de ETEV en mujeres no portadoras que no toman ACO es 0.8 por 10 000 mujeres/año; este riesgo aumenta hasta 3 por 10 000 mujeres/año entre quienes toman ACO pero no expresan FVL heterocigota (RR 3.7) y 5.7 por 10 000 mujeres/año en aquellas con FVL pero sin ingesta de ACO (RR 6.9). En aquellas mujeres con ambos factores de riesgo la incidencia de ETEV se eleva a 28.5 por 10 000 mujeres/año (RR 34.7) con respecto a las mujeres no consumidoras ni portadoras del FVL; si hablamos de ACO que contienen desogestrel este RR llega hasta 50.^{18,19} Esto supone una mortalidad esperada en estos dos últimos grupos de mujeres de alrededor de 2.8 y 5 por 100 000 mujeres/año, respectivamente.¹⁹

La gran mayoría de los autores recomiendan emplear otras alternativas anticonceptivas en mujeres portadoras heterocigotas, si bien otros piensan que el riesgo trombotico es asumible siempre que no existan otros factores de riesgo para la trombosis, la paciente esté adecuadamente informada y no desee utilizar otros métodos de control de la natalidad.

En el caso de las portadoras homocigotas del FVL, el RR de ETEV cuando se asocia con ACO es de aproximadamente 100,⁶³ por lo que la anticoncepción oral en este grupo de mujeres está totalmente contraindicada, sin excepciones.

La mutación G20210A del gen de la protrombina, cuya prevalencia en la población general se sitúa alrededor del 2%,⁶⁴ es un factor de riesgo trombotico débil que se ve notablemente potenciado cuando se asocia a otros factores de riesgo trombotico, como los ACO. Las portadoras heterocigotas de esta mutación que consumen ACO presentan un aumento moderado del riesgo trombotico (RR 3.5) en relación con mujeres sanas que no toman ACO.⁶⁵ Además, la combinación de ambos factores produce de modo característico un aumento muy importante (del orden de 150 veces) del riesgo de trombosis venosa cerebral⁵⁸ que, sorprendentemente, no se ve modificado por su asociación con el FVL.⁵⁹ Asimismo, se trata del único defecto trombotico para el que se ha descrito de modo característico un aumento en la incidencia de trombosis venosa de los miembros superiores vinculada con la ingesta de ACO.⁶⁶

No existen datos con respecto a portadoras homocigotas y su relación con los ACO en cuanto al riesgo trombotico, pero es de esperar que el riesgo de esta combinación sea elevado. Las recomendaciones en cuanto a las precauciones de uso son similares a las expresadas para el FVL heterocigota y homocigota.

Por otra parte, se ha descrito un aumento del riesgo de ETEV en mujeres consumidoras de ACO con niveles de factor VIII basales > 150 UI/dl no debidos a causa reactiva; además ambos factores poseen efectos aditivos, se encontró un *odds ratio* de 10.3 (IC 95% 3.7-28.9) en relación con mujeres que no toman ACO y tienen niveles de factor VIII normales.⁶⁷

Para valorar la modificación del riesgo trombotico que sufren las consumidoras de ACO con mutación homocigota C677T del gen de la metilnetetrahidrofolato reductasa no hay datos suficientes, si bien

parece existir un efecto sinérgico entre ambos factores de riesgo trombotico, en particular en los casos en que la alteración genética se asocia con la presencia de hiperhomocisteinemia plasmática.^{68,69} No se ha demostrado que los estrógenos influyan en los niveles de homocisteína plasmática.⁷⁰

Tampoco existen datos basados en series amplias de pacientes con defectos tromboticos combinados que evalúen el riesgo adicional de ETEV que suponen los ACO, si bien el elevado riesgo trombotico que entrañan contraindica dichos tratamientos en este grupo de mujeres.

Estudio de trombofilia previo al inicio de la anticoncepción oral

Las posibles complicaciones tromboticas potencialmente graves que pueden producirse en mujeres consumidoras de ACO con defectos tromboticos han hecho surgir el interés por los estudios que evalúan la utilidad de la realización de pruebas de trombofilia congénita antes de la indicación de dicho tratamiento. Si esta medida se llevara a cabo su primera consecuencia sería la contraindicación del tratamiento ACO en una proporción no despreciable de mujeres (entre 3% y 6%), lo cual podría ocasionar embarazos no deseados debido a la falta de empleo de otros métodos anticonceptivos.²² Para la mayoría de las mujeres el riesgo trombotico asociado con los ACO es, a pesar de todo, bajo y aceptable, teniendo en cuenta los beneficios de un método anticonceptivo tan eficaz.

En general los análisis costo-beneficio de la realización sistemática de estudios de trombofilia previos a la anticoncepción oral no han resultado favorables a esta práctica, si bien la mayor discusión al respecto se plantea a propósito del FVL, como más adelante comentaremos. Sin embargo, la historia trombotica personal y familiar (miembros de la familia que han sufrido episodios tromboticos recurrentes, a edad precoz o sin factores desencadenantes) es útil a la hora de iniciar un tratamiento de este tipo; el principal inconveniente de la historia familiar es su baja sensibilidad, sobre todo en el caso de familias pequeñas o de defectos tromboticos que inducen riesgo trombotico moderado, como el FVL o la mutación PT20210 heterocigota.^{21,71}

En el caso de los déficit de antitrombina, proteína C y proteína S, su baja prevalencia en la población hace que su determinación rutinaria con anterioridad a un tratamiento con ACO no sea recomendable en términos de costo-beneficio. El estudio de la mutación PT20210 tropieza con la dificultad de que, aun siendo ésta una anomalía prevalente en la población, no existe una prueba coagulativa que facilite y reduzca el costo de su diagnóstico, el cual en la actualidad sólo es posible por técnicas genéticas; además el aumento del riesgo trombotico que induce en mujeres en tratamiento con ACO no pasa de ser moderado.

En virtud de su prevalencia en la población general, el efecto multiplicativo de su riesgo trombotico con los ACO y la existencia de una prueba coagulativa (RPCA) de fácil realización y excelente correlación con el diagnóstico genético (sensibilidad y especificidad prácticamente del 100%)⁷¹ se ha planteado la determinación sistemática de este parámetro. Las conclusiones de la mayoría de los autores no justifican esta determinación en virtud de su costo-beneficio^{21,71,73,74} (se estima que sería necesario estudiar alrededor de dos millones de mujeres para evitar una muerte por ETEV); en cambio, una minoría considera razonable la determinación sistemática de la RPCA y su confirmación por estudio genético de la mutación antes de iniciar un tratamiento con ACO, debido al costo personal y económico que la ETEV puede suponer en personas jóvenes y el riesgo de síndrome posflebitico tras un episodio de TVP en ellas (20% a 30% a los 5 años).^{1,75-77}

Carlos Aguilar Franco

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Información adicional en www.siic.salud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.