

Farmacodinamia de anticonceptivos combinados estrógeno/progesterona: Efecto sobre la hemostasis

Manuela Farris , Carlo Bastianelli, Elena Rosato, Ivo Brosens & Giuseppe Benagiano (2017): Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on hemostasis, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI:10.1080/17512433.2017.1356718

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1356718>

Resumen realizado por Julieta Allegrone

Introducción

El artículo realiza una revisión acerca de los cambios hemostáticos producidos por la administración de anticonceptivos orales, realizando comparaciones entre los diferentes estrógenos (etinilestradiol, estradiol y valerato de estradiol) y progestágenos (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, dienogest, drospirenona y acetato de nomegestrol).

Se hace hincapié en el efecto farmacodinámico de los mismos, detallando principalmente los efectos pro y anticoagulantes de dichas drogas en varias mujeres y llevando a cabo una discusión basada en la posible incidencia de eventos tromboembólicos.

Para poder comenzar a analizar el presente documento, es sumamente importante destacar que todos los anticonceptivos orales clásicos aumentan significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso, primer efecto adverso conocido de dicha droga, que en un principio se creía que era producido únicamente por los estrógenos.

Como punto de partida, debemos realizar una pequeña descripción de las distintas hormonas sexuales vinculadas a sus posibles efectos a nivel hemostático.

Testosterona

Existe evidencia que esta hormona tiene efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular: actúa como vasodilatador; inhibe el desarrollo de ateroma y actúa positivamente sobre el músculo cardíaco. Además, a concentraciones fisiológicas puede tener una influencia beneficiosa en el sistema hemostático mediante el aumento de la actividad anticoagulante.

A pesar de que en los hombres los niveles bajos de testosterona endógena pueden asociarse con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, la situación es totalmente diferente cuando se trata de mujeres, en las que normalmente estos niveles son mucho más bajos y la protección cardiovascular está asegurada por los estrógenos.

Además, se pudo concluir que no existe asociación entre las concentraciones de testosterona endógenas y el riesgo de TVP en mujeres. Por otro lado, se evaluó la posibilidad de utilizar testosterona como terapia preventiva de TVP, lo cual tampoco demostró resultados satisfactorios.

Estrógenos

A pesar de que se ha observado que las altas concentraciones endógenas de estradiol en mujeres no se asocian con un mayor riesgo de TVP o TEP, numerosos estudios permitieron conocer que los estrógenos exógenos sintéticos modifican la hemostasia, induciendo un estado pro-trombótico. Por esta razón, comenzaron a investigarse los estrógenos naturales para evaluar si existirían menores efectos en la cascada de coagulación.

Se han realizado varios estudios comparativos entre diferentes estrógenos, siempre teniendo en cuenta que en el caso de los anticonceptivos orales combinados, los resultados probablemente se vean modificados debido a la presencia de progestágenos.

Con respecto a los estrógenos sintéticos, se observó que el etinilestradiol provoca un acortamiento del tiempo de protrombina y un aumento en la concentración plasmática de factor VII y plasminógeno. El efecto de 20 µg de dicho estrógeno provocó un aumento significativo de los factores VII y X, sin cambios en el factor II o en los niveles de antitrombina III.

Al comparar los efectos de etinilestradiol (10µg) y valerato de estradiol (2mg), encontraron que ambos estrógenos disminuyen la actividad de antitrombina III, pero con la diferencia de que el primero causa un aumento en el antígeno del factor VII, la actividad procoagulante del factor VIII y la β-tromboglobulina. Además, ambos también inducen una disminución en el recuento de plaquetas. Esta evidencia se potenció al estudiar animales, ya que se ha demostrado que en ratas los altos niveles fisiológicos de estrógenos disminuyen notablemente la capacidad de respuesta plaquetaria, lo que conduce a un aumento del tiempo de sangrado y una resistencia al tromboembolismo.

Por otro lado, las investigaciones dieron a conocer un aumento en los parámetros procoagulantes parcialmente compensado por un incremento en la actividad fibrinolítica, a través de un aumento en los niveles de fragmento de protrombina 1-2 y dímero D.

La mayoría de estos cambios son causados por el componente estrogénico de la píldora, aunque solo se han encontrado cambios en algunos factores (por ejemplo, actividad del factor VII, fragmento de protrombina 1-2, proteína S total y libre, actividad antitrombina y dímero D) que están relacionados, a su vez, con la dosis de etinilestradiol.

Finalmente se observó que las dosis equipotentes de etinilestradiol y estrógenos naturales tienen efectos similares sobre estos factores de coagulación.

Progestinas

Hace unos 20 años, se sugirió que también la progesterona podría estar involucrada en la modificación hemostática observada durante la administración de anticoncepción oral. Esto dependería del tipo y la dosis de progestina, el efecto concomitante del estrógeno, la vía de administración y la duración del uso, ya que se descubrió que existen diferencias importantes en sus estructuras químicas, función, metabolismo, farmacocinética, farmacodinámica y potencias.

Estudios concluyeron que las progestinas (levonorgestrel, desogestrel, acetato de clormadinona, acetato de megestrol, norgestrel racémico, acetato de noretisterona, diacetato de etinodiol) poseen efectos potencialmente favorables a nivel hemostático, ya que no afectan adversamente la cascada de coagulación, es decir, no producen efectos negativos sobre el fibrinógeno, los factores II, V, VII, VIII y IX, la antitrombina III, el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria, el plasminógeno, la microglobulina α2, la antitripsina α1 o la actividad fibrinolítica.

Al mismo tiempo, parece que desogestrel y levonorgestrel producen una reducción en el factor VII, 1 + 2 y fragmentos de protrombina, con una posible disminución en la actividad pro-coaguladora.

A pesar de estos resultados que parecen beneficiosos, los efectos se vuelven más complejos cuando las progestinas están asociadas a un estrógeno. En estas circunstancias, las primeras deben evaluarse no solo por su potencia hormonal o efectos progestágenos y antiestrogénicos, sino también por sus actividades estrogénicas, androgénicas, antiandrogénicas, glucocorticoides y/o antiminerlocorticoides, ya que se ha evidenciado que las progestinas androgénicas son capaces de disminuir los cambios hemostáticos producidos por los estrógenos, pudiendo asociarse con un menor riesgo de TVP.

Con la introducción de nuevas progestinas de tercera generación (gestodeno, desogestrel y norgestimate), se creía que eran metabólicamente neutrales. Sin embargo, un estudio de casos y controles realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) evidenció que estos agentes aumentaron el riesgo de TVP en comparación con el compuesto de referencia, el levonorgestrel.

El levonorgestrel es un progestágeno de segunda generación, que aumenta el plasminógeno en un 30%, el t-PA en más del 150% y disminuyen el PAI-1 un 30%, lo cual indica que esta hormona tiene la capacidad de generar un equilibrio hemostático, ya que estimula la disolución de los coágulos producidos por el componente estrogénico, contrarrestando así, el efecto protrombótico producido.

Los progestágenos de tercera generación, desogestrel o gestodeno, produjeron las mismas modificaciones que se vieron con dosis bajas de levonorgestrel, observándose niveles aumentados de plasminógeno, fibrinógeno y dímero D y niveles reducidos de inhibidores de PAI-1. Sin embargo, sí pudieron encontrar niveles significativamente mayores para el factor VII y X con estas nuevas preparaciones, que no habían sido vistos con el levonorgestrel.

Al estudiar combinaciones de dichos progestágenos con 20ug y 30ug de etinilestradiol, encontraron que los factores procoagulantes aumentaron en ambos grupos, concluyendo que ambas preparaciones tuvieron un efecto equilibrado sobre el sistema hemostático, que estimulaba tanto la actividad procoagulante por parte del componente estrogénico como la fibrinolítica por parte de los progestágenos. Por otro lado, se observó que la combinación de desogestrel y etinilestradiol 20 µg produjo las mismas modificaciones que con etinilestradiol 30 µg, pero de una magnitud significativamente menor, notándose **la importante influencia de la dosis**. Con ambos grupos, hubo un aumento en los niveles circulantes de SBP, CBG y plasminógeno, así como del fragmento de protrombina 1 + 2, dímero D y actividad de la proteína C. Los factores anticoagulantes también se modificaron de manera diferencial: la actividad de antitrombina III y la actividad de la proteína S disminuyeron.

Se observó que el recuento de plaquetas aumenta significativamente durante el tratamiento con combinaciones que contienen levonorgestrel, mientras que los valores de fibrinógeno aumentaron sólo en mujeres tratadas con gestodeno.

Recientemente se realizaron investigaciones acerca de los progestágenos más modernos, los de cuarta generación: drospirenona y dienogest. Mediante una comparación entre sus efectos sobre la hemostasia, se observaron similares modificaciones en la mayoría de las variables hemostáticas, viendo un ligero aumento en el antígeno de la proteína C anticoagulante, pero sin encontrar diferencias significativas en las variables antifibrinolíticas, pruebas de coagulación global y niveles de dímero D.

Al mismo tiempo, se observaron cambios menos pronunciados para el fibrinógeno y la actividad de la proteína S con el preparado de drospirenona y etinilestradiol 20µg en comparación con dienogest y etinilestradiol 30µg, llegando finalmente a la conclusión de que el primer preparado producía modificaciones en la hemostasia menos pronunciadas que en el segundo.

Anticonceptivos orales combinados.

El riesgo tromboembólico depende de una serie de factores, tales como la naturaleza del estrógeno como de la progesterona, de sus dosis, la edad de las pacientes y la presencia de factores de riesgo específicos. Además, se ha visto que la etnia también juega un papel importante, ya que utilizando los mismos anticonceptivos orales se han observado diferentes efectos hemostáticos dependiendo de la población estudiada.

Combinaciones clásicas con etinilestradiol 50-30µg

Actualmente se conocen como anticonceptivos orales de "dosis alta". Aumentan el fibrinógeno plasmático y la actividad de varios factores de coagulación, especialmente VII y X; disminuyen antitrombina III y aceleran la agregación plaquetaria. Estos cambios son, hasta cierto punto compensados por el aumento de la actividad fibrinolítica.

El reconocimiento temprano de que el mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas en los usuarios de anticonceptivos orales era atribuible al componente estrogénico condujo a una disminución sustancial en la dosis de los mismos en los nuevos anticonceptivos orales, lo cual produjo una reducción de la morbilidad debida al TVP.

Sin embargo, también pudo observarse un efecto de la progesterona: en combinación con noretisterona, los valores medios del factor VII, el fibrinógeno y la actividad fibrinolítica fueron mayores cuando el contenido de esta hormona fue de 4 o 3 mg, que cuando solo fue de 1 mg, observando la existencia de una relación directamente proporcional entre el efecto y la dosis de la droga.

Dicho esto, se evidenció que los efectos sobre la actividad de coagulación y la fibrinólisis se debieron en gran medida a la dosis de estrógeno y fueron más pequeños con etinilestradiol de 30 µg, también mostraron que con la misma dosis de estrógeno, el levonorgestrel produjo cambios más pequeños, lo que sugiere que la progestina puede modificar el efecto estrogénico.

El estudio concluyó que los efectos adversos de la anticoncepción oral en la cascada de coagulación se deben al tipo y la dosis tanto de estrógenos como de progestágenos.

Al estudiar los progestágenos se vieron cambios relacionados con la interindividual de cada persona. Para algunos parámetros hemostáticos, se observan aumentos más marcados con levonorgestrel. Además, parece haber diferencias entre desogestrel y gestodeno para el factor VII, lo que indica el significativo papel de la progestina.

Además, se ha observado que los anticonceptivos orales combinados contrarrestan la estimulación trombótica inducida por los estrógenos, ya que los progestágenos producen un aumento en la actividad fibrinolítica.

Un gran estudio abierto, aleatorizado, comparativo mostró aumentos significativamente mayores en el fragmento de protrombina 1 + 2 y el factor VII al utilizar desogestrel y gestodeno, en comparación con levonorgestrel. Como era de esperar, la dosis de etinilestradiol influyó significativamente en estos parámetros, observándose mayores cambios en los parámetros hemostáticos en sujetos fumadores y no fumadores.

Nuevas progestinas combinadas con estrógenos naturales

Como ya se mencionó, los estrógenos naturales (o sus ésteres) se han introducido en los anticonceptivos orales para asegurar un perfil de riesgo cardiovascular más favorable y lograr así niveles más bajos de eventos adversos.

En estas circunstancias, se introdujeron progestágenos de cuarta generación (dienogest y drospirenona) y estrógenos naturales (estradiol micronizado, valerato de estradiol y estradiol), intentando realizar combinaciones con menor riesgo de complicaciones venosas. Desafortunadamente, el riesgo de producir TVP en las pacientes persistió, demostrándose en 2013 a través de un metanálisis que el riesgo relativo de trombosis venosa para los anticonceptivos orales combinados con 30-35 µg de etinilestradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona fueron similares y aproximadamente 50-80% más altos que para los anticonceptivos orales combinados con levonorgestrel.

Además, se evidenció que los estrógenos naturales producen mayores irregularidades menstruales que los estrógenos sintéticos.

Valerato de estradiol y dienogest

La primera combinación con un "estrógeno natural" que se introdujo en la práctica clínica contenía dienogest y valerato de estradiol. Se lo comparó con etinilestradiol 30µg y levonorgestrel 150µg y se descubrió que el nuevo preparado producía cambios menos pronunciados en los marcadores pro-coagulantes y en los niveles de dímero D.

Además, el nuevo preparado no mostró variación intraindividual en los niveles de protrombina 1 + 2, factor VII y fibrinógeno, que sí podían evidenciarse al administrar etinilestradiol y levonorgestrel.

Con respecto a los marcadores anticoagulantes, en la mayoría de los parámetros solo se observaron cambios menores: los niveles medios de antitrombina III, proteína C y proteína S y la resistencia a APC se mantuvieron generalmente estables en ambos grupos de tratamiento.

Los autores concluyeron que la preparación de valerato de estradiol y dienogest tiene un impacto menor en los parámetros hemostáticos que los que contienen etinilestradiol y levonorgestrel, ya que los factores asociados con la activación de la coagulación se mantuvieron estables en las mujeres que recibieron la nueva combinación, mientras que se observó un aumento notable en las usuarias del clásico preparado.

Además, se mantuvieron niveles medios estables de proteína S y del antígeno antifibrinolítico PAI-1 al administrar el nuevo preparado, mientras que se observó una disminución en el grupo control.

Las actividades de antitrombina III y proteína C y la resistencia a APC se alteraron solo marginalmente.

CONCLUSIONES

Durante unos cincuenta años, la administración de anticonceptivos orales se ha relacionado con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos, debido a que las hormonas esteroideas sexuales influyen en los parámetros coagulatorios en un grado diferente y, dependiendo de la combinación de estrógeno y de progesterona, los efectos pueden amplificarse o disminuirse.

Una gran cantidad de investigaciones demuestran que los estrógenos sintéticos, como el etinilestradiol, producen un efecto procoagulante y que el riesgo de complicaciones tromboembólicas es directamente proporcional a las dosis hormonales administradas. Sin embargo, se ha observado que esto no sucede no con todos los anticonceptivos orales combinados, posiblemente debido a que la acción de la progesterona antagoniza este efecto adverso.

Existe evidencia científica que indica que los niveles endógenos tanto de testosterona como de estrógenos no modifican el riesgo tromboembólico en hombres o mujeres. De hecho, se ha documentado que los anticonceptivos orales combinados que contienen estrógenos naturales disminuyen las alteraciones en la cascada de coagulación, generando una disminución en el riesgo de TVP o TEP.

En general, el estado pro-coagulante está causado por el componente estrogénico dosis-dependiente de los anticonceptivos orales, aunque solo se han encontrado cambios en algunos factores (por ejemplo, actividad del factor VII, protrombina 1-2, proteína S total y libre, actividad antitrombina y dímero D). Por esta razón, se fueron disminuyendo sus concentraciones en los anticonceptivos orales más nuevos, lo cual, a su vez produjo una gran disminución en el número de episodios tromboembólicos informados. En este sentido, vale la pena destacar que tanto la disminución de la dosis estrogénica como la utilización de estrógenos naturales disminuyen sustancialmente no solo los cambios en los parámetros hemostáticos, sino también la incidencia de TVP.

La situación parece más compleja cuando se evalúa el efecto contribuyente de las progestinas, aunque parece que pueden modular algunos cambios producidos por los estrógenos, observándose un mayor antagonismo en la actividad del factor VII, proteína S total y libre y fragmentos de protrombina 1-2, con el levonorgestrel. Sin embargo, teniendo como referencia progestágenos de tercera (gestodeno, desogestrel y norgestimato) y cuarta generación (drospirenona), aún no se ha explicado completamente su relación con el riesgo de producir TVP, a pesar de la existencia de varias investigaciones que comparan anticonceptivos combinados que contienen levonorgestrel con aquellos combinados con estas nuevas progestinas. Además, a esto se le suma un ensayo centrado en la fibrinólisis que no encontró diferencias globales entre el levonorgestrel y el desogestrel, presentes en anticonceptivos combinados.

El gran estudio realizado por Oral Contraception and Hemostasis Group, por otro lado, encontró aumentos significativamente mayores en la actividad fibrinolítica y en los fragmentos de protrombina 1 + 2 y factor VII con progestinas de tercera generación. A pesar de esto, el estudio concluyó que sus resultados no pueden explicar completamente las diferencias entre las progestinas observadas clínicamente.

Con respecto a lo dicho previamente, al evaluar anticonceptivos combinados comparando el componente estrogénico tanto sintético como natural, no se han podido aclarar completamente los efectos de cada uno sobre los parámetros hemostáticos, debido a que en estas investigaciones se incluyeron diferentes progestágenos.

De todas maneras, un gran estudio epidemiológico publicado recientemente en Europa y América del Norte documentó que la incidencia de TVP fue menor en mujeres que utilizaban preparaciones que contenían valerato de estradiol y dienogest, en comparación con los que contenían etinilestradiol y levonorgestrel.

En la actualidad, se están planificando una serie de nuevas investigaciones, particularmente aquellas con "estrógenos naturales". Se espera que durante los próximos años, se realicen

investigaciones más específicas sobre la seguridad de las combinaciones más nuevas con respecto a la progestina utilizada.

Finalmente, se llega a la conclusión que el uso de estrógenos naturales y de progestágenos de cuarta generación producen menos modificaciones pro-coagulantes en las pacientes, aunque no pudieron comprenderse completamente las diferencias que poseen los progestágenos de segunda y tercera generación, en relación con el riesgo de padecer un tromboembolismo venoso. Sin embargo, la evidencia disponible indica que los efectos hemostáticos de los nuevos anticonceptivos orales combinados, especialmente aquellos que utilizan estrógenos naturales, son mínimos y a menudo permanecen con el rango normal.