

Efecto de los Anticonceptivos Hormonales Orales sobre la Hemostasia

I. Factores Plasmáticos de la Coagulación

Alberto Barrantes B. *

Carlos Montero U. **

Roberto Cordero M. **

RESUMEN

Se reclutaron 18 mujeres sanas voluntarias, entre 18 y 30 años de edad, fértiles y ovulando normalmente. El estudio tuvo una duración de 24 meses llevándose a cabo en tres fases sucesivas. La Fase I tuvo como objetivo la caracterización basal de cada voluntaria; la Fase II comprendió un periodo de 12 meses a los que cada voluntaria se sometió ininterrumpidamente a tratamiento con anticonceptivos hormonales orales; y la Fase III en la que se sometió a cada paciente a una evaluación de todos los parámetros establecidos en la Fase I.

Al final de 24 meses, únicamente 12 voluntarias habían completado la Fase III. Los exámenes de biometría hemática rutinarios de la Fase III no presentaron diferencia significativa con los de la Fase I. Tanto en la Fase Basal como en la de Control los productos de degradación del fibrinógeno y los monómeros de fibrina fueron negativos. El tiempo de protrombina y el Normotest presentaron en la Fase III un aumento significativo en relación con la Fase I. En la Fase III hubo aumento significativo del factor VII y disminución significativa del factor XI, observándose una tendencia al aumento en el factor X y el factor XII y a la disminución en el factor IX. A su vez, hubo un aumento significativo del plasminógeno y una tendencia que no es estadísticamente significativa a la disminución de la Antitrombina III.

INTRODUCCION

Los fenómenos tromboembólicos constituyen las complicaciones clínicas más importantes que se han relacionado con el uso de los anticonceptivos hormonales orales

(ACHO) (2,6,7,11).

Estos hallazgos han motivado una serie de estudios dirigidos a encontrar las anomalías hemostáticas que expliquen los accidentes observados (1,3,7,12,15); así como reporte de casos de trombosis venosa (8), enfermedad arterial coronaria (16), trombosis arteriales (23), enfermedades cerebrovasculares (27), etc., todas ellas atribuidas al uso de los ACHO. En un estudio de un Grupo Cooperativo el riesgo de isquemia o trombosis cerebral, se estimó nueve veces mayor en mujeres que ingerían ACHO sobre aquellas que no lo hacían (10).

Por otro lado, el análisis de estudios prospectivos no ha indicado un efecto adverso con respecto a la enfermedad tromboembólica con el uso de ACHO (21); argumentándose en otro trabajo que no se han usado técnicas objetivas de tamizaje que aseguren el diagnóstico clínico de trombosis en mujeres que ingieren anticonceptivos orales (4).

En este estudio —usando ultrasonido— se encontró una incidencia menor de trombosis severa en mujeres que toman ACHO que en aquellas que no lo hacen. A pesar de estas controversias relacionadas con el papel que juegan los ACHO en los fenómenos tromboembólicos. Se han reportado cambios —en mujeres bajo este tratamiento— en las concentraciones de los factores de coagulación (3,18, 25,28), que han hipotetizado una situación de hipercoagulabilidad que podría facilitar la enfermedad tromboembólica.

*Laboratorio de Investigación Clínica Hospital México, C.C.S.S.

**Servicio de Hematología, Hospital México, C.C.S.S.

Virchow estableció que al menos dos de las tres condiciones siguientes deben estar presentes antes de que la trombosis ocurra: lesión del endotelio vascular, estasis del flujo sanguíneo y alteraciones de la sangre circulante. Posteriormente se incluyó la inhibición del sistema fibrinolítico (20) que puede tener una influencia importante en la severidad del episodio tromboembólico.

Debido a que los cambios del flujo sanguíneo y del sistema vascular son difíciles de considerar se ha dado más importancia a las alteraciones de la hemostasis.

La imposibilidad de tener un solo parámetro que evalúe la hipercoagulabilidad, ha llevado a una multiplicidad de investigaciones, usando técnicas de amplio espectro para los diferentes sistemas hemostáticos y pruebas específicas para la cuantificación de los factores de la coagulación.

MATERIAL Y METODOS

Se reclutaron 18 mujeres sanas voluntarias, entre 18 y 30 años de edad, fértiles y ovulando normalmente, con un mínimo de seis meses post-parto y sin tratamiento, tanto con anovulatorios hormonales orales, como otro tipo de drogas.

El estudio tuvo una duración de 24 meses y se llevó a cabo en tres fases sucesivas. La fase I o de Estudio Basal (B) tuvo como objetivo la caracterización basal de cada voluntaria. La fase II o de Tratamiento (T), comprendió un período de 12 meses o ciclos menstruales, a los que cada voluntaria se sometió ininterrumpidamente con tabletas que contenían 1 mg de etinodiol diacetato (17-alfa-etinil-4-estirene-3 beta, 17 betadiol diacetato) y 50 mcg de etinil-estradiol (17 alfa-etinil-1,3,5 (10) -estratriene-3,17 beta-diol). Por último la fase III o de Estudio Control (C), en la que se sometió a cada paciente a una evaluación de todos los parámetros establecidos en la fase I o Basal.

La muestra de sangre se tomó en ayunas, dentro del 7-10 día del ciclo, tanto en la fase I como en la fase III.

Se tomó una muestra con EDTA para llevar a cabo la biometría hemática y otra con citrato de sodio 3,8% (relación 9:1) para los estudios de coagulación.

Se le efectuó los siguientes exámenes rutinarios de coagulación: tiempo de protrombina (30), tiempo de tromboplastina parcial

(31), Normotest y Thrombotest de la Casa Nyegaard & Co.

Asimismo, se cuantificaron los siguientes factores de la coagulación: fibrinógeno (9), factor II (14), factor V (5), factor VII (5), factor VIII (33), factor IX (33), factor X (13), factor XI (5) y factor XII (5). También se cuantificó la Antitrombina III y el Plasminógeno por métodos cromogénicos usando los juegos de reactivos de la Casa Stago (Cedex, Francia), AT-Prest y Plasmiprest respectivamente.

Los productos de degradación del fibrinógeno se determinaron por el Método de Thrombo-Wellcotest (Wellcome Reagents Ltd. England), y los monómeros de fibrina con el juego de reactivos (CS-Prest) de la Casa Stago, basado en la técnica de Largo *et al* (24).

Los estudios estadísticos se llevaron a cabo de acuerdo con la *t* de student (34).

RESULTADOS

Al final de los 24 meses de estudio, únicamente 12 voluntarias habían completado la fase III: 4 se retiraron del estudio, una suspendió el tratamiento y se embarazó y la otra lo suspendió por intolerancia.

Los exámenes de biometría hemática rutinarios de la fase III fueron normales y no presentaron diferencia significativa con los de la fase I.

Tanto en la fase Basal como en la de Control, los productos de degradación del fibrinógeno y los monómeros de fibrina fueron negativos.

En el Cuadro I se observan los resultados de los exámenes rutinarios de coagulación, observándose que el tiempo de protrombina y el Normotest presentaron aumento de actividad significativo en la fase de Control a nivel de $P < 0.001$, mientras el tiempo de tromboplastina parcial, el Thrombotest y las plaquetas no presentaron diferencias.

Analizando el nivel de los factores de coagulación -Cuadro II- se observa que en la fase III hubo un aumento significativo del factor VII y una disminución significativa del factor XI. Asimismo, se observa una tendencia al aumento en los factores X y XII y una tendencia a la disminución en el factor IX, sin que estos resultados sean estadísticamente significativos.

En el Cuadro III se muestran los resul-

tados del plasminógeno y la Antitrombina III, observándose un aumento significativo del plasminógeno en la fase de Control, y una tendencia —que no es estadísticamente significativa— a la disminución de la At-III, lo cual se aprecia mejor en el Gráfico I, donde se observa que 7 de las 12 voluntarias tuvo disminución de esta proteína. A su vez se observa en este gráfico que 10 de las voluntarias presentó aumento en los niveles de plasminógeno.

DISCUSION

El aumento biológico en el nivel de los factores de la coagulación es uno de los cambios que establece Hirsch (19) en su definición de hipercoagulabilidad, sobre todo un aumento de los factores VII, VIII ó V. Estos datos se han encontrado en una serie de estudios llevados a cabo en pacientes que toman ACHO (2,3,11) y se relacionan con el componente estrogénico del anticonceptivo (26).

Se cuestiona si estos cambios observados en las mujeres que toman anticonceptivos tienen algún significado clínico (3), pues no existe evidencia que por sí solos estén asociados con un aumento en el riesgo de trombosis (19). Se insiste además que la enfermedad tromboembólica causada por ACHO aparentemente es muy baja (25), más aún cuando se duda de la seguridad de algunos métodos usados para detectar clínicamente los problemas tromboembólicos. Las mujeres que desarrollan problemas tromboembólicos, especialmente en las piernas, pueden tener alguna otra explicación, sugiriéndose que los ACHO jueguen un papel secundario sobre todo en mujeres particularmente predisuestas.

Von Kaula *et al* (35) han encontrado una tendencia hereditaria a la trombosis asociada con una disminución en la AT-III.

Aún cuando en este sentido, en nuestro trabajo no encontramos una disminución estadísticamente significativa entre el estudio Basal y el estudio Control, si notamos una tendencia a la disminución en los valores, después de 12 ciclos de tratamiento.

Las observaciones de Howie *et al* (22) sugieren que la disminución en los niveles de esta proteína se debe al componente estrogénico del tratamiento. Conard *et al* (12) encontraron que dosificaciones de estrógeno

de 50 mcg no producían disminuciones significativas de esta proteína con respecto al grupo control, pero las de 75 y 150 mcg sí eran capaces de producirlas. A su vez Zuck *et al* (36) encontraron que concentraciones de 50 y 80 mcg no producían efecto significativo en comparación con dosis de 100 mcg. Se pueden deber estas diferencias en los resultados al tipo de estrógeno usado en los dos estudios, a diferencias técnicas y a que no hubo control del día del ciclo en que se llevaron a cabo las determinaciones de la AT-III. Odegard y Abildgaard (29) atribuyen la disminución de la AT-III en estas mujeres a un consumo aumentado.

Cuadro I
Exámenes rutinarios de coagulación
en la fase Basal y de Control
en mujeres que ingieren ACHO

	Basal	Control
Tiempo de Protrombina (%)	85.2	102 *
Tiempo de Tromboplastina Parcial (seg.)	44.5	45
Normotest (%)	97.2	118.3*
Thrombotest (%)	117.4	127.0*
Plaquetas x 10 ⁹ /L	250	260

*p < 0.001

A su vez, Greig y Notelowitz (17) encontraron que pacientes que toman estrógenos naturales no presentan modificaciones en los niveles de AT-III, insistiéndose que este dato puede tener importantes implicaciones clínicas. Por otra parte, el hallazgo de AT-III disminuída unido a un aumento del plasminógeno, puede indicar un equilibrio de la balanza hemostática.

Las dudas que surgen de estas observaciones, es el significado que puedan tener en la clínica (3), sobre todo cuando se cuestiona el nivel de peligro o riesgo de los factores estudiados. Por ejemplo, sabemos que estados de hipercoagulabilidad se presentan durante el embarazo, donde la incidencia

de trombosis es baja hasta el período de post-parto; por lo tanto la hipercoagulabilidad no se debe reconocer en todos los casos como sinónimo de estado pretrombótico (32).

Aceptando que los ACHO juegan un papel en la enfermedad tromboembólica, se puede esperar que su efecto sea mayor en aquellas personas que tengan causas predisponentes, tales como obesidad, drepanocitosis, diabetes, hiperlipoproteinemia, etc. El efecto adverso se podría obviar con la sustitución por estrógenos naturales u otra forma menos riesgosa de anticoncepción, sobre todo en mujeres consideradas con un riesgo mayor que las normales. El problema se centra en la dificultad de tener a mano un método o métodos con valor discriminativo que nos detecten este tipo de personas, pues aun aquellas en las cuales la coagulación se encuentra acelerada, son de poco valor predictivo en pacientes individuales (32).

Cuadro III
Antitrombina III y Plasminógeno
en la fase Basal y Control
en mujeres que ingieren ACHO

	Basal	Control	p
Antitrombina III %	76.4	72.5	>0.1
Plasminógeno	100	109.9	<0.05

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alfin-Slater, R.B., Aftergood, L.: Lipids and the pill. *LIPIDS*. 6:693, 1971.
- 2.- Ambrus, J.L., Mink, I.B., Courey, M.G., Niswander, K., Moore, R.H., Ambrus, C., Lillie, M.A.: Thromboembolic complications of oral contraceptive therapy. *RES. COMM. CHEM. PATHOL. PHARMACOL.* 10: 197, 1975.
- 3.- Ambrus, J.L., Niswander, K.R., Courey, N.G., Wamsteker, E.F., Mink, I.B.: Progestational agents and blood coagulation. *AM. J. OBST. GYNECOL.* 103: 994, 1969.
- 4.- Barnes, R.W., Krapf, T., Hoak, J.C.: Erro-

Cuadro II
Nivel de los factores de la coagulación
en la fase Basal y de Control
en mujeres que ingieren ACHO

	Basal	Control
Fibrinógeno	250	240
Factor II	95.2	98.4
Factor V	79.5	88.5
Factor VII	90.6	106.6*
Factor VIII	135.2	122.5
Factor IX	111.4	96
Factor X	94.6	101.1
Factor XI	108.2	83.9**
Factor XII	98.7	110.1

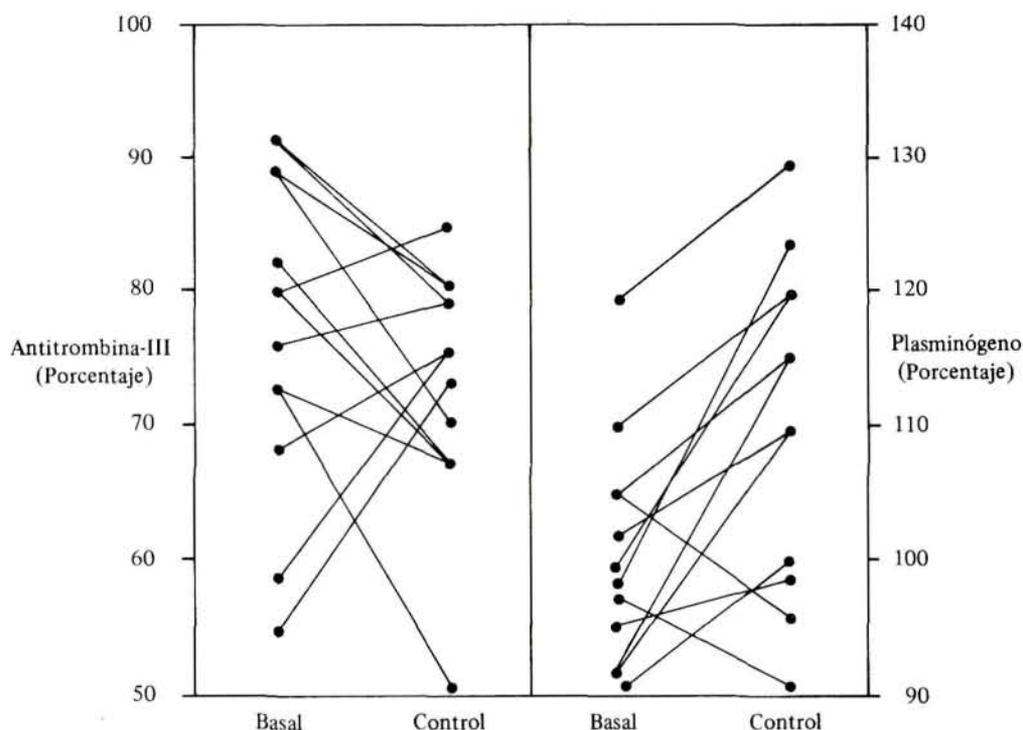
*p < 0.05

**p < 0.001

neous clinical diagnosis of leg vein thrombosis in women on oral contraceptives. *OBST. GYNECOL.* 51: 556, 1978.

- 5.- BIGGS, R.: Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis. Ed. Jims. Barcelona, 1975.
- 6.- Biron, G.: Prevention des complications hematologiques de la contraception. *UNION MED. CAN.* 104: 1547, 1975.
- 7.- Broussard, P.: Oestroprogestatifs et thrombose. *CAN. MED.* 1:502, 1975.
- 8.- Cianci, P.: Deep venous thrombosis of the upper extremity possibly related to oral contraceptives: case reports. *MILITARY MED.* 137:384,1972.
- 9.- Claus, A.: Gerinnungsphysiologische schnell method zur bestimmung des fibrinogens. *ACTA HAEMAT.* 17:237, 1957.
- 10.- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral contraceptives and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *NEW ENGL. J. MED.* 288: 871, 1973.
- 11.- Conard, J., Bousser, M.G., Samama, M.: Contraceptifs oraux et thromboses. *Epidemiologie. Anomalies biologiques.REV. MED.* 34:1849,1976.
- 12.- Conard, J., Samama, M., Salomon, Y.: Antithrombin III and the oestrogen content

GRAFICO I
VARIACION INDIVIDUAL DE LA ANTITROMBINA III Y DEL PLASMINOGENO
DESPUES DE 12 CICLOS DE INGESTION DE ACHO



<p>of combined oestro-progestagen contraceptives. LANCET. 2: 1148, 1972.</p> <p>13.- Denson, K.W.E.: The specific assay of Prower-Stuart factor and factor VII. ACT. HAEMAT. 25: 105, 1961.</p> <p>14.- Denson, K.W.E., Borret, R., Biggs, R.: The specific assay of prothrombin using the Taipan snake venom. BRIT. J. HAEMAT. 21: 219, 1971.</p> <p>15.- Fagerhold, M.K., Abildgaard, V., Bergsjo, P., Jacobsen, J.H.: Oral contraceptives and low antithrombin III concentration. LANCET. 1:1175, 1970.</p> <p>16.- Friedlander, D.H., Snell, A.P.: Acute coronary artery disease and oral contraceptives. AUST. N.Z.J. MED. 5:12,1975.</p> <p>17.- Greig, H.B.W., Notelowitz, M.: Natural oestrogens and antithrombin-III levels. LANCET. 1:412,1975.</p> <p>18.- Hilden, M., Amris, C.J., Starup, J.: The</p>	<p>haemostatic mechanism in oral contraception. ACTA OBSTET. GYN. SCAND. 46: 562, 1967.</p> <p>19.- Hirsh, J.: Hypercoagulability. SEM. HEMATOL. 14:409,1977.</p> <p>20.- Hodges, R.M.: The effects of oral strogen-progestin compounds on blood coagulation factors. INT. J. FERT. 13:349,1968.</p> <p>21.- Hougie, C.: Thromboembolism and oral contraceptives. AM. HEART. J. 85:538, 1973.</p> <p>22.- Howie, P.W., Mallinson, A.C., Prentice, C.R. M., Horne, C.H.W., McNicol, G.P.: Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives, oestrogen and progesteron on antiplasmin and antithrombin activity. LANCET. 2:1329,1970.</p> <p>23.- Keown, D.: Review of arterial thrombosis in association with oral contraceptives. BRIT. J. SURG. 56:486,1969.</p>
--	---

- 24.- Largo, R., Heller, V., Straub, W.: Detection of soluble intermediates of the fibrinogen-fibrin conversion using erythrocytes coated with fibrin monomers. *BLOOD*. 47:991, 1976.
- 25.- Ley, H.L.: Oral contraceptives and blood coagulation. *J. MED. EDUCAT.* 44:71, 1969.
- 26.- Lorrain, J., Harel, P.: Effects of certain contraceptive hormones on blood coagulation. *FERTILITY AND STERILITY*, 23: 422, 1972.
- 27.- Masi, A.T., Dugdale, M.: Cerebrovascular diseases associated with the use of oral contraceptives. A review of the English-Language literature. *ANN. INTERN. MED.* 72: 111, 1970.
- 28.- Nilsson, I.M., Kullander, S.: Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens. *ACT. OBST. GYNECOL. SCAND.* 46:286, 1967.
- 29.- Odegard, O.R., Abildgaard, V.: Antithrombin III: Critical review of assay methods. Significance of variations in health and disease. *HAEMOSTASIS*. 7:127, 1978.
- 30.- Poller, L.: The British Comparative Thromboplastin. Association of Clinical Pathologist. Broadsheet, No.71, 1970.
- 31.- Poller, L., Thomson, J.M.: The partial Thromboplastin (cephalin) time test. *J. CLIN. PATH.* 25:1038, 1972.
- 32.- Poller, L.: Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. *BRIT. MED. BULL.* 34: 151, 1978.
- 33.- RUGGERI, Z.M., CAPITANIO, A.: I tests di laboratorio per lo studio delle anomalie congenite e acquisite della coagulazione. IN *Alterazioni congenite e acquisite delle coagulazione: metodi di studio.* (Ed. P.M. Mannucci, S. Gorini), Piccin Editore, Padova, 1974.
- 34.- Smart, J.V.: *Elementos de estadística médica.* Editorial Marín S.A., Barcelona, 1972.
- 35.- Von Kaulla, E., Von Kaulla, K.M.: Deficiency of antithrombin III activity associated with hereditary thrombosis tendency. *J. MED.* 3:349, 1972.
- 36.- Zuck, T.F., Bergin, J.J., Perkins, R.P.: Anti-thrombin III and oestrogen content of oral contraceptives. *LANCET*. 1:831, 1973.