

# Anticoncepción y defectos de la hemostasia: trombóticos y hemorrágicos



**Dr Javier Rodríguez Martorell**  
**Servicio de Hematología**  
**Hosp Univ "Puerta del Mar"**  
**(Cádiz)**

**Sevilla, 12-14 Marzo 2008**

# Hemostasia

## Pro-Hemostáticos

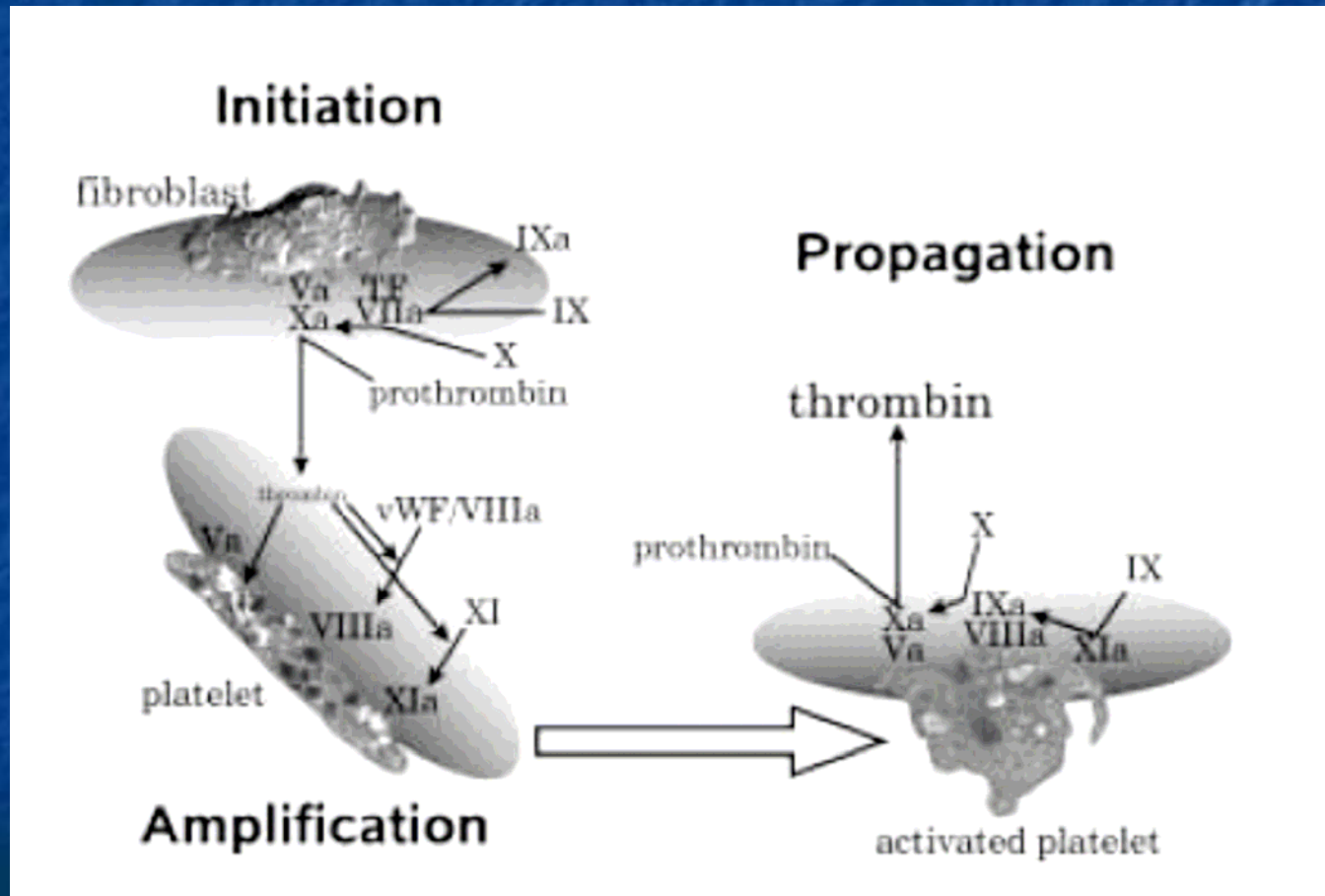
- Plaquetas
- Factores
- Fibrinógeno
- Antifibrinolíticos (PAI-1)



## Antitrombóticos

- Endotelio
- Anticoagulantes naturales
- Fibrinólisis

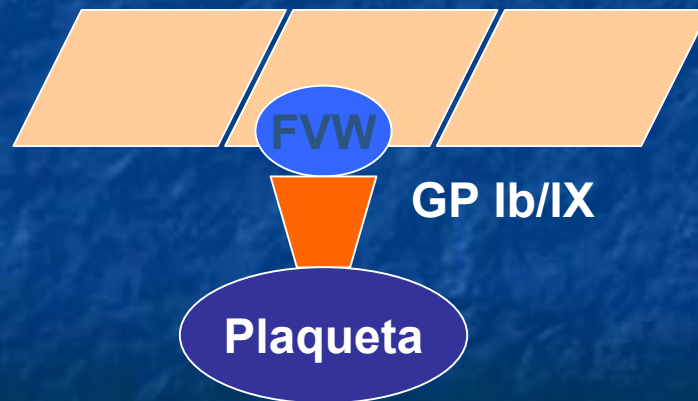
# Modelo celular de la hemostasia



# Modelo actual de hemostasia: Funciones de las plaquetas.

## ADHESIÓN

Las plaquetas se adhieren a la superficie subendotelial del vaso por el factor Von Willebrand y su receptor (GP Ib/IX)

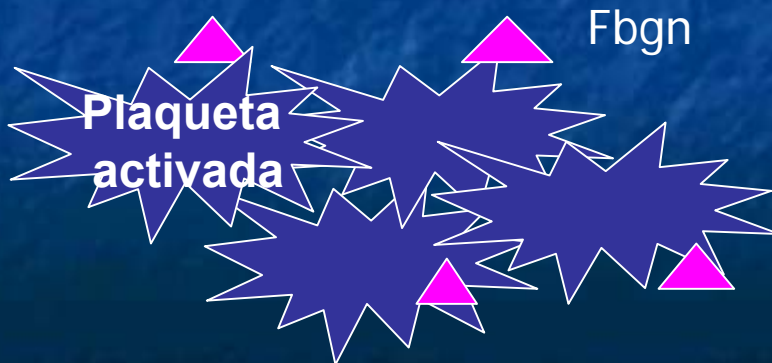




# Modelo actual de hemostasia: Funciones de las plaquetas.

## AGREGACIÓN

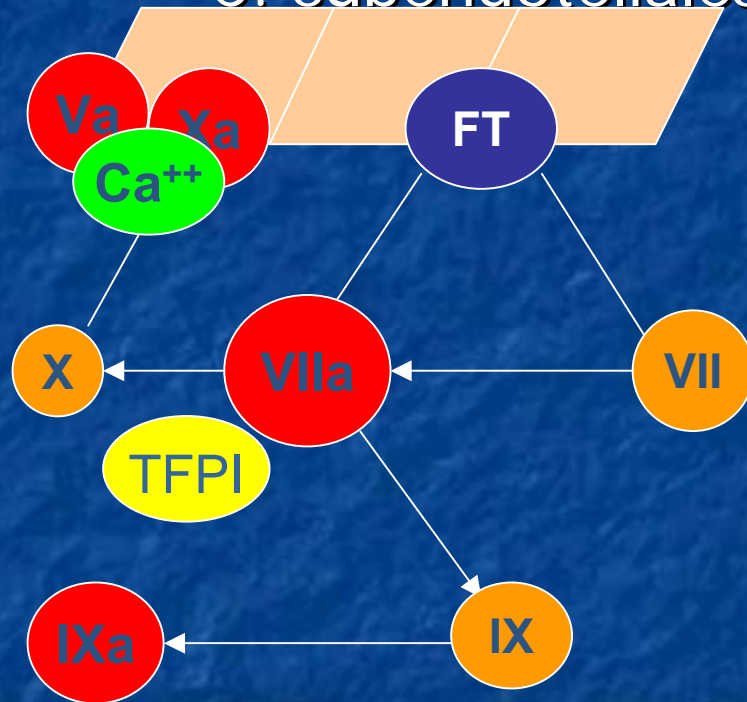
Activación de las plaquetas por sus agonistas →  
cambio de forma, liberación de gránulos y formación del  
receptor del fibrinógeno (GP IIb/IIIa).



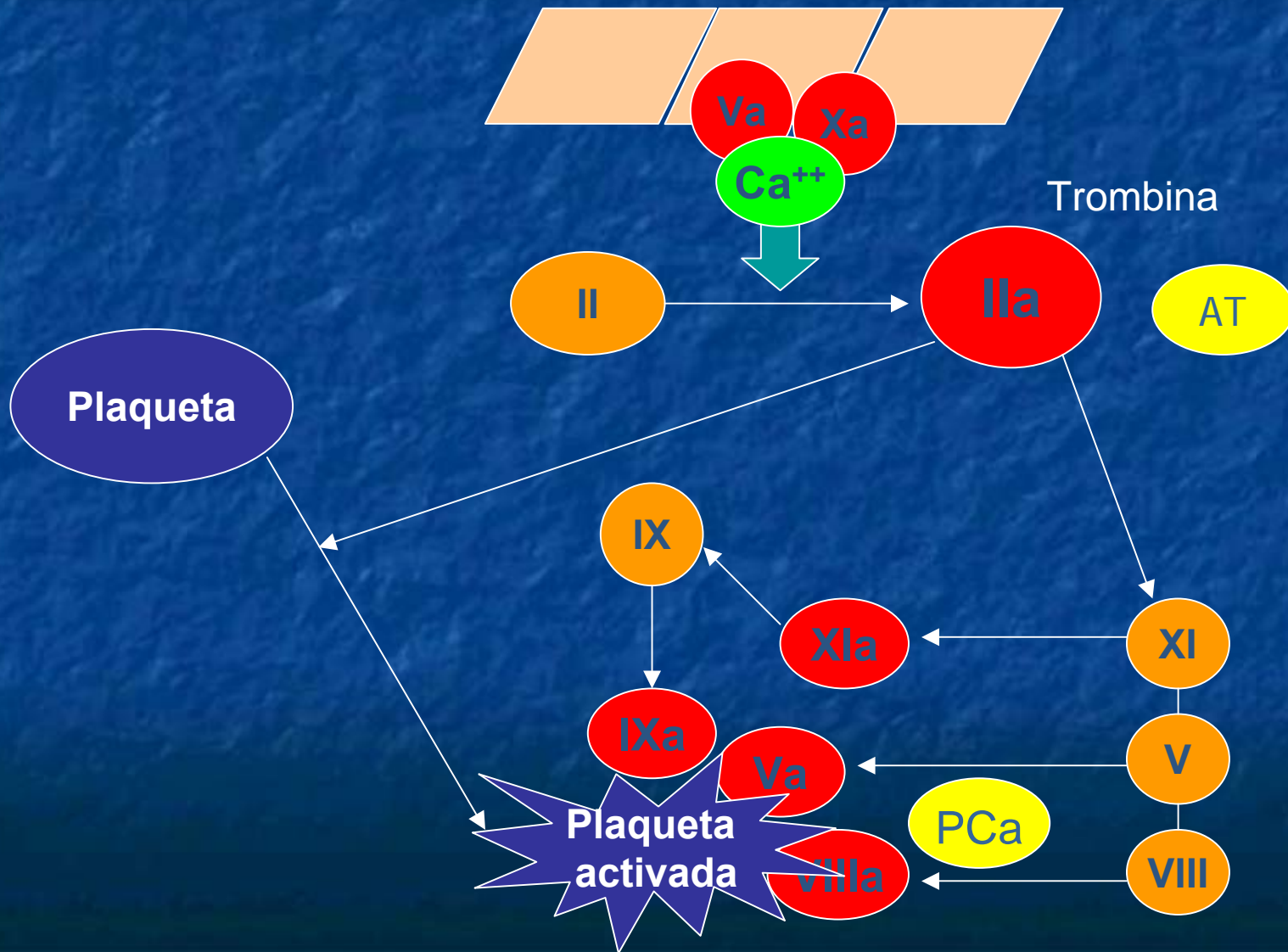
- Agregación plaquetaria
- Formación del “tapón plaquetario”

# Modelo actual de hemostasia: Fase de Iniciación

DAÑO ENDOTELIAL → C. subendoteliales

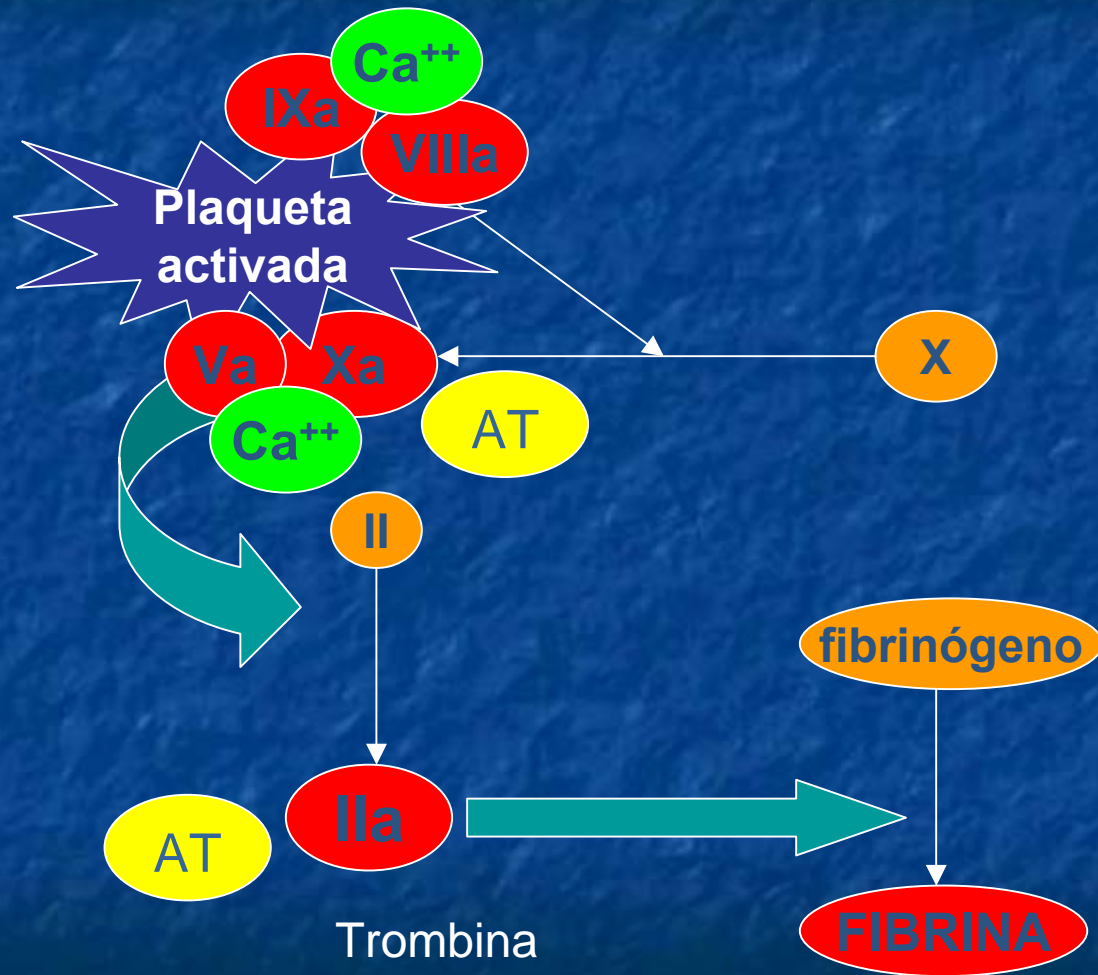


# Modelo actual de hemostasia: Fase de Amplificación.



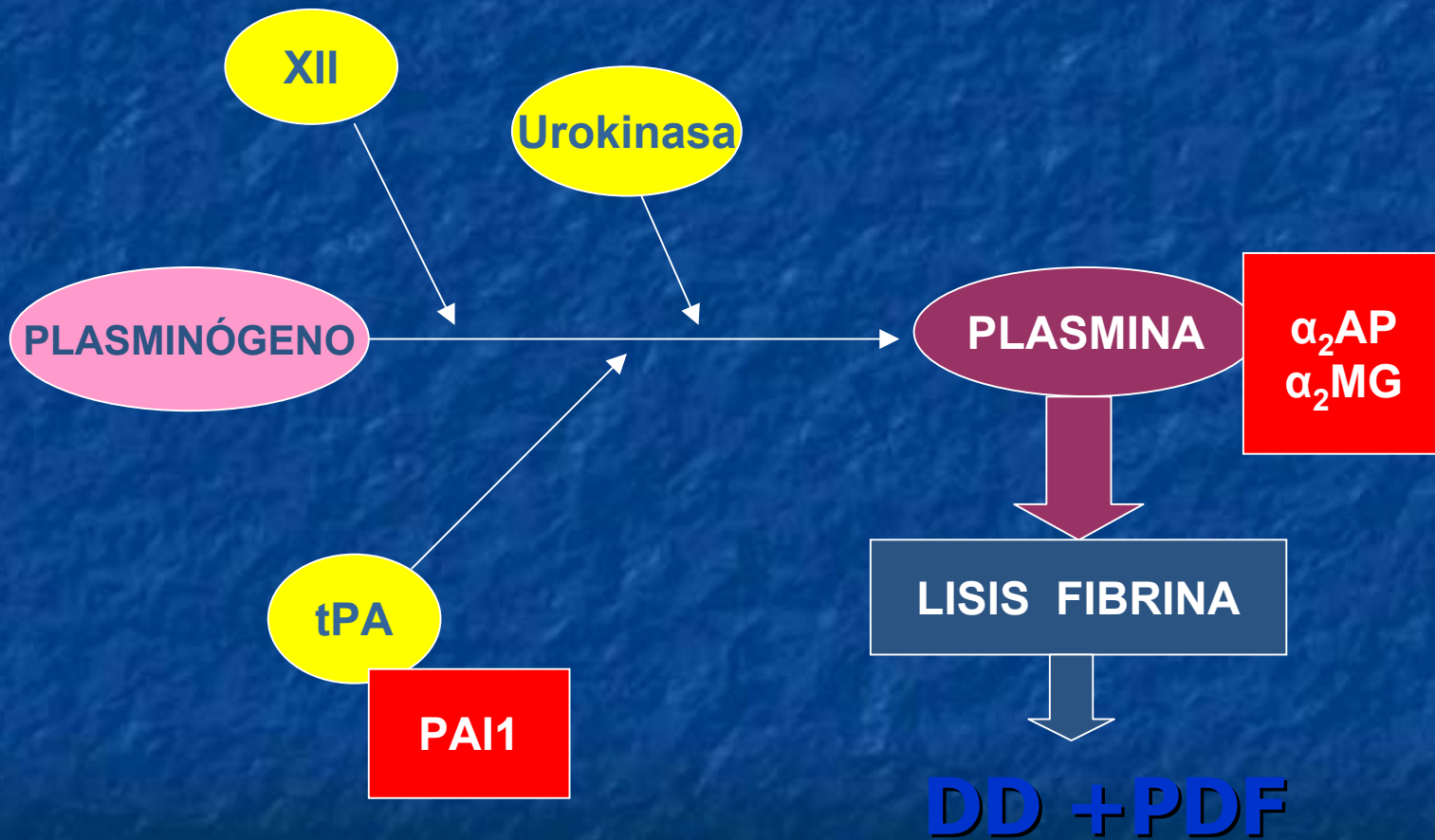


# Modelo actual de hemostasia: Fase de Propagación.





# Fibrinolisis



# **Efectos de los ACH sobre la hemostasia**

- **Cambios en los factores de coagulación (II, VII, VIII, X, vW).**
- **Elevación del fibrinógeno.**
- **Aumento de la generación de trombina (TGA).**
- **Descenso de anticoagulantes naturales (PS-libre, AT, TFPI-libre).**
- **Inducción de RPCa adquirida.**
- **Alteraciones de la fibrinólisis.**

# Anticonceptivos orales combinados y hemostasia



ESTROGENOS

PROCOAGULANTE

GESTAGENOS

PROFIBRINOLITICO



El resultado global es un estado procoagulante (hipercoagulab), dependiente de la dosis de estrógeno y el tipo de gestágeno.



# ETIOPATOGENIA DE LA ETEV



Estasis venoso

Alteración de la pared  
(Lesión endotelial)



Alteración de la composición sanguínea  
(Hipercoagulabilidad)



# Efectos de los ACH sobre la hemostasia

## Utilidad como prohemostáticos

- Coagulopatías hemorrágicas (EvW, hemofilia, trombopatías)
- Metrorragia disfuncional



## Precauciones por protrombóticos

- Uso y tipo en trombofilias congénitas
- Síndrome antifosfolípido

# Diátesis hemorrágica subyacente

Table 1. Previously undiagnosed bleeding disorders in patients with menorrhagia.<sup>8-14</sup>

| Bleeding Disorder        | Prevalence in Women with Menorrhagia |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Von Willebrand disease   | 5-20%                                |
| Platelet dysfunction     | < 1-47%                              |
| Factor XI deficiency     | < 1-4.3 %                            |
| Hemophilia carriage      | < 1-3.5%                             |
| Rare factor deficiencies | < 1%                                 |

El sangrado menstrual excesivo es, en muchos casos, el síntoma cardinal de un defecto subyacente de la hemostasia.

Table 2. Bleeding symptoms in women with von Willebrand disease.<sup>21</sup>

| Symptom                | Number Reporting | Mean Age at Onset | Percentage of Those Reporting | Percentage Transfused |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Bruising               | 36               | 7                 | 48                            | 0                     |
| Nosebleeds             | 33               | 7                 | 44                            | 0                     |
| Bleeding after injury  | 25               | 11                | 33                            | 11                    |
| Menorrhagia            | 63               | 13                | 84                            | 18                    |
| Dental bleeding        | 38               | 16                | 51                            | 36                    |
| Postoperative bleeding | 36               | 17                | 48                            | 12                    |
| Postpartum hemorrhage  | 24               | 24                | 32                            | 25                    |

La administración de estrógenos y/o progestágenos puede, desde el punto de vista fisiopatológico, ser útil en su tratamiento.

# Recomendaciones terapéuticas ASH-2006

Table 5. Treatment of women with bleeding disorders.<sup>65</sup>

| Agent                                   | Dose   | Disease/Indication   | Level* | Mechanism   | Side Effects  |
|---|--|--|--------|---|---|
| Desmopressin (DDAVP)                    | 0.3 µg/kg IV   | Type 1 vWD<br>Hemophilia A carrier<br>Platelet dysfunction | (A)    | Releases vWF from endothelial cells by binding to ADH | Flushing, headache, tachycardia, hyponatremia, volume overload, tachyphylaxis |
| Estimate<br>(Intranasal)<br>(1.5 mg/mL) | 150 µg/nostril<br>< 50 kg, one nostril<br>≥ 50 kg, both nostrils |  | (A)    | V2 receptor and activating cAMP                       |   |
| von Willebrand factor concentrate       | 40 U/kg, then<br>25 U/kg q 12-24 h                               | Type II, III vWD<br>Type 1 unresponsive to DDAVP           | (A)    | Replaces vWF  | Allergic reaction, hepatitis, transmissible agent                             |
| Factor VIII concentrate (Recombinant)   | 50 U/kg, then<br>25 U/kg q 8-12 h                                | Factor VIII deficiency, severe or moderate<br>Acquired vWD | (A)    | Replaces factor VIII                                  | Allergic reaction   |

|  |                       |   |            |   |   |
|--|-----------------------|---|------------|---|---|
| Amicar (epsilon amino caproic acid)        | 50 mg/kg q 6-8 h      | Congenital bleeding disorder                          | (A)        | Prevents lysis of clots by inhibiting plasminogen binding to fibrin | Nausea, vomiting, kidney sludge, stone            |
| Tranexamic acid                            | 4 g/day<br>(15 mg/kg) | vWD<br>Hemophilia A, B carrier<br>Factor deficiencies | (C)        | Prevents lysis of clots by inhibiting plasminogen binding to fibrin | Nausea, vomiting, diarrhea, hypotension           |
| Estrogens                                  | Mid-dose OCP          | vWD<br>Hemophilia A, B carrier<br>Factor deficiencies | (B,C)      | Increases factor levels<br>Endometrial changes                      | Nausea, headache, thrombosis, cardiovascular risk |
| Hepatitis A Vaccine<br>Hepatitis B Vaccine |                       | Congenital bleeding disorder                          | (A)<br>(A) | Protects from hepatitis A, B  | Soreness at site, nonspecific symptoms            |

\* Level of Evidence: A indicates that the recommendation is based on clinical trial data; B indicates the recommendation is based on laboratory data; and C indicates the recommendation is based on opinion of experienced clinicians. It should be noted that the level of recommendation is based on general bleeding symptoms and not on menorrhagia.

Abbreviations: vWD, von Willebrand disease; vWF, von Willebrand factor; ASA, aspirin; OCP, oral contraceptive; DIC, disseminated intravascular coagulation

# Recomendaciones terapéuticas FMH-2004

- Los anticonceptivos hormonales combinados orales son muy efectivos en el tratamiento de los sangrados menstruales de las mujeres con diátesis hemorrágicas.
- En los casos que no responden a ACHO podrían ser útiles los agentes sólo progestágenos, orales o mediante DIU.



# **Asociación entre ACH y riesgo de trombosis**

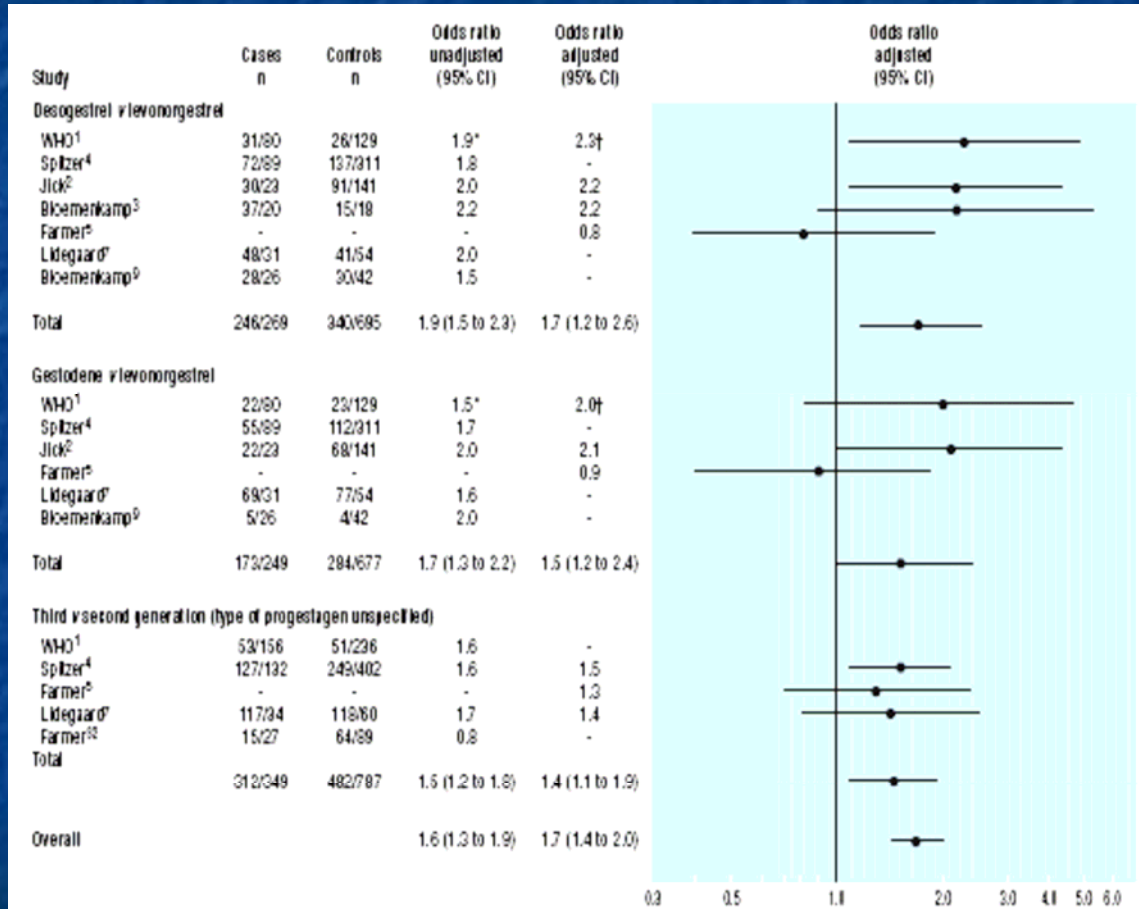
- **Comunicaciones de casos en los años 60.**
- **Estudios de casos y controles (RR: 2-4).**
- **Riesgo dosis-estrógeno-dependiente.**
- **Estudios comparativos de progestágenos (90).**
- **El balance EE/gestágeno y el tipo de gestágeno influye en la trombogenicidad (90).**
- **Investigaciones en los mecanismos moleculares implicados en el riesgo y en la acción diferente de los distintos gestágenos (> 2000).**

# Epidemiología de la ETEV por ACH

**Incidencia ETEV (casos / 100.000 mujeres / año)**

- **Mujeres sanas 15-44 años sin ACH ..... 5 - 10**
- **Mujeres con ACH < 50 µg EE + LNG ..... 15 - 20**
- **Mujeres con ACH 20-50 µg EE + DSG-GD ..... 25 - 40**
- **Mujeres gestantes ..... 50 - 60**

# ¿Son todos los gestágenos iguales?



- **Meta-análisis**

- **OR ajustado 2ª vs 3ª: 1'7 (1'4 – 2'0)**

- **En primeras usuarias: OR 3'1 (2'0 – 4'6)**

- **No interferencia de factores de confusión (edad, método diagn<sup>o</sup>)**

- **La estratificación por diferentes variables no modificó los resultados**

- **Conclusión: los ACOC con gestágenos de 3ª generación se asocian a un aumento del riesgo de ETEV.**



# ¿Son todos los gestágenos iguales?

Table 2

Odds ratio for VTE comparing users of norgestimate- and desogestrel-containing OCs to users of levonorgestrel-containing OCs, adjusted and unadjusted ORs

| Exposure       | Cases (%), n=281 | Controls (%), n=1055 | OR <sup>a</sup> | 95% CI    | Adjusted OR <sup>b</sup> | 95% CI    |
|----------------|------------------|----------------------|-----------------|-----------|--------------------------|-----------|
| Levonorgestrel | 70 (25)          | 316 (30)             | 1.0             | Reference | 1.0                      | Reference |
| Norgestimate   | 124 (44)         | 511 (48)             | 1.1             | 0.8–1.5   | 1.1                      | 0.8–1.5   |
| Desogestrel    | 87 (31)          | 228 (22)             | 1.7             | 1.2–2.4   | 1.7                      | 1.2–2.4   |

- Programa de fármaco-vigilancia de Boston.
- Estudio de casos y controles apareados.
- OR ajustado de norgestimato semejante a LNG.
- OR mayor (1.7; IC-95% 1.2-2.4) para DSG.



# ¿Son todos los gestágenos iguales?

- Los gestágenos de 2ª generación contrarrestan mejor que el resto de los gestágenos el estado procoagulante inducido por el estrógeno.
- Existen evidencias directas (medición de la resistencia a la proteína-C activada) e indirectas (SHBG, glicosil-ceramida, PS-libre, TFPI-libre) de los mecanismos moleculares implicados.
- Este efecto sólo ocurre en ACH combinados, ya que no se manifiesta en los “sólo-progestágenos”, lo que podría justificar su no trombogenicidad. (Conard J, et al. Contraception 2004; 70: 437-41).

# Asociación entre SHBG y riesgo de trombosis

- La Sex Hormone Binding Globuline ( SHBG) es un proteína hepática modificada por los AOC.
- Estrógenos aumentan la SHBG.
- Gestágenos disminuyen la SHBG.
- El balance EE/gestágeno y el tipo de gestágenos influyen en los niveles de SHBG.
- El incremento de la SHBG se asocia al mayor incremento de la resistencia a la proteína C.

van Vliet HAAM, et al. G Human Reprod. 2004.11.

Van Rooijen M, et al. Am J Obstetr Gynecol 2004; 190: 332-7



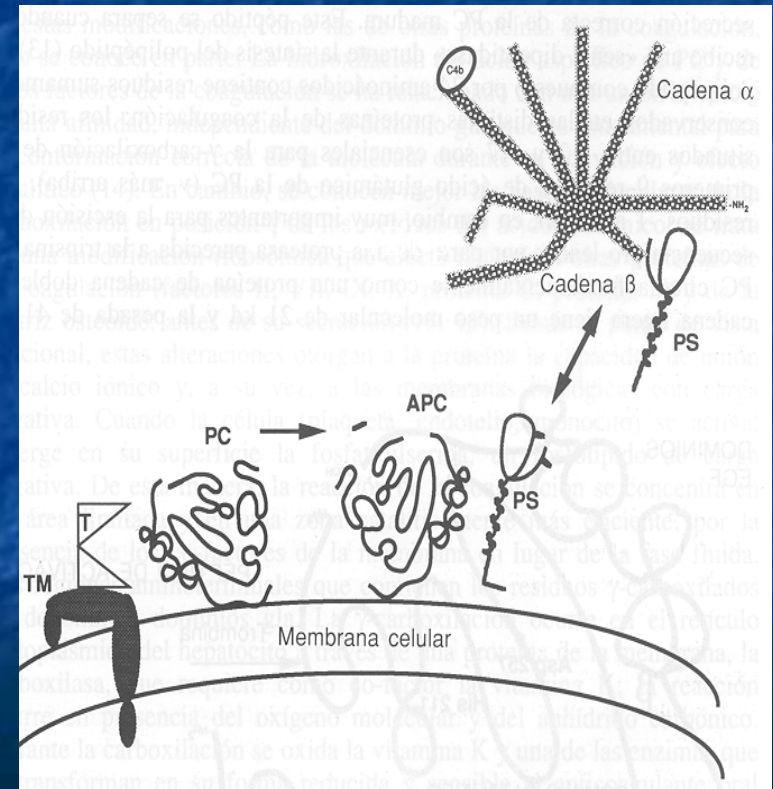
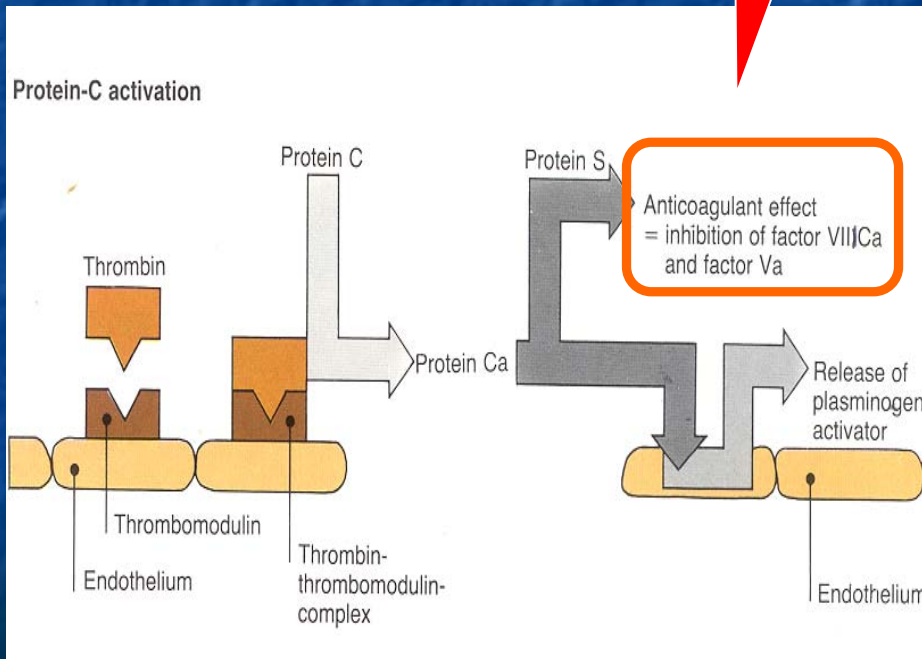
# Asociación entre glicosil-ceramida y riesgo de TEV

- La deficiencia de glicosil-ceramida plasmática (Gli-Cer) se asocia a ETEV.
- La glicosil-ceramida actúa como cofactor de la acción anticoagulante de la PC-activada.
- Los gestágenos (tanto 2<sup>a</sup> como 3<sup>a</sup> generación) disminuyen un 10% la Gli-Cer y esto correlaciona con la tasa de resistencia a la proteína C

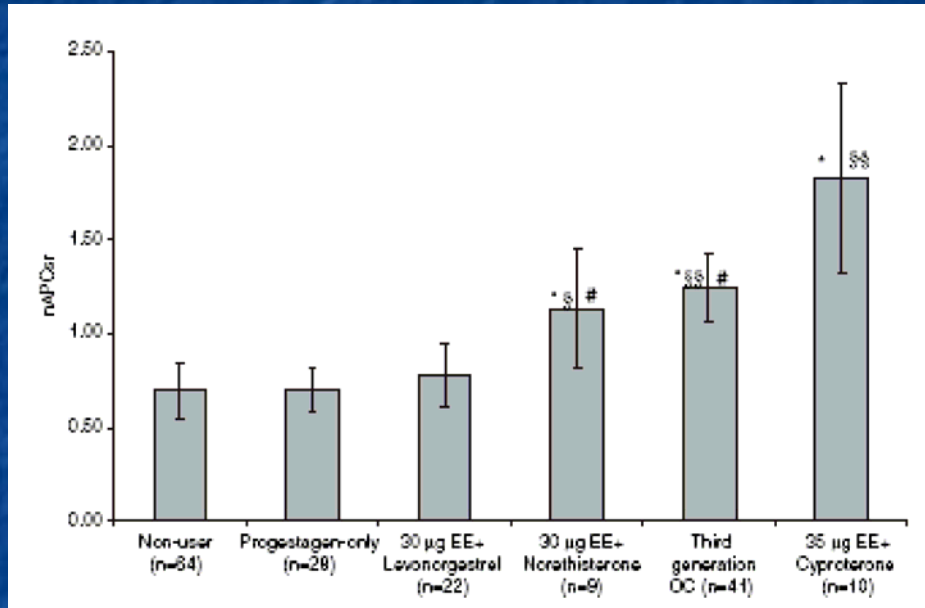


# ACCION DEL SISTEMA PC - PS

RPCa



# ¿Son todos los gestágenos iguales?

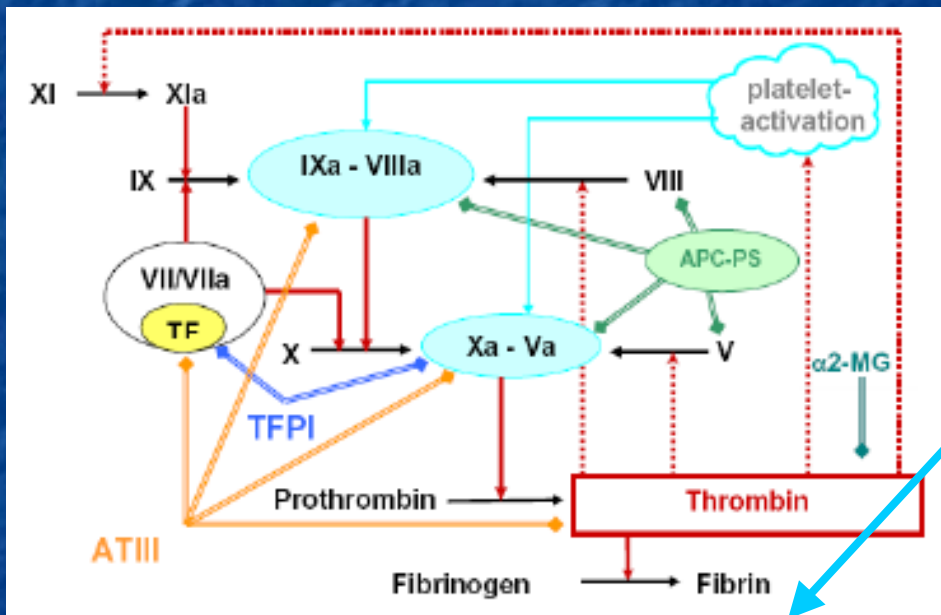


- Los gestágenos de 2<sup>a</sup> generación favorecen mejor que el resto la acción de la PCa para impedir la trombiniformación.

- Las mujeres con “sólo gestágenos” carecen de resistencia a la PCa.

Deteminación de la generación de trombina en presencia de PCa

# TGA: principio de medición



La cascada de la coagulación es activada tras la adición de diferentes concentraciones de:

- factor tisular (TF)
- fosfolípidos

ZGGR-AMC

TECHNOTHROMBIN® TGA se basa en monitorizar la fluorescencia generada por la ruptura de un sustrato por acción de la trombina a lo largo del tiempo.

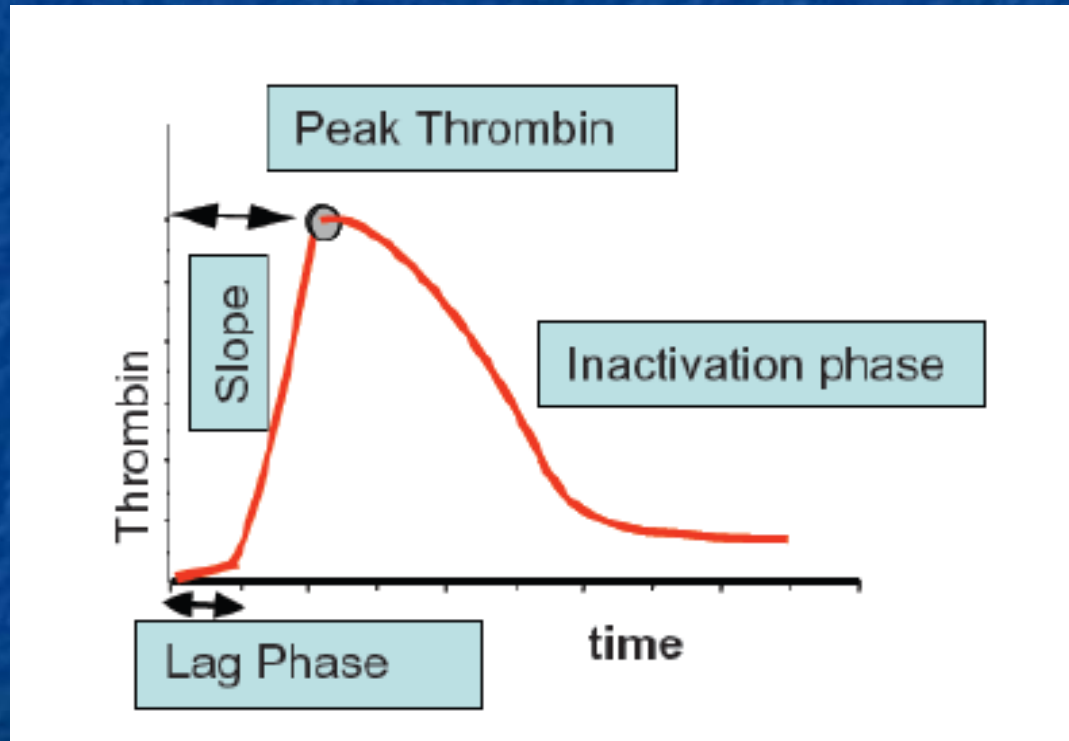
AMC



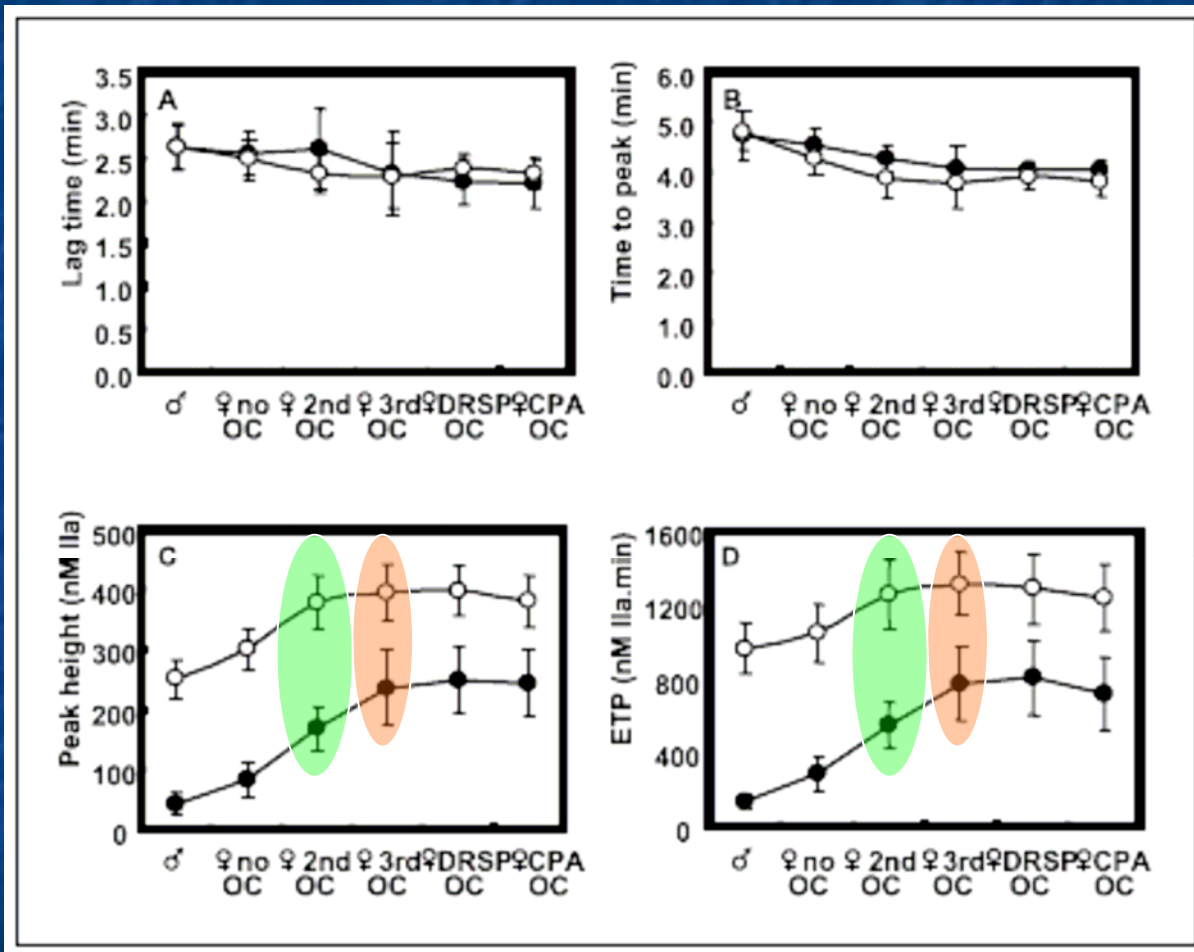
# TGA: representación gráfica

## Thrombin Generation Parameters

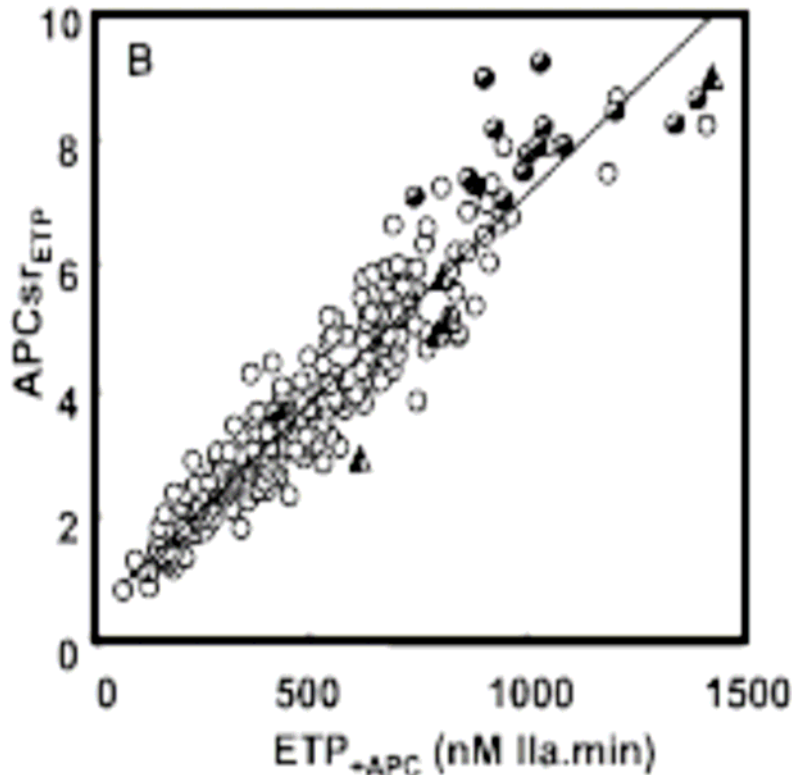
- Lag phase (= clotting time)
  - From addition of reagents until first burst of thrombin
- Slope: steepest rate of thrombin formation per min.
  - Velocity Index (nM/s) =  $\frac{\text{peak thrombin}}{\text{Peak time} - \text{lag time}}$
- Peak: Max [FIIa] formed
- Time to Peak
- AUC (area under curve) = ETP (Endogenous thrombin potential): amount of work that can potentially be done by thrombin: how much, and how long is it active?
- Inactivation Phase



# Efectos sobre el TGA-PCa de los ACH



# Correlación TGA-RPCa



$r = 0'95$

$n = 248$

La correlación se mantuvo al excluir heterocigotas para  $FV^L$  ( $n=16$ ) y  $PT^{20210}$  ( $n=5$ )  $\longrightarrow r = 0'94$

**Determinantes:**

- **PS-libre y F-II (PT)**
- **TPFI-libre**



# EHC PRIMARIOS

## ALTO RIESGO

- Déficit AT
- Déficit PC, PS
- Factor-V Leiden
- PT- G20210A
- Ac antifosfolípido

## RIESGO MEDIO

- Hiperhomocistinemia
- Niveles altos VIIIc
- Resistencia PCa sin FV<sup>L</sup>
- Hiperfibrinogenemia
- Disfibrinogenemia
- Otras mutaciones (AT-Cambridge, F-XII)

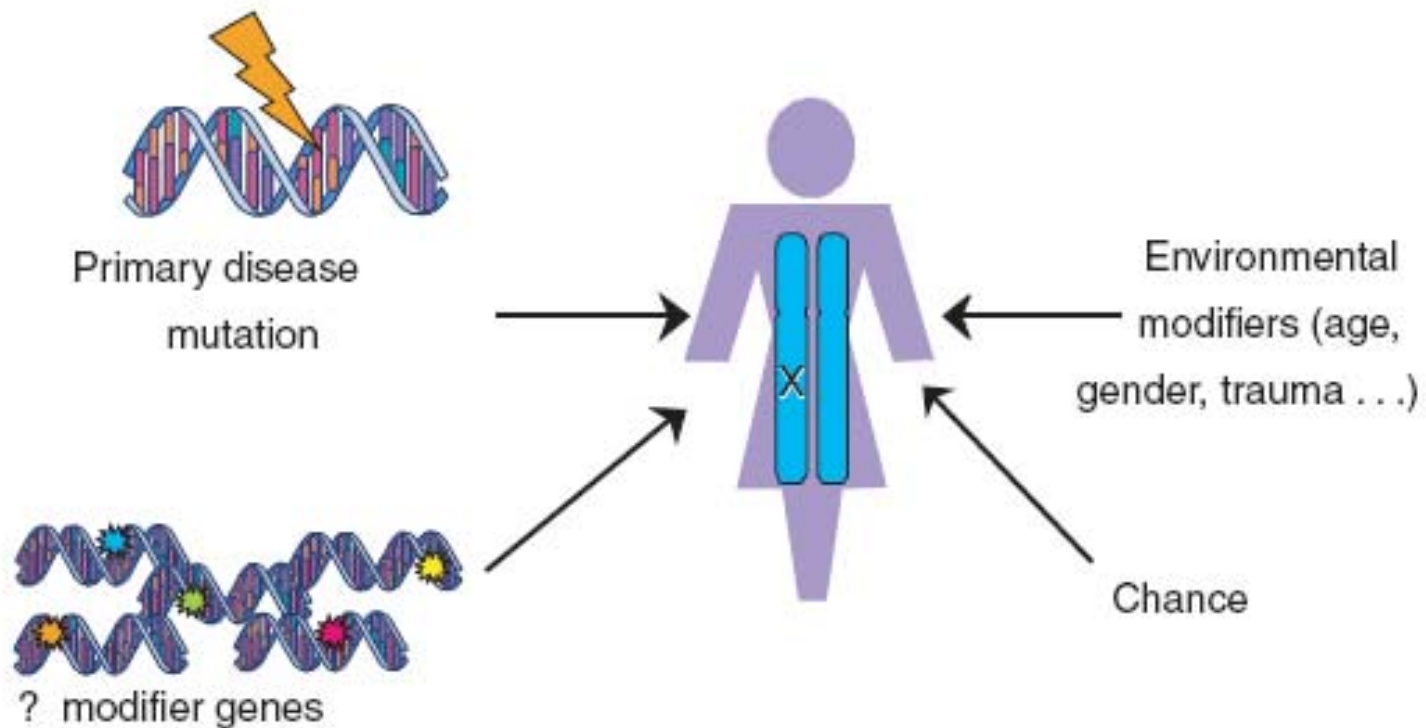
# Prevalencia de trombofilia y riesgo trombótico con ACH

| Tipo de alteración      | PPG (%) | PMTAC(%) | Riesgo ETES/AC |
|-------------------------|---------|----------|----------------|
| FV <sup>Leiden</sup>    | 5-8     | 20-35    | 20-41          |
| PT <sup>20210</sup>     | 3       | 14       | 16-59          |
| FVL/PT <sup>20210</sup> | 0,1     | 6        | 17-86          |
| Def-AT-III              | 0,04    | 1- 2     | ND             |
| Def-PC                  | 0,3     | 4        | ND             |
| Def-PS                  | 0,1     | 2        | ND             |
| Elev-FVIII              | 10      | ND       | 10             |

**PPG:Prevalencia en la población general.**

**PMTAC: Prevalencia en mujeres con trombosis y anticonceptivos**

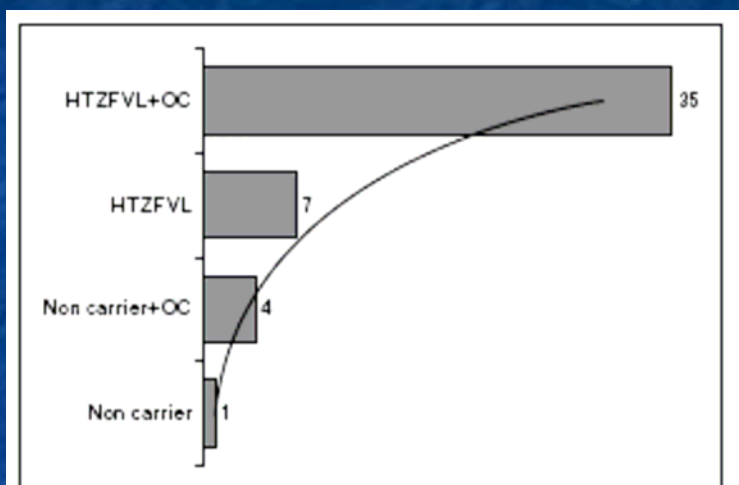
# ETEV: enfermedad multifactorial



*Variable expressivity; incomplete penetrance*



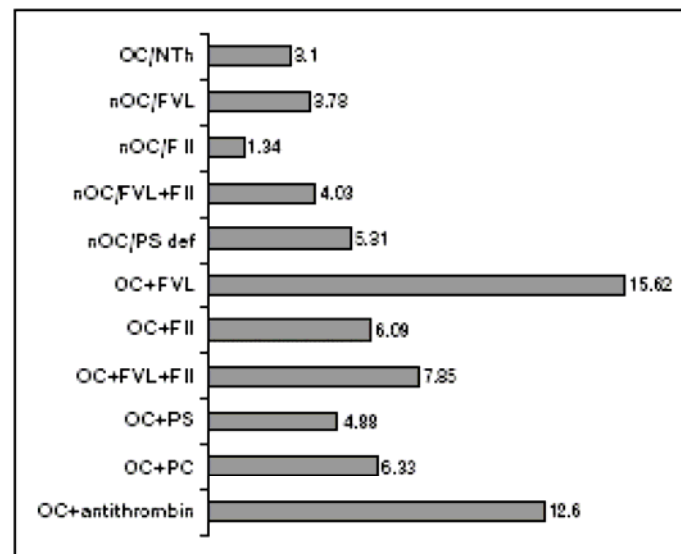
# ETEVE: enfermedad multifactorial



FVL, Factor V Leiden; HTZ, heterozygote; OC, oral contraception. Based on data from Vandenbroucke *et al.* [5].

**Efecto sinérgico entre AHC y trombofilia subyacente para ETEVE**

Figure 2 Odds ratio of venous thromboembolism associated with thrombophilia and oral contraceptives



F II, Prothrombin 20210 mutation; FVL, carriers of factor V Leiden mutation; nOC, non-users of oral contraceptives; nTH, no thrombophilia; PS/PC, protein S/C deficiency. Adapted from Wu *et al.* [24].

# ETEV: efecto sinérgico ACH - EHC

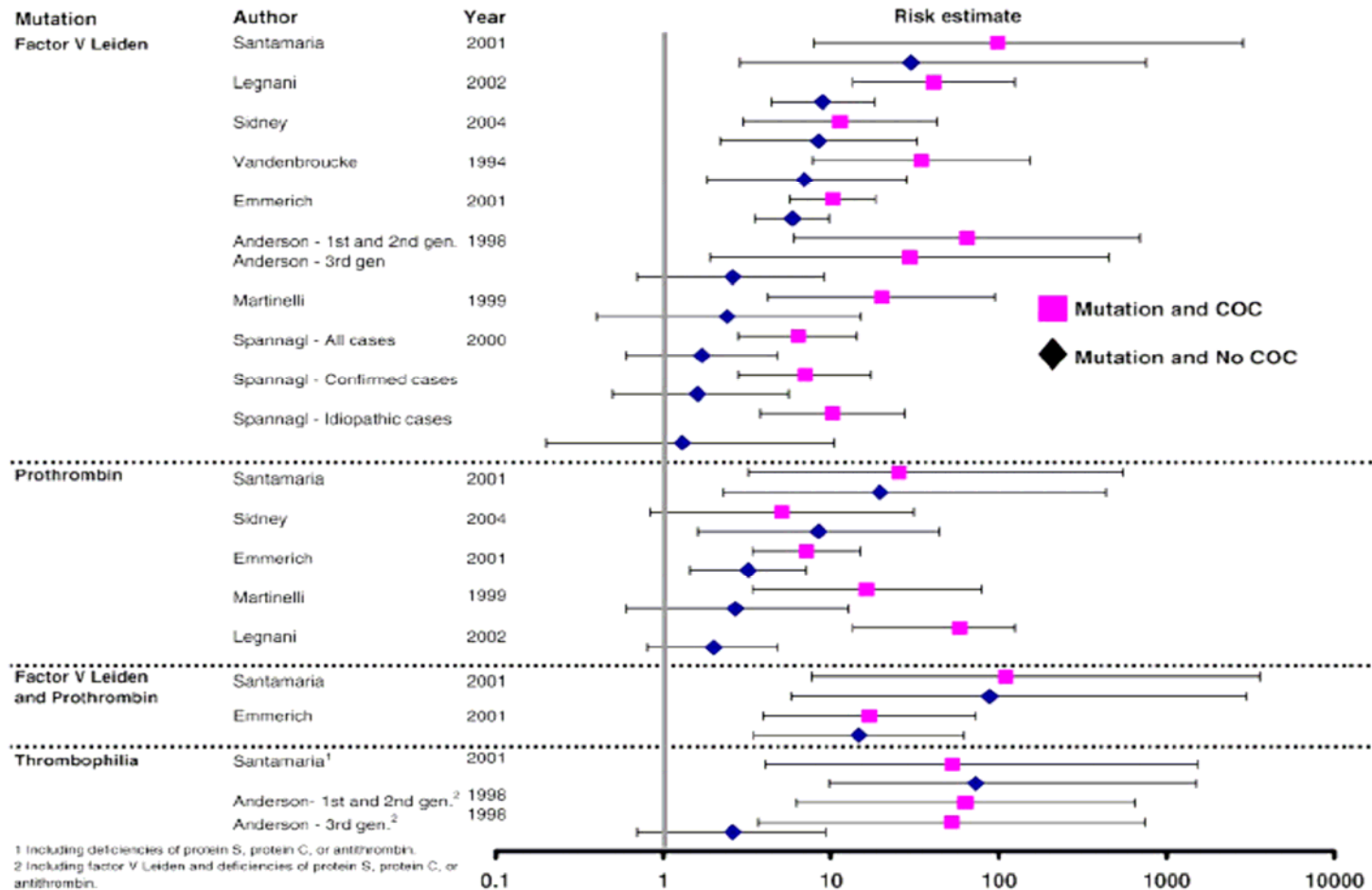


Fig. 1. Comparison of ORs for VTE. <sup>1</sup>Including deficiencies of protein S, protein C, or antithrombin. <sup>2</sup>Including factor V Leiden and deficiencies of protein S, protein C, or antithrombin.

# ¿Qué podemos hacer?

- El screening biológico generalizado no es coste/efectivo.
- Cuestionario clínico para seleccionar pacientes de riesgo.
- Selección del AO más idóneo según el riesgo estimado



# RECOMENDACIONES SETH (Barcelona; Abril – 2005)

- Contraindicado uso de AO si antecedentes de ETEV o EHC conocido..
- ¿Heterocigotos FV-Leiden, G20210A-II, MTHFR?
- Recomendable comenzar con AOC con gestágenos de 2ª generación.
- Estudio biológico en los casos con antecedentes trombóticos en familiares de primer grado.

**Table 2. Contraceptive Selection for Women With Risk Factors for Cardiovascular Disease<sup>34,68</sup>**

yes = appropriate selection; no = alternative selections preferable

| Risk Factor                              | Combination Hormonal Methods (COCs, patch, vaginal ring)                | Progestin-Only Methods (POPs, DMPA) | Other (copper IUC, LNG-IUS) |
|--|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| Known inherited thrombophilia            | No  | Yes                                 | Yes                         |
| Acquired thrombophilia                   | No  | Yes                                 | Yes                         |
| Strong family history of MI, stroke, VTE | Consider hyper-coagulability testing: if positive, no; if negative, yes | Yes                                 | Yes                         |
| Multiple CVD risk factors                | No  | Yes                                 | Yes                         |

\*In the absence of other risk factors for CVD.

COCs = combination oral contraceptives; POPs = progestin-only oral contraceptives; DMPA = depot medroxyprogesterone acetate; IUC = intrauterine contraception; IUS = intrauterine system; LNG = levonorgestrel; SLE = systemic lupus erythematosus; MI = myocardial infarction; VTE = venous thrombosis and embolism; CVD = cardiovascular disease.

Mishell DR Jr;  
[www.usc.edu/cme](http://www.usc.edu/cme)

## Recomendaciones ACH - ETEV

| CONDICIÓN               | CATEGORÍA | COMENTARIO   |
|-------------------------|-----------|--|
| Trombofilia conocida    | 4         |  |
| Sospecha de trombofilia | 3         | Antecedente personal no filiado, antecedente familiar de 1 <sup>er</sup> grado <45 años o localización atípica |

| CONDICIÓN       | CATEGORÍA<br>I = Inicio C = Continuación |      |                     |           |
|-----------------|--|------|---------------------|-----------|
|                 | minipildora                              | AMPD | Implante subcutáneo | DIU - LNG |
| TVP – EP actual | 3  | 3    | 3                   | 3         |

**Trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP).**- Los MSG deben ser considerados como opciones anticonceptivas para mujeres con una historia previa de TVP/EP o para mujeres con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus, En las mujeres con trombofilia probada pueden usarse MSG.



# Conclusiones

- Los ACHO combinados inducen cambios biológicos en la hemostasia que generan un EHC adquirido.
- Esta hipercoagulabilidad inducida puede ser útil para el tto de la hemorragia menstrual excesiva en diátesis hemorrágicas.
- El aumento del riesgo trombótico es leve (menor al embarazo) pero se potencia (sinergismo) si coexiste trombofilia.
- Riesgo dosis-estrógeno-dependiente y variable según el gestágeno. Los ACH-sólo gestágeno carecen de potencial trombótico.
- El screening de trombofilia generalizado no es coste/efectivo. Debe reservarse para pacientes con antecedentes personales de ETEV o en los familiares en primer grado.
- Los ACH-sólo gestágeno son una alternativa útil es pacientes con antecedentes de ETEV o con trombofilia conocida.

**Muchas gracias por su paciencia**

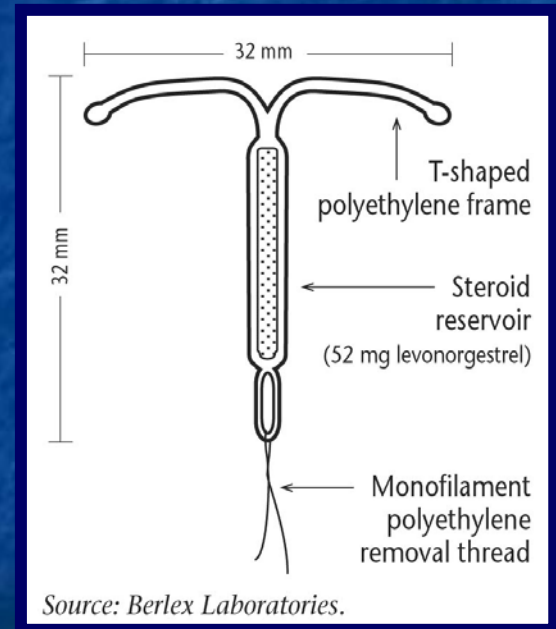






# Medical Therapy for Heavy Uterine Bleeding: Levonorgestrel Intrauterine System

- Releases 20  $\mu\text{g}$  of levonorgestrel every 24 hrs
- Decreases amount of menstrual blood loss
- Used to treat heavy bleeding
- Consider a bleeding disorder to be present if the patient is unresponsive to treatment



# Riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con trombofilia congénita con o sin Anticonceptivos orales.

|                           | ETE con AO | ETEs sin AO | OR  | OR* |
|---------------------------|------------|-------------|-----|-----|
| <u>PT20210 A</u>          |            |             |     |     |
| No portadoras             | 23(51%)    | 45(75%)     |     |     |
| Portadoras                | 22(48,9%)  | 15(25%)     | 2,9 | 3   |
| <u>FV Leiden</u>          |            |             |     |     |
| No portadoras             | 31(68%)    | 44(73%)     |     |     |
| Portadoras                | 14(31%)    | 16(26,%)    | 1,2 | 1,4 |
| <u>Otras Alteraciones</u> |            |             |     |     |
| No portadoras             | 33(73%)    | 18(33%)     |     |     |
| Portadoras                | 12(26,7%)  | 42(70%)     | 0,2 |     |

OR\*: odds ratio corregida.

*Santamaría A et al, Haematologica 2001;86:965-71.*

# Prevalencia de trombofilia en función de H<sup>a</sup> familiar de ETE en 479 mujeres antes del inicio de Anticonceptivos.

## H<sup>a</sup> Familiar negativa

430(89,8%)

- **397( Normales)**
- **33 (7,7%)**
  - **PTG20210A: 17(4%).**
  - **FVL: 14 (3,3%).**
  - **DPC: 2 (0,5%).**

Sensibilidad de la H<sup>a</sup> Familiar 8,3%.

Valor predictivo positivo de la H<sup>a</sup> Familiar 6,1%.

## H<sup>a</sup> Familiar positiva

49(10,2%)

- **46( Normales)**
- **3 (6,1%)**
  - **PTG20210A: 1(2%).**
  - **FVL: 1 (2%).**
  - **DPS: 1 (2%).**



# Prevalencia de trombofilia en función de H<sup>a</sup> familiar de ETE en 189 mujeres con trombosis tras ACH.

## H<sup>a</sup> Familiar negativa

141(74,6%)

- 82 ( Normales)
- 59 (41,8%)
  - PTG20210A:19(13,5%)
  - FVL: 24 (17,0%).
  - DPC: 5 (3,5%).
  - DPS: 4 (2,8%).
  - DATIII: 1 (0,7%).
  - FVLG20210A: 6 (4,2 %)

## H<sup>a</sup> Familiar positiva

48 (25,4%)

- 26( Normales)
- 22 (45,81%)
  - PTG20210A:7(14,6%)
  - FVL: 7 (14,6%).
  - DPC: 2 (4,2%).
  - DPS: 0.
  - DATIII: 1 (2,1%).
  - FVLG20210A:5 (10,4 %)

Sensibilidad de la H<sup>a</sup> Familiar 27,2%.

Valor predictivo positivo de la H<sup>a</sup> Familiar 45,8%.

## Diferencia en el riesgo de trombosis entre ACHC con progestágenos de segunda y tercera generación

| <b>Estudio</b>                 | <b>Tipo de estudio</b>    | <b>OR 3<sup>a</sup>Gvs2<sup>a</sup>G</b> |
|--------------------------------|---------------------------|--|
| <b>Bloemenkamp et al, 1998</b> | <b>Caso-control</b>       | <b>2,2 ( 0,9-5,4)</b>                    |
| <b>Spitzer et Al 1996</b>      | <b>Caso- control</b>      | <b>1,5 (1,1-2,1)</b>                     |
| <b>Bloemenkamp et al, 1999</b> | <b>Caso-control</b>       | <b>1,9 (0,8-4,5)</b>                     |
| <b>Jick et al, 2000</b>        | <b>Cohort-casocontrol</b> | <b>2,3 (1,3-2,9)</b>                     |

**Estudios con trombosis demostradas objetivamente**

*Gomes MPV, Deitcher SR, Arch Intern Med 2004;164:1965-76.*

# Diferencia en el riesgo de trombosis entre ACHC con progestágenos de segunda y tercera generación

Kemmeren JM, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BJM*, 2001;323:131-34

3ª G vs 2º G OR 1,7 (1,4-2).

Inicio de Tratamiento: 3ª G vs 2º G OR 3,1 (2,0-4,6).

Tratamientos cortos: 3ª G vs 2º G OR 2,5 (1,6-4,1).

Estudios apoyados por la Industria: 3ª G vs 2º G OR 1,3 (1,0-1,7).  
2,3 (1,7-3,2).

Hennessy S et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001;64:125-133.

3ª G vs 2º G OR 1,7 (1,4-2) → 11/100.000/año.