

NUEVOS PROGESTAGENOS: SU IMPACTO EN TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Dra. Rita Pizzi La Veglia
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela



Incidencia de TEV en mujeres



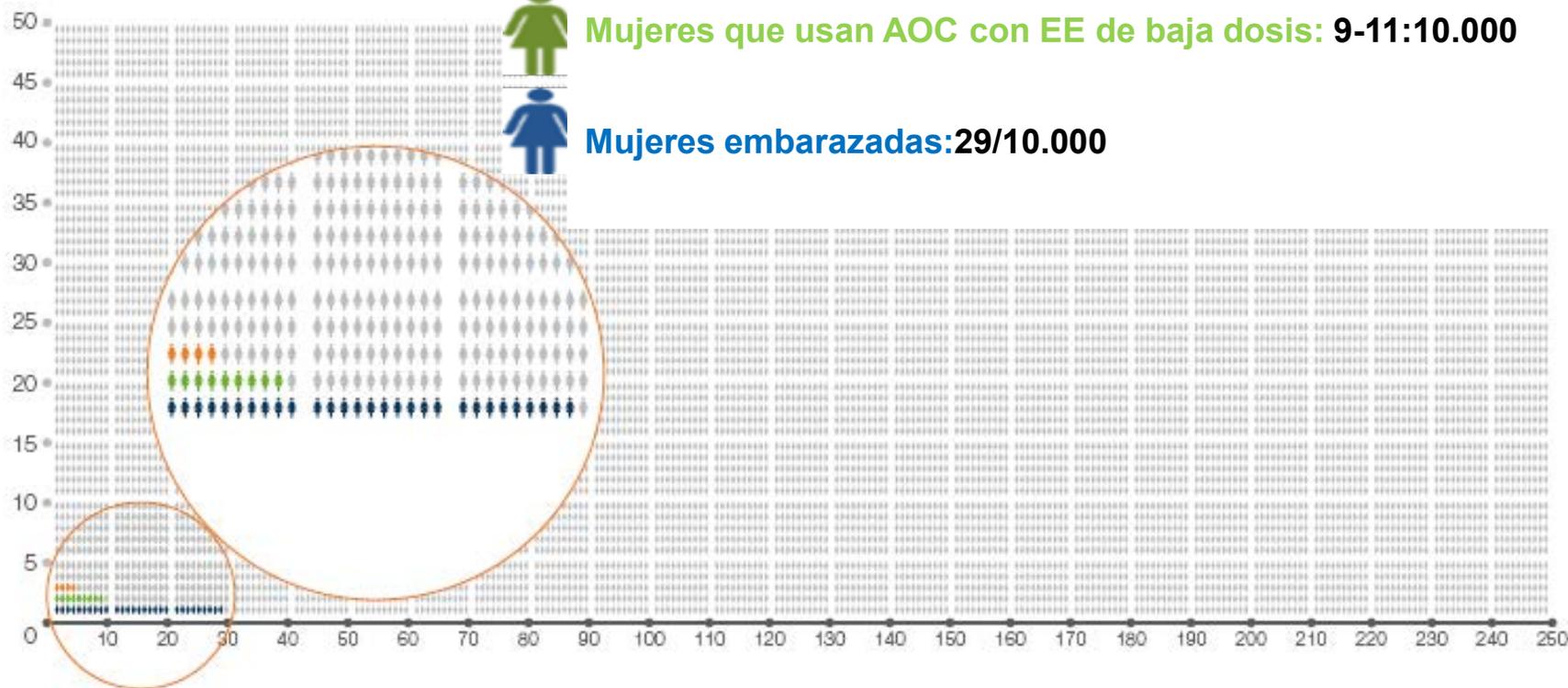
Mujeres no embarazadas que no usan ningún AOC con EE: 4:10.000



Mujeres que usan AOC con EE de baja dosis: 9-11:10.000



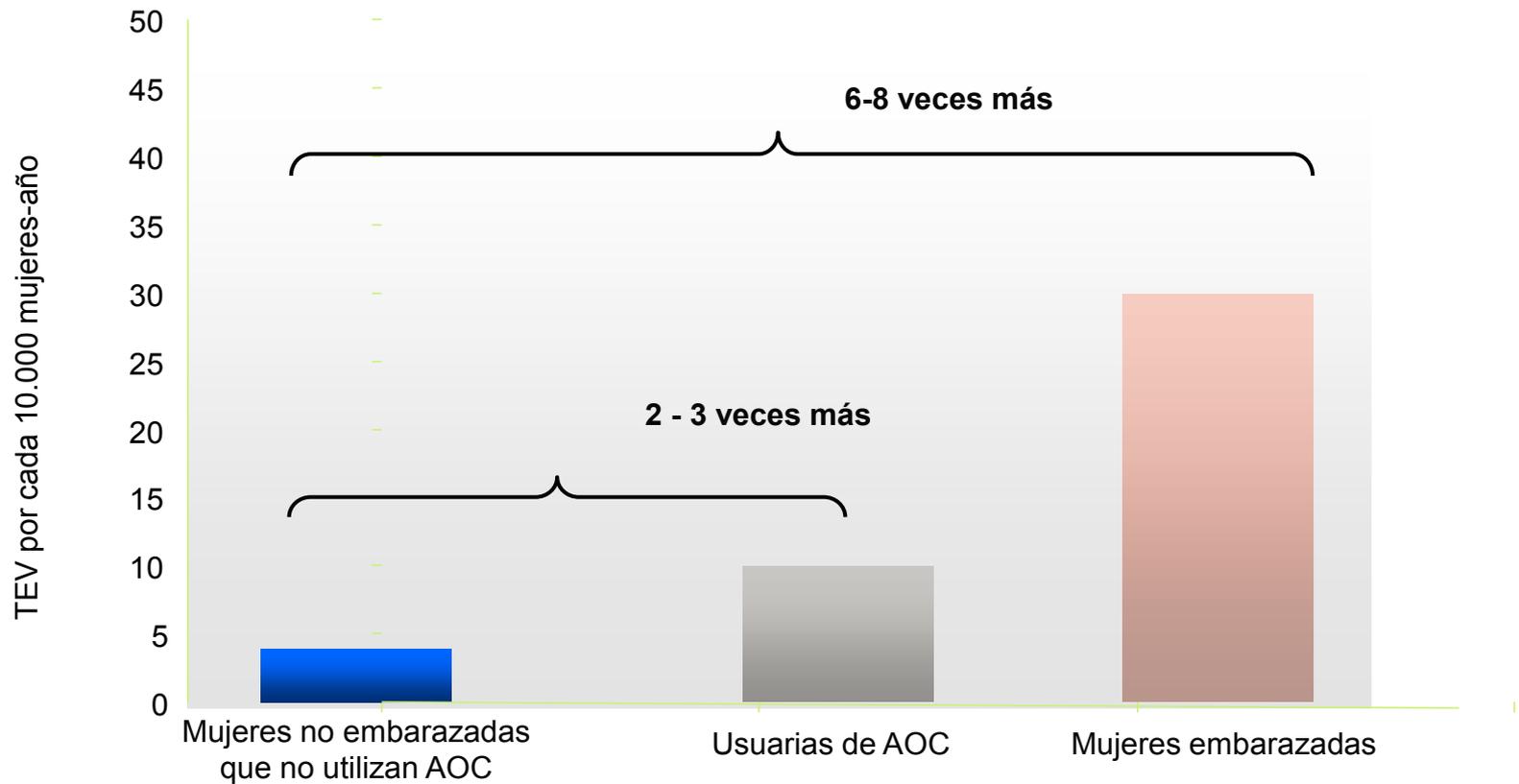
Mujeres embarazadas: 29/10.000



*Por 10,000 mujeres-año
EE: Etinilestradiol

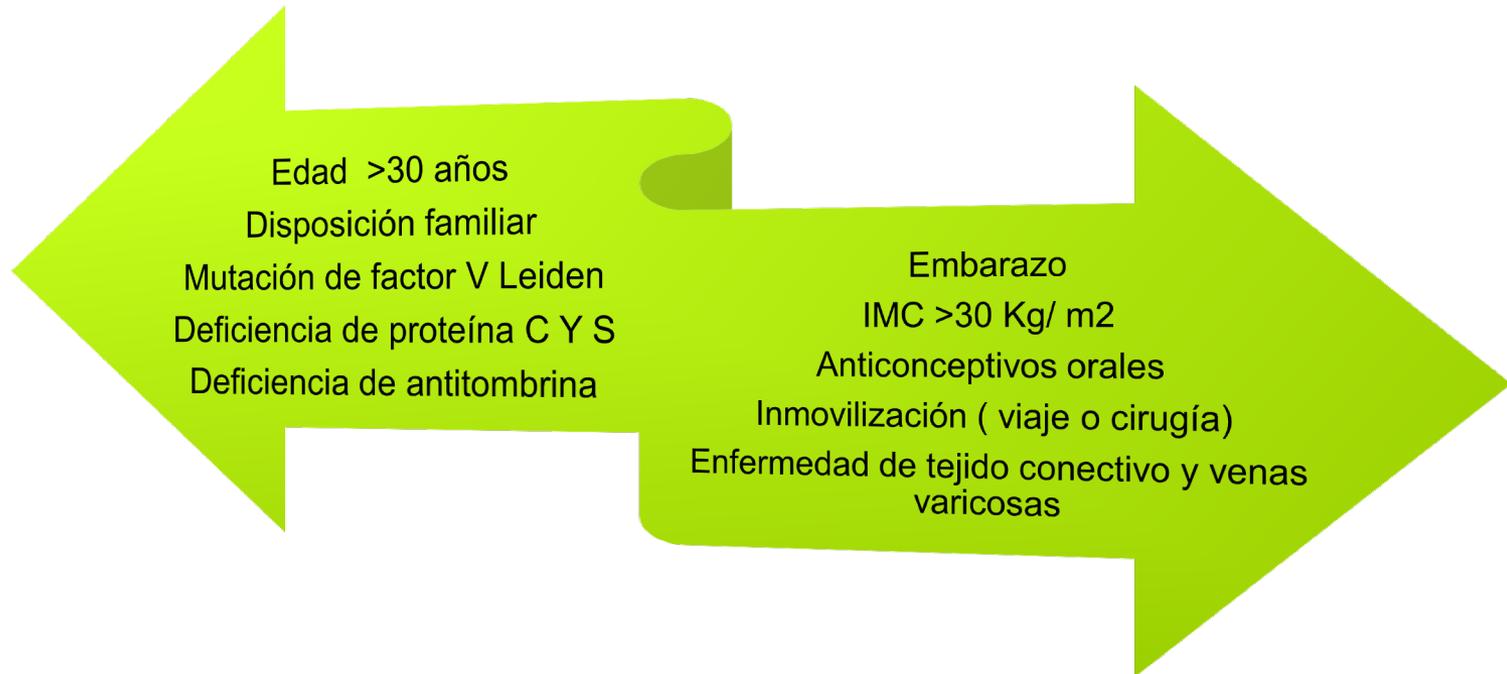
Dinger et al. Contraception 2007;75(5):344-54

Riesgo de TEV en no usuarias, usuarias de anticonceptivos orales y mujeres embarazadas



Factores de riesgo

GENETICO



ADQUIRIDO

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y TEV

- La asociación entre anticonceptivos orales combinados (AOC) y TEV ha sido reconocida y confirmada en varios estudios observacionales.
- La magnitud de esta asociación, sin embargo, varía ampliamente entre los estudios.
- Los AOC modifican los parámetros hemostáticos:
 - 1-.Ejercen una acción pro-coagulante: aumentan los factores de coagulación y disminuyen sus inhibidores.
 2. Alteran el sistema fibrinolítico.





Riesgo de TEV y AOC

Impacto de las progestinas

- Las progestinas pueden modular la resistencia a la PCA inducida por el estrógeno, también se ha demostrado que influyen en la expresión celular del factor tisular el cual desencadena la cascada de la coagulación por la vía extrínseca.
- Cuando se combinan con el estrógeno, las nuevas progestinas pueden aumentar la resistencia a la PCA.

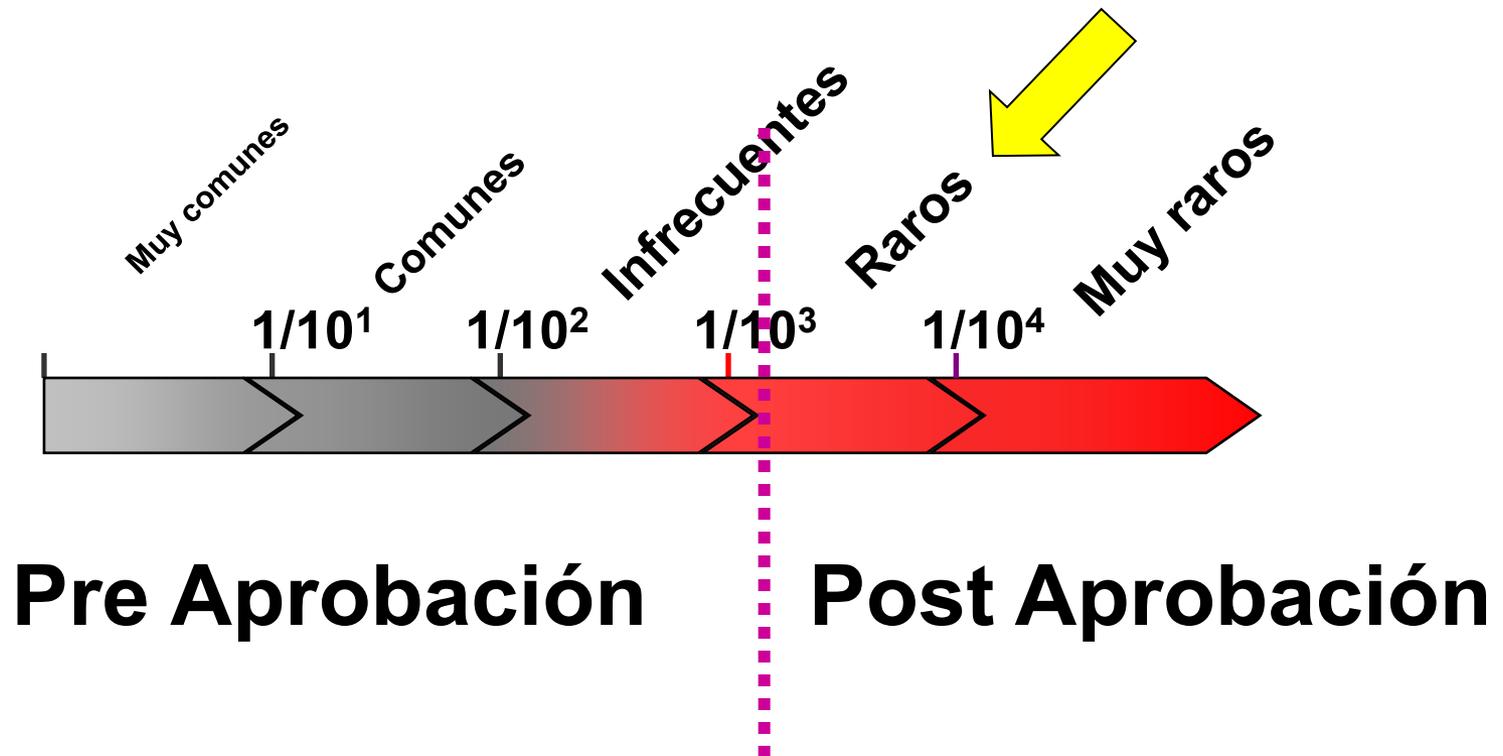
Riesgo de TEV y AOC

Impacto de las progestinas

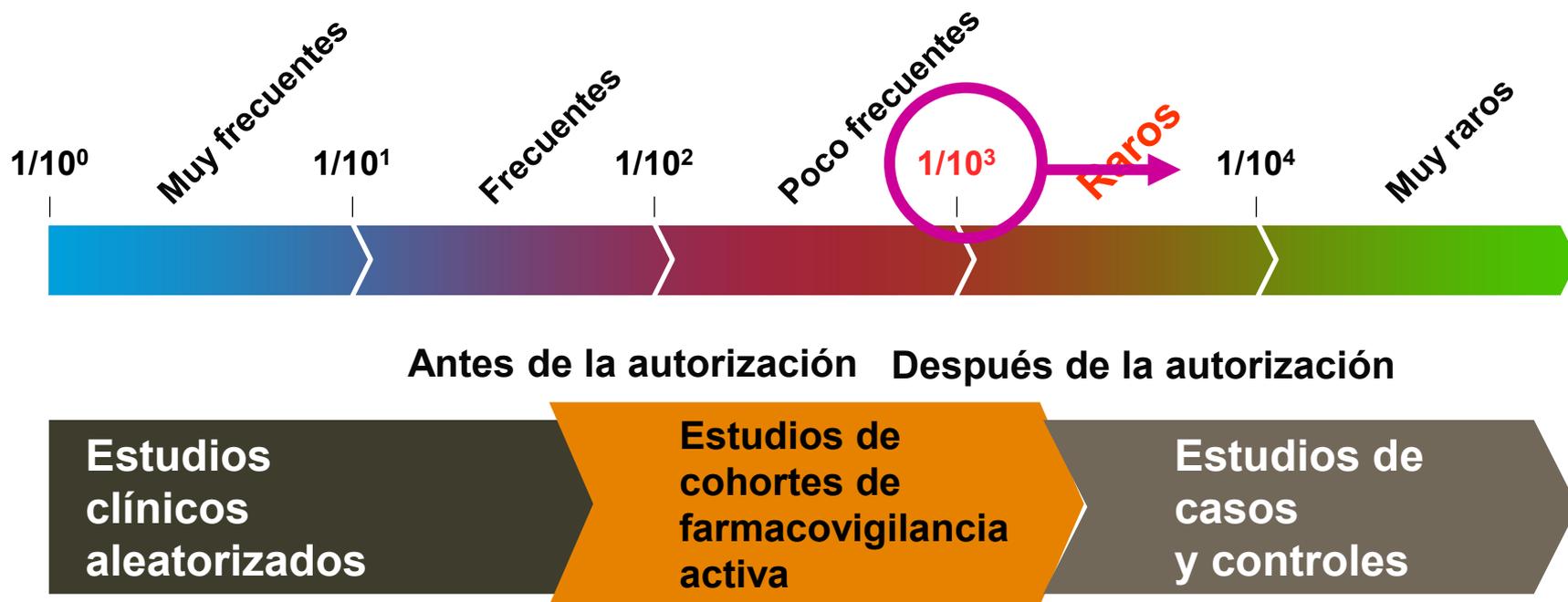


Los eventos raros no pueden ser evaluados durante un programa típico de desarrollo de un medicamento

Clasificación CIOMS: frecuencia de eventos



Los eventos adversos raros suelen analizarse en estudios de farmacovigilancia de gran tamaño posteriores a la autorización



«Generaciones» de progestinas

Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimate	Desogestrel or etonogestrel	Gestodene	Drospirenone
First	Second	Second	Third (b)	Third	Fourth

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

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

Estudio cohorte Danés: 1995-2005

Table 3 | Adjusted rate ratios (95% confidence intervals) of venous thromboembolism in current users of combined oral contraceptives according to oestrogen dose and progestogen type after adjustment for length of use

Variables	Progestogen						
	Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimate	Desogestrel	Gestodene	Drospirenone	Cyproterone
Oestrogen 50 µg:	1.44 (0.97 to 2.14)	1.20 (0.85 to 1.71)	—	—	—	—	—
Woman years	39 211	43 691	—	—	—	—	—
Venous thrombembolism	28	37	—	—	—	—	—
Oestrogen 30-40 µg:	0.98 (0.71 to 1.37)	1 (reference)	1.19 (0.96 to 1.47)	1.82 (1.49 to 2.22)	1.86 (1.59 to 2.18)	1.64 (1.27 to 2.10)	1.88 (1.47 to 2.42)
Woman years	118 751	367 408	329 463	233 883	1 012 977	131 541	126 687
Venous thrombembolism	43	201	151	191	744	103	90
Oestrogen 20 µg:	—	—	—	1.51 (1.25 to 1.82)	1.51 (1.22 to 1.86)	—	—
Woman years	—	—	—	442 223	319 180	—	—
Venous thrombembolism	—	—	—	251	184	—	—

Rate ratios adjusted for age, calendar year, education, and length of use.

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

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

	Progestogen						
	Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimate	Desogestrel	Gestodene	Drospirenone	Cyproterone
Oestrogen 30-40 µg.							
<1 year	2.81 (1.66 to 4.77)	1.91 (1.31 to 2.79)	3.37 (2.38 to 4.76)	5.58 (4.13 to 7.55)	4.38 (3.65 to 5.24)	7.90 (5.65 to 11.0)	6.68 (4.50 to 9.94)
1-4 years	1.76 (1.12 to 2.77)	2.23 (1.78 to 2.78)	2.27 (1.74 to 2.96)	3.48 (2.74 to 4.42)	3.85 (3.39 to 4.36)	2.68 (1.86 to 3.86)	3.24 (2.28 to 4.61)
>4 years	1.55 (0.83 to 2.89)	1.91 (1.55 to 2.36)	2.20 (1.70 to 2.85)	3.19 (2.53 to 4.02)	3.34 (2.95 to 3.78)	3.26 (2.35 to 4.54)	3.37 (2.38 to 4.76)

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

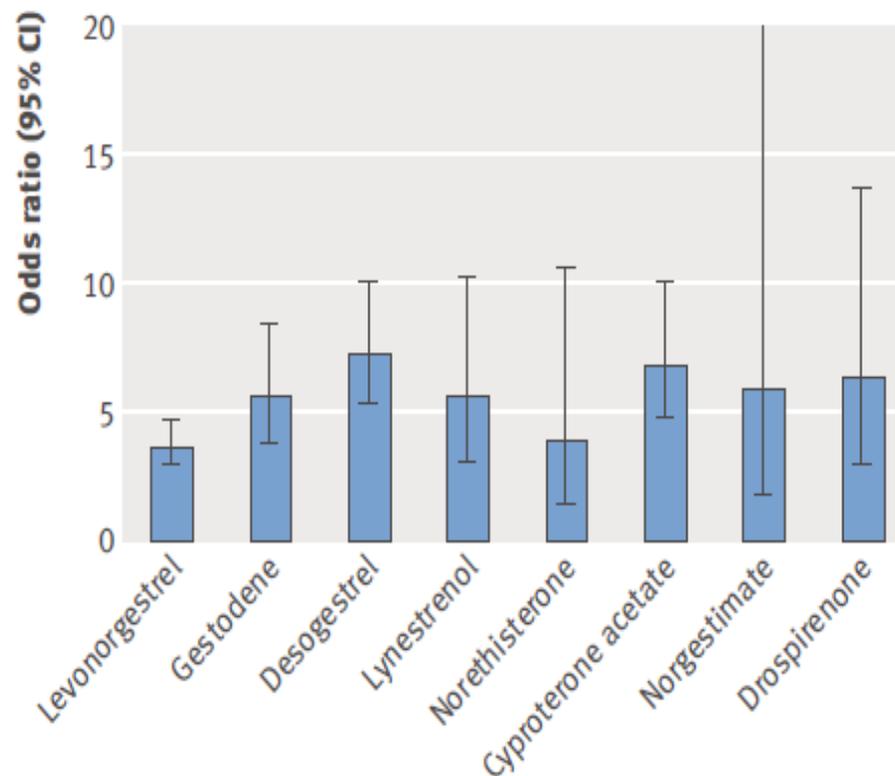
Øyvind Lidegaard, professor,¹ Ellen Løkkegaard, consultant,² Anne Louise Svendsen, statistician,³ Carsten Agger, data manager⁴

- El riesgo de trombosis venosa en usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados disminuye con el tiempo de uso.
- Para la misma dosis de estrógeno y el mismo tiempo de uso, los anticonceptivos con desogestrel, gestodeno, o drospirenona se asocian con un riesgo mayor de trombosis venosa comparado con los AO con levonorgestrel.
- Los AO de progestágeno solo y SIU-LNG no se asociaron con aumento en el riesgo de trombosis venosa

The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study

A van Hylckama Vlieg, research fellow,¹ F M Helmerhorst, professor of clinical epidemiology of fertility,^{1,2} J P Vandenbroucke, professor of clinical epidemiology,¹ C J M Doggen, research fellow,¹ F R Rosendaal, professor of clinical epidemiology, head of department^{1,3,4}

- Estudio población de casos y controles.
- Mujeres premenopáusicas <50 años de edad.
- No estaban embarazadas, ni en puerperio.
- El análisis incluyó a 1524 pacientes y 1760 controles



Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations

The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study

A van Hylckama Vlieg, research fellow,¹ F M Helmerhorst, professor of clinical epidemiology of fertility,^{1,2} J P Vandenbroucke, professor of clinical epidemiology,¹ C J M Doggen, research fellow,¹ F R Rosendaal, professor of clinical epidemiology, head of department^{1,3,4}

Table 3 | Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations. Data are numbers (percentages) unless stated otherwise

Type of progestogen	Thrombosis patients (n=1524)	Controls (n=1760)	Odds ratio (95% CI)*
Levonorgestrel†	485 (31.9)	373 (21.2)	3.6 (2.9 to 4.6)
Gestodene†	119 (7.8)	67 (3.8)	5.6 (3.7 to 8.4)
Desogestrel†	289 (19.0)	108 (6.2)	7.3 (5.3 to 10.0)
Lynestrenol†	44 (2.9)	19 (1.1)	5.6 (3.0 to 10.2)
Norethisterone	11 (0.7)	7 (0.4)	3.9 (1.4 to 10.6)
Cyproterone acetate	125 (8.2)	62 (3.5)	6.8 (4.7 to 10.0)
Norgestimate	9 (0.6)	4 (0.2)	5.9 (1.7 to 21.0)
Drospirenone	19 (1.2)	14 (0.8)	6.3 (2.9 to 13.7)
No oral contraceptive (reference)	421 (27.7)	1102 (62.8)	1

*Odds ratio adjusted for age and period of inclusion (categorical; divided per 6 calendar months).

†Analysis restricted to preparation with most commonly used dose of oestrogen: for levonorgestrel, gestodene, and desogestrel, 30 µg (645 patients and 385 controls); for lynestrenol 37.5 µg (42 patients and 19 controls).

Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study

Jürgen Dinger, Anita Assmann, Sabine Möhner, Thai Do Minh

Estudio de casos y controles.
Se reclutó casos de TEV.
Servicios la atención primaria
comunidad alemana.
Mujeres entre 15-49 años con
un TEV.
Enero 2002 - Febrero 2008.

Table 6 Crude and adjusted odds ratios for venous thromboembolism cases among users of dienogest/ethinylestradiol and drospirenone/ethinylestradiol in comparison to any other low-dose combined oral contraceptive, and low-dose levonorgestrel/ethinylestradiol

Comparison	Point estimate	95% CI
(a) COC use vs no use		
OR _{crude}	1.9	1.5–2.5
OR _{adj9}	2.4	1.8–3.2
(b) DNG/EE vs other low-dose COCs		
OR _{crude}	0.9	0.6–1.6
OR _{adj9}	0.9	0.6–1.4
(c) DNG/EE vs low-dose LNG/EE		
OR _{crude}	1.1	0.7–1.8
OR _{adj9}	1.0	0.6–1.8
(d) DRSP/EE vs low-dose LNG/EE		
OR _{crude}	1.0	0.6–1.6
OR _{adj9}	1.0	0.5–1.8

Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study

Jürgen Dinger, Anita Assmann, Sabine Möhner, Thai Do Minh

- El estudio confirma que el uso de AOC está asociado con un mayor riesgo de TEV.
- El riesgo TEV comparando DNG / EE y DRSP / EE con otros anticonceptivos orales combinados de dosis baja (incluyendo LNG / EE) estaban cerca de la unidad y no indican un mayor riesgo de usuarios de DNG / EE o DRSP / EE.

Hormonal contraception and venous thrombosis

AOGS

ACTA Obstetricia et Gynecologica



Scandinavica

- Revisión de artículos relevantes, relacionados a las palabras clave anticoncepción hormonal o los anticonceptivos orales y la enfermedad tromboembólica venosa o trombosis venosa profunda.
- La base de datos PubMed
- De más de 200 artículos publicados en el idioma Inglés, sólo se encontraron 19 estudios de evaluación del riesgo de TEV en usuarios de AOC con diferentes tipos de progestágeno
- Excluidos series de casos pequeñas o reporte de casos

Riesgo TEV según tipo de progestina

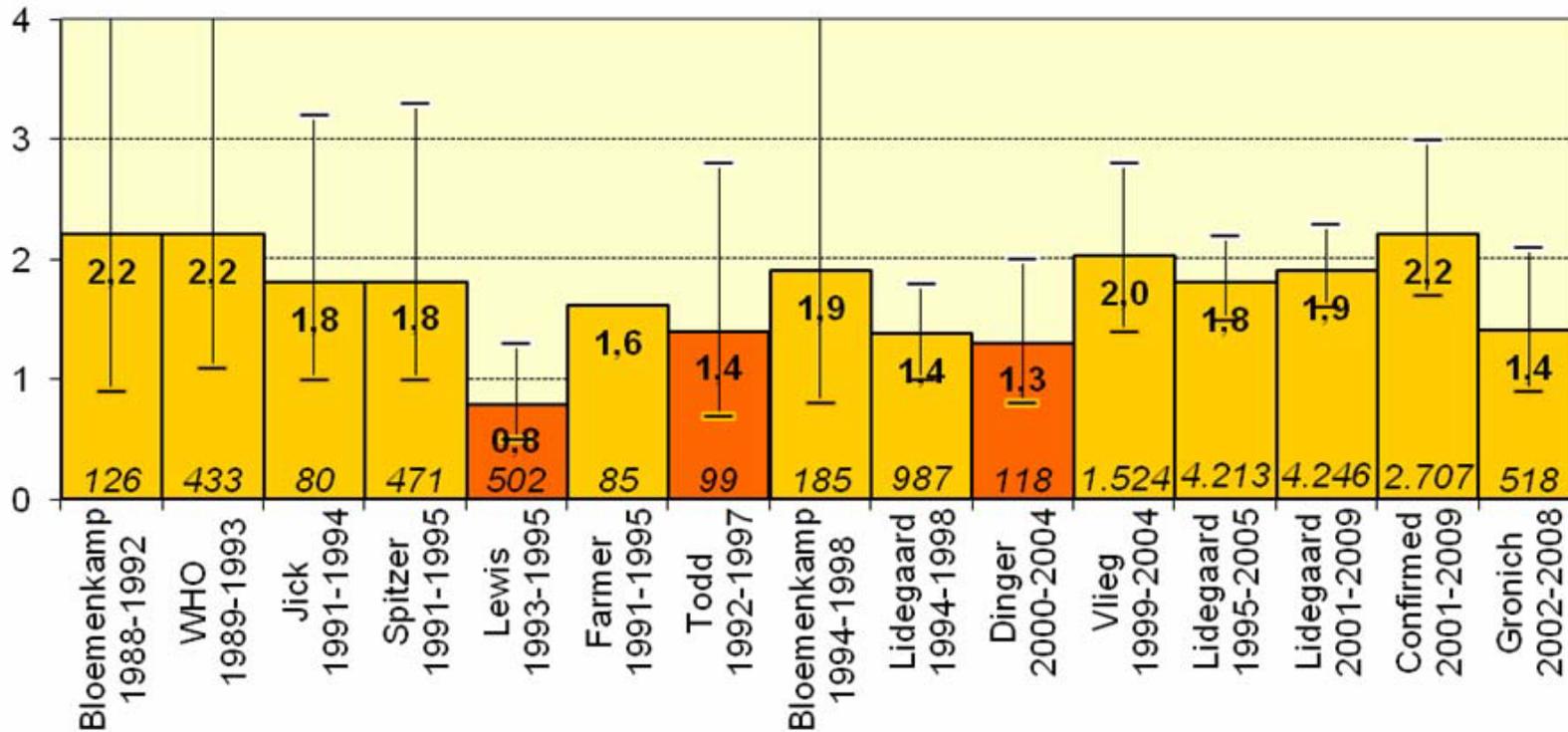
Study first author (reference)	Data sampling period	Venous thrombosis (n)	COCs with levonorgestrel [RR (95% CI)]	COCs with desogestrel/gestodene [RR (95% CI)]	COCs with drospirenone [RR (95% CI)]
Blomenkamp (4)	1988–1992	126	3.8 (1.7–8.4)	8.7 (3.9–19.3)	–
WHO (5)	1989–1993	433	3.6 (2.5–5.1)	7.4 (4.2–12.9)	–
Jick (6)	1991–1994	80	1 (reference)	1.8 (1.0–3.2)	–
Spitzer (7)	1991–1995	471	3.7 (2.2–6.2)	6.7 (3.4–13.0)	–
Lewis (8)	1993–1995	502	2.9 (1.9–4.2)	2.3 (1.5–3.5)	–
Farmer (9)	1991–1995	85	3.1† (2.1–4.5)	5.0† (3.7–6.5)	–
Todd (10)	1992–1997	99	1 (reference)	1.4 (0.7–2.8)	–
Bloemenkamp (11)	1994–1998	185	3.7 (1.9–7.2)	5.6 (not given)	–
Parkin (12)	1990–1998	26	5.1 (1.2–21.4)	14.9 (3.5–64.3)	–
Lidegaard (13)	1994–1998	987	2.9 (2.2–3.8)	4.0 (3.2–4.9)	–
Dinger (14)	2000–2004	118	1 (reference)	1.3 (n.a.)	1.0 (0.6–1.8)
van Hylckama Vlieg (15)	1999–2004	1524	3.6 (2.9–4.6)	7.3 (5.3–10.0)/ 5.6 (3.7–8.4)	6.3 (2.9–13.7)
Lidegaard (16)	1995–2005	4213	2.0 (1.8–2.3)	3.6 (3.3–3.8)	4.0 (3.3–4.9)
Dinger (17)	2002–2008	680	1 (reference)	n.a.	(0.6–1.8)
Parkin (18)	2002–2009	61	1 (reference)	n.a.	2.7 (1.5–4.7)
Jick (19)	2002–2008	186	1 (reference)	n.a.	2.8 (2.1–3.8)
Lidegaard (20)	2001–2009	4246	2.2 (1.7–2.8)	4.2 (3.6–4.9)	4.5 (3.9–5.1)
Confirmed only	2001–2009	2707	2.9 (2.2–3.8)	6.8 (5.7–8.1)	6.3 (5.4–7.5)
FDA (21)	2001–2007	625	1 (reference)	n.a.	1.5 (1.2–1.9)
Gronich (22)	2002–2008	518	1 (reference)	1.4 (0.9–2.1)	1.7 (1.0–2.7)

†Absolute risk per 10 000 women years.

El RR en usuarias de III y IV generación es similar

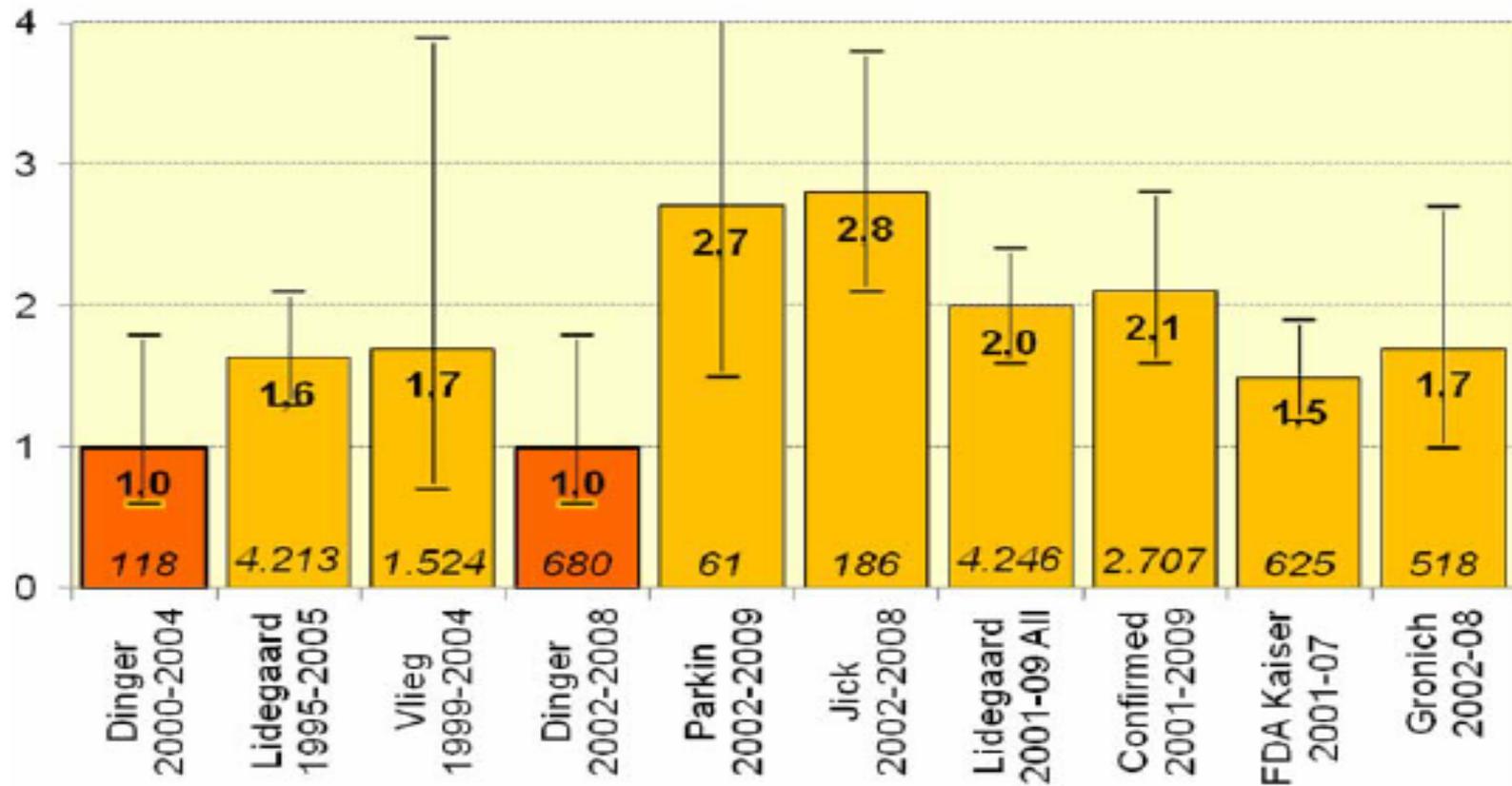
Riesgo TEV según tipo de progestina

LNG vs 3ª generación



Riesgo TEV según tipo de progestina

LNG vs Drospirenona



Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of
drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results
from the International Active Surveillance Study of Women
Taking Oral Contraceptives^{☆,☆☆}

Jürgen Dinger*, Kristina Bardenheuer, Klaas Heinemann

Estudio de cohortes prospectivo, controlado, no intervencionista realizado en los Estados Unidos y seis países europeos.

Tres principales cohortes: nuevas usuarias DRSP24d, DRSP21d y no DRSP (AO sin DRSP).

2.285 centros de estudio incluyeron 85.109 mujeres

Seguimiento 2-6 años

Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of
drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results
from the International Active Surveillance Study of Women

Taking Oral Contraceptives^{☆,☆☆}

Jürgen Dinger*, Kristina Bardenheuer, Klaas Heinemann

Comparison groups	Crude		Adjusted	
	HR	95% CI	HR	95% CI
DRSP _{24d} vs. other OCs ^a	0.7	0.5–1.2	0.8	0.5–1.3
DRSP _{24d} vs. OCs _{21d}	0.8	0.5–1.2	0.8	0.5–1.3
DRSP _{24d} vs. non-DRSP _{24d}	0.6	0.3–1.2	0.8	0.4–1.6
DRSP _{20µg} EE vs. DRSP _{30µg} EE	0.8	0.4–1.7	0.9	0.5–1.9
DRSP _{24d} vs. OC _{-3P}	0.7	0.4–1.2	0.8	0.5–1.3
DRSP _{30µg} vs. LNG _{30µg}	1.0	0.4–2.3	0.9	0.4–2.1
DRSP _{20µg} vs. LNG _{20µg}	0.8	0.3–1.8	0.7	0.3–1.8

Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of
drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results
from the International Active Surveillance Study of Women
Taking Oral Contraceptives^{☆,☆☆}

Jürgen Dinger*, Kristina Bardenheuer, Klaas Heinemann

DRSP24d, DRSP21d, no DRSP y el uso de LNG se asociaron con riesgos similares de eventos adversos graves, en particular de TEV, durante el uso clínico de rutina.

Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)

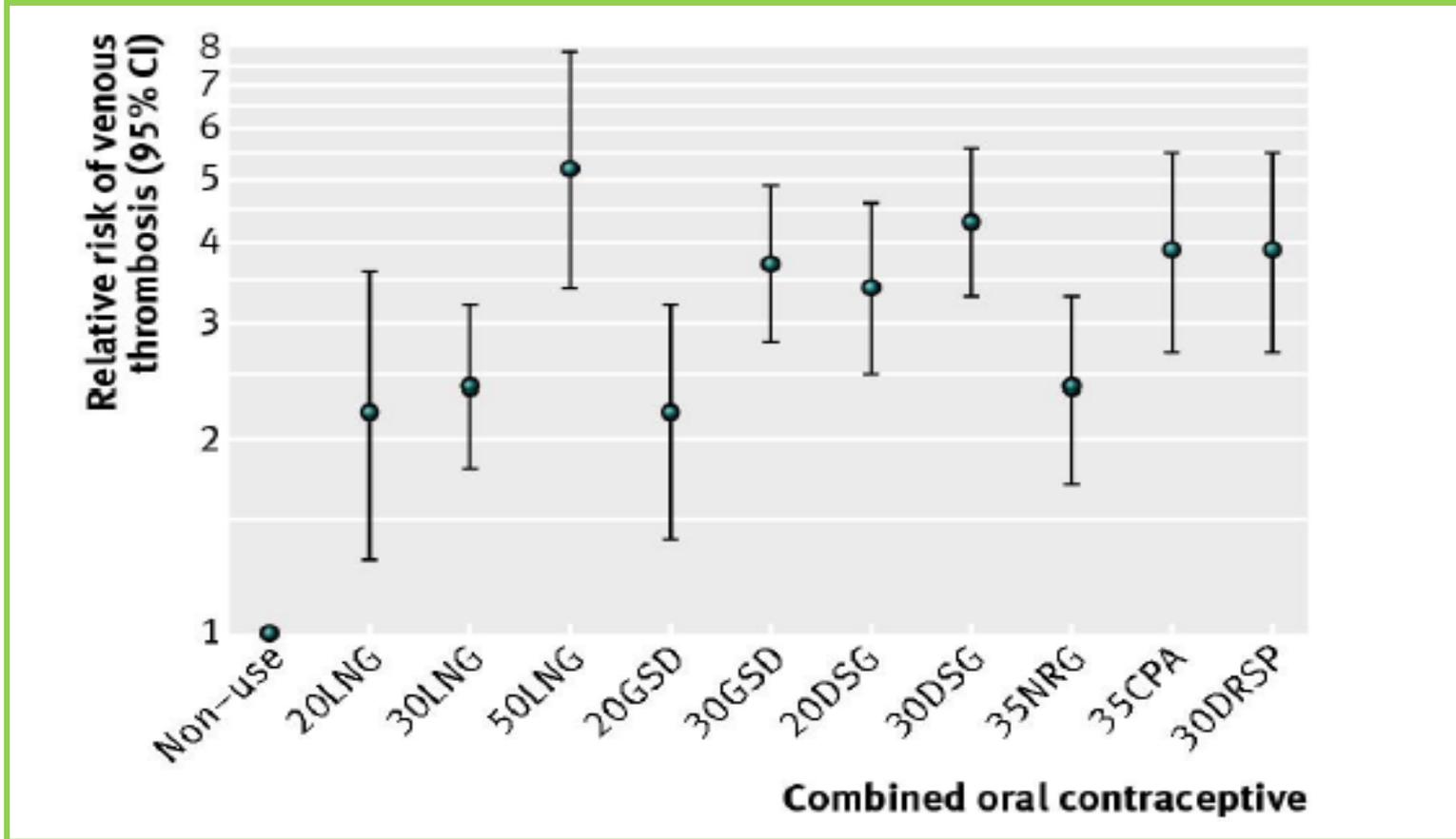
de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM



- Se seleccionaron los estudios que incluyeron mujeres sanas usuarias AOC con TEV como resultado.
- El resultado primario de interés fue primer evento fatal o no fatal de trombosis venosa
- Publicaciones con al menos 10 eventos en total.
- Riesgos relativos no ajustados con un 95% intervalos de confianza
- Bases de datos: Cochrane Revisiones Sistemáticas (1988 al 22 de abril de 2013), MEDLINE (desde 1966 al 22 de abril de 2013), EMBASE (1980 al 22 de abril de 2013), Web of Ciencia (1900 al 22 de abril de 2013), CINAHL (1982 al 22 de abril 2013), Academic Search Premier (1997 al 22 de abril de 2013), y ScienceDirect (1995 al 22 de abril de 2013).

Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)

de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM



Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review)

de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM



- Todos los anticonceptivos orales combinados investigados en este análisis se asociaron con un aumento del riesgo de trombosis venosa.
- El riesgo depende tanto en el progestágeno utilizado y la dosis de etinilestradiol.
- El riesgo de trombosis venosa en usuarias de AOC 30 a 35 µg EE y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona fueron similares, y alrededor de 50-80% mayor que con levonorgestrel.

Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism

Johannes Bitzer

La controversia aún no está resuelta. Aún si los anticonceptivos de 3^a y 4^a generación se han asociado a mayor RR, la diferencia absoluta en riesgo es pequeña, ha sido estimada por diversos autores de 4-6 casos atribuibles por 10.000 usuarias por año.

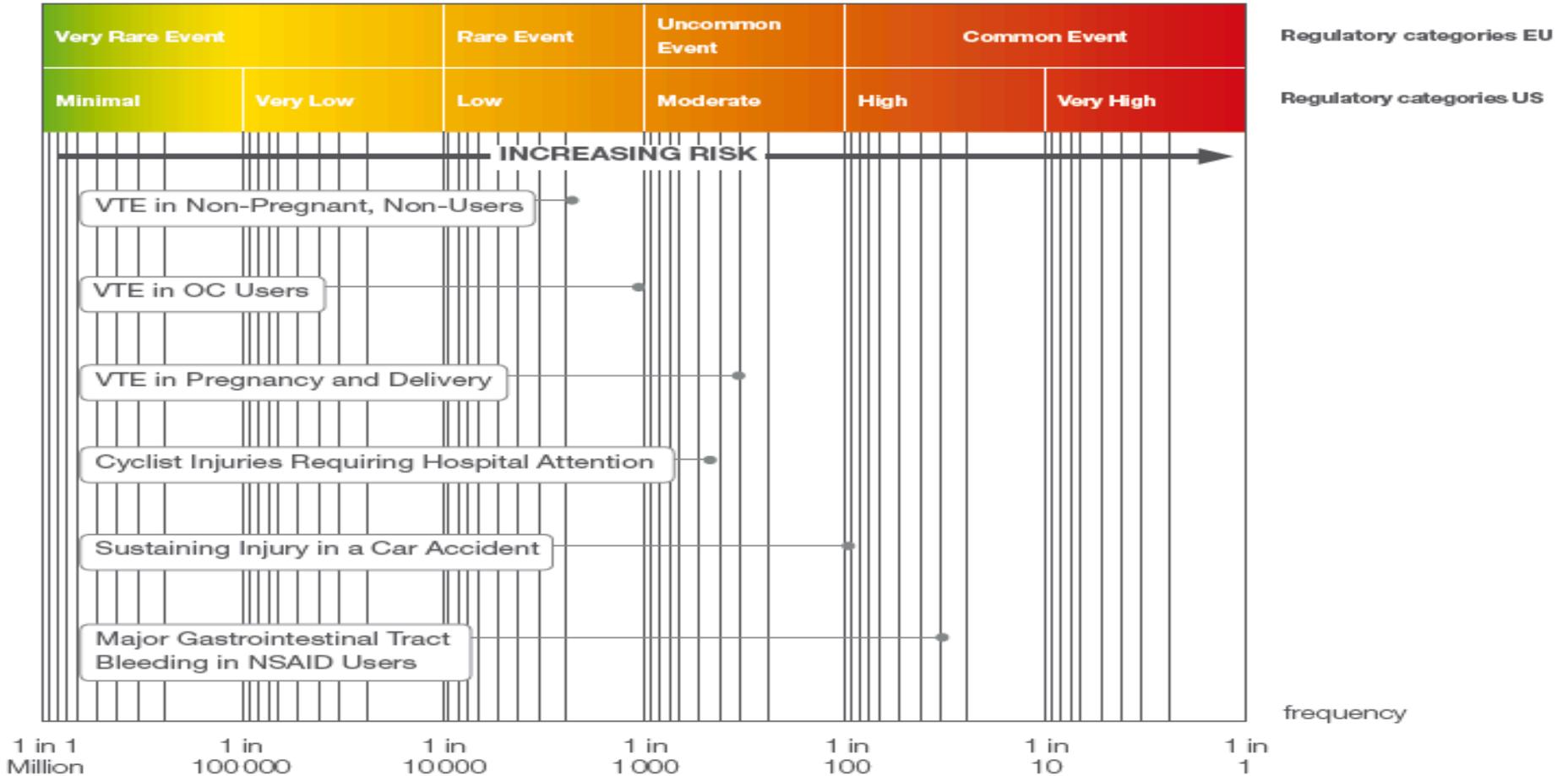
Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism

Johannes Bitzer

- El riesgo de muerte por TEV es bajo.
- Basado en un RR de 2, el exceso de riesgo para una usuaria de AOC , es de 1 en 10.000, lo cual es mucho menor que el riesgo de cualquier actividad cotidiana, por ejemplo el ciclismo.
- Para reducir el riesgo de TEV, es importante evitar la prescripción de AOC en mujeres de riesgo elevado. Los Criterios Médicos de Elegibilidad de la OMS son la principal guía para los prescriptores.

Contexto de Riesgo de TEV

Putting venous thromboembolism (VTE) into context



Source: Adapted from Stallings SP and Paling JE.: *Obstet Gynecol* 2001; 98:345-9. Data on VTE incidence are based on a representative survey of 48,525 German women using EURAS methodology (Dinger JC., et al. *Contraception*. 2007;75:344-354). Please note that these data represent the VTE risk as assessed in a typical European population of OC users; the VTE risk for an individual women might be different based on her individual predisposition



Riesgo de TEV y AOC

Impacto de las progestinas

- No hay acuerdo definitivo en la literatura científica sobre si las diferentes progestinas usadas en los AOC y el riesgo de TEV de cada una, tengan un impacto clínico significativo .
- Varios estudios no han mostrado diferencia de riesgo entre las progestinas, mientras que otros han reportado que sí existe diferencia.
- Los resultados de estudios individuales pueden estar influenciados por las fortalezas y las limitaciones de cada estudio.



Mujeres no embarazadas que no usan un AHC (parche, píldora, anillo)	~2 en 10 000 mujeres
Mujeres que usan un AHC con LNG, noretisterona o norgestimato	~5-10 en 10 000 mujeres
Mujeres que usan un AHC con etonogestrel o norelgestromina	~6-12 en 10 000 mujeres
Mujeres que usan un AHC con drospirenona, gestodeno o desogestrel	~9-12 en 10 000 mujeres
Mujeres que usan un AHC con clormadinona, dienogest o nomegestrol	No conocido aún



- El riesgo de TEV con AOC difiere entre productos, dependiendo del tipo de progestágeno que contienen.
- Este riesgo es muy bajo y no hay evidencia de una diferencia en el nivel de riesgo entre los productos en función del tipo de progestágeno
- No hay ninguna razón para que las mujeres que han estado utilizando los AOC sin ningún problema, los suspendan o cambien.
- Es importante que las mujeres tomen conciencia del riesgo de TEV y sus signos y síntomas, y que los médicos toman en cuenta los factores de riesgo individuales de cada mujer al prescribir un anticonceptivo.

A close-up photograph of a person's hand, with the index finger extended and a small, round, white pill balanced on its tip. The background is a plain, light-colored wall. The text 'Muchas gracias por su participación' is overlaid on the bottom right of the image in a green, outlined font.

**Muchas gracias
por su participación**