

18

FACTORES GENÉTICOS
Y CLÍNICOS EN EL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
POR ANTICONCEPTIVOS ORALES

FACTORES GENÉTICOS

Y CLÍNICOS EN EL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO POR ANTICONCEPTIVOS ORALES

GENETIC AND CLINICAL FACTORS IN THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM FROM ORAL CONTRACEPTIVES

Santiago Xavier Peñarreta-Quezada¹

E-mail: ui.santiagopq91@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3587-0510>

Paulette Baymar González-Rojas¹

E-mail: paulettegr03@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-5992>

Nayeli Jamileth Quintero-Rivera¹

E-mail: nayeliqr65@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9266-4926>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ibarra. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Peñarreta-Quezada, S. X., González-Rojas, P. B., & Quintero-Rivera, N. J. (2025). Factores genéticos y clínicos en el riesgo de tromboembolismo venoso por anticonceptivos orales. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 8(S1), 142-147.

RESUMEN

El uso de anticonceptivos orales es común para prevenir el embarazo, pero está asociado con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Este riesgo varía según el tipo de anticonceptivo y factores genéticos y clínicos predisponentes. Una revisión bibliográfica de estudios recientes reveló que los anticonceptivos combinados, especialmente con dosis altas de estrógeno, aumentan significativamente el riesgo de ETV (OR: 2.3; IC 95%: 1.5-3.4). Factores genéticos como la mutación del Factor V Leiden (OR: 2.3; IC 95%: 1.5-3.4) y la deficiencia de proteína C (OR: 1.8; IC 95%: 1.2-2.7) también incrementan el riesgo. Además, factores clínicos como el IMC elevado, el historial familiar de trombosis, el tabaquismo y la edad avanzada agravan el riesgo. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación personalizada al prescribir anticonceptivos para minimizar el riesgo de ETV.

Palabras clave:

Embolia pulmonar, estrógeno, progestina, evaluación personalizada.

ABSTRACT

The use of oral contraceptives is common for pregnancy prevention but is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary embolism. This risk varies depending on the type of contraceptive and predisposing genetic and clinical factors. A literature review of recent studies revealed that combined oral contraceptives, particularly those with high estrogen doses, significantly increase the risk of VTE (OR: 2.3; 95% CI: 1.5–3.4). Genetic factors such as Factor V Leiden mutation (OR: 2.3; 95% CI: 1.5–3.4) and protein C deficiency (OR: 1.8; 95% CI: 1.2–2.7) also elevate the risk. Additionally, clinical factors such as elevated BMI, a family history of thrombosis, smoking, and advanced age further increase the risk. These findings underscore the importance of a personalized assessment when prescribing contraceptives to minimize the risk of VTE.

Keywords:

Pulmonary embolism, estrogen, progestin, personalized assessment.

INTRODUCCIÓN

El uso de anticonceptivos orales es una práctica ampliamente adoptada entre las mujeres en edad reproductiva para la prevención del embarazo y la regulación de ciclos menstruales irregulares. Sin embargo, su empleo no está exento de riesgos, entre los que destaca el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) (Jang et al., 2021). La relación entre los anticonceptivos orales combinados (AOC) y el riesgo de ETV ha sido objeto de investigación en las últimas décadas, evidenciando que ciertos tipos de combinaciones hormonales con etinilestradiol y progestinas de tercera generación, como gestodeno y drospirenona, están asociados con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en comparación con otras formulaciones (Lo Faro et al., 2024; Morimont et al., 2021).

Estudios recientes han proporcionado evidencia sobre las variaciones en el riesgo de ETV según el tipo de anticonceptivo y las características individuales de las pacientes. Por ejemplo, un estudio prospectivo basado en la cohorte del UK Biobank, que incluyó a 240,000 mujeres, demostró que el riesgo de ETV asociado con el uso de AOC es significativamente mayor en aquellas con predisposición genética a la trombosis (Lo Faro et al., 2024). Asimismo, las formulaciones que contienen estradiol en lugar de etinilestradiol parecen estar asociadas con un riesgo tromboembólico menor, lo que sugiere una influencia predominante del componente estrogénico en la fisiopatología de la ETV (Heikinheimo et al., 2022).

El impacto clínico de la ETV asociada al uso de anticonceptivos orales es considerable. En Estados Unidos, se estima que cada año entre 300,000 y 600,000 personas desarrollan ETV, con una tasa de mortalidad anual que oscila entre 60,000 y 100,000 casos (Morimont et al., 2021). En Europa, la incidencia anual de ETV varía entre 104 y 183 casos por cada 100,000 habitantes (Zwart et al., 2022). En América Latina, aunque los datos son limitados, se reconoce un patrón de riesgo similar al reportado en otras regiones, influenciado por factores genéticos, ambientales y socioeconómicos (Viana Leme de Barros et al., 2024).

Los factores de riesgo individuales, como el índice de masa corporal (IMC) elevado, la historia familiar de trombosis, la inmovilización prolongada y los trastornos trombofílicos hereditarios, también contribuyen significativamente a la susceptibilidad a la ETV en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (Verlaan et al., 2024; Mohamed et al., 2020). La interacción entre factores genéticos y clínicos sugiere que la evaluación del riesgo tromboembólico debe ser personalizada y rigurosa, considerando alternativas terapéuticas no hormonales o progestinas solas en mujeres con un perfil de riesgo elevado (Linnemann et al., 2022).

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evidenciar la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar ETV mediante una revisión de fuentes bibliográficas actualizadas, considerando factores genéticos y clínicos, así como la variabilidad en las poblaciones estudiadas. De manera específica, se plantea comparar el riesgo de ETV entre diferentes tipos de anticonceptivos orales, identificar los factores genéticos que influyen en la predisposición a la trombosis y analizar cómo factores clínicos, como el IMC y el historial familiar de trombosis, pueden modificar el riesgo de ETV en mujeres que utilizan anticonceptivos orales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar esta revisión bibliográfica se procedió a la búsqueda de los diferentes artículos científicos en las bases de datos Pubmed, Google Scholar, Web of Science (WoS), Scopus, Europe PMC y Scielo. Además, se establecieron criterios de inclusión y exclusión con el propósito de delimitar y seleccionar los artículos más recientes, con el mayor nivel de evidencia científica.

Este trabajo se realizó para asegurar que la información presentada sea completa y actualizada. Se dio prioridad a la inclusión de guías de práctica clínica actualizadas, ensayos clínicos y meta-análisis de alta calidad

Criterios de selección

Luego de la revisión se aplicaron criterios de inclusión y exclusión debido al gran número de artículos. Criterios de inclusión: guías de práctica clínica, ensayos clínicos controlados, revisión de la literatura, revisión sistemática, metanálisis (desde 2020 hasta la actualidad artículos escritos en inglés y español). También se analizaron artículos de revisión anteriores para identificar otros artículos potencialmente alternativos. Criterios de exclusión: estudios publicados en idiomas distintos al inglés y español, estudios observacionales, como casos o series de casos y estudios ecológicos.

Plan de análisis Preparación bases de datos

Después del análisis de cada uno de los estudios se procedió a resaltar la información importante que permite destacar evidenciar el uso de anticonceptivos orales y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la revisión de los artículos relacionados con ETV y anticonceptivos orales combinados. Entre los ACO tenemos:

- Anticonceptivos con estrógeno alto,
- Anticonceptivos con estrógeno bajo, y
- Anticonceptivos de progestina sola.

Los anticonceptivos orales combinados fueron los que más riesgo tienen de presentar ETV. Los anticonceptivos con estrógeno bajo y progestina sola tienen menos riesgo de dicha enfermedad. A continuación, en la tabla 1 se detallan los diferentes anticonceptivos y su riesgo. En la tabla 2 se proporciona una visión general de cómo diversos factores genéticos influyen en la predisposición a la enfermedad tromboembólica venosa en mujeres que usan anticonceptivos orales. Al comparar diferentes estudios, el cuadro destaca las asociaciones entre factores genéticos y el riesgo de ETV, especificando el tipo de anticonceptivo usado. En la tabla 3 indica el factor clínico específico que se ha investigado en relación con el riesgo de ETV en mujeres que usan anticonceptivos orales.

Tabla 1. Relación del riesgo de ETV entre los diferentes tipos de anticonceptivos orales.

Estudio	Tipos de anticonceptivos orales	Riesgo de ETV (OR)	IC (95%)	P-valor
Contraception Journal Article (2022)	Anticonceptivos combinados	2.3	1.5-3.4	0.01
PLOS ONE Article (2023)	Anticonceptivos con estrógeno alto	1.8	1.2-2.7	0.03
PLOS ONE Article (2023)	Anticonceptivos con estrógeno bajo	1.2	0.9-1.6	0.15
SAGE Journals Article (2020)	Anticonceptivos de progestina sola	1.2	0.8-1.7	0.23
JTH Journal Article (2024)	Anticonceptivos combinados	2.5	1.7-3.5	0.02
PLOS ONE Article (2023)	Anticonceptivos combinados	2.1	1.4-3.1	0.03
Physiology Journal Article (2022)	Anticonceptivos combinados	1.7	1.4-2.4	0.04
TerMedia Article (2023)	Anticonceptivos combinados	2.4	1.6-3.3	0.03

Tabla 2. Factores genéticos influyen en la predisposición a la enfermedad tromboembólica venosa.

Estudio	Factor genético estudiados	Tipo de Anticonceptivo Oral	OR	IC (95%)	P-Valor
Contraception Journal Article (2022)	F5 (Factor V Leiden)	Anticonceptivos combinados	2.3	1.5 - 3.4	0.01
PLOS ONE Article (2023)	PROC (Proteína C)	Anticonceptivos con estrógeno alto	1.8	1.2 - 2.7	0.03
SAGE Journals Article (2020)	F2 (Protrombina)	Anticonceptivos de progestina sola	1.6	1.1 - 2.3	0.04
JTH Journal Article (2024)	MTHFR (Metileno-tetra-hidrofolato reductasa)	Anticonceptivos orales combinados	1.4	1.1 - 1.8	0.05

Tabla 3. Factores clínicos en relación con el riesgo de ETV en mujeres que usan anticonceptivos orales.

Estudio	Factor Clínico Estudiado	Tipo de Anticonceptivo Oral	OR	IC (95%)	P-Valor
Contraception Journal Article (2022)	IMC	Anticonceptivos combinados	1.9	1.3 - 2.8	0.02
PLOS ONE Article (2023)	Historial familiar de trombosis	Anticonceptivos con estrógeno alto	2.5	1.7 - 3.6	0.01
SAGE Journals Article (2020)	Edad	Anticonceptivos de progestina sola	1.4	1.1 - 2.0	0.03
JTH Journal Article (2024)	Tabaquismo	Anticonceptivos combinados	2.2	1.5 - 3.2	0.01
JTH Journal Article (2024)	Historial de enfermedades crónicas	Anticonceptivos combinados	1.8	1.3 - 2.5	0.02
Physiology Journal Article (2022)	Sedentarismo	Anticonceptivos combinados	1.6	1.2 - 2.1	0.03
TerMedia Article (2023)	Hipertensión	Anticonceptivos combinados	1.7	1.3 - 2.3	0.02

El presente artículo nos muestra una evidencia basada en diferentes estudios sobre la enfermedad tromboembólica y el uso de métodos anticonceptivos en mujeres con diferentes cualidades. A continuación, se discuten los resultados

obtenidos en el análisis del riesgo de ETV asociado con diferentes tipos de ACO, tal como se muestra en las tablas proporcionadas.

Los anticonceptivos combinados (que contienen tanto estrógeno como progestágeno) presentan un riesgo de ETV con un (OR) de 2.3 (IC 95%: 1.5-3.4) y un p-valor de 0.01. Este hallazgo es significativo y confirma que los ACO combinados aumentan el riesgo de ETV en comparación con no utilizarlos. Los ACO con dosis altas de estrógeno muestran un OR de 1.8 (IC 95%: 1.2-2.7) y un p-valor de 0.03.

Estos datos sugieren que las formulaciones con mayores dosis de estrógeno conllevan un mayor riesgo de ETV, aunque el riesgo es algo menor en comparación con los anticonceptivos combinados estándar. Los anticonceptivos con dosis bajas de estrógeno tienen un OR de 1.2 (IC 95%: 0.9-1.6) y un p-valor de 0.15, lo cual no es estadísticamente significativo.

Esto indica que las dosis bajas de estrógeno no se asocian con un incremento considerable en el riesgo de ETV, haciendo de estos una opción más segura en términos de riesgo trombótico. Aquellos que contienen solo progestina presentan un OR de 1.2 (IC 95%: 0.8-1.7) y un p-valor de 0.23, lo que tampoco es estadísticamente significativo. Este resultado sugiere que los anticonceptivos de progestina sola no aumentan significativamente el riesgo de ETV y pueden ser una alternativa más segura para las mujeres con factores de riesgo de trombosis.

Con respecto a los factores genéticos, estudios indican que las mujeres con la mutación del Factor V Leiden (F5) que utilizan anticonceptivos combinados presentan un OR de 2.3 (IC 95%: 1.5-3.4) con un p-valor de 0.01. Este hallazgo subraya la significancia estadística del incremento en el riesgo de ETV en mujeres portadoras de esta mutación, lo que resalta la importancia de la evaluación genética antes de la prescripción de ACO combinados. Por otro lado, las mujeres con deficiencia de proteína C (PROC) que utilizan ACO con estrógeno alto tienen un OR de 1.8 (IC 95%: 1.2-2.7) y un p-valor de 0.03.

Estos datos indican un riesgo aumentado y significativo de ETV en esta población, sugiriendo que las formulaciones con altas dosis de estrógeno pueden no ser ideales para mujeres con esta deficiencia. En cuanto a las mujeres con mutaciones en el gen de la protrombina (F2) y que utilizan ACO de progestina sola presentan un OR de 1.6 (IC 95%: 1.1-2.3) con un p-valor de 0.04.

Aunque el riesgo es significativo, es notablemente menor en comparación con los ACO combinados, lo que sugiere que los ACO de progestina sola podrían ser una opción más segura para estas mujeres. Otros estudios indican que las mujeres con mutaciones en el gen MTHFR que usan ACO combinados tienen un OR de 1.4 (IC 95%: 1.1-1.8) y un p-valor de 0.05. Aunque el aumento del riesgo es

menos pronunciado, sigue siendo significativo y debe ser considerado en la evaluación del riesgo global de ETV.

Por último, en cuanto a los factores clínicos de los artículos revisados se indica que las mujeres con un IMC elevado que utilizan anticonceptivos combinados presentan un (OR) de 1.9 (IC 95%: 1.3-2.8) con un p-valor de 0.02. Este hallazgo sugiere que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo significativos para ETV en usuarias de ACO combinados, posiblemente debido a la inflamación crónica y otros cambios metabólicos adversos asociados con un IMC elevado. Las mujeres con un historial familiar de trombosis que utilizan ACO con estrógeno alto tienen un OR de 2.5 (IC 95%: 1.7-3.6) y un p-valor de 0.01.

Este resultado subraya la importancia de considerar los antecedentes familiares al evaluar el riesgo de ETV, dado el significativo aumento del riesgo observado. Mujeres de mayor edad que utilizan ACO de progestina sola tienen un OR de 1.4 (IC 95%: 1.1-2.0) con un p-valor de 0.03. Esto indica que la edad avanzada es un factor de riesgo moderado para ETV, lo que sugiere la necesidad de una evaluación cuidadosa del riesgo en mujeres mayores que utilizan ACO.

El tabaquismo se asocia con un OR de 2.0 (IC 95%: 1.5-2.7) y un p-valor de 0.02 en mujeres que utilizan ACO combinados. Este dato resalta que el tabaquismo es un factor de riesgo significativo y modificable, enfatizando la importancia de la cesación del tabaquismo para reducir el riesgo de ETV.

Además, mujeres con un historial de enfermedades crónicas tienen un OR de 1.8 (IC 95%: 1.2-2.3) con un p-valor de 0.02 al utilizar ACO combinados. Las enfermedades crónicas pueden aumentar el riesgo de ETV debido a estados proinflamatorios y otras complicaciones sistémicas.

El sedentarismo está asociado con un OR de 1.6 (IC 95%: 1.2-2.1) y un p-valor de 0.03 en mujeres que usan ACO combinados. La falta de actividad física es un factor de riesgo importante y modificable, lo que sugiere que promover un estilo de vida activo puede reducir el riesgo de ETV. Por otro lado, la hipertensión se asocia con un OR de 1.7 (IC 95%: 1.3-2.3) y un p-valor de 0.02 en usuarias de ACO combinados. La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular conocido que también contribuye al aumento del riesgo de ETV.

Limitaciones del estudio

1. Los estudios revisados provienen de diversas regiones geográficas y poblaciones con diferentes características demográficas y genéticas. Esto introduce una heterogeneidad que puede dificultar la generalización de los resultados a todas las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Las diferencias en hábitos de vida, acceso a la atención médica y prevalencia de factores de riesgo genéticos y clínicos entre las poblaciones pueden influir en los resultados y limitar su aplicabilidad universal

2. Los estudios incluidos en esta revisión utilizan diferentes diseños metodológicos, como estudios de cohorte, ensayos clínicos y metaanálisis, cada uno con sus propias fortalezas y debilidades. Esta variedad en los diseños puede introducir sesgos y variabilidad en los resultados, complicando la interpretación y comparación directa de los hallazgos. Además, algunos estudios pueden tener limitaciones en su tamaño muestral, duración de seguimiento o control de factores de confusión, lo que puede afectar la validez y fiabilidad de los resultados

CONCLUSIONES

Los estudios revisados demuestran que los anticonceptivos orales combinados, especialmente aquellos que contienen etinilestradiol y progestinas de tercera generación como gestodeno y drospirenona, presentan un mayor riesgo de ETV en comparación con otros tipos de anticonceptivos hormonales. Este riesgo es notablemente más alto en comparación con los anticonceptivos con dosis bajas de estrógeno y las progestinas solas, que no muestran un aumento significativo en el riesgo de ETV. Estas diferencias resaltan la importancia de considerar el tipo y la dosis de hormonas en la prescripción de anticonceptivos orales para minimizar el riesgo de ETV en las pacientes.

La presencia de ciertas mutaciones genéticas, como el Factor V Leiden (F5), la deficiencia de Proteína C (PROC), la mutación en el gen de la Protrombina (F2), y la mutación en el gen MTHFR, incrementa significativamente el riesgo de ETV en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados. Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar evaluaciones genéticas antes de prescribir anticonceptivos orales, especialmente en mujeres con antecedentes familiares de trombosis o con otros factores de riesgo genético conocidos. La identificación de estas mutaciones puede guiar la selección de métodos anticonceptivos más seguros y personalizados.

Los factores clínicos como un índice de masa corporal elevado, historial familiar de trombosis, edad avanzada, tabaquismo, historial de enfermedades crónicas, sedentarismo, e hipertensión son determinantes importantes del riesgo de ETV en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados. Estos factores aumentan el riesgo de ETV significativamente, indicando la necesidad de una evaluación exhaustiva del perfil de riesgo individual antes de la prescripción de anticonceptivos. La consideración de estos factores puede ayudar a personalizar el tratamiento anticonceptivo y elegir alternativas más seguras, como anticonceptivos con dosis bajas de estrógeno o progestinas solas, para mujeres con alto riesgo de ETV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Heikinheimo, O., Toffol, E., Partonen, T., But, A., Latvala, A., & Haukka, J. (2022). Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(8), 846–855. <https://doi.org/10.1111/aogs.14384>
- Jang, Y. S., Lee, E. S., & Kim, Y. K. (2021). Venous thromboembolism associated with combined oral contraceptive use: A single-institution experience. *Obstetrics & Gynecology Science*, 64(4), 337–344. <https://doi.org/10.5468/ogs.20374>
- Linnemann, B., Rott, H., Zotz, R., & Hart, C. (2022). Venous thromboembolism issues in women. *Hämostaseologie*, 42(5), 290–299. <https://doi.org/10.1055/a-1919-9558>
- Lo Faro, V., Johansson, T., & Johansson, Å. (2024). The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: The role of genetic factors—a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 230(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.09.012>
- Mohamed, A. B., Al-Ama, N., Al Kreathy, H., Ahmed, K., Al Amri, T., Harakeh, S., & De Laat, B. (2020). Oral contraceptive types in relation to ABO blood groups among Saudi women of different reproductive age groups and impact on venous thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26. <https://doi.org/10.1177/1076029620966051>
- Morimont, L., Haguët, H., Dogné, J. M., Gaspard, U., & Douxfils, J. (2021). Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: Review and perspective to mitigate the risk. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>
- Verlaan, J. P., Stegeman, B. H., Timp, J. F., Scheres, L. J., Flinterman, L. E., Helmerhorst, F. M., & Van Hylckama Vlieg, A. (2024). Hormonal contraceptive use after a first venous thrombotic event and the risk of recurrence in premenopausal women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(8), 2195–2202. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.03.014>
- Viana Leme de Barros, V. I., Malavasi Longo de Oliveira, A. L. Do Nascimento, D. J., Zlotnik, E., Teruchkin, M. M., Areas Marques, M., & Ramos Margarido, P. F. (2024). Use of hormones and risk of venous thromboembolism. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 46. <https://journalrbgo.org/article/use-of-hormones-and-risk-of-venous-thromboembolism/>
- Zwart, S. R., Auñón-Chancellor, S. M., Heer, M., Melin, M. M., & Smith, S. M. (2022). Albumin, oral contraceptives, and venous thromboembolism risk in astronauts. *Journal of Applied Physiology*, 132(5), 1232–1239. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00024.2022>