

Influencia hormonal sobre la hemostasia en mujeres

Hormone influence on hemostasis in women

Pons S

*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Departamento de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Hemostasia.
Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica*

silvinapons@gmail.com



**SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
GRUPO DE TRABAJO
HEMOSTASIA Y TROMBOSIS
EN LA MUJER**

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 105-109
Septiembre 2018

Palabras claves: terapia hormonal, riesgo trombótico, embarazo.

Keywords: hormonal therapy, thrombotic risk, pregnancy.

La hemostasia en la mujer está ligada al estatus hormonal asociado a etapas fisiológicas, como el ciclo menstrual, embarazo y menopausia, y a terapias hormonales: de reemplazo y anticonceptivos. Estos cambios hormonales pueden incrementar el riesgo a padecer un evento tromboembólico. Por otro lado, también pueden tener una implicancia clínica, ya que el aumento de los factores de la coagulación causado por estos cambios hormonales puede enmascarar defectos poco severos de la coagulación. Asimismo, esta condición puede transformarse en una opción óptima de tratamiento, como ocurre en las mujeres con enfermedad de von Willebrand, donde el cambio hormonal provocado por el embarazo mejora su condición. También en ciertas oca-

siones la terapia hormonal se utiliza para manejar sangrados ginecológicos.

Los parámetros hemostáticos sufren modificaciones durante las distintas etapas del ciclo menstrual de una mujer sana. Ricci⁽¹⁾ encontró cambios significativos del fibrinógeno en la fase folicular y lútea. Sin embargo, las modificaciones en la antitrombina y el activador tisular del plasminógeno (tPA) son leves, mientras que el FVII tiende a disminuir en la etapa lútea⁽²⁾. En cambio, Tchaikoskii⁽³⁾ no encontró variaciones significativas de FII, FV, FVI-II, FIX, antitrombina, proteína C (PC), proteína S (PS), inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) ni para la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Varios estudios se enfocaron en los cam-

bios del factor de von Willebrand (VWF) durante el ciclo menstrual, pero distintos autores no reportaron los mismos resultados. Knol y colaboradores⁽⁴⁾ realizaron una revisión sistemática de los cambios hemostáticos en la mujer durante el ciclo menstrual y encontraron once estudios que reportaron resultados distintos sobre el VWF en esta etapa. Los estudios presentaron diferencias en el número de mujeres evaluadas, el momento de la extracción de sangre y el tipo de pruebas realizadas. En esta revisión, cinco estudios encontraron variaciones cíclicas de los niveles de VWF y reportaron niveles disminuidos durante la menstruación y la etapa folicular temprana. La diferencia es un 10% menos comparado con la etapa lútea. Los otros seis estudios no encontraron variaciones cíclicas. También se han reportado variaciones en el VWF endometrial. Utilizando la técnica de inmunohistoquímica se demostró distinta intensidad de coloración en el endometrio, siendo mayor durante la etapa temprana y media para decaer progresivamente hasta el final del ciclo⁽⁵⁾.

La resistencia a la proteína C activada (RPCa) adquirida es un factor de riesgo para trombosis venosa. Algunas circunstancias, como embarazo o anticonceptivos, pueden provocar este fenómeno. En el ciclo menstrual, algunos autores encuentran cambios en la RPCa en las distintas etapas del ciclo, aunque estas diferencias no tendrían relevancia clínica⁽⁵⁾.

El sangrado menstrual abundante es un problema común en las mujeres en edad fértil. Las causas pueden ser de origen ginecológico o asociadas a desórdenes de la coagulación, como enfermedad de von Willebrand o alteraciones plaquetarias. El sistema fibrinolítico también juega un papel importante en el endometrio aunque no se han encontrado diferencias en los parámetros fibrinolíticos entre mujeres con menstruaciones abundantes y el grupo control. Sin embargo, en un estudio hallaron una disminución en el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) y en PAI 1 en estas pacientes⁽⁶⁾.

El embarazo se caracteriza por un aumento de los factores de la coagulación, disminución de algunos inhibidores fisiológicos y por un estado hipofibrinolítico. Estos cambios fisiológicos sirven para asegurar la circulación materno-fetal y prevenir el sangrado durante el parto. Si bien la contracción uterina es la principal responsable de frenar este sangrado, los cambios hemostáticos también tienen una participación en esta etapa, que se evidencian en las mujeres

con desórdenes en la coagulación, las cuales presentan mayor riesgo de sangrado en el parto.

Los factores que más aumentan son el fibrinógeno, FVII, FVIII, FX, FXII y VWF. Los FII, FV, FIX presentan cambios no significativos. Los reportes sobre el FXI son inconsistentes⁽⁷⁾. Los niveles del FXIII pueden encontrarse disminuidos durante el segundo y tercer trimestre comparado con el primero. Esta situación permanece aún en el tercer día posparto⁽⁸⁾. Los inhibidores de la coagulación, la antitrombina y la PC sufren pequeños variaciones durante los tres trimestres del embarazo. En cambio, la PS disminuye su nivel hasta la octava semana después del parto. También se ha demostrado un aumento en la resistencia a la PCa durante el segundo y tercer trimestre. Esto puede deberse a un aumento del FVIII o una disminución de la PS, pero existen pocos datos para confirmarlo. El recuento de plaquetas es normal en los dos primeros trimestres, pero en el último puede presentarse una ligera plaquetopenia, aunque el recambio plaquetarios no se modifique⁽⁹⁾.

Durante el embarazo aumentan los niveles de los activadores de la fibrinólisis, pero es superado por el incremento de los inhibidores, que provocan una disminución en la capacidad fibrinolítica. Existe un aumento marcado del PAI 1 y aparece el PAI 2, que es producido en grandes cantidades por la placenta. La α_2 antiplasmina sufre un ligero aumento, mientras que el TAFI no presenta cambios significativos. El estado hipercoagulable se manifiesta por el incremento del fragmento 1+2 (F1+2) y del complejo trombina-antitrombina, y el incremento de la actividad. Este aumento es progresivo durante todo el embarazo y tiene su pico máximo en el parto para luego descender a partir del segundo día del puerperio.

En la menopausia la disminución de estrógenos origina cambios en el perfil lipídico y en los parámetros hemostáticos que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Estos cambios se acompañan con un aumento del peso corporal, incremento en los niveles de glucosa y aumento de la presión sanguínea. También provocan aumento de fibrinógeno, FVII y mayor expresión del factor tisular. Sin embargo, el aumento de la PC y la PS brinda un efecto compensador. También existe un aumento de la resistencia a la PC activada. A este estado hipercoagulable se suma la disminución del tPA y el aumento del PAI 1 y de la lipoproteína (a) que compite con los activadores de la fibrinólisis

incrementando el estado hipofibrinolítico. La menopausia se caracteriza también por cambios de humor, la aparición de calores climatéricos, alteraciones en el sueño y pérdida de la densidad ósea con el aumento del riesgo de fracturas. Estos trastornos pueden ser corregidos con la terapia hormonal de reemplazo (THR). Sin embargo, esta terapia también provoca efectos indeseados, como cáncer de mama, tromboembolismo venoso (TEV) y accidente cerebrovascular. Se pueden utilizar diferentes formulaciones y vías de administración que provocan distintos efectos metabólicos. El pasaje de los estrógenos orales por el hígado produce efectos beneficiosos, como la disminución de LDL, lipoproteína (a) y de la resistencia a la insulina. Pero también provocan efectos indeseables, como el aumento de los triglicéridos y la activación de la coagulación⁽¹⁰⁾. En un estudio clínico se evaluaron 45 mujeres posmenopáusicas que usaron THR de forma oral o transdérmica y se las comparó con un grupo de mujeres posmenopáusicas no tratadas⁽¹¹⁾. Los parámetros hemostáticos se evaluaron antes y luego de seis meses de tratamiento. Se encontró un aumento del F1+2 y disminución de la antitrombina, mientras que se observó un aumento en la capacidad fibrinolítica de las mujeres con terapia oral comparando con el grupo que recibió terapia transdérmica y el grupo control. Los tres grupos no sufrieron cambios en fibrinógeno, FVII, VWF, PC ni plasminógeno. El riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento. Otros factores de riesgo, como obesidad, historia de trombosis familiar o personal y tabaco, sumado al uso de THR aumentan el riesgo de TEV⁽¹²⁾.

Otra terapia con hormonas que afecta el equilibrio hemostático de la mujer son los anticonceptivos orales. Ellos demostraron producir efectos anti y procoagulantes donde el balance resultante depende de la dosis y el tipo de estrógeno y progestágeno que se utilice. Uno de los efectos adversos de la indicación de anticonceptivos es el incremento del riesgo a padecer un evento tromboembólico. Las diferentes formulaciones pueden incrementar ese riesgo en 2.8 veces. Más aún, varios estudios epidemiológicos han demostrado que los anticonceptivos de tercera generación aumentan un poco más este riesgo. Dado que se estima que 100 millones de mujeres en el mundo usan anticonceptivos, aunque este aumento sea leve, impacta en una gran población, especialmente en el primer año de uso. También es sabido

que la enfermedad tromboembólica es multifactorial y que el uso de anticonceptivos es un factor más de riesgo que sumado a otros, como los congénitos y los adquiridos, aumentan la posibilidad de padecer un evento tromboembólico⁽¹³⁾.

Los anticonceptivos producen un aumento significativo de los FVII, FX y del fibrinógeno. Estos cambios son dependientes de la dosis de estrógenos. También provocan aumento de PC y disminución de PS y antitrombina⁽¹⁴⁾. No se encontraron cambios en el FVIII ni en el VWF. En las mujeres que usaron anticonceptivos de tercera generación se observó un aumento mayor de FVII y FXII, pero sin cambios en antitrombina, FVIII ni FX cuando se las comparó con las que usaron los de segunda generación⁽¹⁵⁾.

Los anticonceptivos también modifican la actividad fibrinolítica. Provocan aumento del tPA y plasminógeno junto con una disminución del PAI1, que es contrarrestada con el aumento del TAFI. Estos cambios son más pronunciados en las mujeres que usan anticonceptivos conteniendo desogestrol que en aquellas que usan levonorgestrel⁽¹⁶⁾.

Los efectos de los estrógenos son mediados por su receptor llamado receptor de estrógenos α . Este receptor es un factor de transcripción activado por ligando compuesto de varios dominios implicados en la unión de la hormona, en la unión al ADN y en la activación de la transcripción. Se ha demostrado que algunos polimorfismos del mismo están relacionados con el aumento del riesgo a padecer TEV⁽¹⁷⁾. También explicaría la variabilidad interindividual del estado protrombótico durante el tratamiento con estrógenos (anticonceptivos o terapia de reemplazo). Por otro lado, no se han encontrado cambios en la PC, la PS ni en la antitrombina en mujeres con distintos genotipos del receptor mientras usaron anticonceptivos.

La prueba para evaluar la generación de trombina (GT) es una herramienta útil que permite detectar los cambios hemostáticos que producen las distintas formulaciones de anticonceptivos. Zia A y colaboradores⁽¹⁸⁾ analizaron los parámetros de GT en muestras de mujeres después de tres meses de usar anticonceptivos. Ellos encontraron un acortamiento en el *lag time*, aumento en el pico de trombina y en el potencial endógeno de trombina (ETP) cuando lo compararon con el estado basal de las mismas. También encontraron un aumento de la resistencia a la proteína C activada cuando la prueba se rea-

lizó con el agregado de trombomodulina. Aunque todas las mujeres tomaron el mismo anticonceptivo de segunda generación, desarrollaron distinto grado de resistencia. Esta resistencia adquirida no pudo ser demostrada por la prueba de coagulación, que consiste en un APTT con y sin el agregado de proteína C activada. La diferente sensibilidad de los dos ensayos puede explicarse por el momento de la coagulación que evalúa cada uno. El APTT mide la fase de iniciación y su punto final es la formación del coágulo que se logra con las primeras moléculas de trombina. En cambio, la GT evalúa la fase de propagación y terminación del mismo proceso, donde participan la antitrombina, el TFPI y la PC⁽¹⁹⁾. Si bien no se conoce el mecanismo por el cual los anticonceptivos aumentan esta resistencia, la prueba de GT podría ser útil para evaluar el potencial aumento del riesgo de TEV en futuras usuarias de anticonceptivos.

Los efectos colaterales de los anticonceptivos sobre los factores metabólicos y los parámetros hemostáticos pueden ser atenuados dependiendo del tipo y dosis de estrógenos y progestágenos que se combinen. El estradiol ha demostrado provocar menos impacto hepático cuando se lo compara con el etinilestradiol. Además, combinado con el acetato de nomegestrol, logran menor impacto en los parámetros hemostáticos y metabólicos asegurando la inhibición de la ovulación con moderada atrofia endometrial⁽²⁰⁾.

Los cambios hormonales en la mujer, ya sean fisiológicos (ciclo menstrual, embarazo, menopausia) o terapéuticos (anticonceptivos o de reemplazo) modifican distintos parámetros hemostáticos. Pueden causar modificaciones en los factores de coagulación, provocar estados de hipo o hiperfibrinólisis, y aumentar la resistencia a la PC activada. Estos cambios están asociados a un aumento en el riesgo de TEV, pero también pueden colaborar a controlar la hemorragia posparto o facilitar el manejo del sangrado ginecológico.

Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Ricci G, Cerneca F, Simeone R et al. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 2004; 19(4):838-848.
- Kapiotis S, Jilma B, Pernerstorfer T y col. Plasma levels of activated factor VII decrease during the menstrual cycle. *Thromb Haemost.* 1998; 80(4):588-591.
- Tchaikovski SN, Thomassen MC, Costa SD, Bremme K, Rosing J. Changes in haemostatic parameters during the menstrual cycle and subsequent use of drospirenone-containing oral contraceptives. *Thromb Res.* 2014 Nov;134(5):1032.
- Knol H, Kemperman R, Kluin-Nelemans H, Mulder A, Meijer K. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 22-29.
- Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, Kadir RA. Hormonal influences on hemostasis in women. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Feb; 37(1):77-86.
- Wiewel-Verschueren S, Knol HM, Lisman T, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans JC, van der Zee AG, Mulder AB, Meijer K. No increased systemic fibrinolysis in women with heavy menstrual bleeding. *J Thromb Haemost.* 2014 Sep; 12(9):1488-93.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr; 29(2):125-30.
- Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi F, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia.* 2014 Mar; 20(2):e144-8.
- Szececi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy *Thromb Haemost.* 2010 Apr; 103(4):718-27.
- Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric.* 2009; 12 Suppl 1:86-90.
- Kuller L. Hormone Replacement Therapy and Risk of Cardiovascular Disease Implications of the Results of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:11-16.
- Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Horm Res.* 2014; 43:21-32.
- Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Oct 10(10):1129-1144.
- Norris LA, Bonnar J. Haemostatic changes and the oral contraceptive pill. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997; 11(3):545-564.
- Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception.* 2000; 62(2, Suppl):11S-20S; D 37S-38S.
- Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is by an enhanced factor XI independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 9-14.
- Straczek C, Alhenc-Gelas, M, Aubry ML et al. Genetic variation at the estrogen receptor alpha locus in relation to venous thromboembolism risk among postmenopausal women. *J Thromb Haemos.* 2005; 3: 1535-1537.

18. Zia A, Callaghan MU, Callaghan JH, Sawni A et al. Hypercoagulability in adolescent girls on oral contraceptives-global coagulation profile and estrogen receptor polymorphisms. *Am J Hematol.* 2015 Aug; 90(8):725-31.
19. de Visser MC, van Hylckama Vlieg A, Tans G et al. Determinants of the APTT- and ETP-based APC sensitivity tests. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1488-94.
20. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C et al. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20 (5):329-43.