RIESGO TROMBOEMBOLICO EN LA PANDEMIA DE COVID-19 Y TRATAMIENTO HORMONAL EN MUJERES PERIMENOPAUSICAS Y POSTMENOPAUSICAS

INTRODUCCION

La actual pandemia provocada por el COVID-19 representa un tipo de infección vírica(por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), asociada a una repuesta inflamatoria sistémica con activación de la coagulación en pacientes sintomáticos. La infección por coronavirus puede llegar a producir una coagulopatias, incluso Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios.

La presencia de coagulopatias, en las pacientes, hace necesario plantear estrategias antitromboticas usando Heparinas de Bajo Peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o de tratamiento según el caso y según los factores de riesgo que estén presentes.

Por ello es necesario identificar correctamente los factores de riesgo y seleccionar de forma adecuada la terapia antitrombótica para mejorar el pronóstico y reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con elCOVID-19.

Los tratamientos hormonales con estrógenos, suponen un incremento en el riego de enfermedad tromboembólica. Por eso, en este documento pretendemos reunir de forma sencilla las evidencias que tenemos para ayudar en el manejo terapéutico de aquellas mujeres perimenopausicas y postmenopausicas que estén en tratamiento con Terapia hormonal de menopausia (THM) o anticoncepción hormonal combinada (AHC) y realizar unas recomendaciones útiles para nuestra práctica diaria.

PAUTAS DE TRATAMIENTO EN MUJERES CON THM

1. **Paciente con COVID-19 confirmado ingresada en hospital (Algoritmo 1):**
    a. Recomendación general: Retirar cualquier tipo de THM y comenzar con HBPM a dosis profilácticas. (tabla 1)
    b. Si el estado no es grave y precisa del THM, puede plantearse pasar a la via transdérmica y añadir HBPM a dosis profilácticas.
    c. Si concurren otros factores de riesgo (Diabetes, Hipertensión Arterial, cardiopatías)retirar THM y pautar HBPM a dosis profilácticas
    d. En casos graves y/o ingresadas en UCI, retirar la THM y pautar tratamiento con HBPM según protocolo del hospital.
2. **Paciente con COVID-19 confirmado, en tratamiento domiciliario (Algoritmo 1)**
    a. Sintomatología leve. Cambiar la THM oral por transdérmica o retirar si es posible.
    b. Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario.
        i. Retirar la THM y pautar HBPM a dosis profilácticas
        ii. Si la sintomatología menopaúsica es intensa y precisa de THM: Cambiar a THM transdérmica y añadir HBPM a dosis profiláctica. Si la paciente está en tratamiento con Tibolona, podría continuar y añadir HBPM a dosis profilácticas.

3. **Paciente sintomática con sospecha pero sin test de COVID-19 o con test dudoso (Algoritmo 2).**
    a. Sintomatología leve. Cambiar la THM oral por transdérmica o retirar si es posible. Si la paciente está en tratamiento con Tibolona, podría continuar si es preciso o retirar si es posible.
    b. Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario.
        i. Retirar THM y pautar HBPM a dosis profilácticas
        ii. Si la sintomatología menopaúsica es intensa y precisa THM: Cambiar a THM transdérmica y pautar HBPM a dosis profiláctica. Si la paciente está en tratamiento con Tibolona, podría continuar y usar HBPM a dosis profilácticas.

Estas recomendaciones están basadas en la evidencia científica que disponemos sobre THM y riesgos tromboembólicos[1,2,3,4,5] y que concluye que:

- La terapia transdérmica (Tanto estrogénica como combinada con progesterona), no modifica los marcadores subrogados de la coagulación.
- La terapia con Tibolona no tiene riesgo significativo de tromboembolismo.
- Con la vía vaginal (terapia local con estrógenos) la elevación los niveles hormonales sistémicos es muy baja y no tiene efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV)

PAUTAS DE TRATAMIENTO EN MUJERES PERIMENOPAUSICAS CON ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

Mujeres tratadas con Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC). Los AHC son fármacos que pueden usarse como métodos anticonceptivos o como tratamiento de procesos ginecológicos en las mujeres hasta los 50 años.

1. **Paciente con COVID-19 confirmado ingresada en hospital (Algoritmo 3)**
    a. Recomendación general: Retirar los AHC y comenzar con HBPM a dosis profilácticas. (tabla 1)
    b. Si el estado no es grave y precisa de los AHC o los usa por razones diferentes a la anticoncepción (Ej: Sangrado menstrual abundante u otras indicaciones), si usaba AHC cambiar por Anticoncepción con sólo gestágeno (ASG) y pautar HBPM a dosis profilácticas.
    c. Si concurren otros factores de riesgo (Diabetes, Hipertensión arterial, cardiopatías)retirar los AHC y pautar HBPM a dosis profiláctica. Si usaba ASG continuar con ellos sin más y añadir HBPM.
    d. En casos graves y/o ingresadas en UCI, retirar el AHC y pautar tratamiento con HBPM según protocolo del hospital.

2. **Paciente con COVID-19 confirmado, en tratamiento domiciliario (Algoritmo 3)**
    a. Sintomatología leve. Continuar con la AHC o cambiar por ASG si hay algún otro factor de riesgo.
    b. Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario.

i. Retirar AHC y pautar HBPM a dosis profilácticas
ii. Si la mujer precisa tratamiento hormonal: Cambiar AHC por ASG y añadir HBPM a dosis profiláctica.

3. **Paciente sintomática, sin test de COVID-19 o con test dudoso. (Algoritmo 4)**
    a. Sintomatología leve. Continuar con la AHC o cambiar por ASG si hay algún otro factor de riesgo.
    b. Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario.
        i. Retirar AHC y pautar HBPM a dosis profilácticas
        ii. Si la mujer precisa tratamiento hormonal: Cambiar AHC por ASG y añadir HBPM a dosis profiláctica.

Las recomendaciones en anticoncepción están basadas en la evidencia científica disponible sobre el riesgo trombótico de los anticonceptivos hormonales[6,7,8,9,10,11,12] que afirma que:

- Los ACH inducen cambios bioquímicos que generan un estado de hipercoagulabilidad. El efecto depende de la dosis de estrógeno, pero es modulado por los gestágenos. Este efecto es mayor el primer año de uso.
- La presencia de otros factores de riesgo tiene efecto sinérgico con los AHC en relación al incremento de riesgo tromboembólico.
- LA ASG no supone riesgo de trombosis, por tanto en situaciones de riesgo transitorio, sin otros riesgos adicionales, no será necesario uso de profilaxis por el uso de ASG.

En los casos que se haya retirado o cambiado tratamientos (Tanto en THM como en Anticoncepción), podrá volverse al tratamiento anterior a la enfermedad, una vez curada la paciente y recuperada la movilidad habitual.

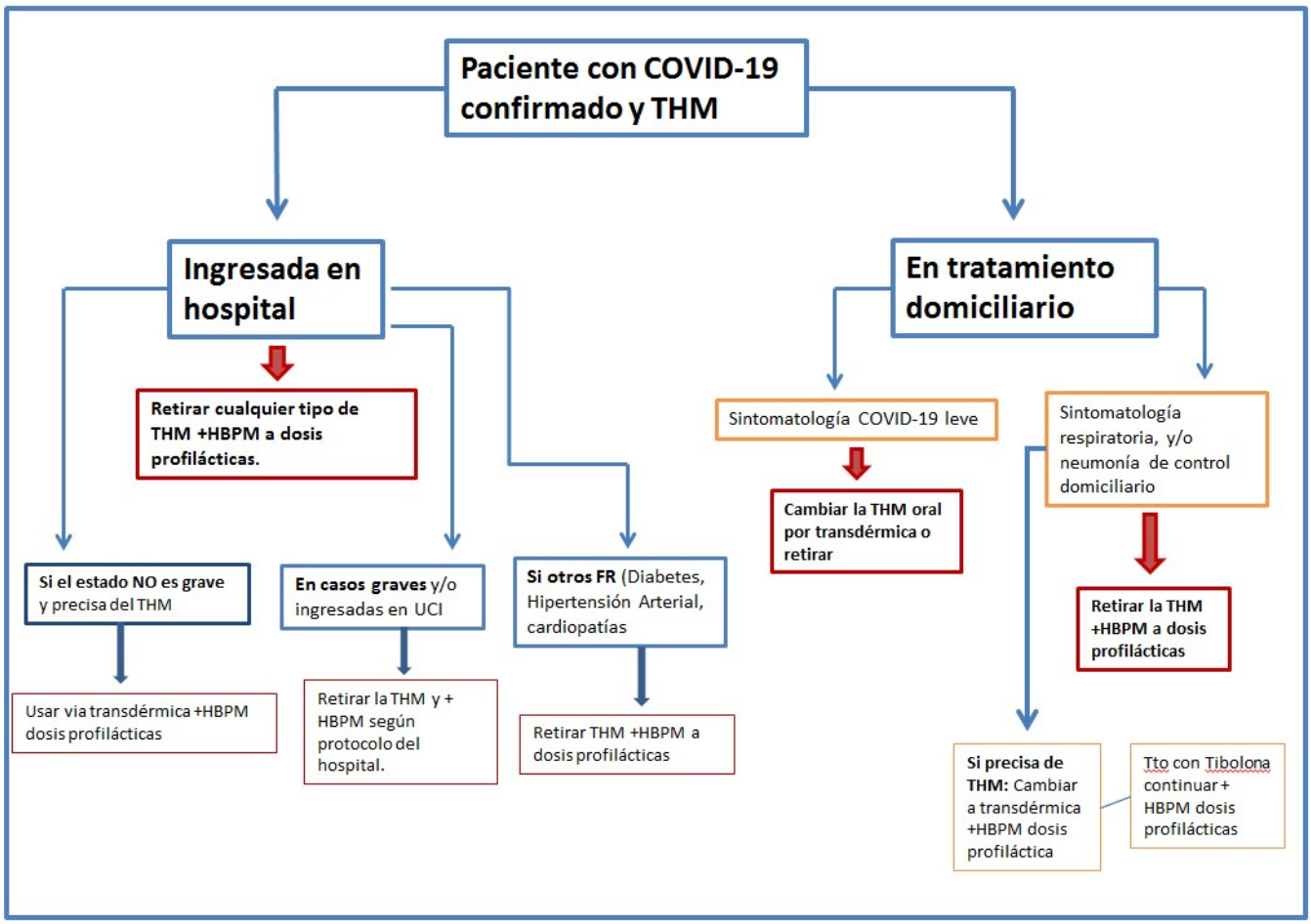
Se mantendrá la terapia con HBPM hasta un mínimo de 7 días tras alta hospitalaria o hasta movilización completa.

SETH
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

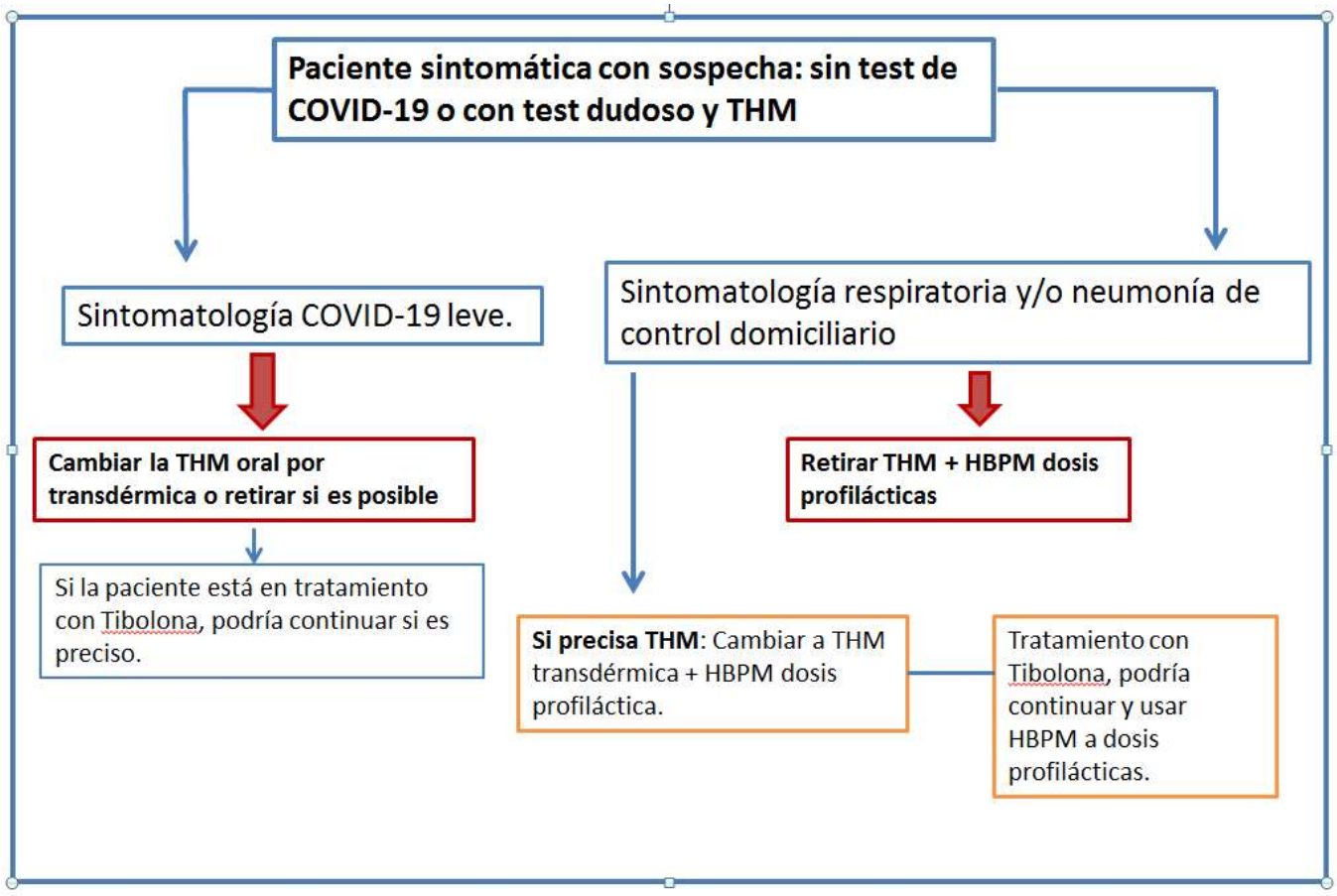
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S. E. G. O.

AEEM
Asociación Española Para el Estudio de la Menopausia

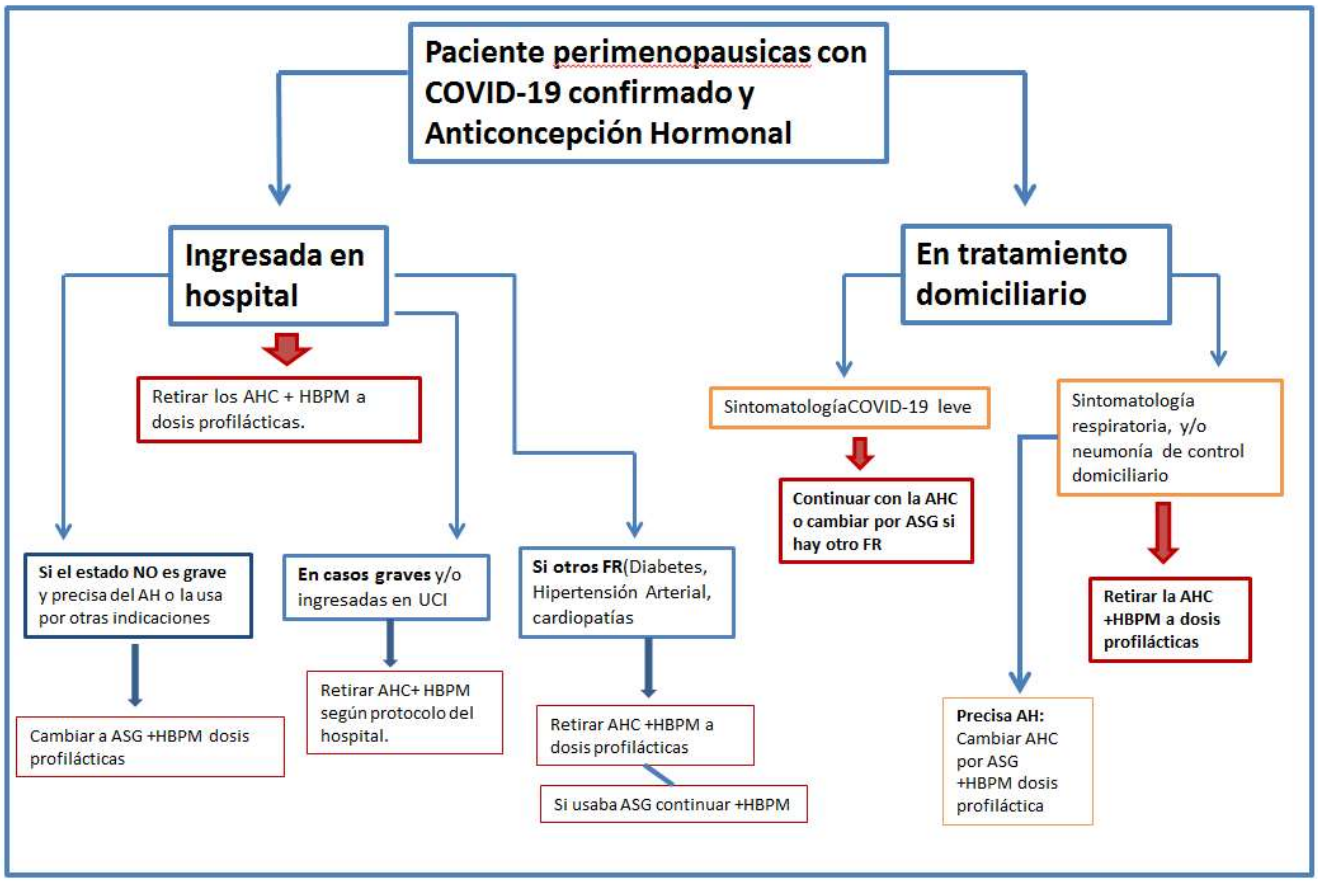
ALGORITMO 1



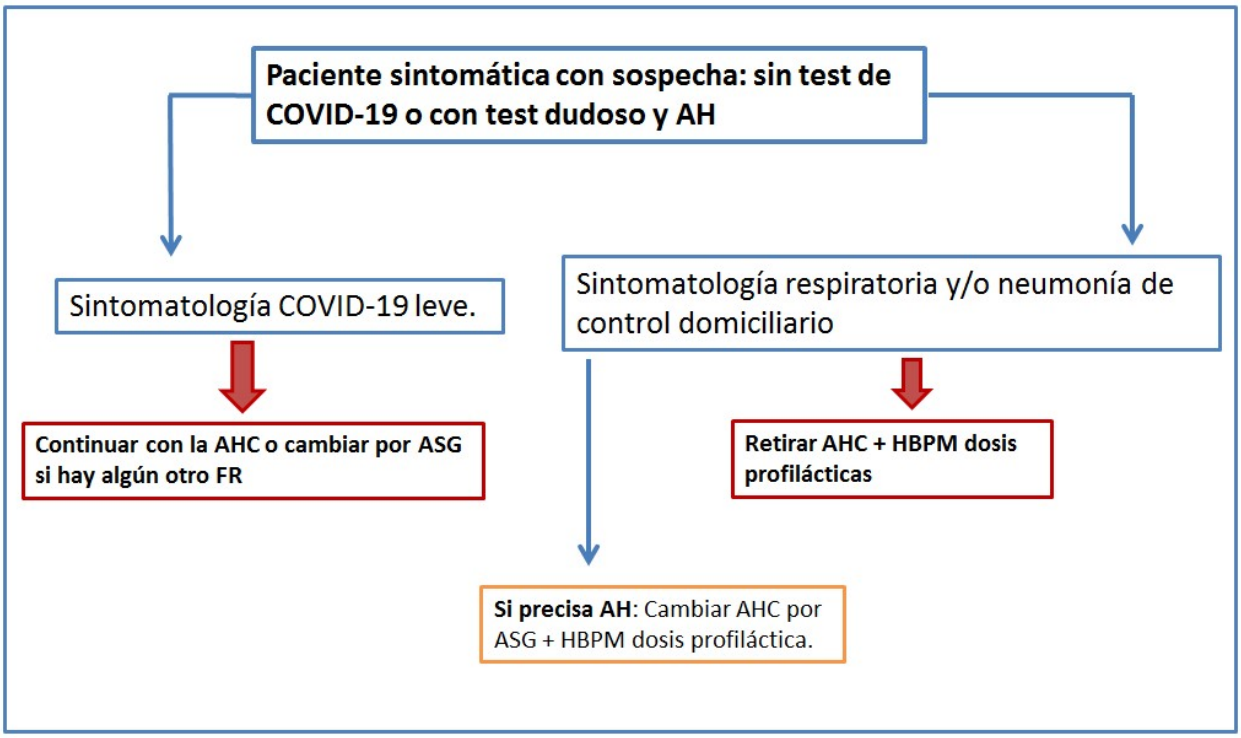
ALGORITMO 2


Paciente sintomática con sospecha: sin test de COVID-19 o con test dudoso y THM
Sintomatología COVID-19 leve.
Sintomatología respiratoria y/o neumonía de control domiciliario
Cambiar la THM oral por transdérmica o retirar si es posible
Retirar THM + HBPM dosis profilácticas
Si la paciente está en tratamiento con Tibolona, podría continuar si es preciso.
Si precisa THM: Cambiar a THM transdérmica + HBPM dosis profiláctica.
Tratamiento con Tibolona, podría continuar y usar HBPM a dosis profilácticas.

ALGORITMO 3


Paciente perimenopausicas con COVID-19 confirmado y Anticoncepción Hormonal
Ingresada en hospital
En tratamiento domiciliario
Retirar los AHC + HBPM a dosis profilácticas.
SintomatologíaCOVID-19 leve
Continuar con la AHC o cambiar por ASG si hay otro FR
Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario
Retirar la AHC +HBPM a dosis profilácticas
Si el estado NO es grave y precisa del AH o la usa por otras indicaciones
En casos graves y/o ingresadas en UCI
Si otros FR(Diabetes, Hipertensión Arterial, cardiopatías
Cambiar a ASG +HBPM dosis profilácticas
Retirar AHC+ HBPM según protocolo del hospital.
Retirar AHC +HBPM a dosis profilácticas
Si usaba ASG continuar +HBPM
Precisa AH: Cambiar AHC por ASG +HBPM dosis profiláctica

ALGORITMO 4



En los casos que se haya retirado o cambiado tratamientos, podrá volverse al tratamiento anterior a la enfermedad, una vez curada la paciente y recuperada la movilidad habitual. Se mantendrá la terapia con HBPM hasta un mínimo de 7 días tras alta hospitalaria o hasta movilización completa.

TABLA 1. Dosis de HBPM

FARMACO	DOSIS PROFILACTICA	
	Aclaramiento renal >30ml/min	Aclaramiento renal <30ml/min
ENOXAPARINA	<80kg: 40MG/24H (4000UI/dia) 80-100kg: 60mg/d >100kg: 80mg/d	20mg/24H (2000UI/día)
TINZAPARINA	<80kg: 4500 UI/dia 80-100kg: 7000 UI/d >100kg: 10000UI/d	NO SE RECOMIENDA SU USO
BEMIPARINA	<80kg: 3500UI/día (0.2ml/24h) 80-100kg: 5000 UI/d >100kg: 7500 UI/d	2500UI/24H

BIBLIOGRAFIA

1. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD et al. Hormone replacement Therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and metaanalysis. BMJ 2008.
2. Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. Howdo you decide on hormone replacement therapy inwomen with risk. Blood Reviews 2017, 31: 151–157.
3. Sweetland, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J and. Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study of venous thromboembolism?. J Thromb Haemost 2012; 10: 2277–86.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2019;364:k4810.
5. Renoux C, Dell'aniello S and Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost 2010; 8: 979–86.
6. Conferencia de Consenso de la SEC 2011. Actualización en el manejo clínico de la AH, Intrauterina y de Urgencia.
7. Mantha S. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis BMJ 2012; 345 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.e4944 (Published 07 August 2012)Cite this as: BMJ 2012;345:e4944,
8. Lidegaard Ø. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012 Jun 14;366(24):2257-66. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
9. Vinogradova Y. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases.
   MJ 2015; 350 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.h2135 (Published 26 May 2015)Cite this as: BMJ 2015;350:h2135
10. Bastos M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;(3):CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
11. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM.Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost. 2003;1:1371-80.
12. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2012;17:7-29
13. Tromboprofilaxis y tratamiento hormonal en la mujer. Cuestiones prácticas. Esmon publicidad SA. Barcelona 2018

14. Ning Tang, , Huan Bai, , Xing Chen, Jiale Gong , Dengju Li , Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and hemostasis 27 March 2020. https://doi.org/10.1111/jth.14817.
15. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, Yaffe MB, Moore HB, Barrett CD. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. J Thromb Haemost. 2020 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828. [Epub ahead of print]
16. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020 Mar 18. pii: S0735-1097(20)34637-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. [Epub ahead of print]
17. Mendoza N, Sanchez-Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. Maturitas. 2014 May;78(1):45-50
18. Ficha técnica Clexane, 28 abril 2017
19. Ficha técnica Fraxiparina, Agosto 2017.
20. Ficha técnica Hibor, Diciembre 2015.
21. Ficha técnica Fragmin, Mayo 2015.
22. Ficha técnica Innohep, Septiembre 2017.