



Nota informativa sobre el maneig de la teràpia hormonal de la menopausa i el tractament anticonceptiu en la COVID-19

En el curs de les infeccions víriques per COVID-19 s'ha observat un increment en el desenvolupament de coagulopaties i d'esdeveniments tromboembòlics en diferents territoris vasculars, sobretot en pacients amb infecció greu i/o amb factors de risc de tromboembolisme. Això ha posat en el punt de mira les circumstàncies i/o tractaments farmacològics que poden suposar un increment del risc de tromboembolisme venós (TEV) en cas d'infecció per SARS-CoV-2.

L'objectiu d'aquest document és descriure les consideracions a tenir en compte en les dones tractades amb teràpia hormonal de la menopausa (THM) o amb anticoncepció hormonal combinada (AHC) en el context d'una infecció o sospita d'infecció pel coronavirus SARS-CoV-2 pel risc de TEV associat a aquests tractaments.

Actualment no es disposa d'estudis específics en dones amb COVID-19 tractades amb THM o amb AHC, per la qual cosa es desconeix la incidència de complicacions trombòtiques en aquesta població. La informació exposada en aquesta nota es basa en el coneixement actual de la COVID-19 i en l'evidència derivada de l'ús d'aquests tractaments en la població general. La [Societat Espanyola de Trombosi i Hemostàsia \(SETH\)](#) ha emès unes recomanacions específiques sobre aquests tractaments que es resumeixen en aquesta nota.

Teràpia hormonal de la menopausa (THM):

La THM està indicada per mitigar la simptomatologia derivada de la menopausa quan aquesta afecta la qualitat de vida. Consisteix en una combinació d'un estrogen i un progestagen, o bé d'un estrogen en monoteràpia per aquelles dones a les quals se'ls ha extirpat l'úter. Pot ser sistèmica i administrar-se per via oral o transdèrmica; o pot ser local en forma d'anells vaginals, òvuls o cremes vaginals.

La THM s'ha associat a un baix però significatiu augment del risc de TEV. L'administració de THM combinada o només amb estrògens durant un any va augmentar el risc de TEV de 2/1.000 a 4-11/1.000 casos i de 2/1.000 a 2-10/1.000 casos, respectivament. Aquest risc sembla principalment associat a la THM oral i, en canvi, la THM transdèrmica sembla no augmentar el risc de TEV respecte a la població general. Per aquest motiu, les guies de pràctica clínica solen considerar aquesta via d'administració com l'opció preferent per pacients amb un risc basal de TEV més alt.

D'altra banda, la tibolona, un estrogen sintètic emprat també per al tractament de la simptomatologia associada a la menopausa, no s'ha relacionat tan clarament amb un augment del risc de TEV, però presenta altres reaccions adverses.

Anticoncepció hormonal combinada (AHC):

L'AHC conté dos tipus d'hormones, un estrogen i un progestagen, i està disponible per via oral, en pegats transdèrmics o en anells vaginals. El seu ús pot afavorir l'aparició de TEV i la magnitud de l'efecte s'ha relacionat amb la dosi de l'estrogen i amb el tipus de progestagen. En general, els progestàgens de tercera i quarta generació s'associen a un risc de TEV major que els progestàgens de segona generació. Tot i que el risc de TEV és baix (entre 1 i 10 dones de cada 10.000), la probabilitat que aparegui és més alta durant el primer any de tractament o en cas de represa després d'un període ≥ 4 setmanes de no prendre'ls en dones que tenen factors de risc (major edat, tabaquisme, sobrepès, migranyes, història familiar de TEV o part recent).

A més de com a mètode anticonceptiu, l'AHC pot estar indicada com a tractament de processos ginecològics en pacients de fins a 50 anys.

Tot i que l'AHC és la més utilitzada, també hi ha anticonceptius que contenen només progestàgens (ANP). Dues metanàlisis que inclouen estudis on es compara el risc de TEV en pacients en tractament anticonceptiu amb ANP respecte a no realitzar tractament anticonceptiu mostren que els ANP orals no s'associen a un major risc de TEV, per la qual cosa podrien considerar-se com una opció de tractament anticonceptiu per les pacients amb risc de malaltia tromboembòlica.

Recomanacions per al maneig de la THM i l'AHC en dones amb infecció o sospita d'infecció per SARS-CoV-2:

Com ja s'ha comentat, la SETH ha publicat recentment el document informatiu "[Riesgo tromboembólico en la pandemia de COVID-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopausicas y postmenopausicas](#)" que fa referència al risc de tromboembolisme en les pacients amb THM i AHC en el context de la COVID-19.

Les taules 1 (THM) i 2 (AHC) contenen un resum i adaptació de les recomanacions incloses en el document de la SETH, tant per a pacients amb control domiciliari com en cas d'ingrés hospitalari.

Taula 1. Dones en tractament amb THM	
Pacient amb infecció o sospita d'infecció per COVID-19 amb <u>control domiciliari</u>	
Simptomatologia lleu (febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 2-3 dies, tos seca, malestar general)	Retirar temporalment la THM si és possible. Sinó, canviar la THM a la via transdèrmica (vegeu la taula 3 de l'annex). El tractament amb tibolona es pot mantenir si està aportant benefici clínic a la pacient.
Pneumònia confirmada i/o simptomatologia respiratòria important amb dispnea	Retirar temporalment la THM i iniciar HBPM SC profilàctica*. Si la simptomatologia menopàusica és intensa i requereix THM, utilitzar la via transdèrmica (vegeu la taula 3 de l'annex) i iniciar HBPM SC profilàctica*. El tractament amb tibolona es pot mantenir si està aportant benefici clínic a la pacient. Cal afegir HBPM SC profilàctica*.
Pacient <u>ingressada</u> per COVID-19	
En general, es recomana retirar la THM i iniciar HBPM profilàctica d'acord amb els protocols de cada hospital, especialment en pacients amb factors de risc (diabetis, hipertensió o cardiopaties). Si simptomatologia no greu i necessitat de THM, canviar la THM a la via transdèrmica (vegeu la taula 3 de l'annex) i iniciar HBPM profilàctica d'acord amb els protocols de cada hospital.	
La profilaxi antitrombòtica s'ha de mantenir fins a l'alta i fins a un mínim de 7 dies després de l'alta hospitalària o fins a recuperar la mobilitat complerta.	
HBPM: heparina de baix pes molecular; SC: subcutània; THM: teràpia hormonal de la menopausa. * Enoxaparina (40 mg/dia si < 80 kg, 60 mg/dia si 80-100 kg, 40 mg/12 h si > 100 kg) o bemiparina 3.500 UI/dia o tinzaparina (3.500 UI/dia si < 60 kg, 4.500 UI/dia si ≥ 60 kg). Cal ajustar les dosis d'enoaparina i bemiparina si filtrat glomerular < 30 ml/min.	

En cas d'haver-se modificat la THM, es podrà reiniciar el tractament anterior un cop la pacient s'hagi recuperat de la infecció i hagi recuperat la mobilitat habitual.

Taula 2. Dones en tractament amb AHC	
Pacient amb infecció o sospita d'infecció per COVID-19 amb control domiciliari	
Simptomatologia lleu (febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 2-3 dies, tos seca, malestar general)	Continuar l'AHC o canviar a ANP (vegeu la taula 4 de l'annex) si altres factors de risc trombòtics. També es pot valorar suspendre temporalment l'AHC i indicar mesures d'anticoncepció no hormonals.
Pneumònia confirmada i/o simptomatologia respiratòria important amb dispnea	Retirar l'AHC i iniciar HBPM profilàctica*. Si precisa tractament hormonal, canviar a ANP (vegeu la taula 4 de l'annex). També es pot valorar suspendre l'anticoncepció oral temporalment i indicar mesures d'anticoncepció no hormonals.
Pacient ingressada per COVID-19	
En general, es recomana retirar l'AHC i iniciar HBPM profilàctica d'acord amb els protocols de cada hospital, especialment en pacients amb factors de risc (diabetis, hipertensió o cardiopaties).	
Si simptomatologia no greu i necessitat d'AHC per raons diferents a l'anticoncepció, canviar per ANP i iniciar HBPM profilàctica d'acord amb els protocols de cada hospital. Si la pacient rep tractament amb ANP, es pot mantenir i iniciar HBPM profilàctica d'acord amb els protocols de cada hospital.	
La profilaxi antitrombòtica s'ha de mantenir fins a l'alta i fins a un mínim de 7 dies després de l'alta hospitalària o fins a recuperar la mobilitat complerta.	
AHC: anticoncepció hormonal combinada; ANP: anticoncepció només amb progestàgens; HBPM: heparina de baix pes molecular.	
* Enoxaparina (40 mg/dia si < 80 kg, 60 mg/dia si 80-100 kg, 40 mg/12 h si > 100 kg) o bemiparina 3.500 UI/dia o tinzaparina (3.500 UI/dia si < 60 kg, 4.500 UI/dia si ≥ 60 kg). Cal ajustar les dosis d'enoxaparina i bemiparina si filtrat glomerular < 30 ml/min.	

En cas d'haver-se modificat l'AHC, es podrà reiniciar el tractament anterior un cop la pacient s'hagi recuperat de la infecció i hagi recuperat la mobilitat habitual.

Conclusions:

- La infecció per SARS-CoV-2 s'ha associat a un augment del risc de coagulopaties i esdeveniments trombòtics, amb una incidència més alta en els casos d'infecció greu. Tot i la manca d'evidència actual, moltes societats científiques han recomanat estratègies de profilaxi i tractament amb heparina segons la gravetat de la COVID-19 i els factors de risc de tromboembolisme dels pacients.
- Les dones amb THM i AHC poden tenir un risc incrementat de TEV en el context de la COVID-19, sobretot si coexisteixen altres factors de risc tromboembòlic. Es recomana realitzar una valoració individualitzada d'aquest risc.
- La THM transdèrmica i l'ANP semblen tenir un risc més baix de TEV que la THM oral i l'AHC, respectivament. Així doncs, es consideren alternatives més segures en cas de risc alt de tromboembolisme.
- Per a dones amb infecció o sospita d'infecció per COVID-19 en seguiment domiciliari, i en aquells casos amb simptomatologia respiratòria important o si diagnòstic de pneumònia, es recomana suspendre el tractament hormonal (THM o AHC) i iniciar profilaxi amb HBPM. Alternativament, en aquells casos en què es consideri necessària la continuació del tractament hormonal o si la simptomatologia és lleu, cal valorar el canvi a opcions de tractament menys trombogèniques.
- Per a les pacients hospitalitzades, en general es recomana suspendre el tractament hormonal (THM o AHC) i iniciar profilaxi amb HBPM d'acord amb els protocols de cada centre.
- En cas d'haver-se modificat el tractament, ja sigui la THM o l'AHC, es podrà reiniciar el tractament anterior un cop la pacient s'hagi recuperat de la infecció i hagi recuperat la mobilitat habitual.

Annex. Medicaments comercialitzats de THM transdèrmica i cutània i ANP

Es recomana consultar la fitxa tècnica d'aquests medicaments per a informació sobre com fer els canvis de tractament quan aquests estiguin indicats.

Taula 3: THM d'administració transdèrmica i cutània

THM pegats transdèrmics (estrogen + progestagen)			
Principi actiu	Dosi	Medicament- marca comercial	Finançament SNS
Estradiol i norestisterona	50/250mcg	Estalis®	SI
		Estalis Sequidot®	SI
THM pegats transdèrmics (estrogen)			
Principi actiu	Dosi	Medicament- marca comercial	Finançament SNS
Estradiol	25mcg	Estraderm Matrix®	NO
	37,5mcg	Evopad®*	SI*
	50 mcg		
75 mcg	Estradot®	NO	
100 mcg			
THM solució per a polvorització transdèrmica			
Principi actiu	Dosi	Medicament- marca comercial	Finançament SNS
Estradiol	1,53 mg/dosi	Lenzetto®	SI
THM gel d'aplicació cutània:			
Principi actiu	Concentració	Medicament- marca comercial	Finançament SNS
Estradiol	0,6 mg/g	Oestraclin®	NO

*Actualment l'AEMPS informa de problemes de subministrament i indica que cal utilitzar altres tractaments comercialitzats.

Taula 4: ANP orals per a tractament anticonceptiu*

Principi actiu	Dosi	Medicament- marca comercial	Finançament SNS
Desogestrel (progestagen tercera generació)	75 mcg	Aristiane®	SI
		Azalia®	SI
		Cerazet®	SI
		Desogestrel Cinfia®	SI
		Desogestrel Stada®	SI
		Desopop®	SI
		Kerizet®	SI
Drospirenona** (progestagen quarta generació)	4mg	Nacrez®	SI
		Slinda®	NO

*No s'inclouen a la taula altres medicaments comercialitzats que contenen només progestàgens amb indicacions diferents a l'anticoncepció.

**Es disposa de menys informació sobre el risc associat de TEV en monoteràpia atesa la seva recent comercialització.

Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica
Gerència del Medicament – Àrea Assistencial
Servei Català de la Salut

Aquesta nota ha estat aprovada per la Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2.

Bibliografia

- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Riesgo tromboembólico en la pandemia de covid-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. 2020. Disponible a: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Riesgo-tromboembolico-en-la-pandemia-de-covid19-menopausia.pdf>
- Martin K.A, Barbieri R.L. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. UpToDate. Internet. Actualitzat el 31 de març de 2020. Consultat el 26 d'abril de 2020.
- Benefits and risks of hormone replacement therapy. NICE Pathway. Actualitzat el 5 de desembre de 2019. Consultat el 26 d'abril de 2020. Disponible a <http://pathways.nice.org.uk/pathways/menopause>
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Terapia hormonal a largo plazo para pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. Consultat el 26 d'abril de 2020. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
- Davis M. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. Latest in Cardiology. American College of Cardiology. Internet. Publicat el 10 de febrer de 2020. Consultat el 26 d'abril de 2020. Disponible a: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/02/10/12/13/hormone-therapy-for-postmenopausal-women>.
- Martin K.A, Rosenson R.S. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. UpToDate. Internet. Actualitzat el 18 d'abril de 2020. Consultat el 26 d'abril de 2020.
- Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, Richard J. Santen, Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 11, 1 November 2015, Pages 3975–4011, <https://doi.org/10.1210/je.2015-2236>
- Tibolone: benefit-risk balance. Medicines and healthcare products regulatory agency (UK). Publicat al desembre de 2014.
- Villa P, Amar I.D, Shachor M, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G. Cardiovascular risk/Benefit profile of MHT. *Medicina* 2019, 55(9), 571; <https://doi.org/10.3390/medicina55090571>
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata A, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3
- Martin K.A, Barbieri R.L. Preparations for menopausal hormone therapy. UpToDate. Internet. Actualitzat el 30 de setembre de 2019. Consultat el 26 d'abril de 2020.
- Nota informativa AEMPS. Seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados. Información para ciudadanos. MUH (FV), 28/2013. Consultada el 25 d'abril de 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH_FV_28-2013-anticonceptivos.pdf?x50414
- Llop Rius R, Cereza Garcia G. Actualización sobre el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con los nuevos anticonceptivos orales. Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de Catalunya. Departament de salut. 2014;25(1).
- Bastos M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;(3):CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
- 15 Preguntes freqüents sobre els anticonceptius orals. Canal medicaments i farmàcia. Generalitat de Catalunya. Actualitzat el 23 de Juny de 2016. Consultat el 25 d'abril de 2020. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/ciutadania/2_informacio_sobre_medicaments/anticonceptius-orals.pdf
- Nota informativa AEMPS. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Información para profesionales sanitarios. MUH (FV), 27/2013. Consultada el 25 d'abril de 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.pdf?x50414
- Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas L.Z, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of preventive cardiology*. 2018; 25(10):1042-1052.
- Tepper Naomi K., Whiteman Maura K., Marchbanks Polly A., James Andra H., Curtis Kathryn M., Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review, *Contraception* (2016), doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.014
- Kaunitz A.M. Progestin-only pills (POPs), for contraception. UpToDate. Internet. Actualitzat el 10 de febrer de 2020. Consultat el 25 d'abril de 2020.