

Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica – ALEG

Comunicado de posicionamiento ante la utilización de Anticonceptivos Orales Combinados, en pacientes con COVID-19 y riesgo elevado de trombosis.

Dr. Raúl Domínguez González, Dra. Alejandra Elizalde Cremonte, Dr. José Luis Elizarrarás Cendejas.

TORREÓN, Coahuila, 24 de abril de 2020

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), es en el momento actual una emergencia de salud pública y ha sido declarada pandemia por la OMS, como todos estamos ya enterados.

Desde el primer caso de neumonía por COVID-19 en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre 2019, con un alarmante número de casos, la infección se ha extendido al resto de los países del mundo donde actualmente están generando infección y muerte. Las causas que ocasionan la mortalidad por éste Coronavirus, empezó siendo la complicación por Neumonías graves, sin embargo, con el correr de los días, las cosas se han ido complicando, y las causas de la mortalidad han ido complejizándose, al extremo que se postulan desde alteraciones en la cascada de la coagulación, tormenta de citoquinas, componente genético (hay muchos genes de la inmunidad que están en el cromosoma X, si hay muchos polimorfismos o una mutación rara en los genes del cromosoma X, como los hombres tienen uno, mientras que las mujeres dos, eso los haría más vulnerables), componente nervioso, entre muchos otros que todos los días van apareciendo.

Como ginecólogos, nos ocupa el riesgo que tiene la mujer consumidora de Anticonceptivos orales combinados, cuando se contagia con COVID-19.

Uno de los derechos de la mujer en Salud Reproductiva, es el derecho a la información, de tal manera de tomar decisiones basadas en la evidencia científica, dentro de las alternativas actuales y eficaces que su proveedor de salud le ofrezca. Los anticonceptivos hormonales fueron diseñados para administrarse a mujeres sanas. Por lo tanto, los beneficios, en ésta población, superan los riesgos.

Todos los anticonceptivos orales combinados investigados se asociaron con un mayor riesgo de trombosis venosa. El tamaño del efecto dependió del progestágeno utilizado y de la dosis de etinilestradiol. El riesgo de trombosis venosa de los anticonceptivos orales combinados con 30 a 35 µg de etinilestradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona fueron similares y cerca del 50% al 80% mayores que con levonorgestrel.

Entonces, analicemos algunos puntos claves:

- La probabilidad de trombosis en las mujeres en edad fértil es baja siendo de 5-10 eventos por cada 10mil mujeres / año. Entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados hay un ligero aumento de riesgo que aunque se consideran eventos raros pasa a 8-10 casos por cada 10mil usuarias / año, cabe recalcar basado en un importante meta análisis FIGO/OMS que este riesgo es mayor de acuerdo al tipo de progestina en una base de 30mcg de etinilestradiol y comparadas contra levonorgestrel siendo la más trombogénica la ciproterona (2.04 (1.55–2.49), seguida de desogestrel (RR 1.83 (1.55–2.13), gestodeno (RR 1.67 (1.32–2.10), drospirenona (RR 1.58 (1.12–

2.14); los que no tuvieron un incremento de riesgo fueron norgestimato (RR 1.14 (0.94–1.32 *NS) y dienogest (RR 1.46 (0.57–5.41 *NS).

- Los preparados con valerato de estradiol secuenciales con dienogest no muestran un incremento en el riesgo dada su potencia trombogénica menor vs etinilestradiol /LNG u otras progestinas en un estudio prospectivo mostrando HR 0.4 y 0.5 aunque en este último sobrepasando la unidad en el intervalo de confianza pudieran ser 60 a 50% más seguros en eventos trombóticos o eventos cardiovasculares severos.
- Los efectos procoagulantes de los anticonceptivos se reducen significativamente de 4 a 6 semanas de haberlos suspendido, esto demostrado por los estudios que dan seguimiento a factores de coagulación, con esto se debe considerar de alto riesgo trombótico a mujeres que hayan suspendido los anticonceptivos en las 6 semanas previas.
- La probabilidad de un evento de trombosis es mayor en el parto y puerperio que entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados y combinados de depósito por lo que el embarazo representa mayor riesgo por sí mismo.
- El cuadro clínico de gravedad por COVID-19 incluye un incrementado riesgo de trombosis, esto se ve de manifiesto en elastografías y cuantificación de dímeros D significativamente elevados en estos pacientes, también se observa trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada (CID), los reportes indican peor pronóstico en los pacientes que presentan este fenómeno, la probabilidad de padecer trombosis venosa en cuadro clínico grave en unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID 19 es de hasta 69% de los pacientes en reportes de series cortas, otras guías comentan que hasta 20% de los enfermos de COVID 19 presentan anomalías en la coagulación, esto se ve exacerbado por la inmovilidad en pacientes intubados.
- En el caso de la pandemia la mayoría de los países han optado por confinamiento en sus domicilios, conlleva a que las parejas pasen más tiempo juntas con la probabilidad de mayor actividad sexual y mayor probabilidad de embarazos no planeados. Por lo anterior no es recomendable suspender el método anticonceptivo.

Teniendo en cuenta lo dicho, hemos considerado manifestar la posición de nuestra Asociación con respecto al tema:

1. Suspender ACOs inmediatamente a pacientes COVID-19 confirmado o con alto grado de sospecha e iniciar manejo acorde a las guías de tratamiento vigentes.
2. Informar a los médicos tratantes el uso de anticonceptivos en las 4 a 6 o más semanas previas para anticoagulación recomendada de acuerdo a las últimas guías de manejo de COVID-19.
3. Recomendar una anticoagulación más agresiva en mujeres COVID-19 severo para las pacientes que utilizaron ACOs con progestinas de alto riesgo tromboembólico y/o tienen factores clínicos de alto riesgo para trombosis.
4. En pacientes de alto riesgo por factores (Obesidad, Tabaquismo, DM2, dislipidemias, hipertensión) de acuerdo a la guía criterios de elegibilidad de la OMS (Recomendación tipo 3)

suspender anticonceptivos combinados a la brevedad y cambiar a opciones anticonceptivas más seguras.

5. En pacientes de bajo riesgo tromboembólico continuar ACOs con progestina de bajo riesgo LNG, Dienogest, Norgestimato con ≤ 30 mcg de etinilestradiol o tabletas secuenciales estradiol / dienogest. (Lo anterior debido a que se consideran los eventos trombóticos raros en estas pacientes y su manejo no sería diferente de las no usuarias en caso de contraer COVID 19, No se opta por la suspensión dado que un embarazo no planeado por sí mismo tiene mayor riesgo trombótico que el de los ACOs).

Estas recomendaciones son basadas en el conocimiento de los diversos anticonceptivos orales, la fisiopatología y a la poca evidencia del tratamiento del nuevo COVID-19.

Bibliografía:

1. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21.
2. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Jun;141(3):287-294.
3. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016 Oct;94(4):328-39.
4. Allen R, Andrew M, Kaunitz, et al., Hormonal Contraception, In: Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), 2016, Pages 664-693.
5. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21.
6. Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, Gianniello F, Peyvandi F. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res.* 2016 May;141:153-7.
7. Römer T. Medical Eligibility for Contraception in Women at Increased Risk, *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Nov 8;116(45):764-774.
8. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, Guillebaud J, Machin SJ. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ.* 1991 Feb 2;302(6771):269-71.
9. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hamostaseologie.* 2019 Feb;39(1):42-48.
10. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2012 May;28(5):400-8.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15.
12. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown Rvt S, Eliason JL, Arndt E, Henke PK. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Apr 16.
13. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 3;(3):CD010813.

14. Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Apr 17.
15. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 15.
16. Ibrahim, N. M. A., El-Shahawy, A.-S. Z., & Elshabacy, A. Risk of cerebral venous thrombosis in oral contraceptives pills users. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 49(3)(2018), 727–731.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Coronavirus (COVID-19) infection and abortion care. Available in: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-abortion/>