



REVISIÓN

Anticoncepción hormonal combinada y COVID-19

Iñaki Lete 

Resumen 15 de noviembre de 2020, aceptado el 18 de diciembre de 2020, Publicado en línea: 21 de enero de 2021

Objetivo:

Este artículo revisa la posibilidad de utilizar anticonceptivos hormonales combinados durante la pandemia de COVID-19.

Métodos:

Revisión narrativa

Resultados:

Se analizan los factores que protegen a las mujeres de la gravedad de la enfermedad, así como los factores de riesgo para el uso de este tipo de anticonceptivos, especialmente relacionados con el mayor riesgo de un evento trombótico en pacientes afectadas por la enfermedad.

Finalmente, se recoge la información disponible sobre las pautas de actuación en pacientes con COVID-19 que utilizan anticoncepción hormonal combinada.

Conclusiones:

Podemos seguir prescribiendo y utilizando métodos hormonales con EE.

Introducción

La pandemia COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 y está afectando a toda la población mundial. Los datos epidemiológicos disponibles indican que los hombres padecen más la enfermedad y presentan manifestaciones clínicas más graves que las mujeres [1]. Este patrón diferente de gravedad y tasa de infección entre ambos sexos también se describió para otro coronavirus, el MERS-CoV, que afectó a varios países hace 15 años [2].

Los datos desagregados por sexo de los pacientes afectados por COVID-19 proporcionados por China, el primer país afectado por la pandemia, muestran que la tasa de mortalidad entre los hombres que padecen la enfermedad es del 2,8% mientras que en las mujeres es del 1,7% [3].

Además del sexo y el género, la edad también juega un papel determinante en la gravedad de la enfermedad, por lo que las personas que presentan síntomas más graves y mueren son mayores que aquellas con afecciones moderadas o leves, que no mueren [3]. COVID-19 se ha relacionado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VET) y algunas sociedades científicas han recomendado suspender o limitar el uso de AHC durante la pandemia, mientras que otras sugieren que se continúe usando.

En esta revisión, pretendemos analizar la evidencia y las recomendaciones realizadas sobre el uso y / o la interrupción de la anticoncepción hormonal combinada durante la pandemia. Esta es una revisión narrativa sobre el impacto de los estrógenos en COVID-19.

¿Por qué las mujeres tienen síntomas de COVID-19 menos graves que los hombres?

Se han identificado diferentes factores que pueden explicar las diferencias en la gravedad de la infección entre hombres y mujeres. Uno de ellos está relacionado con el posible papel protector que puede desempeñar el cromosoma X. El cromosoma X otorga a las mujeres, en comparación con los hombres, una ventaja significativa en la respuesta inmune, con una mayor producción de anticuerpos y una mayor activación de la inmunidad celular [4].

Otro mecanismo que se ha asociado con la menor gravedad de la enfermedad entre las mujeres es el papel de los estrógenos. Los estrógenos activan la respuesta inmune y regulan la producción de citocinas y el complejo renina-angiotensina [5]. El papel de los estrógenos explicaría que las mujeres mayores, con niveles más bajos de estrógenos, se enferman más y más gravemente que las mujeres más jóvenes [6] o, por ejemplo, el 88% de las mujeres embarazadas infectadas por el SARS-CoV-2 eran asintomáticas [7]. Los estudios realizados en un modelo animal han demostrado que, en ratas infectadas por otro tipo de coronavirus, como el SARS-CoV, que están ovariectomizadas, la tasa de mortalidad por COVID-19 es del 85%, mientras que entre las ratas infectadas no ovariectomizadas esta tasa es del 10-20% [8]. Otros estudios experimentales han confirmado que los niveles elevados de estrógenos sistémicos promueven una respuesta antiinflamatoria, disminuyendo la activación de las células endoteliales que conduce a la estimulación de la adhesión de leucocitos y su migración a los tejidos infectados [9].

También se sabe que los estrógenos desempeñan un papel protector en la función endotelial al activar la síntesis de óxido nítrico, que tiene un efecto vasodilatador y podría contrarrestar el efecto vasoconstrictor inducido por la respuesta inflamatoria [10]. Se ha demostrado que los estrógenos inducen una mayor respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular [11]. Un estudio realizado en China entre 331 pacientes hospitalizados por COVID-19 observó diferencias significativas en los niveles de anticuerpos IgG a favor de las mujeres [12].

Además de los factores biológicos que diferencian a mujeres y hombres, existen factores de comportamiento y estilo de vida que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad COVID-19. Estas diferencias se muestran en la [Figura 1](#) [13].

Figura 1. Posible explicación de las diferencias por sexo y género en la gravedad de COVID-19. (Modificado de 13).

Sex differences	Gender differences
Immunological factors	Hand hygiene (Different behaviour in hand hygiene between women and men)
Genes	Health use pattern
Hormones	Comorbidities
ACE2 expression*	Lifestyle (Fewer smokers among women)

ACE2: Angiotensin 2 Converting Enzyme

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (TEV) en pacientes con COVID-19 y anticoncepción hormonal

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad rara en mujeres jóvenes, pero se ha asociado con el uso de AHC, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para este evento [14]. La evaluación adecuada del riesgo de TEV en los usuarios de AHC es especialmente importante durante la pandemia, ya que se sabe que la infección por SARS-CoV-2 predispone a la trombosis, tanto arterial como venosa. Las autopsias realizadas a pacientes fallecidos por COVID-19 han demostrado la existencia de trombos de fibrina en las pequeñas arteriolas pulmonares e inflamación del endotelio. Estos hallazgos podrían estar relacionados con una activación de la cascada de coagulación en estos pacientes [15]. Por esta razón, los protocolos de atención para pacientes con enfermedad grave por COVID-19 contemplan el uso de anticoagulantes [16].

Los mecanismos por los que se produce la coagulopatía en pacientes con COVID-19 no se conocen del todo, pero la hipótesis que gana más peso es la de la inducción de un estado protrombótico como consecuencia de la respuesta inflamatoria desproporcionada [17]. La evidencia actualmente disponible coloca a la tormenta de citocinas como el factor determinante de tromboembolismo pulmonar y aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19 [18]. La causa por la que mueren los pacientes con COVID-19 grave no está relacionada con el daño causado por la replicación del virus SARS-CoV-2 sino que parece estar relacionada con la llamada tormenta de citocinas [19]. En un intento por proteger al cuerpo contra la infección viral, las células inmunes se infiltran en los pulmones provocando una sobreactivación de monocitos y macrófagos y un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y factor de necrosis tumoral alfa [20].

Un estudio retrospectivo de una cohorte de 552 pacientes con COVID-19 que fueron evaluados durante su estancia hospitalaria y después del alta para determinar el número de eventos trombóticos registrados, concluyó que el aumento del riesgo de TEV ocurre durante la fase aguda de la enfermedad, que coincide con la tormenta de citocinas, pero el riesgo disminuye rápidamente después de esta fase [21]. En este estudio, los autores confirmaron la baja tasa de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 luego de ser dados de alta hospitalaria, incluso en el caso de no estar anticoagulados. Hasta cierto punto, este estudio observacional cuestiona la necesidad de anticoagular a los pacientes con COVID-19 después del alta hospitalaria.

Las hormonas esteroides son potentes inmunomoduladores capaces de influir en la respuesta inmunitaria e inflamatoria producida por la enfermedad COVID-19. Además, el 17 beta estradiol suprime la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina 6, interleucina 1 beta y factor de necrosis tumoral alfa) al tiempo que estimula la producción de citocinas antiinflamatorias (interleucina 4 e interleucina 10) por parte de los linfocitos T y estimula la producción de

anticuerpos por linfocitos B [22]. Los estrógenos podrían contrarrestar este aumento del riesgo trombótico debido a su actividad antiplaquetaria y la activación del óxido nítrico [23].

Con base en lo anterior, algunos autores incluso recomiendan el uso de estrógenos en el tratamiento de COVID-19, ya sea en forma de estrógenos equinos conjugados [24], ya sea en forma de 17 beta estradiol [25], o en forma de moduladores selectivos del receptor para estrógeno (SERM) [26]. Este último grupo de investigadores ya ha demostrado la utilidad de los SERM en estudios experimentales en otras infecciones por coronavirus como el MERS-CoV y el SARS-Cov, especialmente el citrato de toremifeno, uno de los SERM clásicos [27].

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar si el estradiol administrado por vía transdérmica, en forma de parche, a pacientes con COVID-19, puede reducir la gravedad de la enfermedad en comparación con la atención habitual. El ensayo comenzó a reclutar pacientes en abril de 2020 y está previsto que finalice en noviembre de 2020. Se espera que este ensayo reclute a 110 pacientes [28].

¿Podemos seguir prescribiendo CHC durante la pandemia de COVID-19?

Para responder a esta pregunta, creo conveniente distinguir entre tres tipos de pacientes: (1) pacientes con COVID-19 moderado o severo que requieren ingreso hospitalario para su control y tratamiento; (2) pacientes asintomáticos o paucisintomáticos con COVID-19 sin ingreso hospitalario y (3) pacientes sin COVID-19 pero expuestos, como la población general, a una posible infección por SARS-CoV-2.

Pacientes con COVID-19 moderada o grave ingresados en el hospital

Estas pacientes generalmente cumplen las tres condiciones de Virchow para la TEV: daño vascular, estado protrombótico y estasis venosa debido a una inmovilización prolongada [29]. De los tres componentes de la tríada de Virchow, en pacientes con COVID-19 el más relevante es el daño vascular, que provoca una alteración del endotelio, considerando que la alteración de los factores de coagulación tiene un papel residual en la formación de trombos en estos pacientes [30]. Sin embargo, se sabe que los pacientes que evolucionan peor y requieren ingreso hospitalario son los de mayor edad [31], por lo que es poco probable que una mujer joven, usuaria de AHC, ingrese en el hospital por COVID-19 y pueda plantear la pregunta sobre retirar o continuar con el uso del anticonceptivo.

Pacientes con COVID-19 leve o asintomático

El grupo de estudio español de riesgo tromboembólico en mujeres con COVID-19 en tratamiento hormonal recomendó, en general, que este tipo de pacientes cambiaran el AHC por un método solo de progestina si existían factores de riesgo adicionales de TEV [32]. En una carta al Editor enviada tras la publicación del artículo, los autores de estas recomendaciones especifican que no desaconsejan el uso de estrógenos, sino el uso de estrógenos orales, abriendo la puerta a la posibilidad de utilizar estrógenos por vía transdérmica en el caso de mujeres posmenopáusicas en terapia hormonal sustitutiva (TRH) [33].

Otros autores de otros países donde el COVID-19 ha tenido tasas de incidencia muy altas han hecho recomendaciones similares, como Brasil [34]. Por el contrario, la Sociedad Italiana de Anticoncepción recomienda no suspender el tratamiento anticonceptivo con estrógenos en este tipo de pacientes, considerando que la suspensión del aporte de estrógenos podría acelerar la progresión del COVID-19 [35]. De la misma forma, otros autores consideran que no hay razón para no utilizar AHC durante la pandemia debido a la protección que ofrecen frente a embarazos

no deseados y los efectos beneficiosos sobre el sistema inmunológico durante la infección por SARS -CoV-2 [[36](#)].

Queda pendiente definir si, de la misma forma que en pacientes con COVID-19 se recomienda el uso de estradiol por vía transdérmica, en lugar de por vía oral, para la TRH, se puede recomendar el uso de etinilestradiol por vía no oral. En anticoncepción tenemos dos métodos hormonales no orales combinados: el parche transdérmico y el anillo vaginal anticonceptivo. Los datos de un estudio epidemiológico muy amplio demostraron que el riesgo de episodios trombóticos entre las usuarias del parche anticonceptivo era mayor que el de las usuarias del anillo vaginal anticonceptivo [[37](#)]. Sin embargo, se sabe que la vía de administración del etinilestradiol no parece influir en su impacto sobre los parámetros de coagulación [[38](#)].

En el momento de esta revisión, no se han encontrado estudios comparativos entre los diferentes métodos anticonceptivos que analicen la ocurrencia de eventos trombóticos cuando son utilizados por pacientes con COVID-19.

Asimismo, no disponemos de evidencia sobre el impacto del uso de AHC con valerato de estradiol o 17 beta estradiol en pacientes con COVID-19. Lo que se sabe es que el impacto sobre los parámetros de coagulación de los anticonceptivos que contienen estradiol es menor que el inducido por los que contienen etinilestradiol [[39](#)]. No existen estudios que demuestren que este menor impacto sobre la actividad procoagulante de los anticonceptivos orales con estradiol se traduzca en menos eventos de TEV en pacientes con COVID-19, aunque podemos considerarlo biológicamente plausible.

Pacientes sin COVID-19

Este grupo de mujeres corresponde al de la población general, expuesta a una posible infección por SARS-CoV-2 y al desarrollo de la enfermedad COVID-19.

Durante el período de tiempo entre el 7 de mayo y el 15 de junio de 2020, investigadores del Kings College London y la Universidad de Liverpool recopilaron información sobre el estado hormonal y la enfermedad COVID-19 entre 1,6 millones de mujeres en el Reino Unido, a través de una aplicación diseñada por ellas (COVID Seguimiento de síntomas) [[40](#)]. Con estos datos, realizaron un estudio de casos y controles en el que los casos se definieron como mujeres entre 18 y 45 años, con un Índice de Masa Corporal (IMC) de 20-35 kg / m² que utilizaban AHC (64,253 mujeres) y los controles se definieron como mujeres del mismo rango de edad e IMC que no usaban ningún tipo de anticoncepción hormonal (231 436 controles). El riesgo (Odds ratio [OR]) de padecer la enfermedad COVID-19 fue menor para las mujeres que utilizaron AHC que para las que no lo utilizaron (OR = 0,87 intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,81-0,93). Los autores del estudio concluyeron que sus datos demuestran un efecto protector de los estrógenos contra el COVID-19 sintomático.

En el caso de considerar la sustitución de AHC por otro tipo de anticonceptivo libre de estrógenos para evitar el riesgo de TEV en pacientes susceptibles a COVID-19, algunos autores postulan que, dado el tiempo necesario para la normalización de los parámetros de coagulación tras la suspensión de los AHC (aproximadamente 2 meses), sería mejor agregar tratamiento anticoagulante a las mujeres que usan AHC enfermas con COVID-19, que suspender el AHC y cambiar al uso de anticonceptivos solo con progestágenos o anticonceptivos no hormonales [[41](#)].

Comentario

La pandemia del virus SARS-CoV-2 ha estado afectando a toda la humanidad desde principios de año y, en el momento de redactar esta revisión, nos está afectando la segunda ola de

infecciones y enfermedades. En los últimos meses de 2020 se han publicado miles de artículos relacionados con COVID-19 pero pocos que analicen el tema que motivó este trabajo: el uso de CHCs durante la pandemia.

Existe evidencia, conocida desde hace mucho tiempo, del papel que juegan los estrógenos en la respuesta inmune, lo que, junto con otros factores asociados al estilo de vida y al comportamiento, explica que las mujeres tengan una menor tasa de infección por SARS-CoV-2 y, sobre todo, tienen síntomas menos severos y una menor tasa de letalidad por COVID-19.

No hemos encontrado evidencia de un posible aumento del riesgo de TEV en las usuarias de AHC que padecen COVID-19. Los mecanismos por los que se produce la TEV en las usuarias de AHC parecen ser diferentes de los mecanismos por los que se produce la TEV en las pacientes con COVID-19. No hay datos publicados sobre el posible efecto sumativo de los dos factores de riesgo.

Las recomendaciones hechas para continuar el uso, abandono o cambio de método anticonceptivo en mujeres con COVID-19 o en riesgo de ser infectadas por SARS-CoV-2 reflejan las opiniones de grupos de expertos, pero no se basan en trabajos científicos diseñados para tal fin. Hemos identificado un estudio retrospectivo en el que se observó que las mujeres que usaban AHC por vía oral estaban menos infectadas con SARS-CoV-2 que aquellas que no lo usaban.

Existen algunas pruebas del papel terapéutico del estradiol en las etapas más graves de la enfermedad, pero no se ha explorado la posibilidad de seguir utilizando AHC con dosis bajas de etinilestradiol no oral o con 17 beta estradiol por vía oral. Se necesitan estudios clínicos para analizar la seguridad del TEV de las preparaciones de etinilestradiol no orales en dosis bajas o las preparaciones de estradiol en pacientes con COVID-19.

En conclusión, según la Sociedad Italiana de Anticoncepción [42] podemos seguir prescribiendo y utilizando métodos hormonales con EE.

Declaración de divulgación

IL es asesor de MSD España y Adamed España. Ha recibido honorarios por conferencias en simposios patrocinados por MSD, Adamed y Theramex España. El autor declara no tener ningún conflicto de intereses en este artículo.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13625187.2020.1867845>

Referencias

1. Scully EP , Haverfield J , Ursin RL y col. Considerando cómo el sexo biológico afecta las respuestas inmunitarias y los resultados de COVID-19 . Nature Rev Immunol. 2020 ; 20: 1 - 6 . [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
2. Karlberg J , Chong DY , Lai WYY. ¿Tienen los hombres una tasa de letalidad más alta de síndrome respiratorio agudo severo que las mujeres? Soy J Epidemiol. 2004 ; 159 (3): 229 - 231 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)

3. China CDC Weekly: Vital Surveillances. Características epidemiológicas de un brote de enfermedades causadas por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19) - China, 2020. Epidemiología de la respuesta de emergencia por neumonía por el nuevo coronavirus 2020 . 2: 113 - 122 . [\[Google Académico\]](#)
4. Libert C , Dejager L , Pinheiro I. El cromosoma X en funciones inmunes: cuando un cromosoma marca la diferencia . Nat Rev Immunol. 2010 ; 10 (8): 594 - 604 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
5. Moulton VR. Hormonas sexuales en inmunidad adquirida y enfermedad autoinmune . Front Immunol. 2018 ; 9: 2279 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
6. Cagnacci A , Xholli A . Diferencia relacionada con la edad en la tasa de mortalidad por coronavirus 2019 en mujeres frente a hombres . Soy J Obstet Gynecol. 2020 ; 223 (3): 453 - 454 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
7. Sutton D , Fuchs K , D'Alton M y col. Prueba de detección universal del SARS-CoV-2 en mujeres admitidas para el parto . N Engl J Med. 2020 ; 382 (22): 2163 - 2164 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
8. Channappanavar R , Fehr AR , Vijay R , et al. El interferón de tipo I desregulado y las respuestas inflamatorias de monocitos-macrófagos causan neumonía letal en ratones infectados con SARS-CoV . Microbio huésped celular. 2016 ; 19 (2): 181 - 193 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
9. Gao H , Liang M , Bergdahl A y col. El estrógeno atenúa la expresión vascular de los genes asociados a la inflamación y la adhesión de los monocitos a las células endoteliales . Inflamm Res. 2006 ; 55 (8): 349 - 353 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
10. Hishikawa K , Nakaki T , Marumo T y col. Regulación por aumento de la sintasa de óxido nítrico por estradiol en células endoteliales aórticas humanas . FEBS Lett. 1995 ; 360 (3): 291 - 293 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
11. Chanana N , Palmo T , Sharma K , et al. Atributos derivados del sexo que contribuyen a la mortalidad por SARS-CoV-2 . Soy J Physiol Endocrinol Metab. 2020 ; 319 (3): E562 - 7 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
12. Zeng F , Dai C , Cai P y col. Un estudio comparativo del anticuerpo IgG del SARS-CoV-2 entre pacientes COVID-19 masculinos y femeninos: una posible razón subyacente a los diferentes resultados entre sexos . J Med Virol. 2020 ; 92 (10): 2.050 - 2.054 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
13. Amgalan A , Malinowski AK , Othman M. COVID-19 y las diferencias específicas de sexo / género: comprensión de la discriminación . Semin Thromb Hemost. 2020 ; DOI: 10.1055 / s-0040-1715455 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
14. Sitruk-Ware R. Anticoncepción hormonal y trombosis . Fertil Steril. 2016 ; 106 (6): 1.289 - 1.294 mil . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
15. Dolhnikoff M , Duarte-Neto AN , de Almeida Monteiro RA , et al. Evidencia patológica de fenómenos trombóticos pulmonares en COVID-19 severo . J Thromb Haemost. 2020 ; 18 (6): 1,517 mil - 1.519 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
16. Flumignan RLG , Tinôco JD , Pascoal PIF , et al. Anticoagulantes profilácticos para personas hospitalizadas con COVID-19 . Revisión Cochrane 2020 ; 10: CD013739 . [\[Google Académico\]](#)
17. Varga Z , Flammer AJ , Steiger P y col. Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19 . La Lanceta. 2020 ; 395 (10234): 1.417 - 1418 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
18. La Vignera S , Cannarella R , Condorelli RA , et al. Mortalidad por SARS-CoV-2 específica por sexo: entre la expresión de ECA2 modulada por hormonas, el riesgo de tromboembolismo venoso e hipovitaminosis d . Int J Mol Sci. 2020 ; 21 (8): 2948 . [\[Referencia cruzada\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
19. YE Q , Wang B , Mao J . La patogenia y el tratamiento de la 'Tormenta de citoquinas' en COVID-19 . J Infect. 2020 ; 80 (6): 607 - 613 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
20. Chen G , Wu D , Guo W y col. Características clínicas e inmunológicas de la enfermedad por coronavirus grave y moderada 2019 . J Clin Invest. 2020 ; 130: 1 - 8 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
21. Bourguignon A , Beaulieu C , Belkaid W , et al. Incidencia de resultados trombóticos para pacientes hospitalizados y dados de alta después de la infección por COVID-19 . Thromb Res. 2020 ; 196: 491 - 493 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)

22. Mauvais-Jarvis F , Klein SL , Levin ER. Resultados de estradiol, progesterona, inmunomodulación y COVID-19 . *Endocrinol.* 2020 ; 161: bqaal27 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
23. Nakano Y , Oshima T , Matsuura H , et al. El efecto del 17beta-estradiol sobre la inhibición de la agregación plaquetaria in vitro está mediado por un aumento de la síntesis de NO . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 ; 18 (6): 961 - 967 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
24. Suba Z. Prevención y terapia de COVID-19 mediante tratamiento con estrógenos exógenos para pacientes masculinos y femeninos . *J Pharm Pharm Sci.* 2020 ; 23 (1): 75 - 85 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
25. Breithaupt-Faloppa AC , Correia CDJ , Prado CM , et al. 17β-Estradiol, un aliado potencial para aliviar la infección por SARS-CoV-2 . *Clínicas.* 2020 ; 75: e1980 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
26. Calderone A , Menichetti F , Santini F , et al. Moduladores selectivos del receptor de estrógenos en COVID-19: ¿una posible opción terapéutica? *Front Pharmacol.* 2020 ; 11: 1085 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
27. Dyall J , Coleman CM , Hart BJ y col. Reutilización de fármacos desarrollados clínicamente para el tratamiento de la infección por coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio . *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2014 ; 58 (8): 4885 - 4893 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
28. [ClinicalTrials.gov](#) . Parche de estrógeno para los síntomas de COVID-19. Patrocinador: Sharon Nachman, Stony Brook University . Identificador: NCT04359329. [\[Google Académico\]](#)
29. Cano A , Ramírez I , De la Viuda E , et al. Respuesta a "¿Deberían usarse estrógenos en el tratamiento conjunto de pacientes con COVID-19?" *Maturitas.* 2020 ; 140: 81 - 82 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
30. Cagnacci A , Bonaccorsi G , Gambacciani M. Reflexiones y recomendaciones sobre la pandemia COVID-19: ¿se debe suspender la terapia hormonal? *Maturitas.* 2020 ; 138: 76 - 77 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
31. Onder G , Rezza G , Brusaferro S. Tasa de letalidad y características de los pacientes que mueren en relación con COVID-19 en Italia . *Jama.* 2020 ; 323 (18): 1,775 mil - 1776 . [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
32. Ramírez I , De la Viuda E , Baquedano L , et al. Manejo del riesgo tromboembólico con hormonoterapia menopáusica y anticoncepción hormonal en la pandemia COVID-19: recomendaciones de la Sociedad Española de Menopausia, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia . *Maturitas.* 2020 ; 137: 57 - 62 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
33. Ramírez I , De la Viuda E , Baquedano L , et al. El riesgo tromboembólico en mujeres con Covid-19 en el grupo de tratamiento hormonal . *Maturitas.* 2020 ; 138: 78 - 79 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
34. Pires ALR , Batista JG , Aldrighi JM , et al. Riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos y terapia hormonal menopáusica durante la pandemia de COVID-19 . *Sujetadores Rev Assoc Med.* 2020 ; 66 (Suppl 2): 22 - 26 . [\[Referencia cruzada\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
35. Fruzzetti F , Cagnacci A , Primiero F , et al. Anticoncepción durante la pandemia de Coronavirus-Covid 19. Recomendaciones de la Junta de la Sociedad Italiana de Anticoncepción . *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020 ; 25 (3): 231 - 232 . [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
36. Grandi G , Facchinetti F , Bitzer J. El impacto de género de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): ¿los estrógenos juegan un papel? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020 ; 25 (3): 233 - 234 . [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
37. Lidegaard Ø , Nielsen LH , Skovlund CW , et al. Trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos hormonales no orales: estudio de seguimiento, Dinamarca 2001–10 . *BMJ.* 2012 ; 344: e2990 . [\[Crossref\]](#) , [\[PubMed\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)
38. Grandi G , Barra F , Ferrero S , et al. Estradiol en la anticoncepción hormonal no oral: un “camino largo y tortuoso” . *Experto Rev Endocrinol Metab.* 2019 ; 14 (3): 153 - 155 . 2019 [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#) , [\[Google Académico\]](#)

39. Lete I , Chabbert-Buffet N , Jamin C y col. Impacto hemostático y metabólico de las píldoras de estradiol y las píldoras de etinilestradiol que contienen drospirenona frente a las píldoras de etinilestradiol que contienen levonorgestrel: una revisión de la literatura . Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015 ; 20 (5): 329 - 343 . [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Académico\]](#)
40. Costeira R , Lee KA , Murray B , et al. Síntomas de estrógeno y COVID-19: asociaciones en mujeres del estudio de síntomas COVID . medRxiv. 2020 . [\[Google Académico\]](#)
41. Ferreira-Filho ES , de Melo NR , Sorpreso ICE , et al. Anticoncepción y planificación reproductiva durante la pandemia de COVID-19 . Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 ; 13 (6): 615 - 622 . [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Académico\]](#)
42. Cagnacci A , Fruzzetti F. El uso de anticonceptivos hormonales combinados en medio de la pandemia de COVID-19. Responder . Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020 : 1 - 4 . doi: 10.1080 / 13625187.2020.1850678 [\[Taylor & Francis Online\]](#) , [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Académico\]](#)