

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER



TRATAMIENTO HORMONAL
Y RIESGO TROMBÓTICO
EN LA MUJER.
EXPERIENCIA EN COVID-19

Dra. Isabel M. Ramírez Polo

sanofi

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN 978-84-19264-11-4

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Actualización del riesgo trombótico en la mujer no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

La información contenida en esta revisión está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés. Cualquier indicación fuera de ficha técnica mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción.

SANOFI no recomienda el uso de sus productos fuera de lo indicado en sus respectivas fichas técnicas.

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER

NÚMERO 2 - 2022

Coordinador de las monografías:

Dr. Manel Casellas Caro

Especialista Referente. Jefe de la Unidad de Prevención y Tratamiento de la ETEV en el embarazo.
Profesor Asociado Obstetricia y Ginecología Universidad Autónoma Barcelona.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Revisión

**Tratamiento hormonal y riesgo trombótico en la mujer.
Experiencia en COVID-19**

Dra. Isabel M. Ramírez Polo

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción	5
Revisión del concepto de trombosis. ¿Por qué se produce?.....	5
El riesgo trombótico cambia con la edad de la mujer.....	6
Actualización del riesgo trombótico en tratamientos hormonales	8
Recomendaciones para disminuir el riesgo trombótico en mujeres (embarazadas o con tratamiento hormonal) sometidas a situaciones de riesgo protrombótico transitorias.....	15
Puntos clave	18
Bibliografía.....	19

TRATAMIENTO HORMONAL Y RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER. EXPERIENCIA EN COVID-19

Dra. Isabel M. Ramírez Polo

Coordinadora de Salud Sexual y Reproductiva UGC Cayetano Roldán. San Fernando. Cádiz.

Especialista en Patología Trombótica



Isabel M. Ramírez Polo

isaramirezp@telefonica.net

RESUMEN

La trombosis es el resultado de la asociación de una predisposición genética a la misma y/o de factores externos no genéticos. Puede ser venosa o arterial. El incremento de riesgo de ETV en edad reproductiva se debe a los embarazos, tratamientos hormonales y la obesidad, entre otros. La ETA es más frecuente en mujeres mayores de 65 años.

Los FR tienen un papel fundamental y sus efectos son sinérgicos. Para que se produzca una trombosis, es necesario la concurrencia de más de un FR en un momento determinado. Entre los FR desencadenantes, encontramos los tratamientos hormonales y el embarazo.

Los AHC y la THM incrementan de dos a cuatro veces el RR de ETV, pero en términos absolutos, el incremento es pequeño.

El mecanismo por el que las hormonas incrementan el riesgo trombótico es por la acción directa de estas sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito y por la alteración de los factores de la coagulación. Producen además cambios en el metabolismo lipídico. En general, los estrógenos son procoagulantes; y los gestágenos, profibrinolíticos. Los estrógenos endógenos tienen un papel protector de la enfermedad cardiovascular. Los AHC tienen un mayor perfil de riesgo trombótico que los ASG. Hay diferencias en el riesgo de tromboembolismo de los distintos AHC, y esto es debido a la diferente capacidad que tienen los diferentes gestágenos para contrarrestar al estrógeno. En general, no se recomienda ningún AHC en aquellas circunstancias que incrementen el riesgo de ETV. Los ASG no incrementan el riesgo de trombosis y pueden ser usados en todas estas circunstancias.

La THM tiene un efecto protector cardiovascular en mujeres sanas, se asocia con un incremento de riesgo de ETV durante el primer año de uso y luego disminuye y desaparece tras la discontinuación. El riesgo de trombosis es mayor para la THM oral combinada que para la oral con solo estrógenos. La terapia transdérmica (solo estrógenos o combinada) y la tibolona, presentan en general menor riesgo de ETV. Con la vía vaginal, no hay efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de ETV. Si hay riesgo, es recomendable la terapia transdérmica.

En caso de COVID-19 y tratamientos hormonales, hay que individualizar y usar los tratamientos menos trombogénicos.

INTRODUCCIÓN

La mujer, a lo largo de su vida, sufre una serie de cambios hormonales: embarazo, terapias hormonales durante los tratamientos para la reproducción asistida, uso de anticonceptivos hormonales (AH), uso de terapias hormonales durante la menopausia (THM) y uso de sustancias hormonales coadyuvantes en el tratamiento del cáncer. Estos cambios hacen que sea más susceptible a sufrir una enfermedad tromboembólica.

A todo ello, debemos sumar los factores de riesgo trombotico añadidos que tenga la mujer, como la obesidad, las trombofilias genéticas o adquiridas y las circunstancias especiales que incrementen el riesgo de trombosis y que puedan producirse en estos momentos de cambio hormonal, como una inmovilización temporal, una intervención quirúrgica o un viaje de larga duración.

En esta monografía, trataré de hacer una revisión actualizada sobre el tratamiento hormonal y el riesgo trombotico.

REVISIÓN DEL CONCEPTO DE TROMBOSIS. ¿POR QUÉ SE PRODUCE?

Clásicamente se considera a la trombosis como una alteración de la coagulación en la que predominan los mecanismos protrombóticos sobre los antitrombóticos, es decir, es una situación de hipercoagulabilidad en la que se han sobrepasado los mecanismos reguladores de la hemostasia. Pero hoy sabemos que esto va más allá de un proceso dependiente exclusivamente de la coagulación y que la trombosis es un estado inflamatorio con participación del sistema inmune, denominado inmunotrombosis: cascada de episodios idéntica a la respuesta inflamatoria local, en la que mastocitos, leucocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas tendrán un papel relevante¹.

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad compleja, poligénica y con interacciones ambientales, en la que influyen múltiples factores de riesgo (FR) y en la que los test individuales tienen escasa capacidad predictiva. Es decir, que el tromboembolismo es el resultado de la asociación de una predisposición genética a la trombosis y/o de factores externos no genéticos².

La enfermedad tromboembólica puede ser: venosa o arterial, y aunque tienen una etiología diferente, hay estudios que sugieren que existe una interrelación, y cuando una mujer ha tenido una trombosis venosa tiene más probabilidades de tener una trombosis arterial.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba a la trombosis venosa profunda y a la embolia pulmonar.

La enfermedad tromboembólica arterial (ETA) engloba fundamentalmente el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebral vascular (ictus).

Factores de riesgo (FR)

Los FR son prácticamente los mismos a nivel venoso que arterial, pero tienen distinta importancia en uno y otro supuesto.

Así, en la ETV, tienen un papel importante los factores que aumenten los mecanismos protrombóticos, como son:

- Factores genéticos: trombofilia y antecedentes familiares y personales de trombosis.
- Factores propios de la mujer: los anticuerpos antifosfolípidos (trombofilia adquirida muy trombogénica), obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, edad, tabaco.
- Factores desencadenantes: embarazo, tratamientos hormonales, cirugía, inmovilización, viajes de larga duración.

Y en el ETA, adquieren mayor importancia aquellos factores que facilitan la formación de la placa de ateroma: tabaco, hipertensión arterial, obesidad, diabetes, dislipemias y los procesos que prolonguen la coagulación, como las trombofilias.

La idea de que son los factores individuales los que hacen que el riesgo de desarrollar una trombosis sea mayor en unas mujeres que en otras adquieren cada día más importancia². La existencia de un solo FR no determina la aparición de una trombosis, pero cuantos más FR confluyan, mayor es la probabilidad de que se produzca un tromboembolismo³.

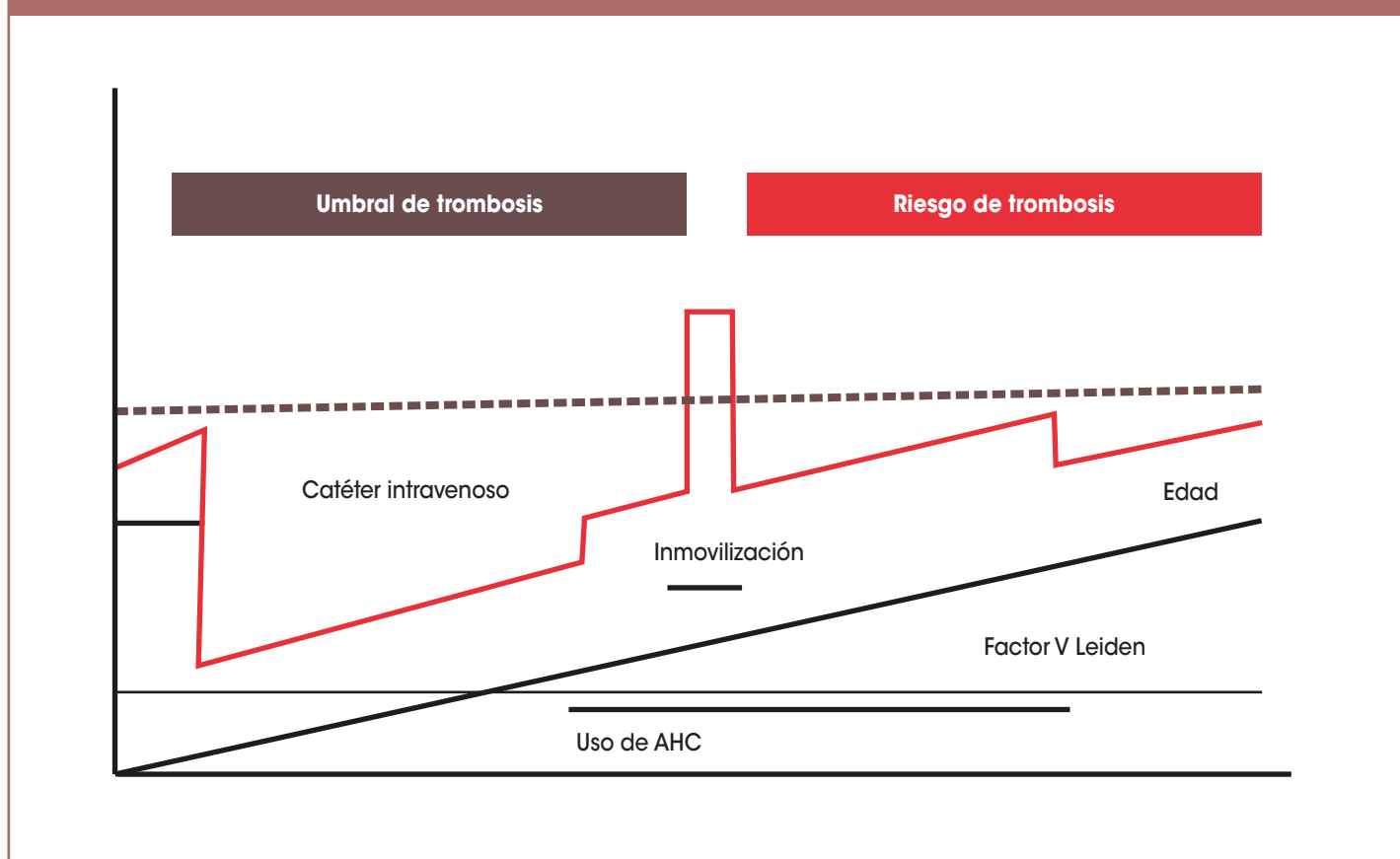
En la Figura 1, Rosendaal *et al.*⁴, nos muestra cómo en el curso de la vida de una mujer pueden aparecer distintos FR trombóticos, con diferente peso, y en un momento determinado pueden concurrir varios de ellos, haciendo que se sobrepase el umbral y se produzca una trombosis, esto subraya la importancia de los factores de riesgo.

EL RIESGO TROMBÓTICO CAMBIA CON LA EDAD DE LA MUJER

Enfermedad tromboembólica arterial (ETA)⁵

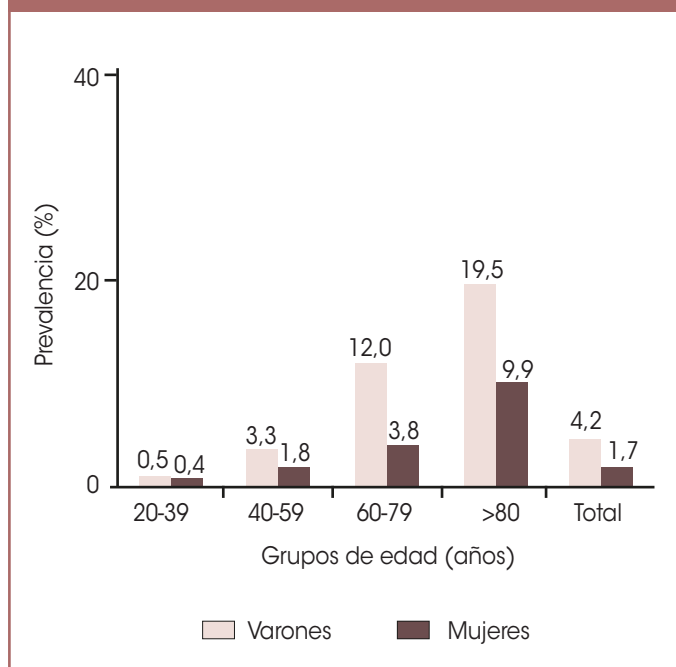
- En mujeres en edad fértil, las manifestaciones más graves de ETA son relativamente raras.
- La incidencia general de enfermedad cardíaca a edades entre 65 y 94 años se triplica en las mujeres con respecto a edades entre 35 y 64 años (Figura 2).
- Después de la menopausia, la incidencia y la gravedad aumentan y alcanzan tasas tres veces mayores en postmenopáusicas que en premenopáusicas de la misma edad.

Figura 1. Riesgo trombótico.



AHC: anticonceptivos hormonales combinados.
Modificado de Rosendaal *et al.*⁴

Figura 2. Prevalencia de infarto agudo de miocardio por grupos de edad en Estados Unidos (2007-2010).



Tomado de: Ferreira-González⁵.

Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)⁶

- A pesar de ser poco frecuente en edad reproductiva, el riesgo se debe a los embarazos, la obesidad y los tratamientos hormonales, entre otros (Tabla 1).

- El riesgo aumenta a partir de los 65 años (Tabla 1).

El riesgo estimado de ETV en la mujer debido a los cambios y tratamientos hormonales, según el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*⁷, es el siguiente:

- Incidencia en mujer en edad reproductiva: 4-5/10.000 mujeres/año.
- Incidencia en relación al uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC): 9-10/10.000 mujeres/año, y disminuye después de los primeros 6-12 meses de uso.
- Incidencia en embarazo: 29/10.000 mujeres/año. En el postparto inmediato, es de 300-400/10.000 mujeres/año
- Riesgo de ETV en técnicas de reproducción asistida: el riesgo asociado a fertilización *in vitro* (FIV) es diez veces superior al de un embarazo natural.
- Riesgo de ETV en terapia hormonal para climaterio: su uso incrementa 2-4 veces el riesgo de ETV durante el primer año de tratamiento.
- El riesgo de ETV en tratamiento hormonal antitumoral (tamoxifeno) es de 2,3 veces frente a placebo, sin otros factores de riesgo asociados.

El uso de tratamientos hormonales incrementa el riesgo de ETV el primer año de uso, para luego disminuir.

Tabla 1. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

Grupos etarios (años)	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
De 15 a 24			7	16,3	7	12,1
De 25 a 34	2	13,3	5	11,6	7	12,1
De 35 a 44	3	20,0	7	16,3	10	17,2
De 45 a 54	1	6,7	5	11,6	6	10,3
De 55 a 64	6	40,0	4	9,3	10	17,2
De 65 y más	3	20,0	15	34,9	18	32,1
Total	15	25,9	43	74,1	58	100,0

Tomado de: *Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España*⁶, 2006.

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN TRATAMIENTOS HORMONALES

Mecanismo por el que las hormonas incrementan el riesgo trombótico

Los mecanismos exactos por los cuales las hormonas incrementan el riesgo trombótico no están claros. Sabemos que los estrógenos y los gestágenos inducen variaciones en diferentes proteínas implicadas en la hemostasia. Estas modificaciones son provocadas:

- **Por la acción directa de las hormonas sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito:**

- Incrementan la globulina fijadora de las hormonas sexuales (proteínas transportadoras de hormonas sexuales).
- Disminuyen las glicosilceramidas (que actúan como cofactor de la acción anticoagulante de la proteína C activada).

- **Por la alteración de los factores de la coagulación:**

- Elevación de factores protrombóticos (estrógenos):
 - Factor de Von Willebrand.
 - Factores II, VII, VIII, X y fibrinógeno.
- Descenso de anticoagulantes naturales (estrógenos):
 - Proteína S libre.
 - Aumento de resistencia a la proteína C activada.
 - Inhibidor de la vía del factor tisular libre.
 - Antitrombina III y proteína C.
- Compensación parcial de lo anterior por aumento de la fibrinólisis (gestágenos).

En general, podemos afirmar que los estrógenos son procoagulantes y que los gestágenos son profibrinolíticos⁴.

- **Cambios metabólicos inducidos por los AH sobre el metabolismo lipídico⁸:**

- Estrógenos:

- ↑ Colesterol HDL, Colesterol VLDL y triglicéridos.
- ↓ Colesterol LDL.

– Gestágenos:

- En general ↓ HDL y VLDL.
- ↑ LDL (posiblemente por transformación de VLDL).
- Acción más intensa de 19-norderivados.

- El efecto global, dependerá de la dosis de estrógeno y del tipo de gestágeno utilizado. Prácticamente sin impacto en una mujer sana.

Por otra parte, también sabemos que los estrógenos endógenos proporcionan protección de la enfermedad cardiovascular, potencian la vasodilatación y la compliancia vascular, y adicionalmente generan un efecto antiinflamatorio, antioxidante y mejoran el perfil lipídico.

Trombogenicidad de los AH

Los AH pueden estar compuestos por estrógenos y gestágenos (AHC) o por gestágenos solos, anticoncepción con solo gestágeno (ASG).

Los **estrógenos** que se usan en anticoncepción son:

- Naturales: 17β-estradiol y valerato de estradiol.
- Sintéticos: etinilestradiol.

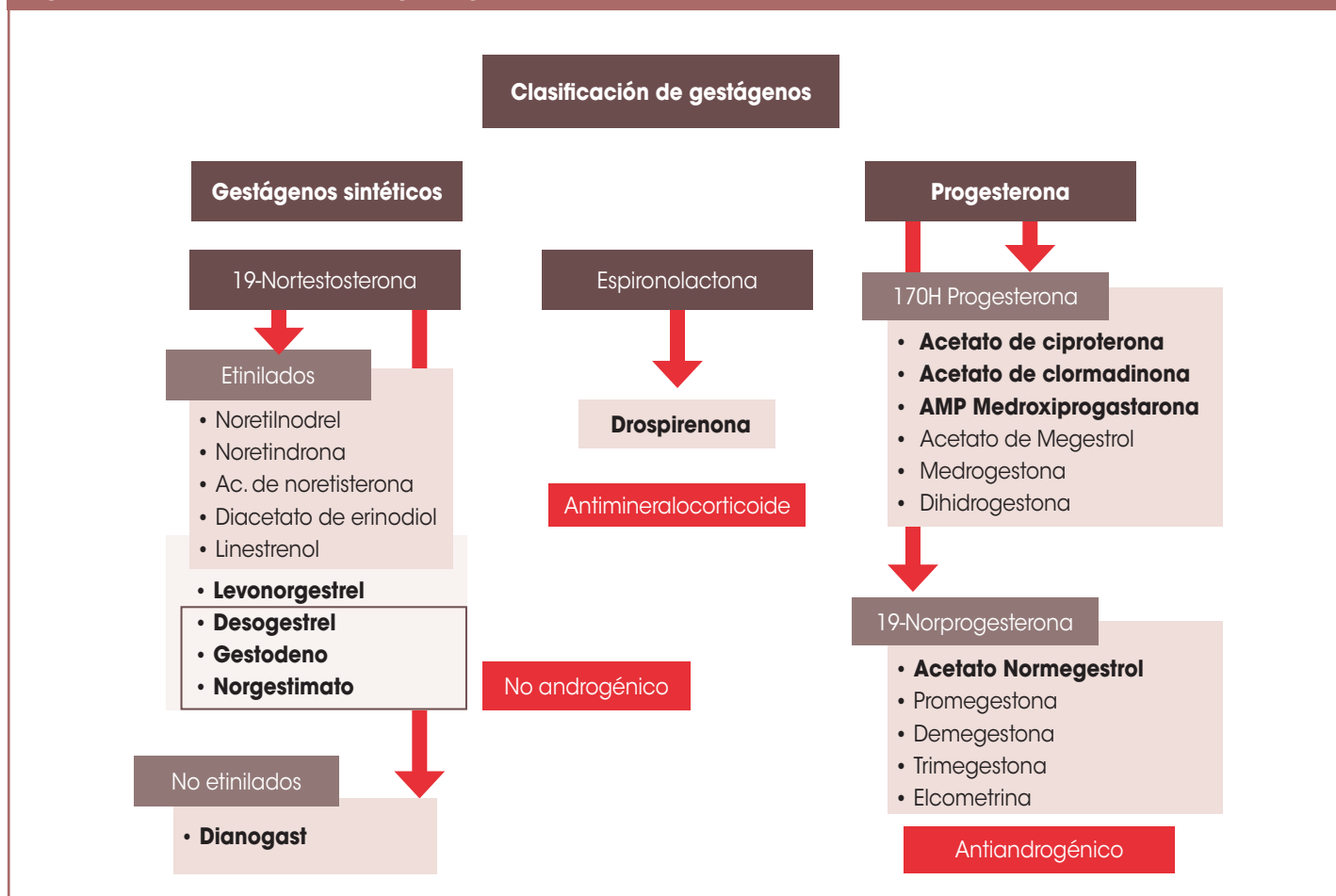
Los **gestágenos** los podemos clasificar en tres grandes grupos (Figura 3)⁹:

- Derivados de la 19-nortestosterona.
- Derivados de la progesterona.
- Derivados de la 17α-espironolactona.

La actividad biológica de estos gestágenos es diferente y de ello se derivan sus efectos que aportan las propiedades diferenciales a los AHC (Tabla 2)¹⁰.

Las vías de administración pueden ser:

- **En AHC:** oral, transdérmica o vaginal. Las consideraciones con respecto a la ETV son las mismas para las tres vías.
- **En ASG:** oral, implantes transdérmicos, intrauterino, dispositivo intrauterino (DIU) de LNG (levonorgestrel) e inyectable de acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Figura 3. Clasificación de los gestágenos usados en anticonceptivos hormonales.


17-OH Progesterona: 17-hidroxiprogesterona; 19-Nor: 19-nortestosterona; Ac: acetato; AMP: acetato de medroxiprogesterona. Adaptada de: Burkman *et al.*⁹.

Tabla 2. Actividad biológica de los gestágenos.

Progestágenos	Antiestrogénico	Estrogénico	Androgénico	Antiandro- génico	Glucocorticoide	Antimineralocorticoide
Acetato de clormadinona	+	-	-	+	+	-
Acetato de ciproterona	+	-	-	+	+	-
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Drospirenona	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel (3-ceto-desogestrel)	+	-	+	-	(+)	-
Gestodeno	+	-	+	-	(+)	(+)
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Acetato de medroxiprogesterona	+	-	(+)	-	+	-
Acetato de nomegestrol	+	-	-	(+)	-	-
Noretisterona	+	+	+	-	-	-
Norgestimato	+	-	+	-	?	?
Progesterona	+	-	-	(+)	+	+

Tomada de: Schindler *et al.*¹⁰.

CON RESPECTO A LA ETV

No todos los AH tienen el mismo perfil de riesgo trombótico. Los AHC tienen un mayor perfil de riesgo trombótico que los ASG, en estos sería casi inexistente.

En **AHC**, el riesgo trombótico lo incrementa el estrógeno, y el gestágeno modula la acción del estrógeno. De tal manera que en la composición de un AHC hay gestágenos (levonorgestrel, norgestimato y noretisterona) que contrarrestan mejor este efecto protrombótico de los estrógenos y hoy sabemos que la diferencia en el riesgo de tromboembolismo de los distintos AHC está en la diferente capacidad que tienen los distintos gestágenos para contrarrestar al estrógeno¹¹. Por tanto, no todos los AHC aportan el mismo riesgo trombótico. Esto lo confirman los diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas¹²⁻¹⁶, y así lo publicaron las agencias del medicamento¹⁷ (Tabla 3).

Por otra parte, parece que el riesgo relacionado con los AHC que contienen estrógenos naturales es menor que los que contienen etinilestradiol. Hay estudios de parámetros subrogados de la coagulación que así lo demuestran, pero se necesitan estudios epidemiológicos que lo confirmen. En la actualidad, se esperan resultados en este sentido de ensayos clínicos en marcha y disponemos de estudios como el de Dinger¹⁸, que afirman que el valerato de estradiol tiene riesgo similar o incluso más bajo que etinilestradiol con levonorgestrel, y los resultados recientemente presentados del estudio PASS, demuestran la

no inferioridad del estradiol con nomegestrol, frente al etinilestradiol/levonorgestrel¹⁹.

En general, los AHC no se recomiendan en aquellas circunstancias que incrementen el riesgo de ETV (Tabla 4). Es decir, cuando la mujer tenga otros factores de riesgo, como trombofilia, obesidad, entre otros reflejados en la tabla, no se recomiendan los AHC, y esto está vigente para todos los tipos de AHC, tanto para los que contienen etinilestradiol con cualquier tipo de gestágeno por cualquier vía de administración, como para los que contienen estrógenos naturales (de momento, en España, solo hay dos comercializados), mientras no tengamos confirmados nuevos datos.

En **ASG**, desde:

- El metanálisis de Mantha en 2012²⁰, de ocho estudios observacionales y cuyo objetivo era evaluar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociado con el uso de anticonceptivos de solo progestágenos y que concluye que el uso de estos métodos no está asociado a un incremento de riesgo trombótico comparándolo con mujeres que no usan anticoncepción hormonal; tan solo en el caso del inyectable de Medroxiprogesterona considera que son precisos más estudios.

Hasta los estudios más actuales:

- Bergendal *et al*²¹, en 2014, realizaron un estudio caso-control de 1.850 mujeres que compara aquellas con una trombosis con grupo control y además analiza el riesgo trombótico de las que son portadoras de trombofilia que usan un método de ASG.

Tabla 3. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de los AHC.

Estimación del riesgo de tromboembolismo venoso asociado a AHC según progestágeno (combinado con etinilestradiol (EE), excepto que se especifique)	Incidencia estimada (por 10.000 mujeres durante un año de uso)
No usuarias de AHC	2
Levonorgestrel/norgestimato/noretisterona	5-7
Etonogestrel/norelgestromina	6-12
Gestodeno/desogestrel/drospirenona	9-12
Clormadinona/dienogest/nomegestrol (combinados con E2)	No disponible

AHC: anticonceptivos hormonales combinados; E2: estradiol.

Tomada de: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. nota informativa de la AEMPS; 2013.

Tabla 4. Categorías 3-4 para uso de anticonceptivos hormonales (SEC 2005-2012)^{23,11}.

- Categoría 1:** ninguna restricción al uso.
Categoría 2: las ventajas superan a los riesgos.
Categoría 3: los riesgos, generalmente, superan a los beneficios.
Categoría 4: no se debe usar.

Condición	AHC	ASG: Implante, DIU-LNG, píldora	ASG: AMP
Antecedente personal de TVP/EP	4	2	3
TVP/EP actual	4	3	3
Trombofilia conocida	4	2	2
Sospecha de trombofilia	3	2	2
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4	2	2
Inmovilización no quirúrgica	3	2	2
Fumadora >35 años	4	1	1
Obesidad, IMC de 35-39	3	2	3
Obesidad, IMC >40	4	2	3
HTA controlada	3	2	2
HTA no controlada >160/100	4	2	3
Cardiopatía isquémica	4	2/3	3
Ictus	3/4	2/3	3
Valvulopatía complicada	4	2	2
Migraña con aura	4	2/3	2/3
Migraña sin aura	2/3	2	2
Diabetes con vasculopatía o más de 20 años de evolución	3/4	2	3
Múltiples FR cardiovasculares	3/4	2	3

Con dos cifras ej: 2/3 corresponde a inicio/continuación.

AHC: anticonceptivos hormonales combinados; AMP: acetato de medroxiprogesterona; ASG: anticoncepción con solo gestágeno; DIU: dispositivo intrauterino; EP: embolia pulmonar; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LNG: levonorgestrel; SEC: Sociedad Española de Contracepción; TVP: trombosis venosa profunda.

Modificado de: Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso en Actualización del Manejo Clínico de los ACH²³.

- Y la revisión sistemática de Tepper *et al.*²², que incluye 1.035 estudios, de los que 26 cumplen criterios de inclusión. La población estudiada está constituida por mujeres con condiciones médicas asociadas a riesgo de trombosis venosa o arterial:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Hipertensión arterial, hábito tabáquico.
- Trombofilia e historia de ETEV.
- Población general (ya sea sin estas condiciones o que no se especificó que las tuvieran).

Los anticonceptivos analizados fueron: píldora SG, los inyectables, los implantes y levonorgestrel-DIU.

Los desenlaces de interés incluyeron: ETV, accidente cerebrovascular e IAM.

Ambos llegan a las siguientes conclusiones:

- En población general: no se incrementa el riesgo de ETV (ETV, embolia pulmonar) ni ETA (IAM, ictus) con píldora de solo gestágeno, implantes o levonorgestrel-DIU.
- En población con otros riesgos asociados: no se encontró aumento de riesgo.
- Solo con el AMP se comunicó un incremento de riesgo en trombofilia, antecedentes de ETV y fumadoras.

CON RESPECTO A LA ETA

En AHC, los gestágenos más androgénicos, como el levonorgestrel, alteran más el perfil lipídico, por lo que serían más perjudiciales, pero las dosis y tipos de gestágenos que manejamos en la actualidad en AHC no modifican prácticamente estos parámetros en una mujer sana. Hay que recordar que el riesgo de ETA esta incrementado en mujeres mayores de 64 años y los factores de riesgo que lo incrementan son aquellos que favorecen la aparición de la placa de ateroma: tabaco, hipertensión, diabetes, obesidad, migrañas, todos ellos se ven potenciados por el uso de AHC, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de indicarlos o contraindicarlos.

Los AHC no estarán recomendados en caso de existencia de enfermedades basales, como migraña con aura, hipertensión arterial, valvulopatías, cardiopatía isquémica, fumadoras mayores de 35 años, diabetes con más de 20 años de evolución o con vasculopatías, ictus (Tabla 4).

La ASG, en general, no incrementa el riesgo de ETA, por tanto, solo con el AMP habría un mayor riesgo en determinadas patologías, aunque menor que con AHC (Tabla 4).

Trombogenicidad de las THM

En la actualidad, disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento en menopausia²⁴. Los estrógenos usados en THM son:

- Estrógenos naturales: estriol y valerato de estradiol.
- Estrógenos equinoconjugados.

Y los gestágenos:

- Progesterona micronizada.
- AMP.
- Acetato de ciproterona.
- Dinogest.
- Noretisterona.
- Norgestrel.
- Drospirenona.

También se usa el bacedoxifeno, que no es exactamente una progesterona, sino un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, con potente efecto antagónico endometrial.

Además, disponemos de tibolona, que es un esteroide oral sintético que, al metabolizarse, se transforma en metabolitos activos con acción estrogénica, androgénica débil y progestagénica.

En cuanto a las vías de administración, pueden ser oral, transdérmica y vaginal.

Por otra parte, la terapia puede ser:

- Solo con estrógenos, para mujeres sin útero.
- Combinada con estrógenos y progesterona (de forma cíclica o continua).

Tanto el tipo de preparado como la vía de administración son importantes al valorar el riesgo trombótico, como veremos.

Con respecto al riesgo de tromboembolismo de la THM, el estudio de Lekovic *et al.*²⁵ de marcadores subrogados de la coagulación concluye que: con la vía oral, se modifican los marcadores en el sentido de hipercoagulabilidad, y con la vía transdérmica, no se modifican (Tabla 5):

Las revisiones sistemáticas de la *Cochrane* en 2015 y 2017^{26,27}, que comparan la THM oral con o sin progesterona con placebo, nos informan de lo siguiente:

- Si la THM se inicia en los primeros diez años desde la menopausia, encuentran:
 - Menos muertes en general: riesgo relativo (RR) de 0,70 (intervalo de confianza [IC]: 0,52-0,95).
 - Menos IAM mortal y muertes por causas cardiovasculares: RR de 0,52 (IC: 0,29-0,96).
 - Aumento de ETV: RR de 1,74 (IC: 1,11-2,73).
 - No hay pruebas sólidas para el accidente cerebral vascular.
- Si se inicia después de diez años desde la menopausia, encuentran:
 - Poco efecto sobre la mortalidad en general y sobre la enfermedad coronaria.
 - Aumento del riesgo de accidente cerebral vascular: RR de 1,2 (IC: 1,06-1,38).
 - Aumento de ETV: RR de 1,96 (IC: 1,37-2,80).

Tabla 5. Cambios en la coagulación durante la terapia hormonal sustitutiva oral en mujeres posmenopáusicas.

Parámetros de coagulación	THM Oral	THM Transdérmico
Dímero D	Aumenta	Sin cambios
Fibrinógeno	Reduce	Sin cambios
Antitrombina	Reduce (no hay evidencia consistente)	Sin cambios
Ratio APC*	Reduce	Sin cambios
Proteína S	Reduce	Sin cambios
Proteína C	Reduce	Sin cambios
Generación de fibrina	Aumenta	Sin cambios
Generación de trombina	Aumenta (no hay evidencia consistente)	Sin cambios
Factor VII	Reduce	Sin cambios
Factor VIII	Aumenta	Sin cambios
Factor IX	Aumenta	Sin cambios
vWF	Sin efecto (no hay evidencia consistente)	Sin cambios
TAF1 **	Aumenta	Sin cambios
PAI-1 ***	Reduce	Sin cambios

*Proteína C activada (aumento de la resistencia a la APC cuando se evalúa mediante métodos basados en la vía extrínseca pero no en la tromboplastina parcial activada).

**TAF1 - Inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina.

***PAI-1 - Inhibidor del activador del plasminógeno-1.

THM: terapia hormonal durante la menopausia.

Tomada de: Lekovic *et al.*²⁵.

– Sweetland *et al.*, en 2012²⁸, en un estudio prospectivo en el que incluyeron 1.300.000 mujeres entre 50-64 años seguidas durante cinco años, encontraron:

- Mayor riesgo de ETV en THM combinada que en la de solo con estrógenos (RR de 2,07 [IC del 95%: 1,86-2,31] frente a RR de 1,42 [IC 1,21-1,66]).
- Mayor RR en preparados con medroxiprogesterona, frente a otras progesteronas (noretisterona, norgestrel) (RR de 2,67 [IC 2,25-3,17] frente a RR de 1,91 [IC 1,69-2,17]).
- No encontró incremento de riesgo en la THM transdérmica con solo estrógenos (RR de 0,82 [IC 0,64-1,06]).

En 2019²⁹, Vinogradova *et al.* diseñaron un gran estudio de casos y controles: 80.396 mujeres de 40 a 79 años con diagnóstico de tromboembolismo venoso entre 1998 y 2017, comparado con un grupo control constituido por 391.494 mujeres.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre el riesgo de ETV y el empleo de diferentes tipos de THM.

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

- El empleo de THM se asoció a un incremento de riesgo de ETV: el RR de ETV por uso de THM frente al no uso fue: 1,58 (IC del 95%: 1,52-1,64).
- El incremento se observó tanto para el empleo de estrógenos solos como de tratamiento combinado:
 - Estrógenos solos: 1,40 (IC: 1,32-1,48).
 - THM combinada: 1,73 (IC: 1,65-1,81).
- En caso de empleo de estrógenos solos, el estradiol presentó menor riesgo frente a estrógenos equinoconjugados: 0,85 (IC: 0,76-0,95).
- Asimismo, el empleo de estradiol solo tuvo menor riesgo que el empleo de THM combinada: 0,83 (IC: 0,76-0,91).
- Comparado con la no exposición, los estrógenos equinoconjugados asociados a AMP presentaron

el máximo riesgo, mientras que la asociación de estradiol con didrogestrona tuvo el menor riesgo:

– Riesgo: estrógenos equinoconjugados + AMP: 2,10 (IC: 1,92-2,31).

– Riesgo: estradiol + didrogestrona: 1,18 (IC: 0,98-1,42).

- El empleo de preparados transdérmicos (RR de 0,93 [IC: 0,87-1,01]) o tibolona (RR de 1,02 [IC: 0,90-1,15]) no se asoció a un incremento de riesgo trombótico.

Con respecto a la terapia vaginal³⁰, los niveles sistémicos de hormonas que alcanzan los preparados comercializados (estrógenos locales y prasterona) son muy bajos y no tienen efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de ETV (faltan ensayos clínicos).

Por tanto, podemos afirmar que, en una mujer sana:

- La THM tiene un efecto protector cardiovascular.
- La THM se asocia con un incremento de riesgo de ETV (RR: 1,6).
- Este riesgo es mayor durante el primer año de uso y luego disminuye. Desaparece tras la discontinuación.
- El riesgo es mayor para la THM oral combinada que para la oral con solo estrógenos.
- Los preparados con medroxiprogesterona presentan mayor riesgo frente a otras progesteronas.
- La terapia transdérmica no tiene riesgo significativo de ETV, ni la de solo con estrógenos ni la combinada con progesterona.
- La terapia con tibolona no tiene riesgo de tromboembolismo significativo.
- Con la vía vaginal, no hay efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de ETV.

Por otra parte, hay una serie de FR que incrementan el riesgo trombótico, así:

- Las **mujeres que han sufrido un evento tromboembólico** (ETV/embolia pulmonar) no deben usar la THM por vía oral en ninguna de sus formulaciones (estrógenos solos o combinados),

y por vía transdérmica sería también mayor el riesgo que el beneficio³¹.

- En **mujeres con trombofilia** asintomática, el riesgo trombótico basal de las mujeres con trombofilia es cuatro veces mayor que el de las mujeres que no son portadoras de esta mutación y no deben recibir tratamiento con THM oral combinada. Los riesgos de usar THM oral con solo estrógenos superan los beneficios³²; pero los beneficios de la terapia hormonal transdérmica en estas mujeres superan a los riesgos³³. Con respecto a la tibolona, parece que los riesgos son poco significativos²⁹.
- En **mujeres obesas**, si su índice de masa corporal (IMC) es entre 25-30 kg/m² (sobrepeso), con el uso de THM oral, el riesgo absoluto de trombosis es bajo, especialmente en menores de 60 años, y el uso de THM transdérmica no se asocia con un incremento de riesgo (esto es tanto para THM con solo estrógenos como para la combinada, en ambos casos)^{29,34}. Parece que la tibolona tampoco incrementa el riesgo en estas mujeres²⁹. En aquellas con IMC >30 kg/m², la vía oral no sería la preferente, ya que se asocia con un incremento de riesgo trombótico en ellas, en cambio; la vía transdérmica no se asocia con un aumento de dicho riesgo²⁹. No hay datos para un IMC mayor de 35 kg/m².
- En las **mujeres con migraña**, sin especificar el tipo, el riesgo de sufrir un ictus está incrementado³⁵. Por otra parte, los estudios sobre el patrón de cefaleas indican que con terapia transdérmica y con tibolona no hay modificación del patrón de cefaleas en migrañas con aura³⁶, su uso solo estaría recomendado en función de la necesidad, consensuándolo previamente con la paciente.
- Por el contrario, las **mujeres con cefalea tensional** se benefician del uso de THM³⁶.
- En las **mujeres que han sufrido un evento de ETA** (IAM, ACV, angina): en mujeres más jóvenes y si el evento no ha sido de origen aterotomoso, no habría contraindicación de THM si no tiene otros factores de riesgo.

- En **mujeres fumadoras**, desaparece el efecto protector cardiovascular de la THM oral y se incrementa la mortalidad, por tanto, no es recomendable su uso³⁸. Pero los beneficios de los estrógenos no se pierden cuando la terapia es transdérmica y no se incrementan los efectos perjudiciales, por lo que sería más recomendable el uso de este tipo de terapia³⁹.

Trombogenicidad en técnicas de reproducción asistida

En general, los ovarios se estimulan por una combinación farmacológica que incluye hormonas liberadoras de gonadotropinas y gonadotropinas exógenas, con la finalidad de que uno o más ovocitos sean aspirados de los folículos ováricos. Esto produce los siguientes cambios en la hemostasia⁴⁰:

- Aumento de expresión del factor tisular por los monocitos activados.
- Activación del sistema de las quininas.
- Modificaciones del factor tisular, activador tisular del plasminógeno y del inhibidor de la vía del factor tisular.
- Aumento de los factores de coagulación (fibrinógeno, factores V, VII, VIII y de Von Willebrand).
- Disminución de los inhibidores fisiológicos (antitrombina, proteína S, resistencia adquirida a la proteína C activada).
- Aumento de plaquetas.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación ocasional en mujeres que se encuentran bajo este tratamiento y consiste en una respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante una estimulación hormonal que persiste y se prolonga. Los casos severos pueden provocar trombosis, son poco frecuentes, afectando a un 0,2-1,8% de las pacientes. El riesgo de ETV en el embarazo después de una FIV se duplica en relación a un embarazo normal, y es muy alto en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica durante el primer trimestre, por lo

que se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica durante este periodo⁴¹.

RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR EL RIESGO TROMBÓTICO EN MUJERES (EMBARAZADAS O CON TRATAMIENTO HORMONAL) SOMETIDAS A SITUACIONES DE RIESGO PROTROMBÓTICO TRANSITORIAS⁴²

Mujeres en tratamiento con AHC

- En viajes largos de avión:
 - Pueden ser suficientes medidas habituales, como movilizarse, hidratación, medias.
 - Con otro FR, administrar profilaxis con HBPM, aproximadamente 2-3 horas antes de subir al avión, además de las medidas habituales.
- En cirugía programada:
 - Actuación prequirúrgica: suspender el tratamiento anticonceptivo cuatro semanas antes.
 - Actuación postquirúrgica: según el protocolo habitual, en función del tipo de intervención.
- Cirugía urgente preoperatoria: profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo al menos siete días, y al alta, mantener hasta que recupere la movilidad completa o según el protocolo habitual.
- Inmovilidad prolongada: profilaxis con HBPM a dosis de bajo riesgo hasta la movilización.

Mujeres con THM

- En viajes de avión: profilaxis con HBPM a dosis de bajo riesgo aproximadamente 2-3 horas antes de subir al avión, además de las medidas habituales, como movilizarse, hidratarse, etc.
- En cirugía programada:

- Prequirúrgica: suspender el tratamiento hormonal sustitutivo cuatro semanas antes, puede no ser necesario si se utiliza una adecuada tromboprofilaxis.
- Postquirúrgica: según el protocolo habitual, en función del tipo de intervención.
- Cirugía urgente: profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo al menos siete días, y al alta, mantener hasta la movilidad completa o según el protocolo habitual.
- Inmovilidad prolongada: profilaxis con HBPM a dosis de bajo riesgo hasta la movilización.

Relación de tratamiento hormonal, COVID-19 y ETV

Como se ha dicho al principio, clásicamente la trombosis la consideramos como una alteración de la coagulación, una situación de hipercoagulabilidad en la que se han sobrepasado los mecanismos reguladores de la hemostasia. Pero la coagulación comienza como una inflamación: es una cascada de episodios similares a una inflamación, inmuno-trombosis¹.

La infección genera un estado de hipercoagulabilidad, un estasis venosa a causa de la compresión local de las venas por las adenopatías y por la inmovilización, una disfunción endotelial por la acción o la reacción al propio germen.

La inmuno-trombosis es la interacción del sistema inmunológico y el sistema de coagulación como respuesta a la infección para evitar su propagación. Y esta respuesta es diferente según el germen que la provoque. Concretamente, la enfermedad asociada

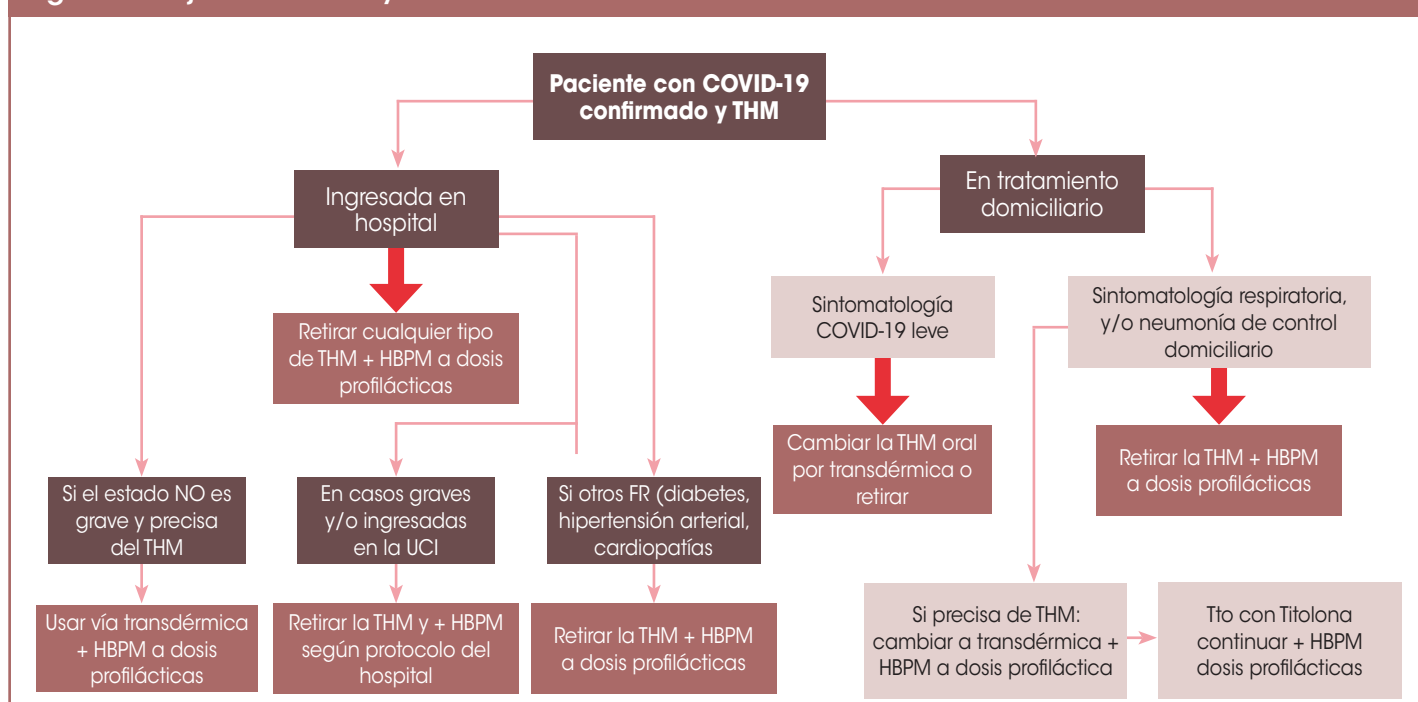
al coronavirus de tipo 2, causante de un síndrome respiratorio agudo severo, produce un daño endotelial que pone en marcha los mecanismos de la coagulación, provocando lo que se conoce como una coagulación intravascular localizada, que a su vez produce daño pulmonar (coagulación intravascular pulmonar) y trombosis en otros territorios de la economía.

Sabemos que los estrógenos naturales son protectores del endotelio, es por esto que algunos autores⁴³ han defendido el uso de estos en mujeres con enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) y tratamientos hormonales. Aunque esta es una hipótesis plausible biológicamente, no tenemos estudios epidemiológicos diseñados que la apoyen, y lo que sí conocemos por ensayos clínicos y revisiones sistemáticas^{12,14-17} es que el estrógeno exógeno es procoagulante e incrementa el riesgo de ETV.

Utilizando la evidencia de que disponemos en este tema, en la actualidad, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)⁴⁴, apoyada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), propuso un algoritmo de actuación para mujeres menopáusicas en tratamiento con THM y para perimenopáusicas en tratamiento con AHC (este último podría hacerse extensivo a otras edades) (Figuras 4 y 5).

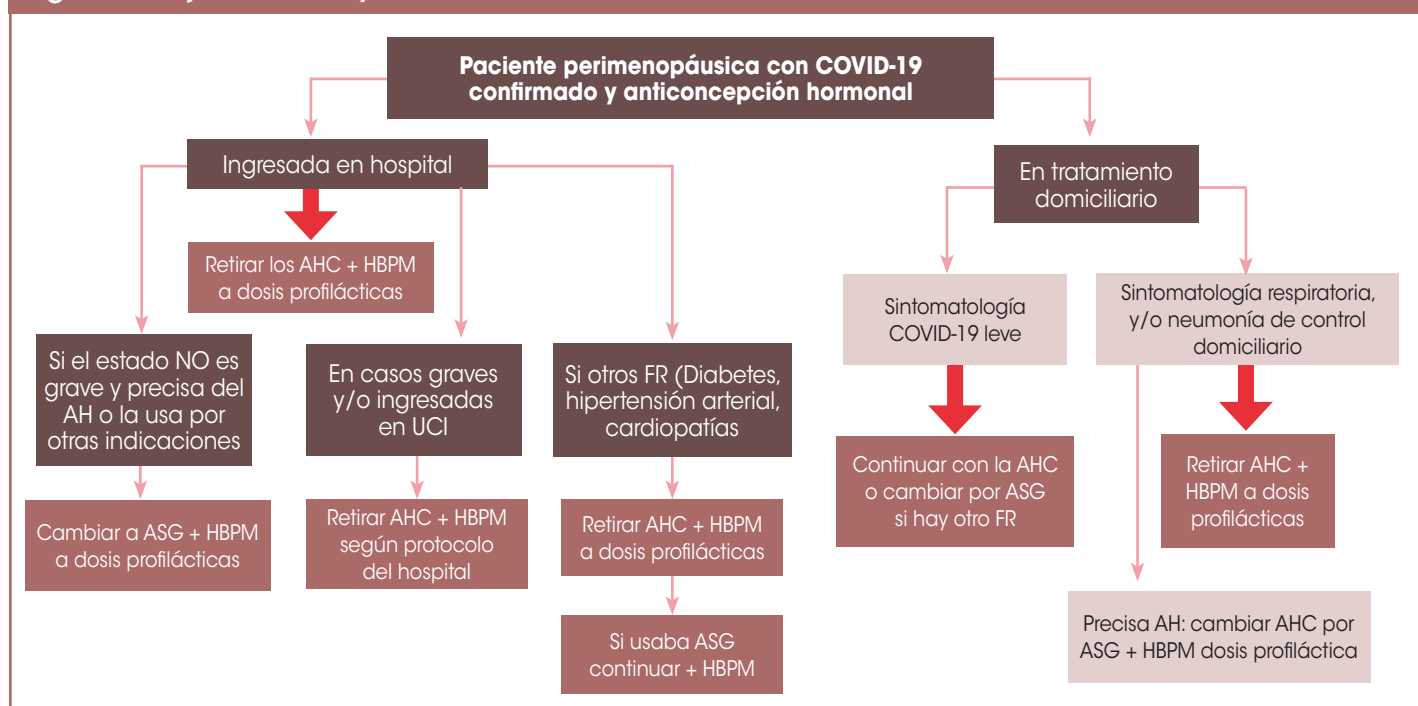
En los casos en que se hayan retirado o cambiado los tratamientos, podrá volverse al tratamiento anterior a la enfermedad, una vez curada la paciente y recuperada la movilidad habitual. Se mantendrá la terapia con HBPM hasta un mínimo de siete días tras el alta hospitalaria o hasta la movilización completa.

Figura 4. Mujeres con THM y COVID-19 confirmado.



COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; FR: factores de riesgo; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; THM: terapias hormonales durante la menopausia; UCI: unidad de cuidados intensivos. Tomado y traducido de: Ramírez *et al.*⁴⁴.

Figura 5. Mujer con AHC y COVID-19 confirmado.



AH: anticonceptivos hormonales; AHC: anticonceptivos hormonales combinados; ASG: anticoncepción con solo gestágeno; COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; FR: factores de riesgo; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; UCI: unidad de cuidados intensivos. Tomado y traducido de: Ramírez *et al.*⁴⁴.

PUNTOS CLAVE

- Los tratamientos hormonales que contienen estrógenos favorecen las complicaciones trombóticas.
- Es necesario individualizar los tratamientos y valorar previamente la existencia de factores de riesgo.
- Los ASG y la THM transdérmica prácticamente no incrementan el riesgo trombótico y pueden usarse en casi todas las circunstancias.
- En las mujeres que vayan a realizar viajes de más de 4 horas de duración, que estén en tratamiento hormonal y tengan otros factores de riesgo, se recomienda el uso de HBPM profiláctica 2-3 horas antes del viaje, además de las medidas generales.
- Una mujer en tratamiento hormonal que se someta a cirugía, de muy bajo o bajo riesgo, puede tomar su tratamiento hormonal y no precisa tromboprofilaxis; si es de moderado o alto riesgo, hay que suspender el tratamiento hormonal cuatro semanas antes de la intervención y realizar tromboprofilaxis con HBPM. El tratamiento se reanuda tras siete días de movilización completa.
- En una mujer en tratamiento hormonal que se someta a cirugía de urgencia, solo debe suspenderse el tratamiento hormonal en caso de cirugía mayor en la que se prevé un tiempo de inmovilización.
- En una mujer con THM y COVID-19 confirmado:
 - Si está ingresada, en el hospital y su situación es grave, o tiene otros FR, retirar la THM y añadir HBPM, si no es grave y precisa la THM, cambiar a transdérmica y añadir HBPM.
 - Si no está ingresada pero tiene infección respiratoria, retirar la THM, y si es preciso cambiar la vía oral por transdérmica y/o continuar si el tratamiento es con tibolona, añadir HBPM.
 - Si la sintomatología es leve, cambiar la vía oral por transdérmica.
- En una mujer con AHC y COVID-19 confirmado:
 - Si está ingresada grave, retirar los AHC y poner HBPM, si no está grave o tiene otros FR, cambiar por ASG y añadir HBPM.
 - Si está en el domicilio con infección respiratoria, retirar los AHC o cambiar por ASG y añadir HBPM.
 - Si la sintomatología es leve, continuar con AHC o cambiar a ASG si tiene algún otro FR.

BIBLIOGRAFÍA

- Páramo JA, Lecumberri R. New mechanisms in vein thrombosis: Immunothrombosis. *Med Clin*. 2019;153(2):78-81.
- Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous Thrombosis. *Blood*. 2012;120(3):656-63.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Supl 1): 19-16.
- Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1371-80.
- Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139-44.
- Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España RIETE. 2006.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. *Combined Hormonal Contraception Clinical Effectiveness Unit. FSRH Guideline*. FSRH; 2011.
- Espinós JJ. Anticoncepción hormonal oral. En: Calaf J. *Manual básico de anticoncepción*. Barcelona: Masson; 2005. p. 91-113.
- Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011;84(1):19-34.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2): 171-80.
- Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Contracepción (SEC) 2011. *Actualización en el manejo clínico de la AH, intrauterina y de urgencia*. Madrid: Grupo Editorial Entheos; 2012.
- Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(1):7-29.
- Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2012 Mar 1;35(3):191-205. doi: 10.2165/11598050-000000000-00000. PMID: 22283630.
- 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;141(3):287-94.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
- De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813.
- European Medicines Agency. *Benefits of combined hormonal contraceptives (CHC) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation*. EMA; 2013.
- Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-39.
- PRO-E2 study comparing users of NOMAC-E2 and users of COCs with Levonorgestrel. Final Study Report*, April 2021.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944.
- Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):600-9.
- Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700.
- Sociedad Española de Contracepción. *Conferencia de Consenso Actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales*. Aranjuez: SEC; 2005.
- Nieto LI, L Colomé C, Bravo MJ, Ramírez I. Sintomatología vasomotora. Cap 5. En: Nieto L, Iglesias EM, Cuerva MJ. *Manual básico de Menopausia*. Madrid: IMC; 2020. p. 27-37.
- Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? *Blood Reviews*. 2017;31(3):151-7.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143.

27. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229.
28. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, *et al.* Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(11):2277-86.
29. 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.
30. Baquedano L, Sánchez S. *Síndrome genitourinario de la menopausia.* Editorial Universidad de Granada; 2020.
31. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18(5):488-93.
32. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, Kearon C, Bates SM, Barone M, *et al.* The effect of prothrombotic blood abnormalities on risk of deep vein thrombosis in users of hormone replacement therapy: a prospective case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(6):E106-13.
33. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, *et al.* Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation.* 2005;112(22):3495-500.
34. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-80.
35. Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: Population-based study. *Neurology.* 2015;85(17):1444-51.
36. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, *et al.* Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause.* 2006;13(5):818-25.
37. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG.* 2002;109(9):1056-62.
38. Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, *et al.* The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep.* 2019;15:100955.
39. Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric.* 2015;18(1):38-46.
40. Llamas P, Martínez O. Fertilización in vitro. En: *Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos.* Grupo Accion Médica; 2012. p. 143-59.
41. Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, *et al.* Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1045-52.
42. Santamaría A, Ramírez IM, Rodríguez J. *Recomendaciones: Tromboprofilaxis en situaciones de riesgo para mujeres con Tratamiento Hormonal, embarazo, Técnicas de Reproducción Asistida y cáncer.* Isabel Ramírez Polo; 2018.
43. Lete I. Combined hormonal contraception and COVID-19. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(2):128-31.
44. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llana P, Mendoza N, *et al.* Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas.* 2020;137:57-62.

ACTUALIZACIÓN
DEL RIESGO
TROMBÓTICO
EN LA
MUJER



sanofi