

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

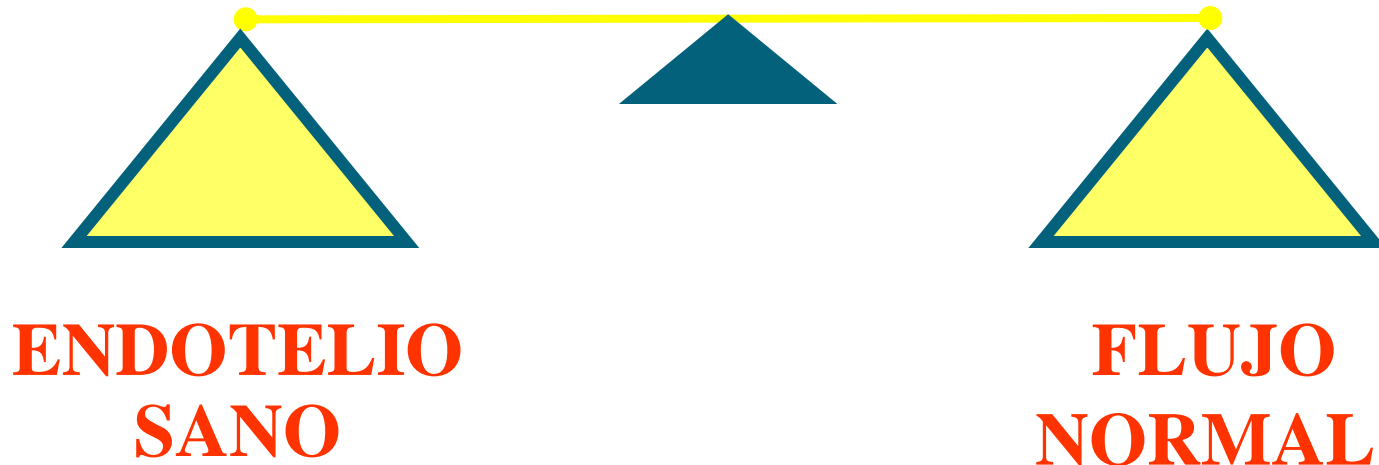
Incidencia y detección de factores de riesgo



Dra. Silvina M. Pons
Laboratorio de Hemostasia
Hospital de Clínicas.
Facultad de Farmacia y Bioquímica.UBA

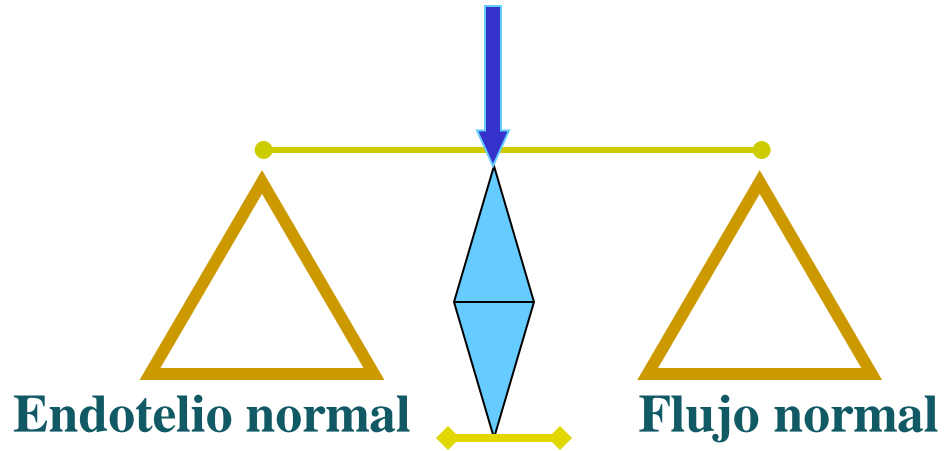
EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO

COAGULACION NORMAL

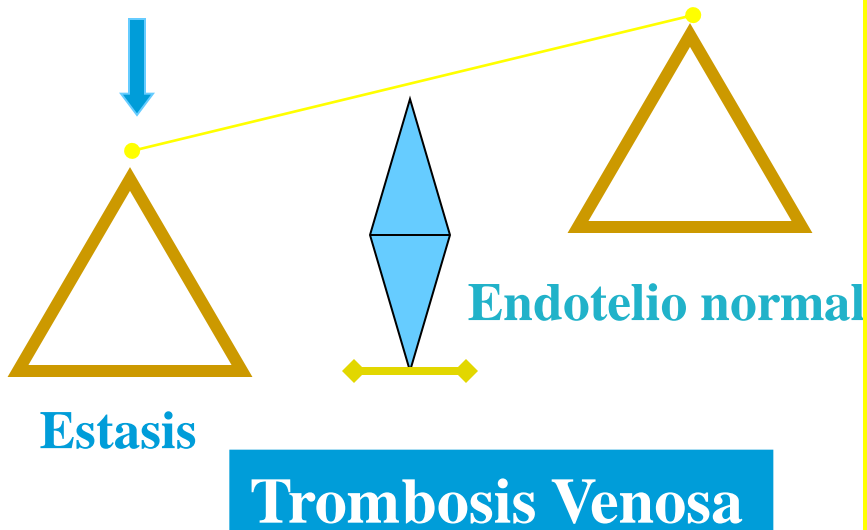


Equilibrio Hemostatico

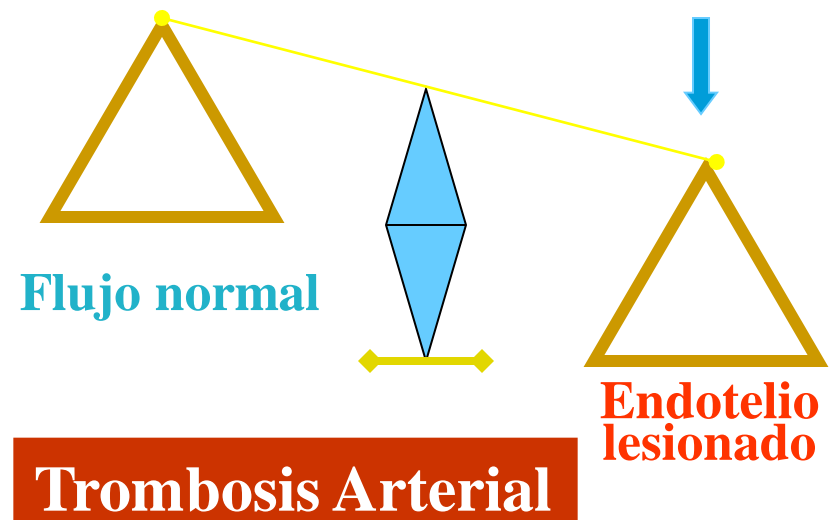
Coagulación normal



Hipercoagulabilidad



Hipercoagulabilidad



TROMBOEMBOLISMO VENOSO

ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL

INCIDENCIA ANUAL 0.5-1.6/1000 PACIENTES

TEV

**muerte dentro del mes
de diagnóstico**

1/3 TEP

12%

2/3 TVP

6%

PREVALENCIA DE LA TROMBOSIS VENOSA

Niñez	1/100.000	individuos/ año
Hasta los 45 años	1/10.000	individuos/ año
Después de los 45 años	1/1.000	individuos/ año
A partir de los 75 años	1/100	individuos/ año

Incidencia de Enfermedades Cardiovasculares Isquémicas

Hombre / mujer 3:1 <55 años

1:1 ≥55 años

Mujeres

hasta los 55 años 1:9

≥55 años 1:3

**Los Estrógenos confieren protección
contra las enfermedades cardiovasculares
isquémicas**

MENOPAUSIA

**Metabolismo
lipídico**

Flujo sanguíneo

**Cambios
que condicionan el
riesgo
de enfermedades
cardiovasculares**

↑ Peso corporal
↑ Glucemia
**↑ Presión
sanguínea**

Parámetros hemostáticos

Factores de riesgo

Clásicos

Dislipemia

Hipertensión

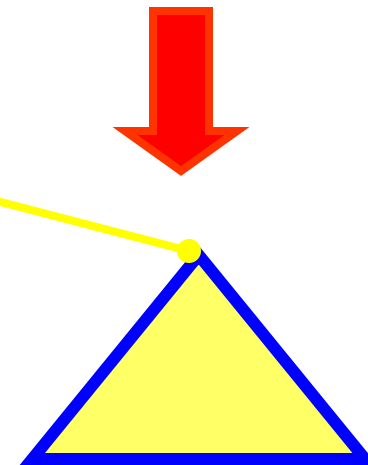
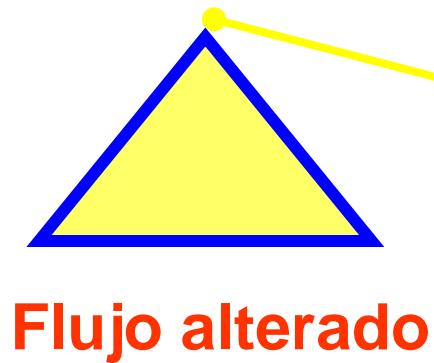
Hiper glucemia

Tabaquismo

Obesidad

Trombosis Arterial

Hipercoagulabilidad



Factores de riesgo clásicos

Lesión endotelial



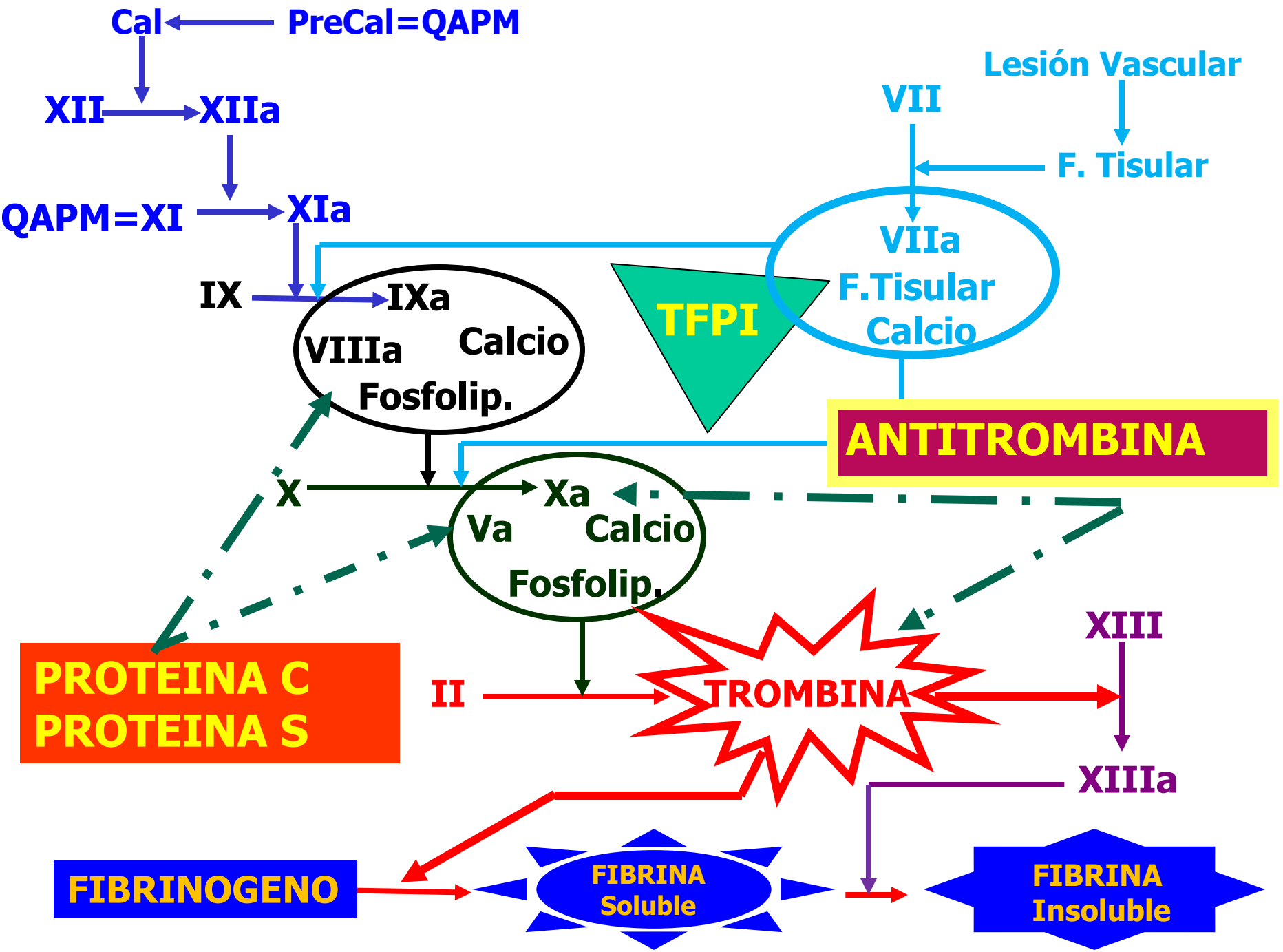
ENDOTELIO

FIBRINOLISIS

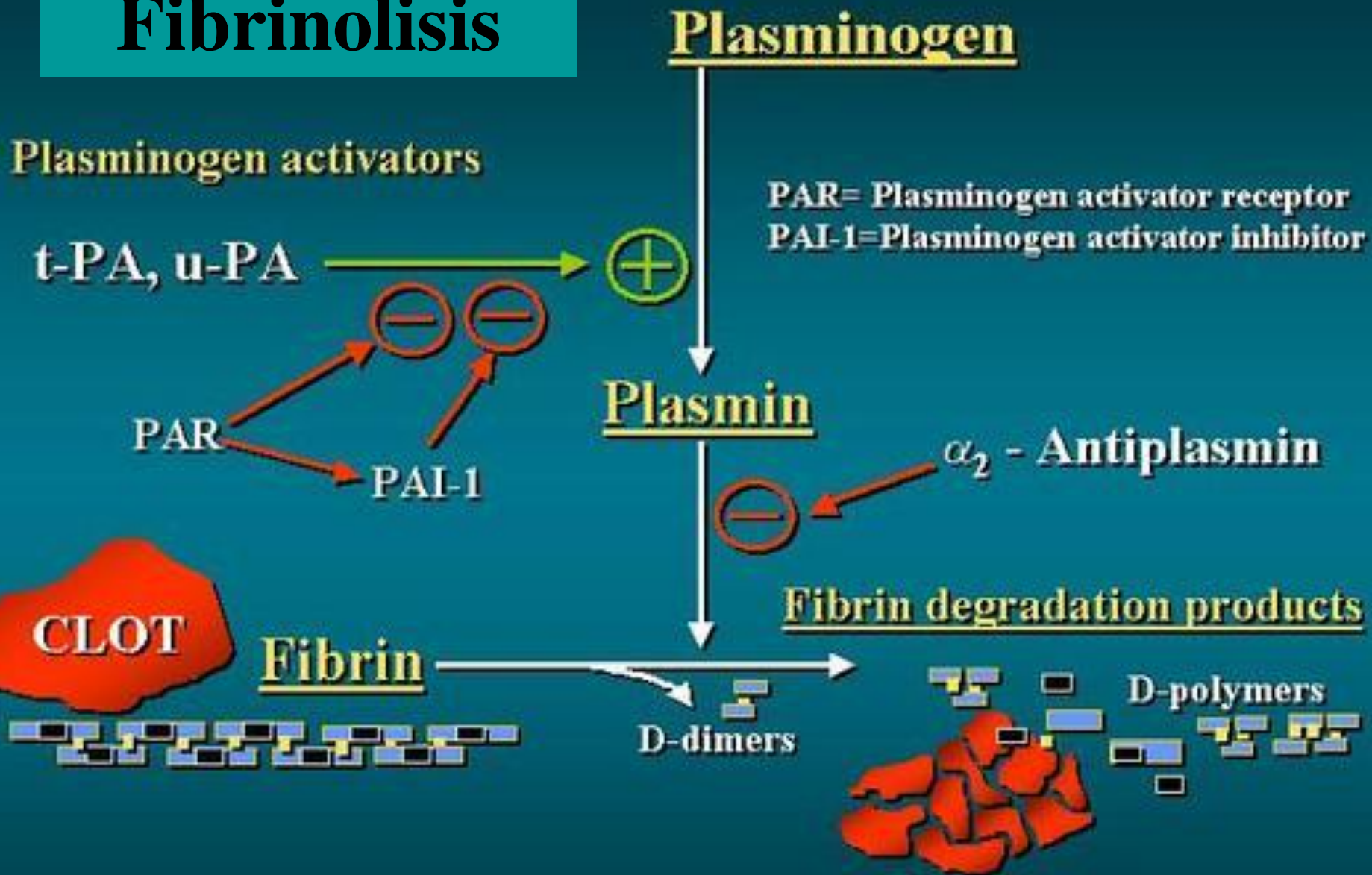
PLAQUETAS

Hemostasia

COAGULACIÓN



Fibrinolysis



Menopausia

- Aumento de fibrinógeno*
- Aumento de Factor VII*
- Aumento de expresión de Factor Tisular

*Ligados a factores de riesgo ambientales

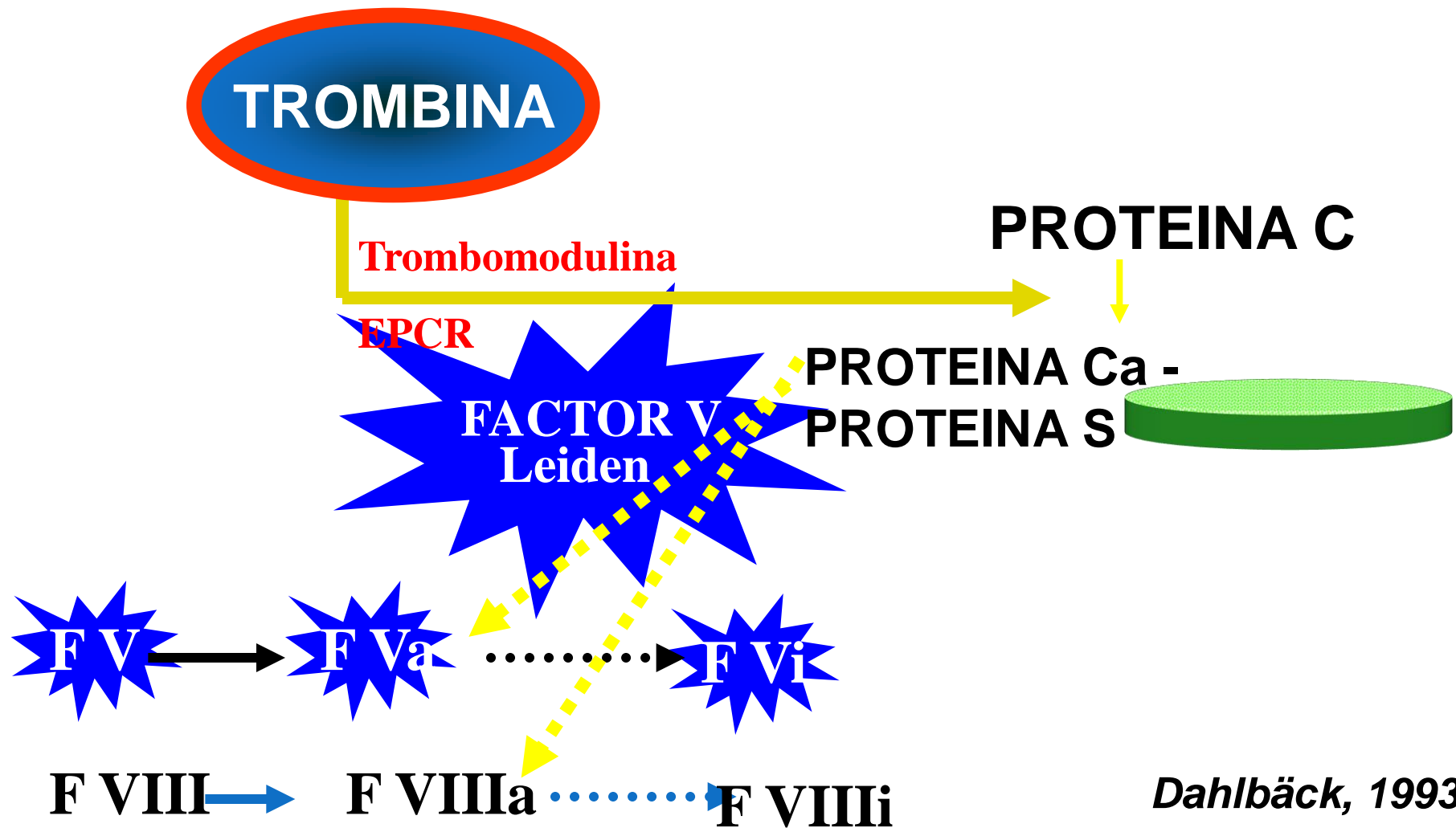
Tendencia estado hipercoagulable

- Aumento de Proteína C
- Aumento de Proteína S
- Aumento de la Resistencia
a la PCa adquirida

compensatorio

protrombótico

Resistencia a la Proteína C activada



Dahlbäck, 1993

Menopausia

- Aumento de PAI-1
- Disminución de t-PA
- Aumento de Lipoproteína (a)

TENDENCIA HIPOFIBRINOLÍTICA

Menopausia

- Disminución de la producción de PGI_2
- Disminución de la producción de NO
- Aumento de Homocisteína

FAVORECE LA TROMBOGÉNESIS

Trombosis Arterial

Factores de Riesgo hemostáticos

- Aumento de fibrinógeno
- Aumento de Factor VII
- Aumento del PAI-1
- Variaciones del t-PA

Factor de riesgo causal

**Marcador del proceso inflamatorio
subyacente**

MENOPAUSIA

```
graph TD; A[MENOPAUSIA] --> B[HIPERCOAGULABILIDAD]; A --> C[DISLIPEMIA]; B --> D[HIPOFIBRINOLISIS]; B --> E[DISFUNCION ENDOTELIAL]; C --> E; D --> F[PATOGENIA DE ECV]; E --> F; C --> F;
```

HIPERCOAGULABILIDAD

DISLIPEMIA

HIPOFIBRINOLISIS

**DISFUNCION
ENDOTELIAL**

PATOGENIA DE ECV

Terapia Hormonal de Reemplazo

En el sistema de coagulación

- **Fibrinógeno** variable
- **Factor VII** variable
- **Factor IX, X, XII, XIII** aumentan
- **Factor Tisular** disminuye?

Incrementa la Tendencia **Hipercoagulable** de la Menopausia

Terapia Hormonal de Reemplazo

En el sistema fibrinolítico

Disminuye síntesis y liberación de PAI-1

- **Disminuye Lp (a): disminuye la inhibición en la generación de plasmina**

Efecto favorable

- **efecto antioxidante**
- **disminuye la proliferación de la íntima**
- **aumento de la síntesis de NO y PGI₂**

Favorece la tromboresistencia

Terapia Hormonal de Reemplazo

En los inhibidores fisiológicos

↓ Proteína C

↓ Proteína S

↓ Antitrombina

↑ Resistencia a PCa

↓ TFPI

dentro de
valores normales

Aumentan los **TEV**
en el 1^{er} año de
tratamiento

Riesgo de TV

en MPM 1:1000

en MPM+THR 3:1000

Efecto de la THR sobre marcadores de inflamación

- **Los Estrógenos generan un estado proinflamatorio con aumento de PCR que puede aumentar el riesgo de ECI**
- **Los Estrógenos disminuyen los niveles de moléculas de adhesión, IL-6, TNF- α**

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

↓ 13% LDL ↓ 30% RIESGO ECV
↑ 7.3 % HDL

↑ VLDL
↑ LDL pequeña y densa
↑ TGC

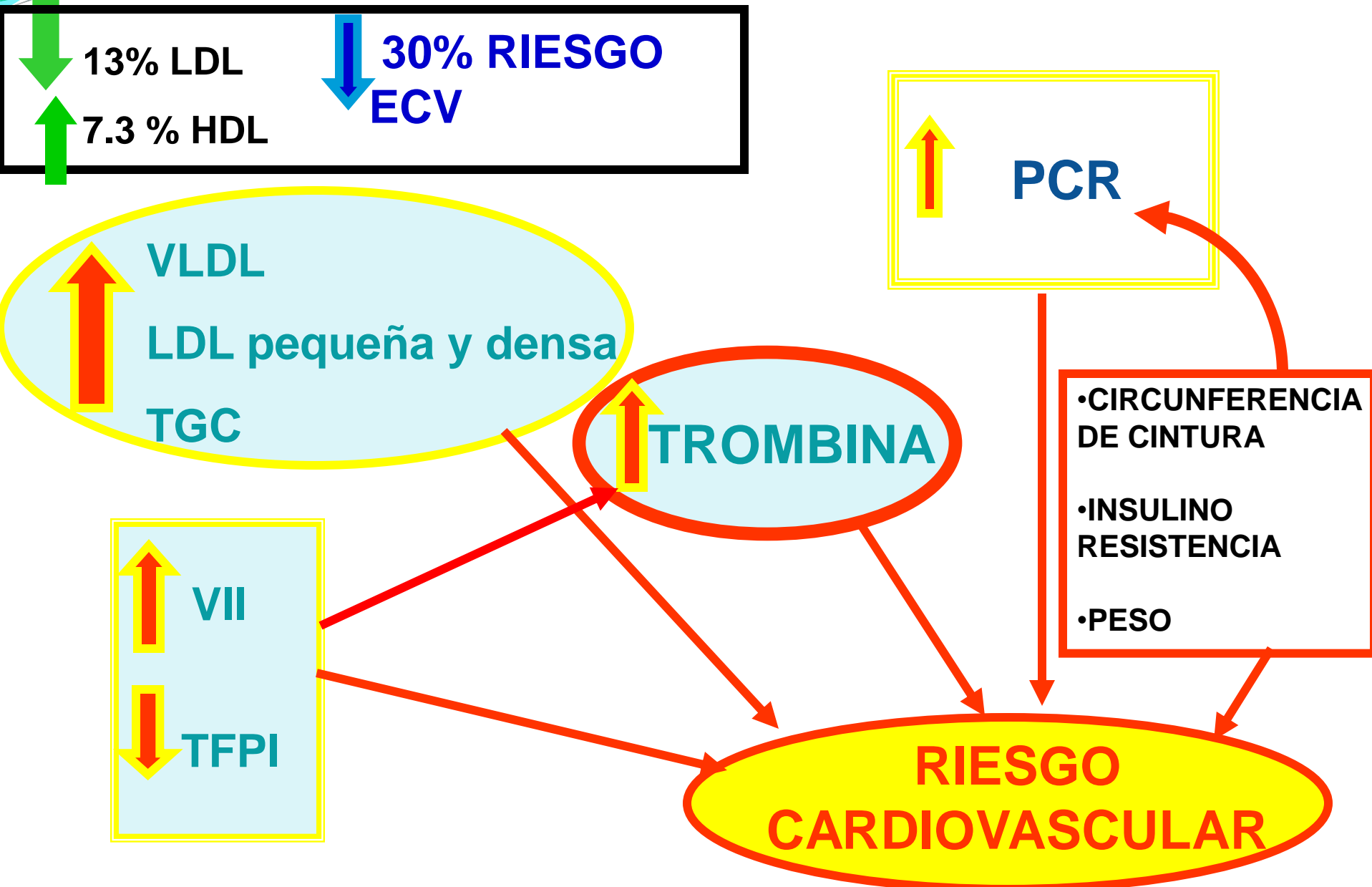
↑ TROMBINA

↑ VII
↓ TFPI

↑ PCR

•CIRCUNFERENCIA DE CINTURA
•INSULINO RESISTENCIA
•PESO

RIESGO CARDIOVASCULAR



Placa y Terapia Hormonal de Reemplazo

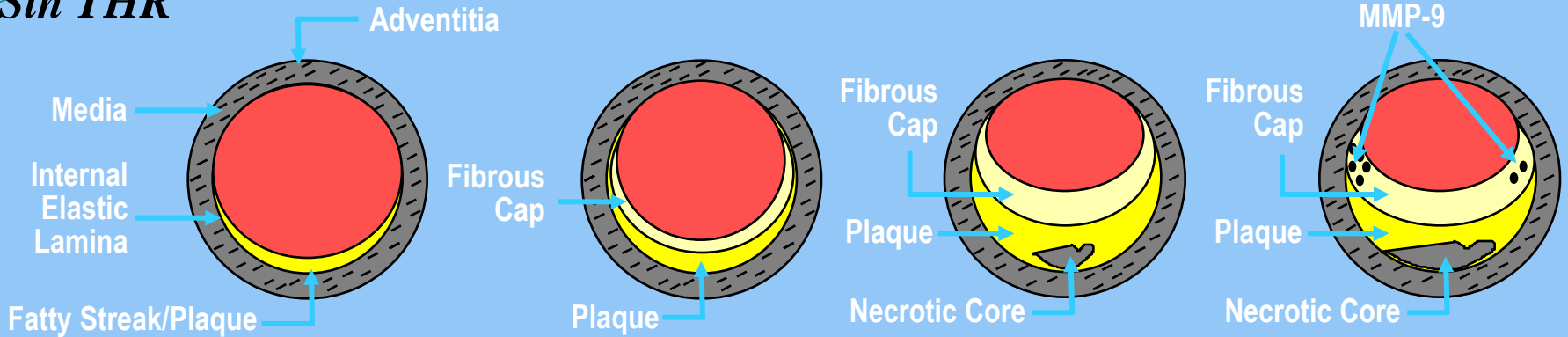
- Injuria endotelial
- Iniciación de la placa
- Inflamación
- Ruptura de placa
- Trombosis

Beneficio

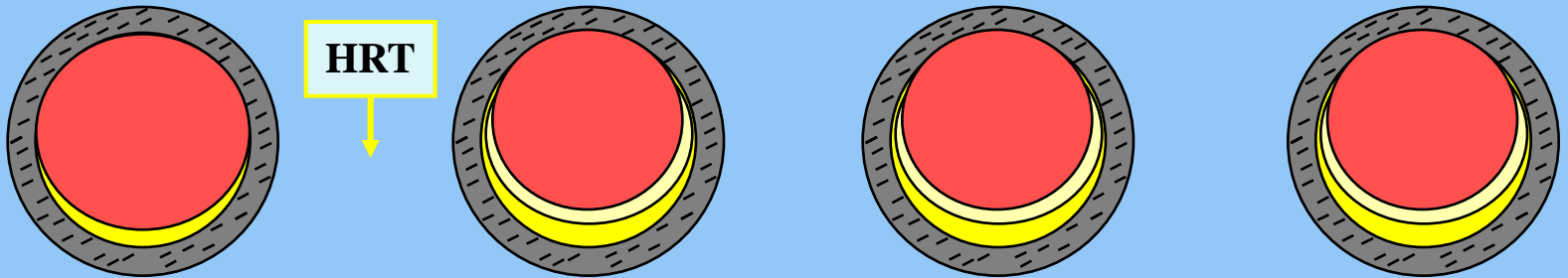
Riesgo

Placa ateromatosa

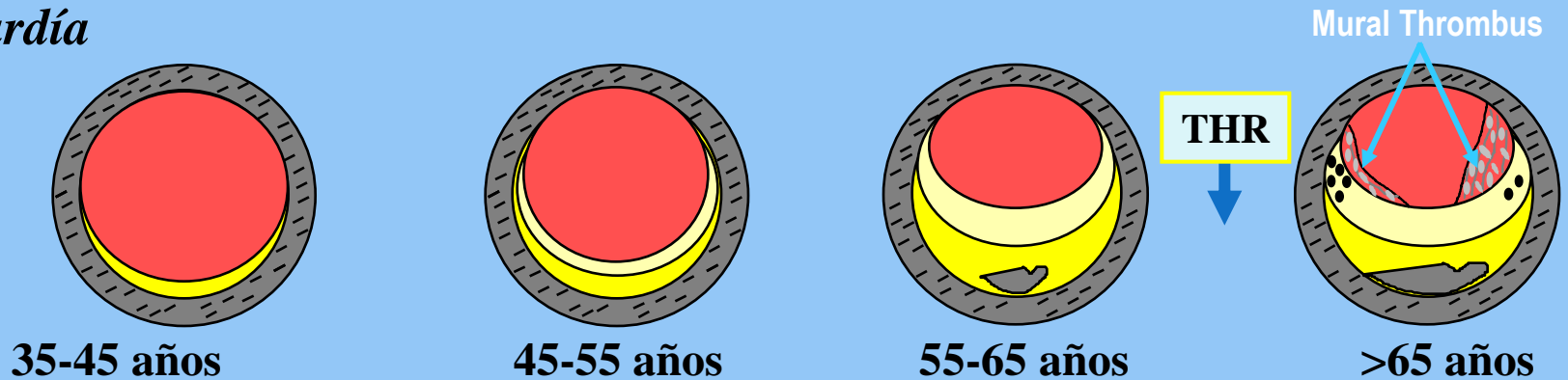
Sin THR



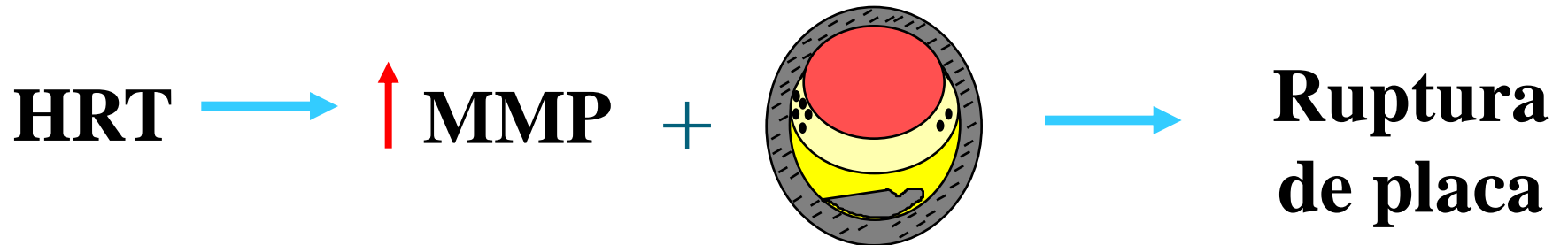
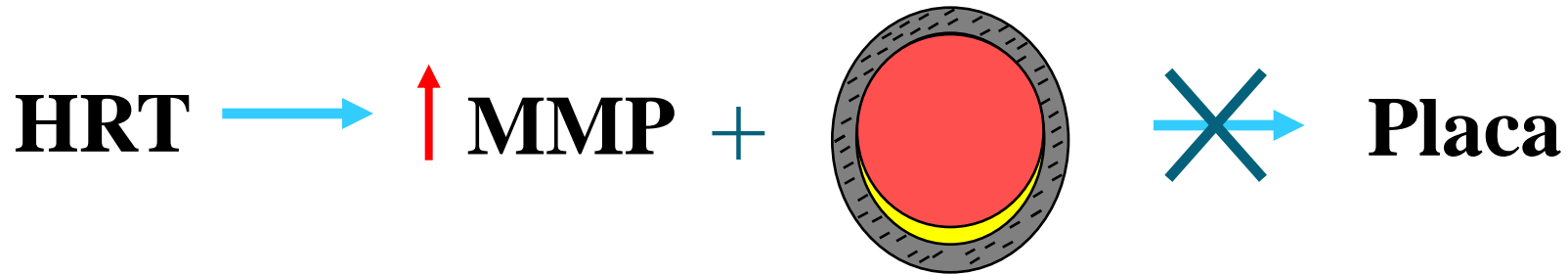
THR temprana y continua



THR tardía



Ruptura de placa



Terapia Hormonal de Reemplazo

Posibles causas de las diferencias en los resultados

En el paciente

- Factores de riesgo trombóticos congénitos o adquiridos
- Factores de riesgo ambientales: dieta, hábito de fumar, sedentarismo, stress, consumo de alcohol
- Otras patologías asociadas: diabetes, dislipemia, alteraciones del metabolismo hepático

Terapia Hormonal de Reemplazo

Posibles causas de las diferencias en los resultados


En el tratamiento

- **Distintas formulaciones de Estrógenos**
- **THR con Estrógenos solos o combinados c/ Progesterona (secuencial o continua)**
- **Distintas vías de administración: oral, transdérmica, vaginal, percutánea**
- **Duración**

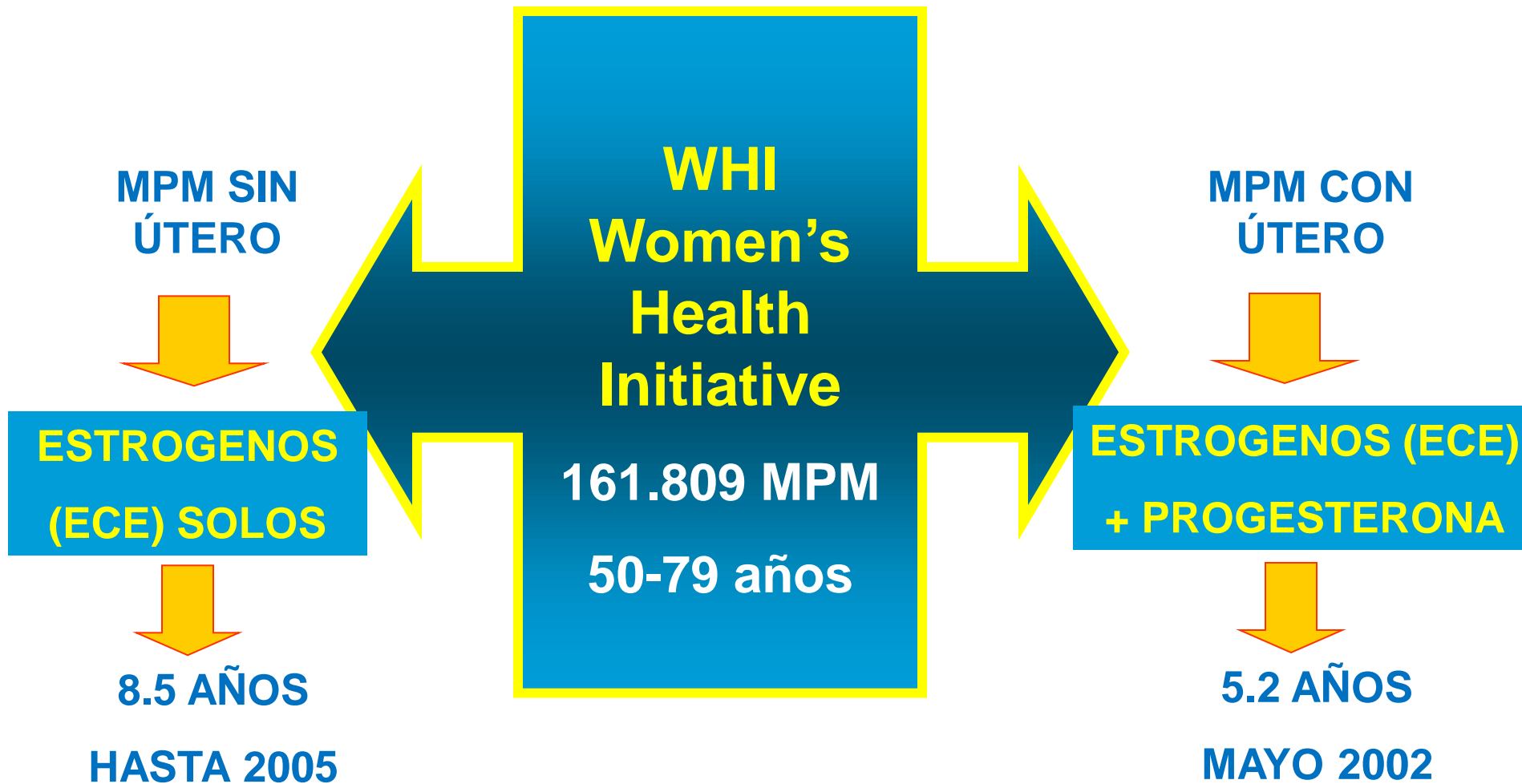
Terapia Hormonal de Reemplazo

Posibles causas de las diferencias en los resultados

En el tratamiento

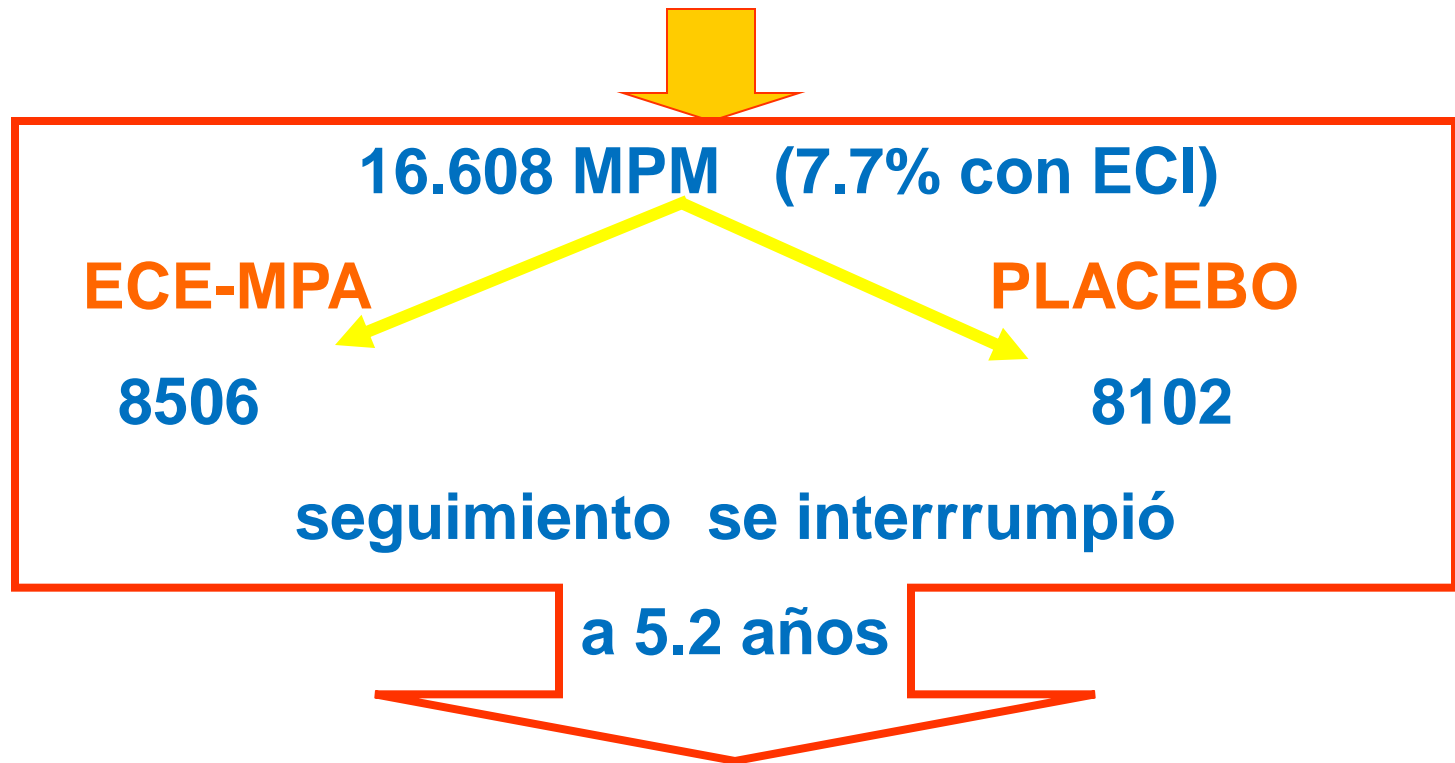
- **Vía de administración**
 - Oral inducción de síntesis hepática
 - Transdermica disminuye el efecto
- **Dosis**
 - Bajas dosis  pocos efectos sobre coagulación e inflamación
- **Tipo de Hormona**
 - Estrógeno mayor efecto protrombotico q progestageno

THR: Prevención primaria



THR: Prevención primaria

WHI: Women's Health Initiative



**Aumento del riesgo de
ECI, Stroke, TEP y cáncer de mama**

WHI: beneficios

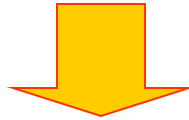
Punto final	Estrógeno + Progesterona	Placebo	Hazard Ratio
Fracturas	650	788	0.76
Cáncer de colon	45	67	0.63
Cáncer de endometrio	22	25	0.83

WHI: riesgos

Punto final	Estrógeno + Progesterona	Placebo	Hazard Ratio
ECV	164	122	1.29
IAM no fatal	133	96	1.32
Stroke	127	85	1.41
No fatal	94	59	1.50
TVP	115	52	2.07
TEP	70	31	2.13
Cáncer de mama	166	124	1.26

WHI: Women's Health Initiative

RAMA ESTROGENOS SOLOS



11.000 MPM histerectomizadas

ECE 0.625 mg/día

PLACEBO

seguimiento se interrumpió a 7 años

- **Aumento del riesgo de Stroke y demencia en mayores de 65 años**
- **No aumentó el riesgo de cáncer de mama**
- **No se modificó el riesgo cardiovascular**

Terapia Hormonal de Reemplazo

Prevención secundaria??

HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

prevención secundaria con E+P (ECE+AMP)

en 2763 MPM

edad promedio **67 años**

seguimiento 4.1 años



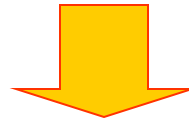
↑ riesgo de ECI durante el 1er año de tratamiento **RR: 1.5**

con ↑ de la PCR

Estado proinflamatorio y protrombótico en la THR

Estado proinflamatorio y protrombótico en la THR

Para determinar si el riesgo aumentado de ECI en el primer año de THR se debe al estado protrombótico-proinflamatorio que desaparece en el tratamiento prolongado



HERS II

prevención 2^{aria} con E+P en 2321 MPM

seguimiento $4.1 + 2.7 = 6.8$ años

No disminuyó el riesgo de ECI

JAMA, 2002

THR

- PREVENCIÓN SECUNDARIA

A CORTO PLAZO: ASOCIADO A RECURRENCIA

A LARGO PLAZO: NO HAY BENEFICIOS



Factores de Riesgo

PREVALENCIA	POBLACION GENERAL	TROMBOSIS VENOSAS
DEFICIT DE AT	0.1 - 0.3 %	1 - 2 %
DEFICIT DE PC	0.2 - 0.5 %	2 - 3 %
DEFICIT DE PS	0.2 - 0.5 %	2 - 3 %
F V LEIDEN	3 - 7 %	10 - 20 %
II 20210	1 - 3 %	5 - 6 %
HIPERHOMOCISTEINEMIA	2 - 6 %	10 - 20 %

THR, factores de riesgo genéticos y riesgo de trombosis venosa

Estudio caso control en MPM de los trials HERS y ERA

THR	Factor V Leiden	Incidencia absoluta de TV	OR
NO	NO	2/1000 por año	---
SI	NO	4/1000 por año	3.7
NO	SI	5.7/1000 por año	6.9
SI	SI	15.4/1000 por año	14.1

FACTORES DE RIESGO A TENER EN CUENTA EN LAS MPM

- ✓ Historia familiar y/o personal de trombosis

Trombosis antes de los 45 años de edad

- ✓ Factores de riesgo asociados: obesidad, sedentarismo, reposo prolongado, cigarrillo, diabetes, dislipemia.

Investigar en el laboratorio predisposición a la trombosis arterial y venosa ???

Estudios de Laboratorio

•Evaluar predisposición:

trombosis venosa - Antitrombina (más severo)

- PC, PS, PCAR

- FV Leiden, II G20210A(más frecuentes)

trombosis arterial - aumento de fibrinógeno

- aumento de F VII

- aumento de PAI-1

Otros factores de riesgo trombótico: inhibidor lúpico
hiperhomocisteinemia

Mujeres con trombofilia hereditaria o historia familiar positiva

Aconsejar  no recibir THR



THR

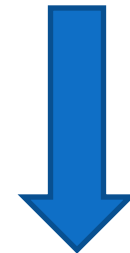
baja dosis poco tiempo:

E transdérmico

Mujeres con historia personal positiva

Estudio EVTET: Randomizado controlado en mujeres con 1 ET

Riesgo de recurrencia: Placebo 2,3% vs E+P 10,7%



THR: Contraindicada

Estudios de Laboratorio

- **Evaluar predisposición:**

trombosis venosa???

trombosis arterial???

Sólo si va a modificar la decisión clínica

THR

- ✓ Produce efecto antiinflamatorio y proinflamatorio
- ✓ Activa la coagulación y la fibrinólisis
- ✓ El uso de estrógeno esta asociado con mayor efecto protrombótico.
- ✓ EL riesgo de TEV es 3-4 veces mayor en THR oral q transdérmica.
- ✓ El riesgo de TEV es mayor en el primer año de THR.
- ✓ El riesgo de TEV es mayor en mujeres con- sobrepeso
 - cáncer
 - cirugías reciente
 - h. de trombosis
 - trombofilia

International Journal Women's Health

A quien prescribir?

International Journal of Women's Health

Dovepress

an open access to online library of scientific research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach

Richa Sood
Stephanie S Faubion
Carol L Kuhle
Jacqueline M Thibelen
Lynne T Shuster



Division of General Internal Medicine,
Women's Health Clinic, Mayo Clinic,
Rochester MN, USA

Methods

We searched Medline, Embase, Scopus, and Web of Science for English language sources of the following keywords: "menopause", "hormone therapy", "guidelines", and "bioidentical". Preference was given to recently published guidelines, randomized clinical trials, and review articles. Bibliographies of these articles were also searched for relevant literature. We incorporated lessons learned from our personal experience along with the existing evidence to provide the current review.

International Journal Women's Health

A quien prescribir?

- **Edad y tiempo de menopausia (M) contribuyen al balance R- B**
- **Iniciar THR <60 a, <10 a de M**  **enf. arterosclerosis, deterioro cognitivo.**
- **Menopausia precoz disminuye riegos CV, osteoporosis, deterioro cognitivo**
- **THR combinada es recomendable hasta 5 años porque**  **R Ca de mama**

Sood, 2014

La THR debe ser usada cautelosamente para terapias a largo plazo sólo cuando los beneficios superen los riesgos

MUCHAS GRACIAS!!