

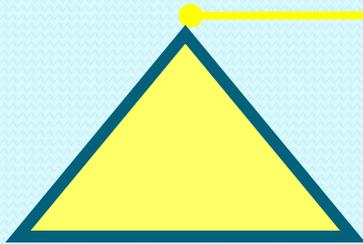
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Incidencia y detección de factores de riesgo

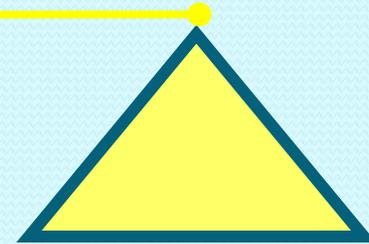
Dra. Silvina M. Pons
Laboratorio de Hemostasia
Hospital de Clínicas.
Facultad de Farmacia y Bioquímica.UBA

EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO

COAGULACION
NORMAL



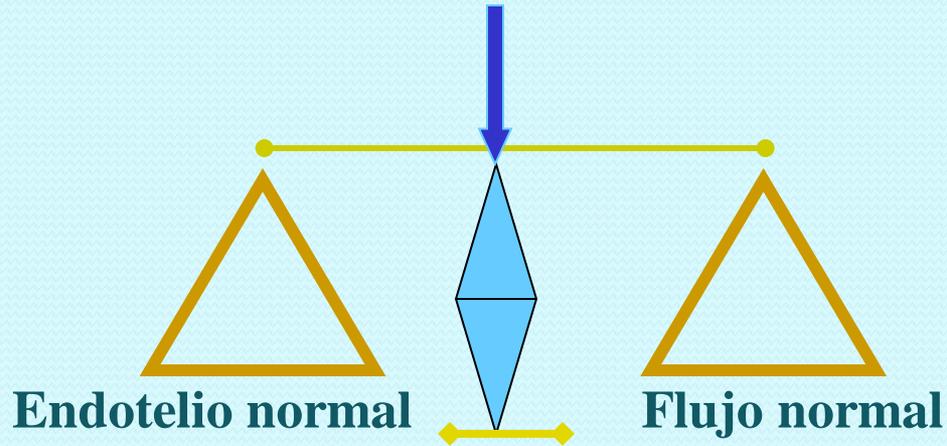
ENDOTELIO
SANO



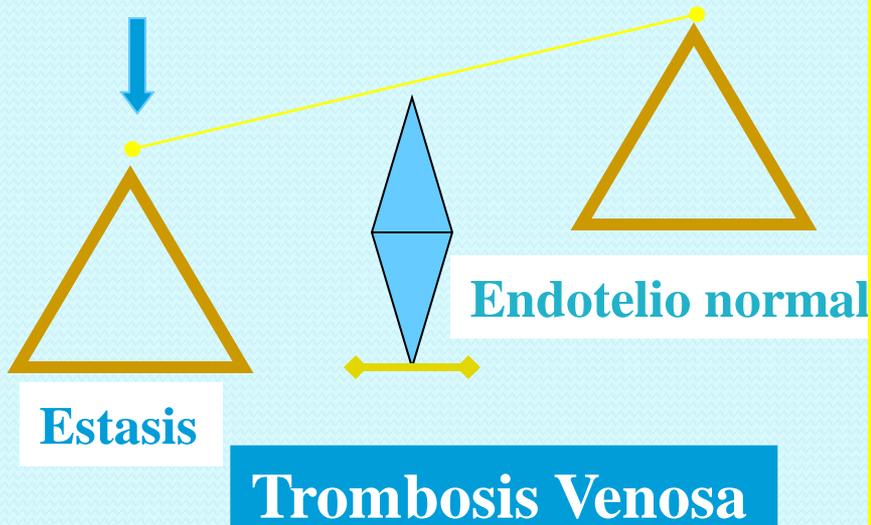
FLUJO
NORMAL

Equilibrio Hemostatico

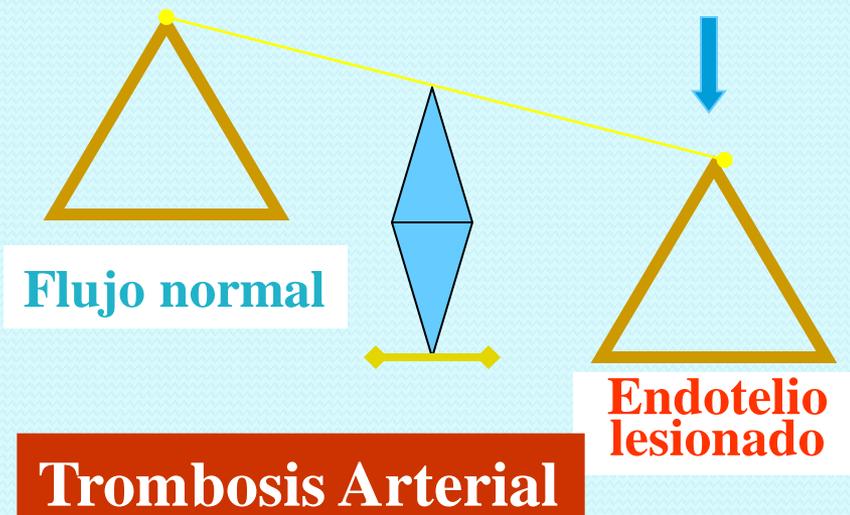
Coagulación normal



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

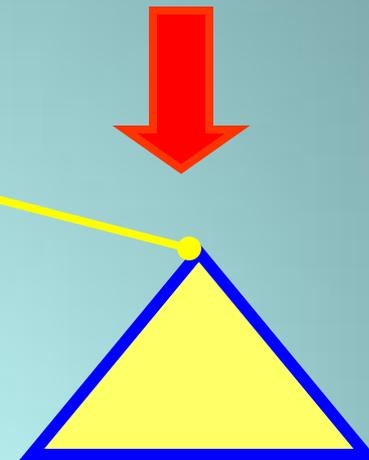
Hiper glucemia

Tabaquismo

Obesidad

Trombosis Arterial

Hipercoagulabilidad



Factores de riesgo clásicos



ENDOTELIO

FIBRINOLISIS

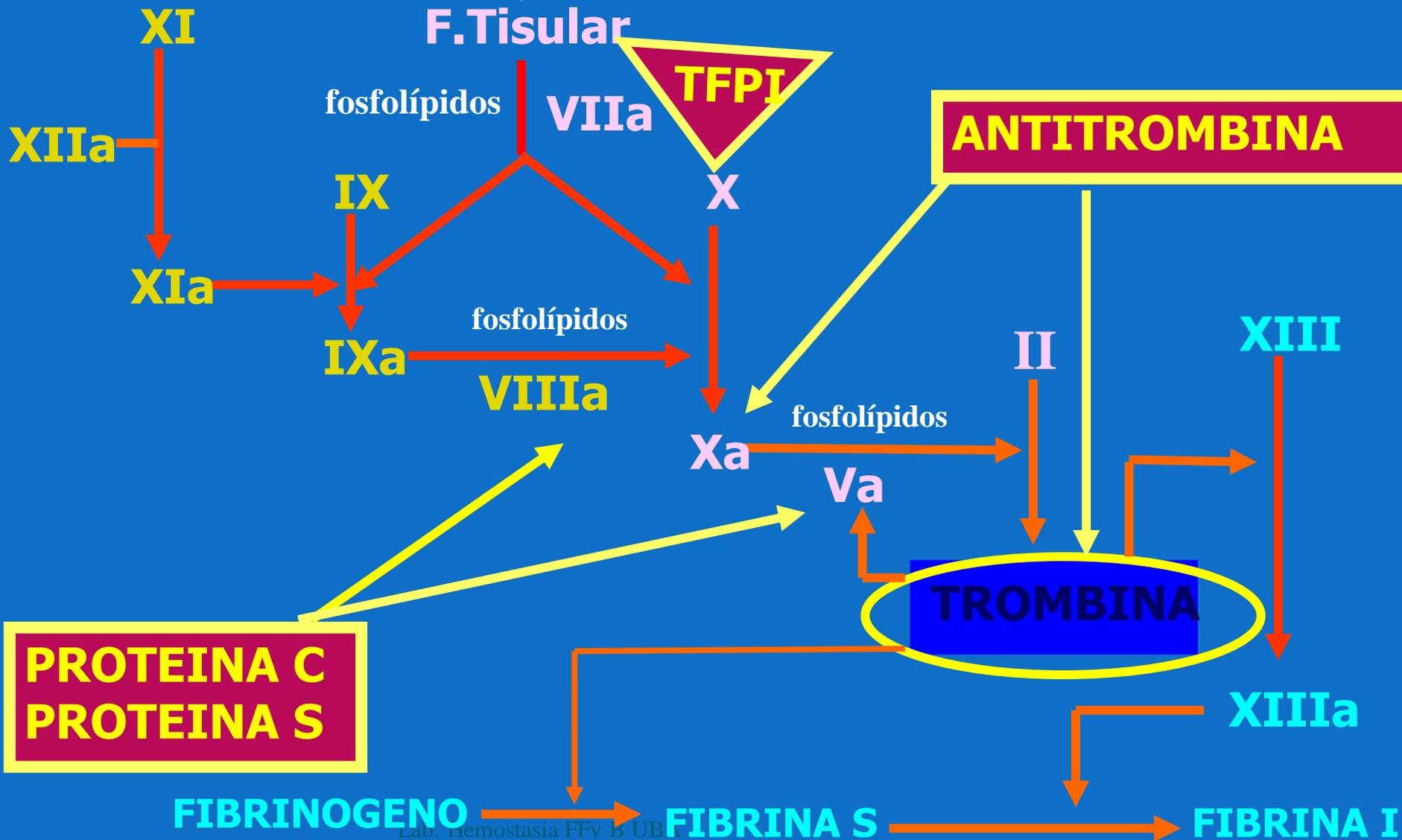
PLAQUETAS

Hemostasia

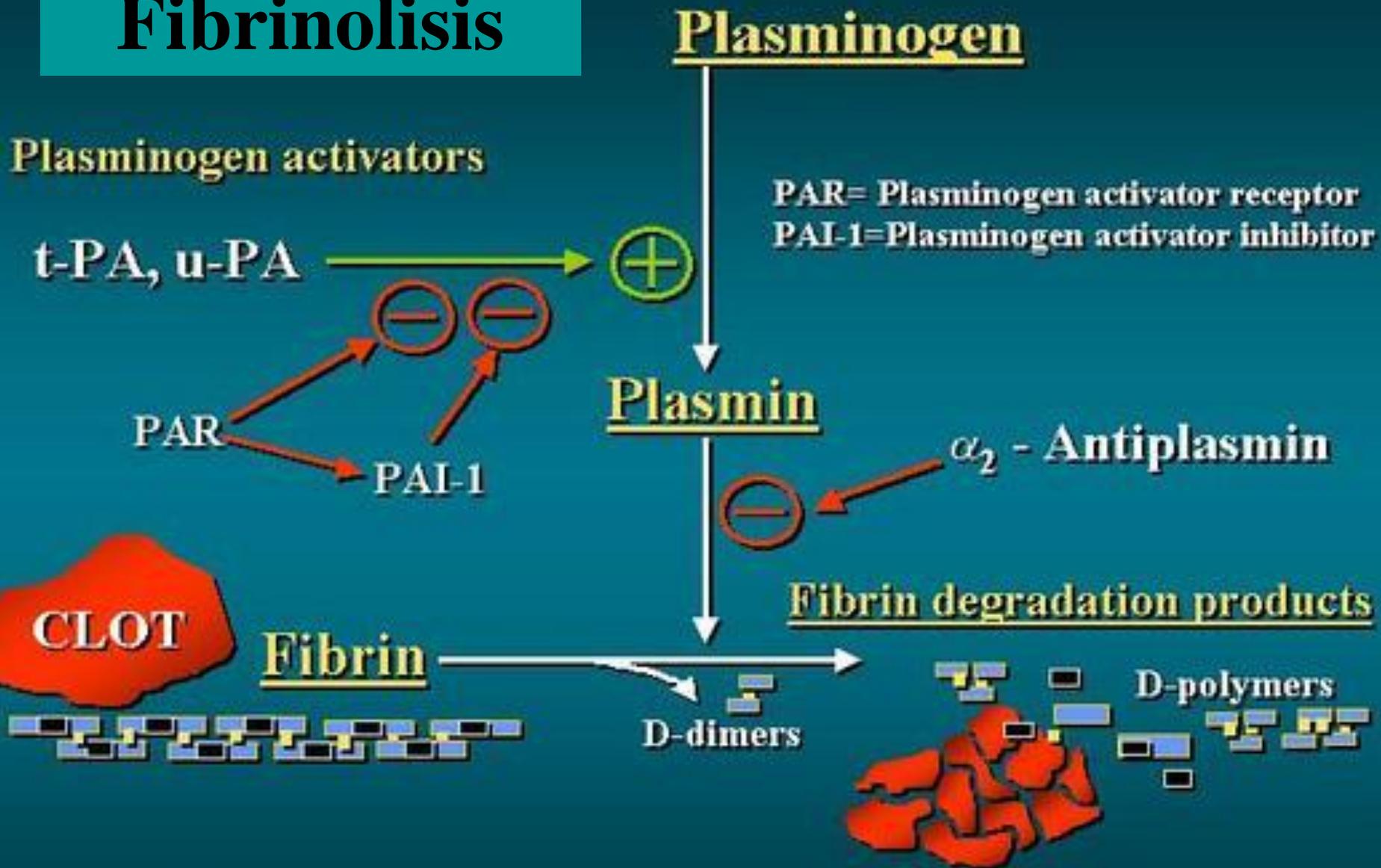
COAGULACIÓN

LESION VASCULAR

Fase de contacto



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

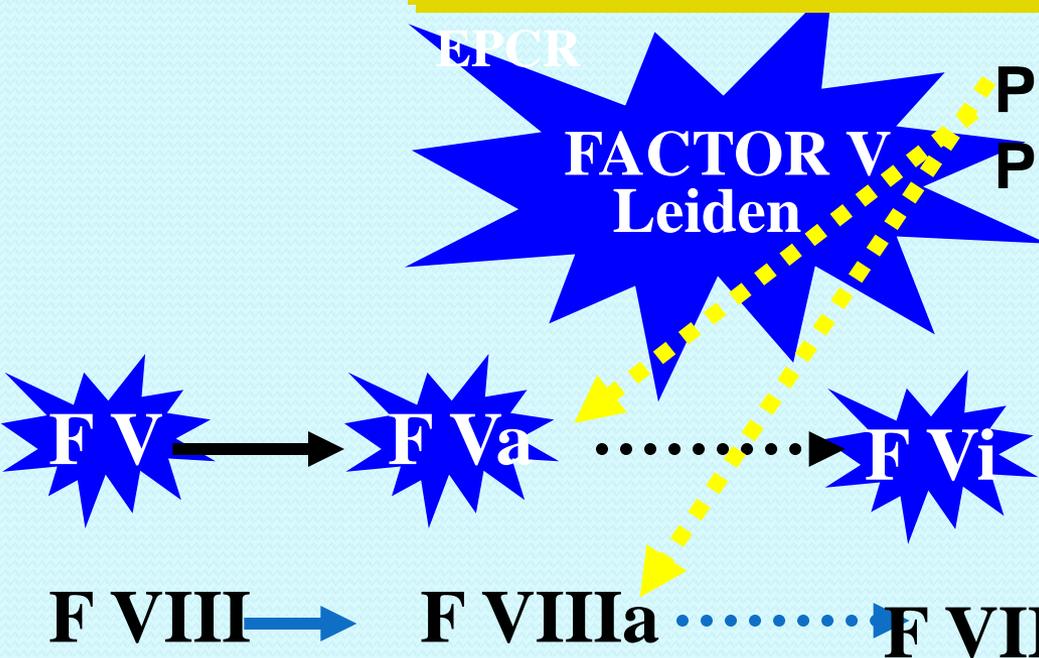
TROMBINA

Trombomodulina

PROTEINA C

EPCR

PROTEINA Ca -
PROTEINA S



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

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

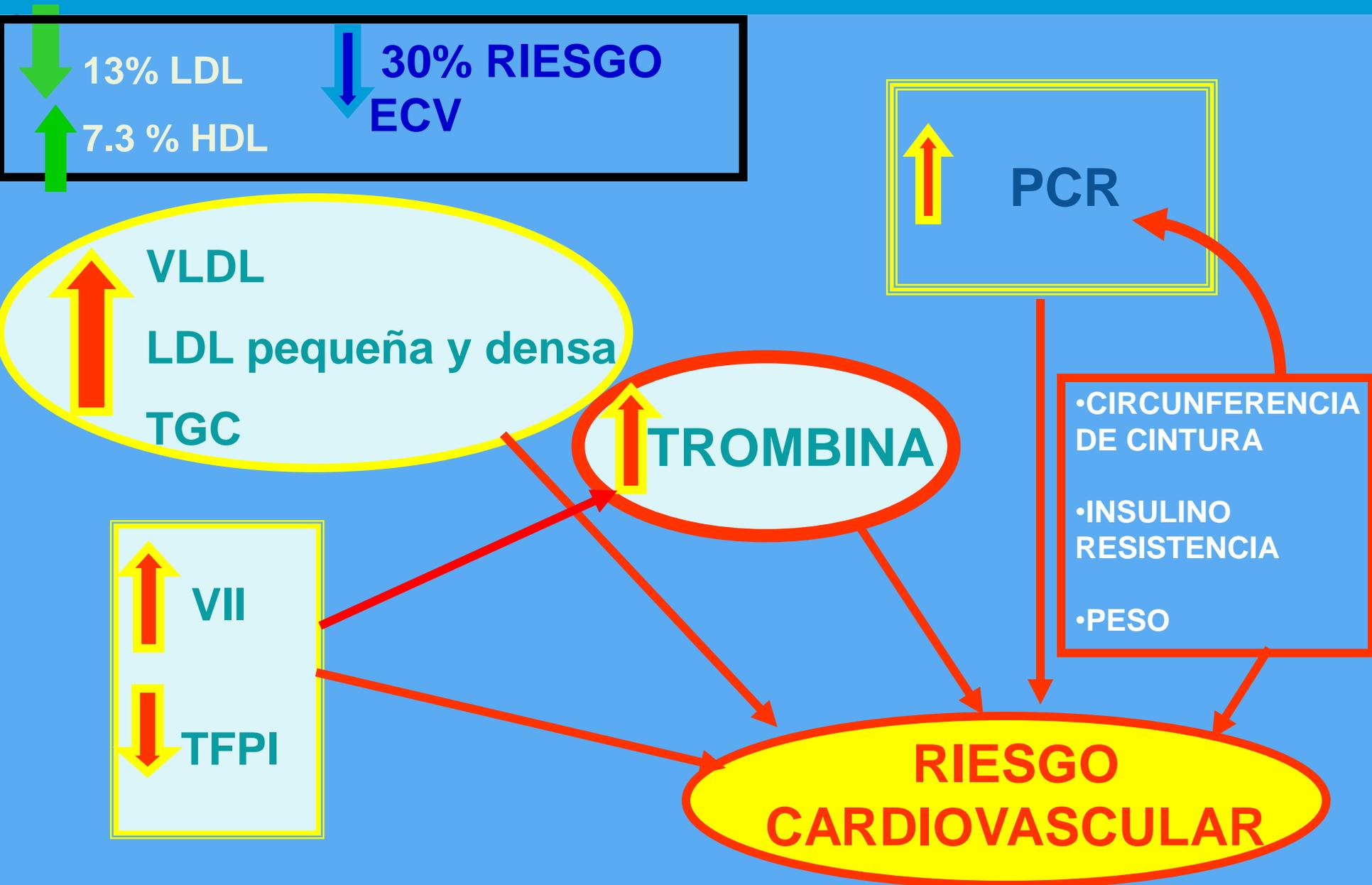
Aumentan los **TEV**
en el 1^{er} año de
tratamiento

Riesgo de TV

en MPM 1:1000

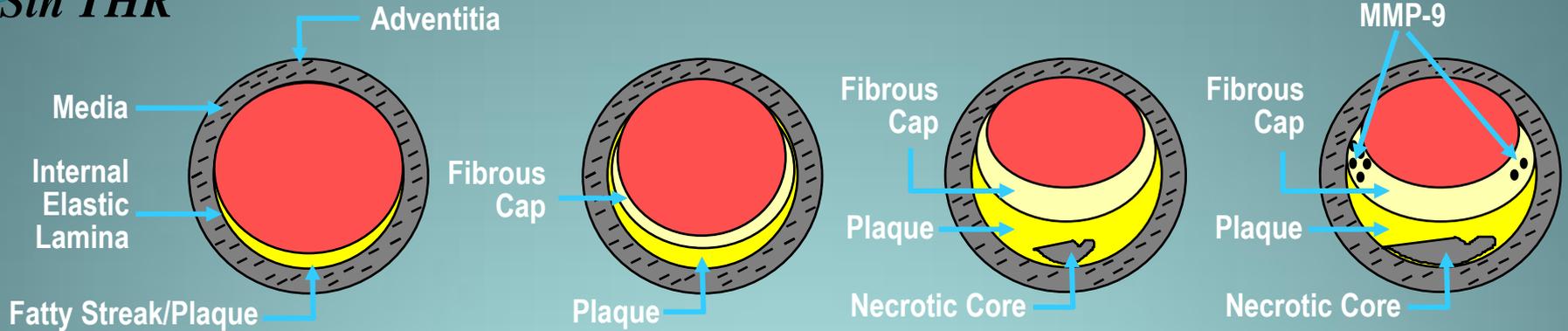
en MPM+THR 3:1000

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

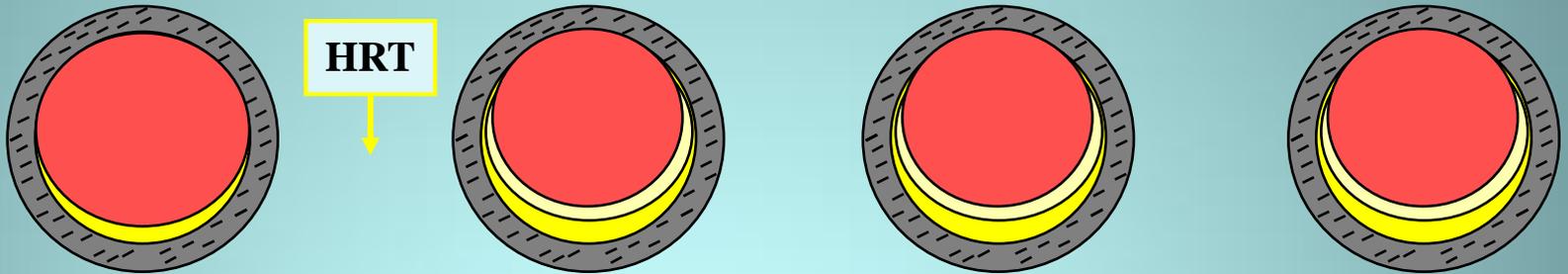


Placa ateromatosa

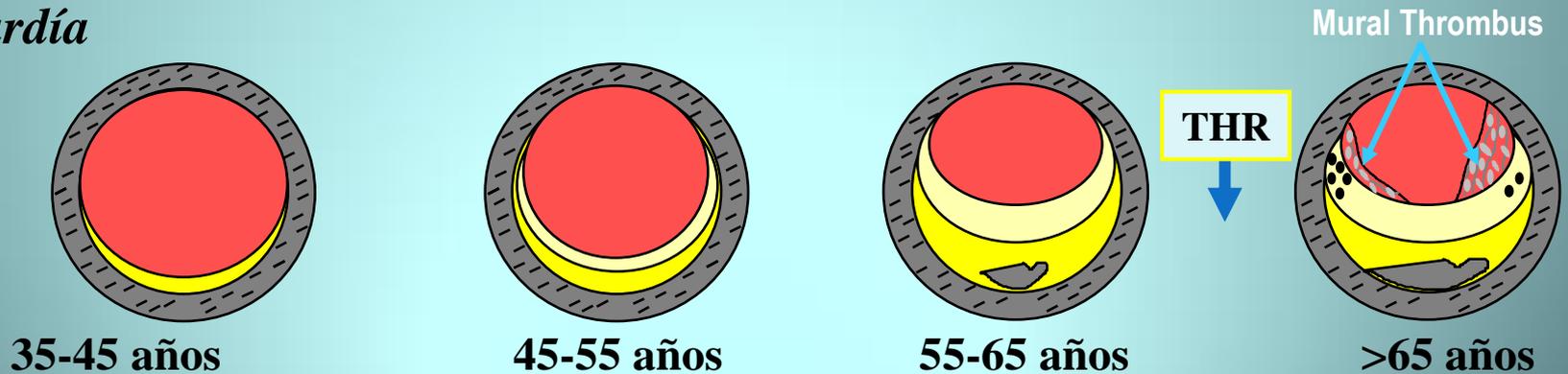
Sin THR



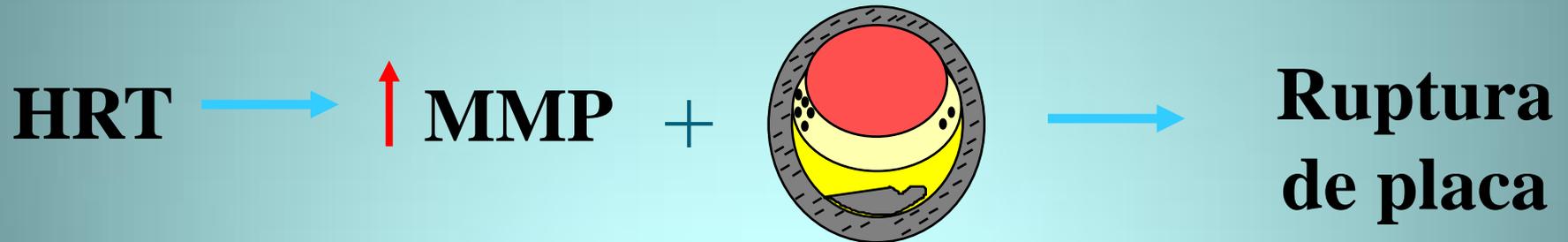
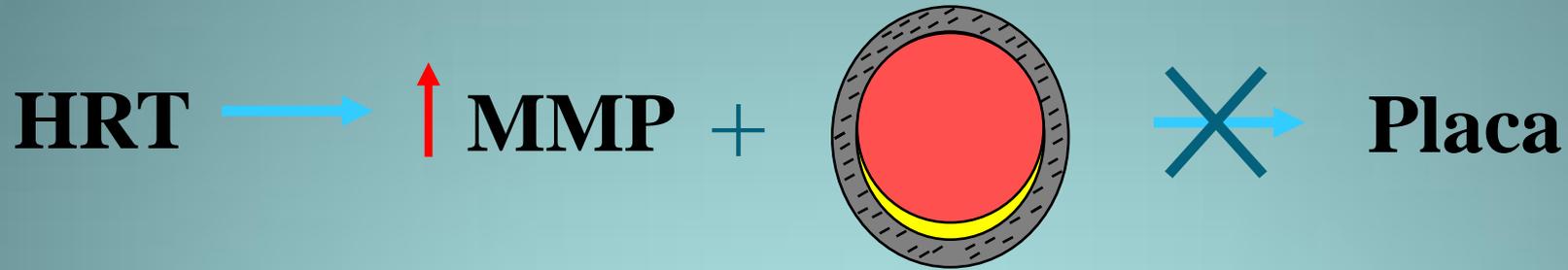
THR temprana y continua



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
- Transdérmica disminuye el efecto

- **Dosis**

- Bajas dosis  pocos efectos sobre coagulación e inflamación

- **Tipo de Hormona**

- Estrógeno mayor efecto protrombotico q progestageno

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**

Estado proinflamatorio y protrombótico en la THR

Pacientes: 26 MPM sanas, no fumadoras, BMI \leq 27 kg/m²
Tratamiento: ECE (13 pac) vía oral Placebo (12 pac)
Seguimiento: 3 meses

Objetivo: relacionar los marcadores de inflamación y de trombosis con la THR en MPM sin antecedentes de trombosis

	basal	3 meses	p
TFPI ng/ml	54	38	0.01
Plasminógeno %	107	115	0.01
PCR mg/dl	1.2	3.58 *	0.005

*aumento de la Varianza

**No se modificaron : Fibrinógeno, Factor Tisular, Protrombina
PAI-1, P selectina**

Estado proinflamatorio y protrombótico en la THR

Los Estrógenos actúan sobre proteínas involucradas en los fenómenos

trombóticos ↓ TFPI
inflamatorios ↑ PCR

aumentando el riesgo de padecer Trombosis Arteriales o Venosas en MPM sanas que reciben THR

Limitaciones del estudio

- número reducido de pacientes
- seguimiento corto

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

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

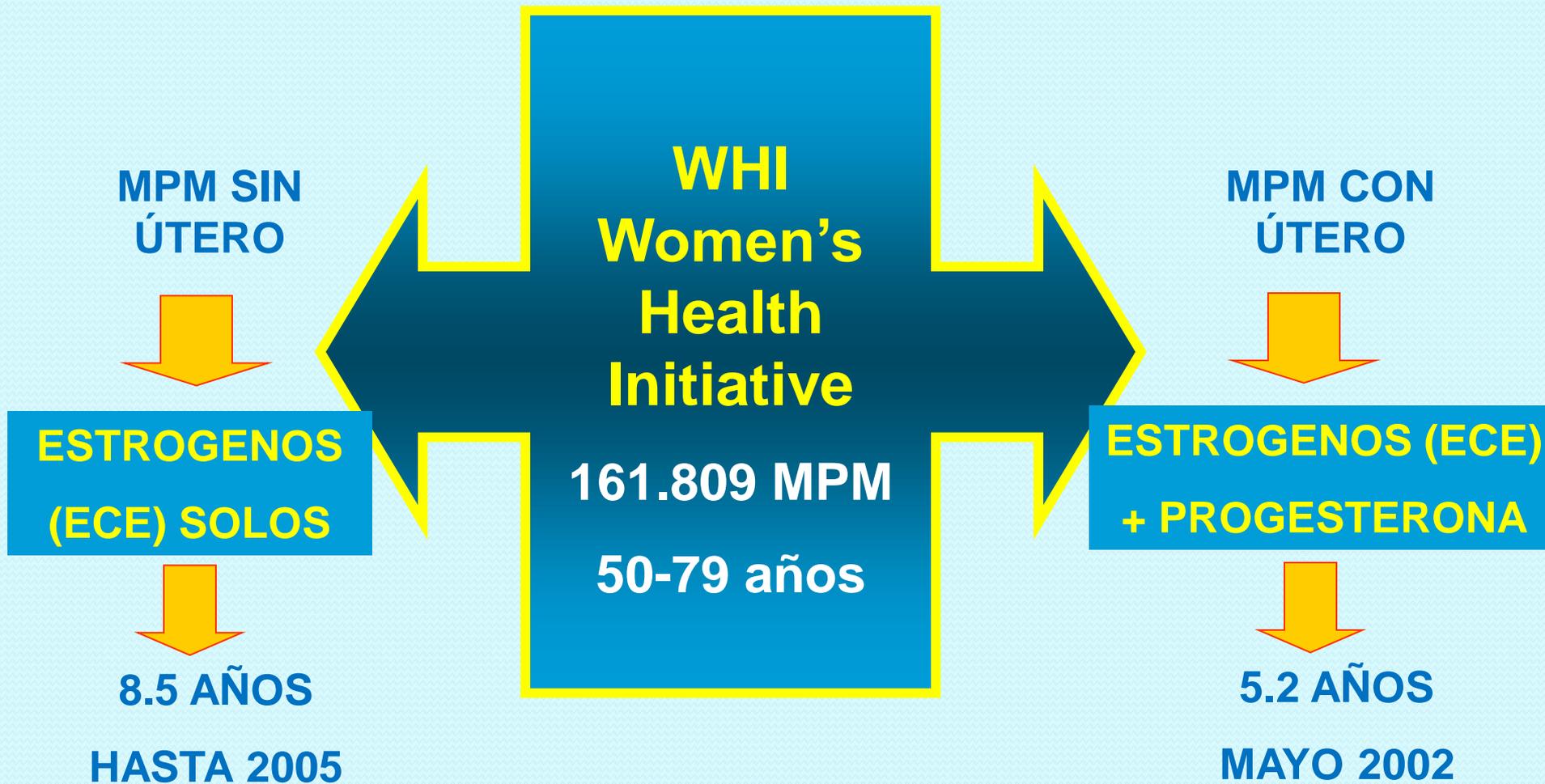
THR

- PREVENCIÓN SECUNDARIA

A CORTO PLAZO: ASOCIADO A RECURRENCIA

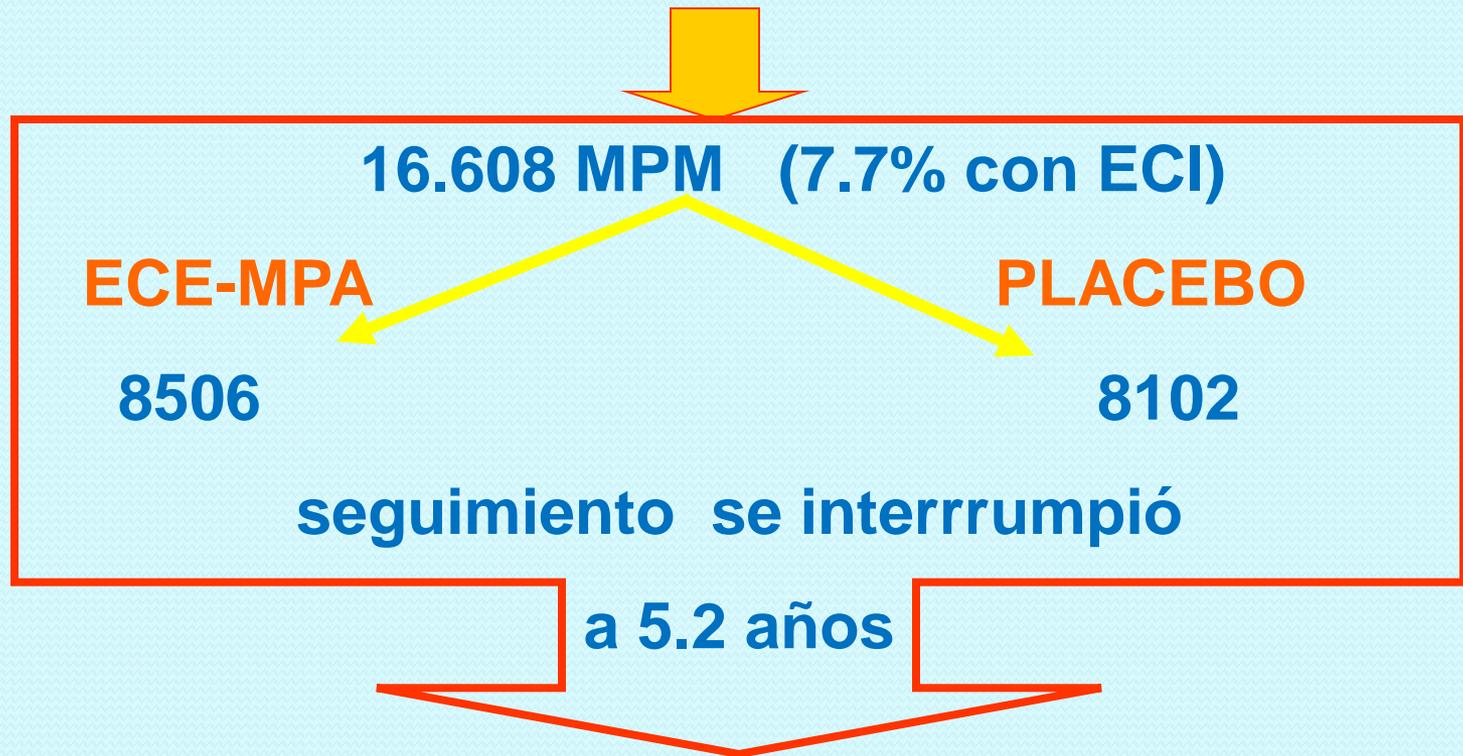
A LARGO PLAZO: NO HAY BENEFICIOS

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**

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

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

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

Estudios de Laboratorio

•Evaluar predisposición:

trombosis venosa - Antitrombina (más severo)

- PC, PS, RPCa

- 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

A quien estudiar?

- **Primero conocer la historia clínica del paciente:**
 - I. Antecedentes personales de trombosis**
 - II. Antecedentes familiares: de primer grado (parientes jóvenes)**

Mujeres con trombofilia hereditaria o historia familiar positiva

Aconsejar  no recibir THR



THR

baja dosis poco tiempo:

E transdérmico, Tibolona

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 health care 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 Thibien
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 riesgos 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!!