

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA



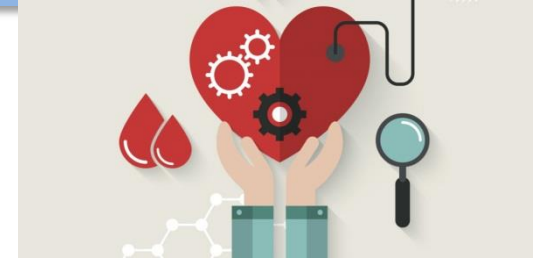
ISABEL M. RAMÍREZ POLO
Especialista en Patología Trombótica
Master en SSyR

Que vamos a revisar

- Que entendemos por Riesgo Cardio-Vascular
 - EPIDEMIOLOGIA
 - Riesgo CV en menopausia.
 - Influencia de las hormonas en riesgo CV
- Riesgo arterial
- Riesgo venoso
- Recomendaciones de uso de THM
- COVID-THM y ETE

QUE ENTENDEMOS POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- DEFINICION DE ENFERMEDAD CV



- LAS QUE AFECTAN AL CORAZON Y LOS VASOS SANGUINEOS.
- Afectan al corazón, cerebro, riñones y miembros inferiores fundamentalmente, no exclusivamente
- Son la principal causa de muerte en el mundo
- La ECV en la mujer constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad, representando el 56 % de todas las muertes femeninas en los países de Europa Occidental

EPIDEMIOLOGIA (Por grupo de enfermedades)

Ener



Defunciones por capítulos de la CIE-10. Año 2020

Valores absolutos y porcentajes

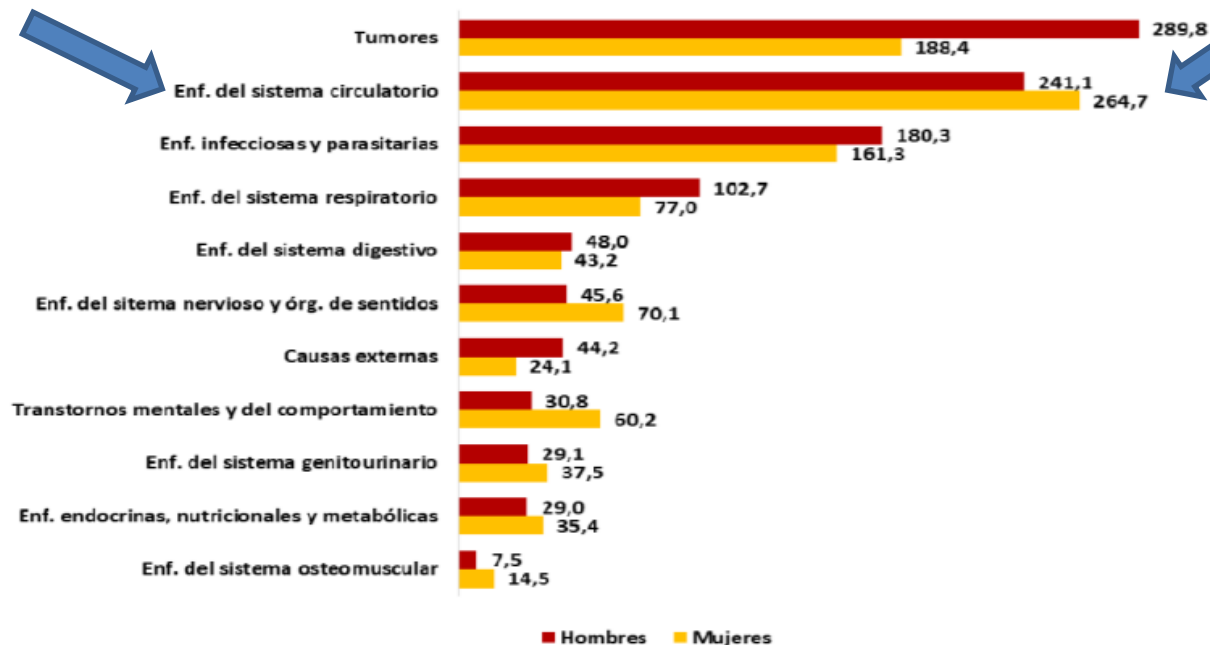
Capítulos de la CIE-10	Defunciones	%
Total Defunciones	493.776	100,0
Enfermedades del sistema circulatorio	119.853	24,3
Tumores	112.741	22,8
Enfermedades infecciosas y parasitarias(1)	80.796	16,4
Enfermedades del sistema respiratorio	42.423	8,6
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	27.508	5,6
Trastornos mentales y del comportamiento	21.697	4,4
Enfermedades del sistema digestivo	21.565	4,4
Causas externas de mortalidad	16.078	3,3
Enfermedades del sistema genitourinario	15.810	3,2
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	15.290	3,1
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	9.475	1,9
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	5.225	1,1
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad	2.062	0,4
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	1.902	0,4
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	823	0,2
Afecciones originadas en el periodo perinatal	518	0,1
Embarazo, parto y puerperio	10	0,0

(1) Covid-19 virus identificado y virus no identificado (sospechoso) se incluye en el grupo de las enfermedades infecciosas y parasitarias

EPIDEMIOLOGIA (Por grupo de enfermedades)

Notas de prensa • Instituto Nacional de Estadística

Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo. Año 2020
Tasas brutas por 100.000 habitantes



COMO AFECTA A LA MUJER LA ENF. CV

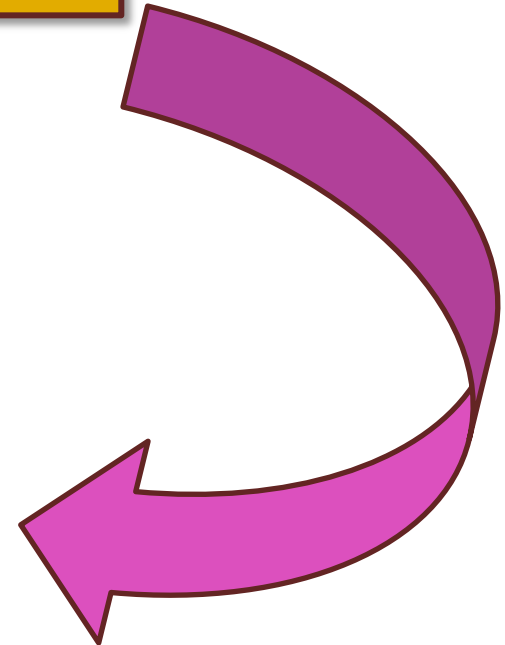


**PROPIOS
ADQUIRIDOS**



**CAMBIOS
HORMONALES**

**Mayor
Riesgo de
ETE**



SITUACIONES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE ETE



• SITUACIONES ESPECIALES

Aumentan R ETE

- EMBARAZO
- ANTICONCEPCION HORMONAL
- **THM**
- TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)
- TRATAMIENTO HORMONAL ANTITUMORAL: TAMOXIFENO

CAMBIOS que favorecen la Enfdad CV:

- Historial personal de ECV.
- Edad superior a 55 años.
- Antecedentes familiares de ECV prematura
- Hipertensión.
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico.
- Enfermedad renal crónica.
- Tabaquismo.
- Estado posmenopáusico.
- Estrés psicológico
- Enfermedades inflamatorias y reumáticas.
- Menopausia natural temprana
- Complicaciones relacionadas con el embarazo

El embarazo es una situación de PREDICCIÓN DE RCV FUTURO



REC CARDIOCLINICS. 2020;55(1):38-46

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo especial

**Recomendaciones de seguimiento a partir del
«cuarto trimestre» de mujeres con complicaciones
vasculares y metabólicas durante el embarazo.
Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN,
semFYC y SEGO**



- HTA en Embarazo
- Diabetes Gestacional
- Obesidad
- PARTO PREMATURO
- PERDIDA GESTACIONAL

DEFINICION DE RIESGO CARDIOVASCULAR

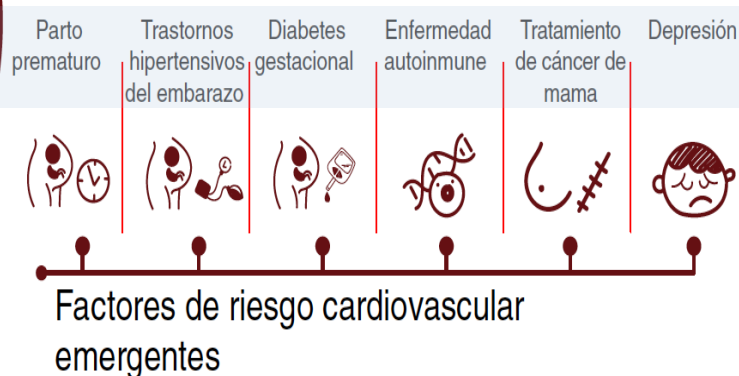
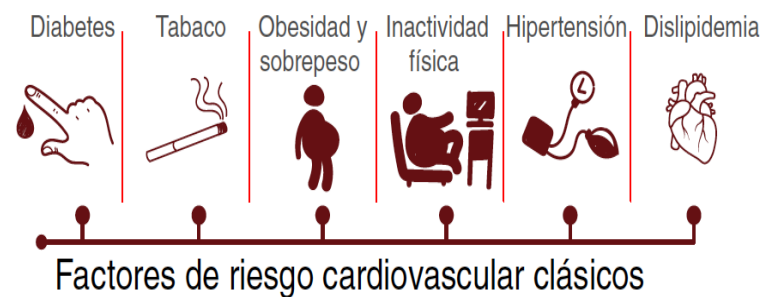
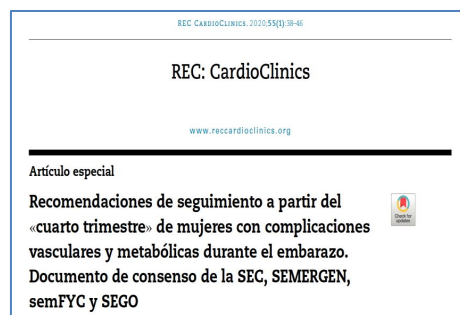


Figura 1 – Factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.

CAMBIOS EN LA MENOPAUSIA

Tabla 1. Etapas del envejecimiento reproductivo de la mujer

Menarquia					Última regla (0)						
Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSMENOPAUSIA				
	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía		
					Perimenopausia						
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años		Vida restante
CRITERIO PRINCIPAL											
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Ligeros cambios en cantidad/periodicidad	Duración variable con diferencias ≥ 7 días en ciclos consecutivos	Baches amenorreicos ≥ 60 días					
CRITERIOS ADICIONALES											
Endocrinológicos											
FSH			Baja	Variable	Elevaciones variables	> 25 mUI/ml	Aumento variable	Elevada estable			
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja			
Inhibina B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja			
RFA *			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo			
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS											
Síntomas						Probables síntomas vasomotores	Muy probables síntomas vasomotores		Síntomas crecientes de atrofia urogenital		

FSH: hormona foliculoestimulante; AMH: hormona antimülleriana; RFA: recuento de folículos antrales.

Fuente: Adaptado de Harlow SD, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1159-68.

Signos y síntomas:

- Períodos menstruales irregulares
- Sequedad vaginal
- Sofocos
- Escalofríos
- Sudores nocturnos
- Problemas de sueño
- Cambios en el estado de ánimo
- **Aumento de peso y metabolismo lento**
- Afinamiento del cabello y piel seca
- Pérdida de volumen en los senos

Un aumento global del índice de andrógenos libres en muchas mujeres.

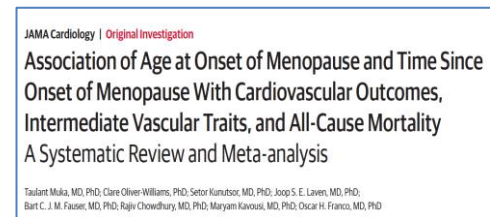
RIESGO CV EN MENOPAUSIA

- El cese de los estrógenos ováricos empeora factores de riesgo cardiovasculares, como la grasa abdominal, la hipertensión, el perfil lipídico o la resistencia a la insulina, todos ellos parte del síndrome metabólico.
- La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad tras la menopausia.

Fallo ovárico precoz

- PRECOZ, PREMATURA < 40 AÑOS
- TEMPRANA < 45 AÑOS

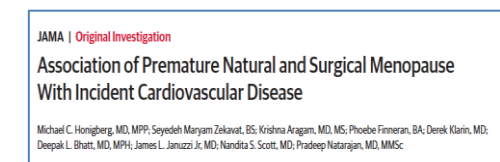
Cada año menopausia < 45 años → > 3% ECV



Copyright 2016 American Medical Association.



www.thelancet.com/public-health Vol 4 November 2019



JAMA. 2019;322(24):2411-2421. doi:10.1001/jama.2019.19191
Published online November 18, 2019.

DEFINICION DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALCULO

- El riesgo cardiovascular:

Incluir FRCV en la Historia clínica

AF Anticoag Guideline Comparison CHEST 2018 vs AHA/ACC/HRS 2019

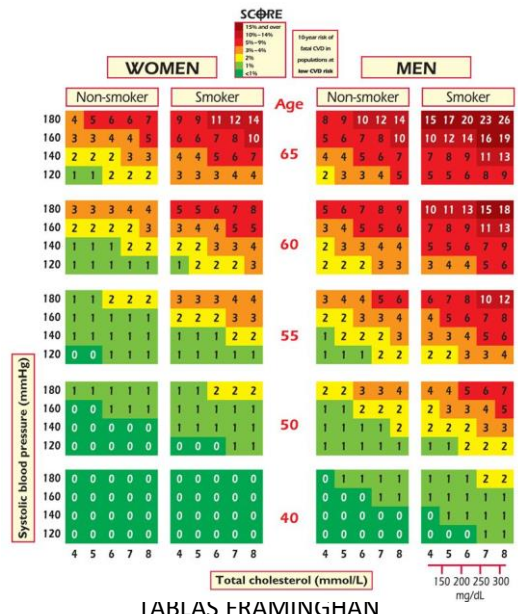
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	
CHF (heart failure)	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke	2
Vascular Disease	1
Age 65-74	1
Sex Category (female)	1

First-Line (for both):
DOAC therapy over
warfarin

Anticoagulate based on CHA₂DS₂-VASc score

CHEST 2018
≥1 for males or
≥2 for females
(i.e. at least 1 non-sex
risk factor)

AHA/ACC/HRS 2019
≥2 for males
or ≥3 for females
(i.e. at least 2 non-sex
risk factors)



Calcula tu riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular indica las posibilidades que tienes de sufrir alguna enfermedad cardíaca según tus antecedentes y hábitos de vida.

¿Eres diabético/a? ☐ SI ☐ No

¿Has sufrido alguna enfermedad cardiovascular? ☐ SI ☐ No

¿Fumas? ☐ SI ☐ No

Sexo: ☐ Hombre ☐ Mujer

Edad:

Origen étnico:

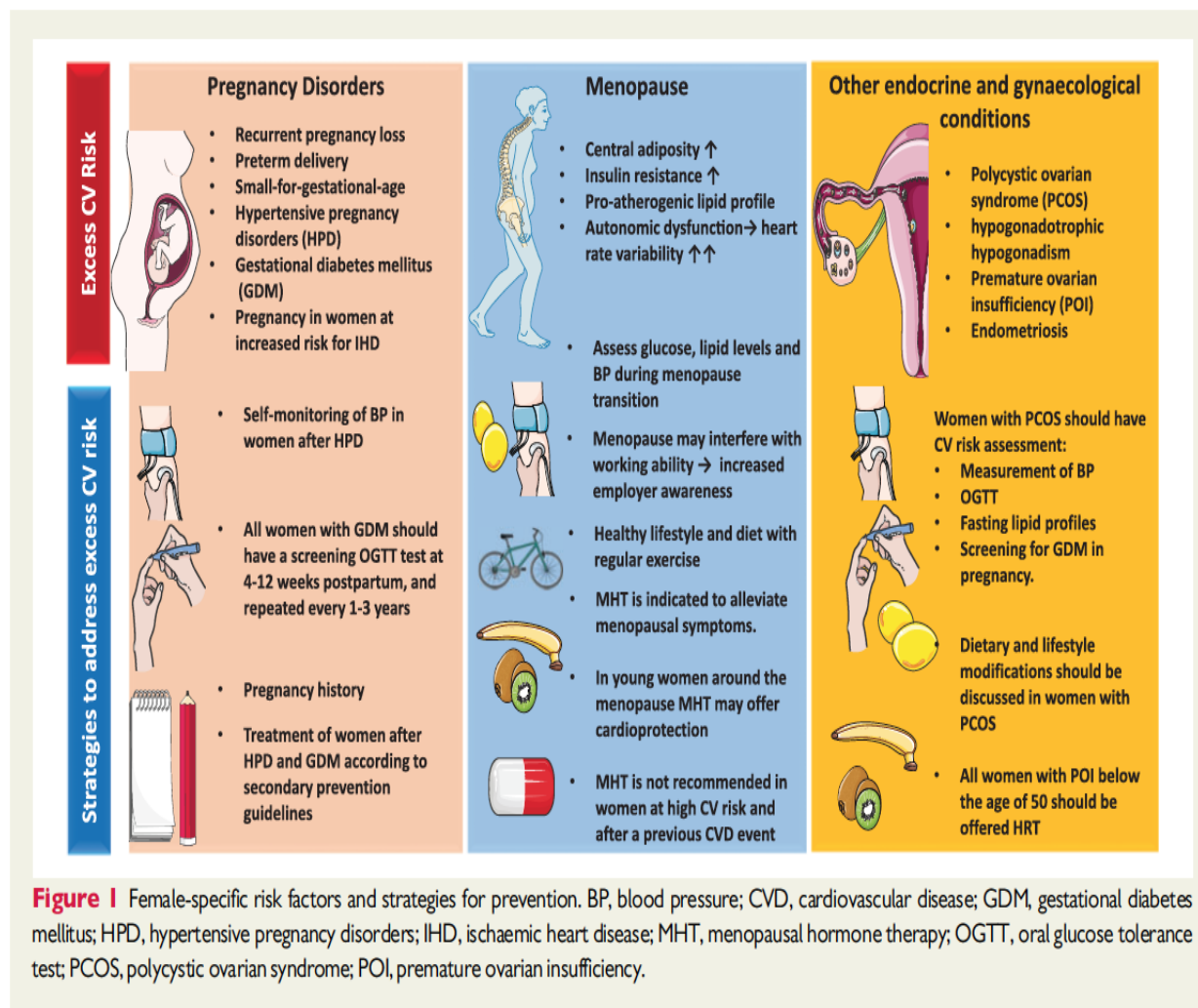
Colesterol total:

Tensión sistólica:

Calcular

RIESGO CV EN LA MUJER

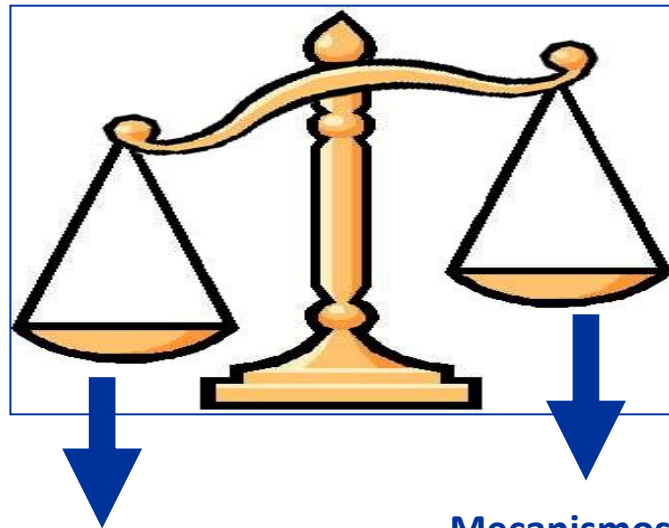
ESTRATEGIAS PARA PREVENIR



Tipos de enfermedad CV

- HEMORRAGICA
 - TROMBOTICA
- (Afectan a la hemostasia)

HEMOSTASIA: PROCESO INTEGRADO



Mecanismos prohemostáticos

- Plaquetas
- Factores coagulación
- Inhibidores de la fibrinólisis

HIPERCOAGULABILIDAD

Mecanismos antitrombóticos

- Endotelio vascular
- Anticoagulantes naturales
- Fibrinólisis

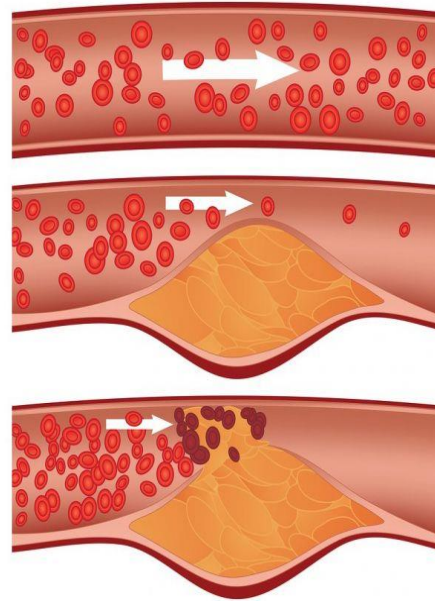
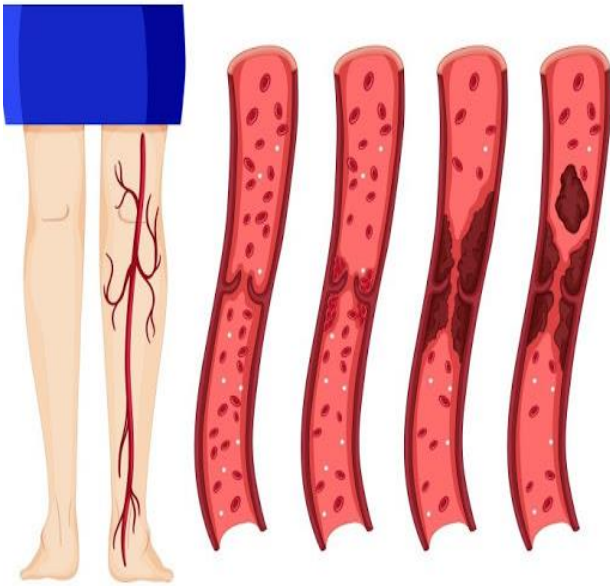
DIATESIS HEMORRÁGICA

PATOLOGIAS HEMORRAGICAS

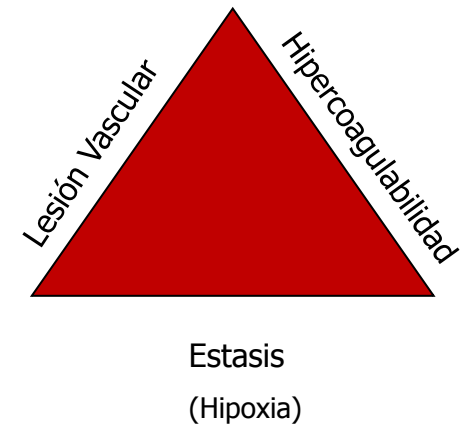
HEMORRAGICAS:

- **Diátesis hemorrágicas**
 - **Afectan a hemostasia primaria** (alt. de tapón plaquetario)
 - Trombopenias
 - Enfermedad de Von Willebrand
 - Trombopatias
 - **Afectan a hemostasia secundaria** (alteraciones coagulación plasmática):
 - Hemofilias
 - Déficit de otros factores (V,X,VII,II, fundamentalmente)
- **Rotura Vascular**
 - Capilar
 - Venosa
 - Arterial

PATOLOGÍAS TROMBÓTICAS



TRIADA DE VIRCHOW



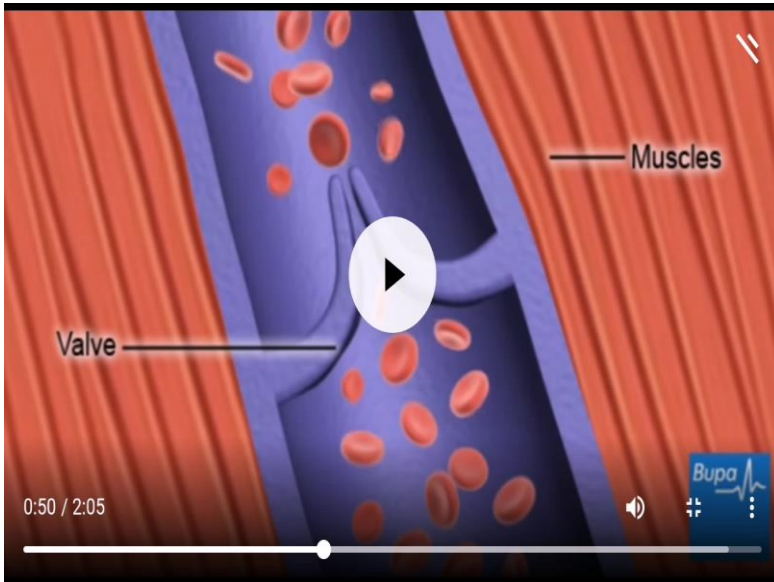
• Tromboembolismo venoso (TEV)

- Embolia Pulmonar
- Trombosis venosa

• Tromboembolismo arterial (TEA)

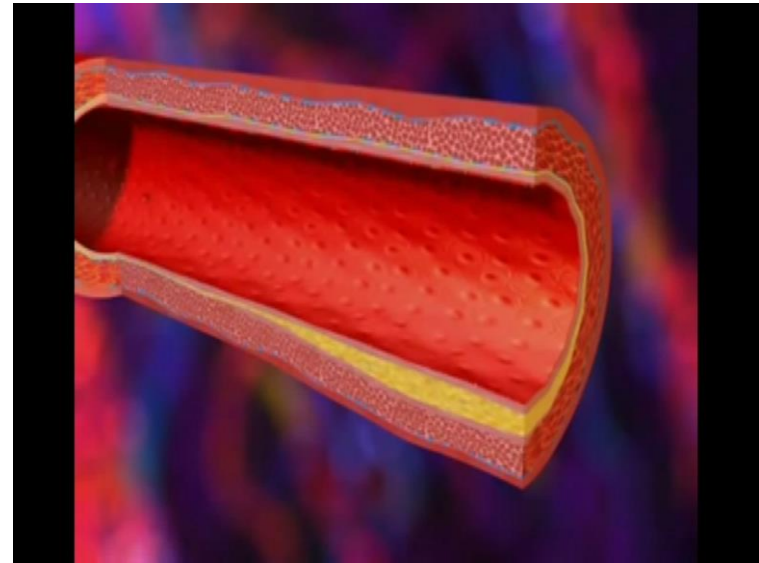
- Infarto de miocardio
- Ictus-AIT

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGÍA DE TROMBOSIS



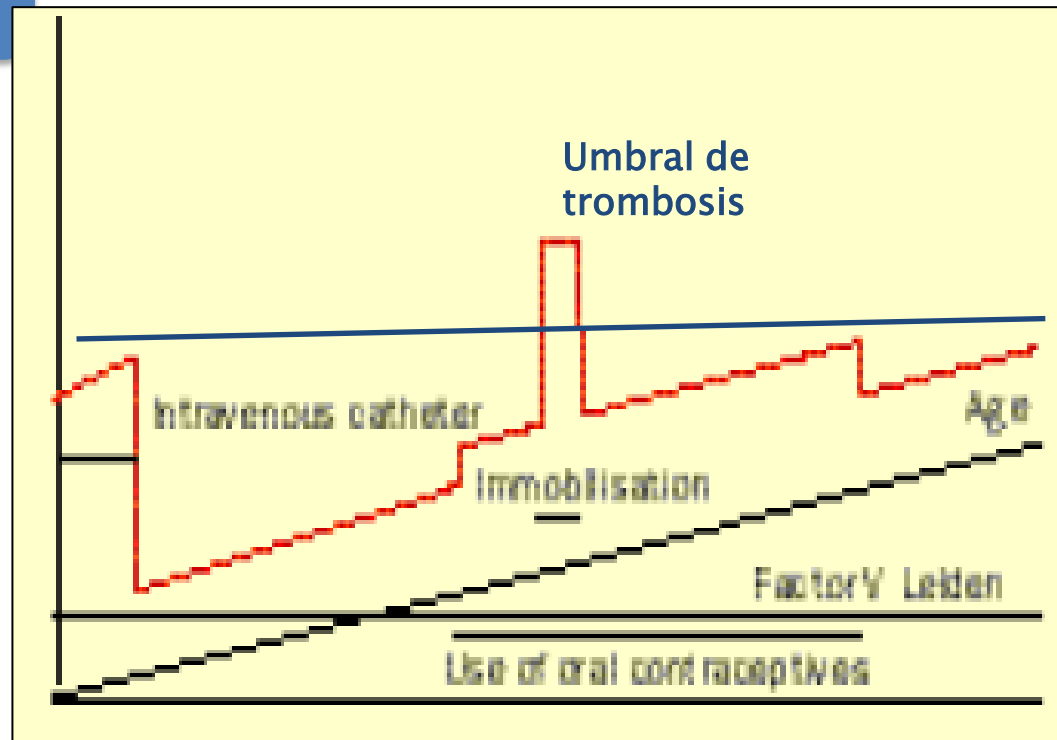
Trombo venoso

Trombo arterial



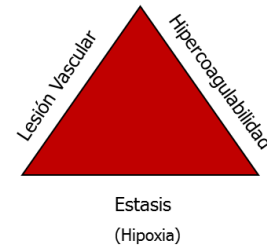
FACTORES DE RIESGO

ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA



FACTORES DE RIESGO

TRIADA DE VIRCHOW



TEV

TEA

GENÉTICOS

Trombofilias
AP de TEV
AF de TEV

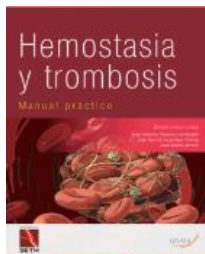
PREDISPONENTES

AAF
Obesidad
Tabaquismo
Diabetes
HTA
Edad,
Migrañas

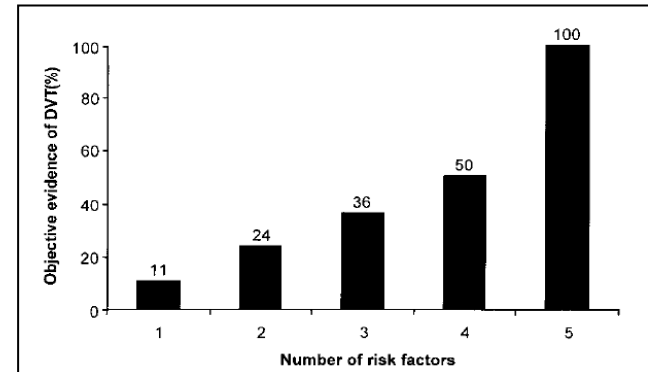
- Tabaco
- HTA
- Obesidad
- Diabetes
- Dislipémias
- Procesos que prolonguen la coagulación

DESENCADENANTES

Ttos
Hormonales/Embarazo
Cirugía
Inmovilidad
Viajes



¡¡ EFECTO SINÉRGICO !!



Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9-16



COMO AFECTAN LAS HORMONAS AL RIESGO CV

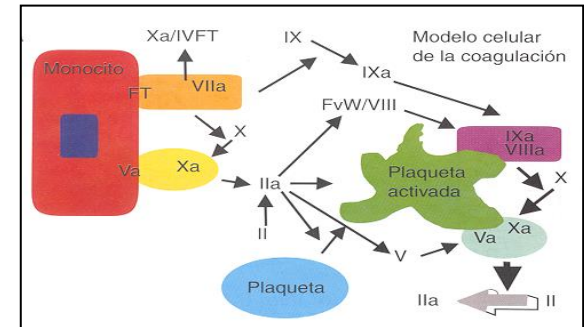
PUNTOS A CONSIDERAR

- Efecto de las hormonas
- Los cambios hormonales de menopausia incrementan riesgo CV
 - ¿Es beneficiosa la THM?
- TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA
 - Papel en TEA y TEV
 - Riesgo en mujeres sanas
 - Riesgo en mujeres con patología



EFFECTO DE LAS HORMONAS SOBRE LA HEMOSTASIA

- Inducen variaciones en algunas de las proteínas implicadas en la hemostasia.
 - » La SHBG
 - » La glicosilceramidas
- Por alteración de los Factores de coagulación:
 - Elevación de factores prohemostáticos:
 - Von Willebrand
 - Factores II, VII, VIII, X y Fibrinógeno
 - Descenso de anticoagulantes naturales:
 - PS libre (Proteína S)
 - TFPI libre (Inhibidor de factor tisular)
 - AT (Antirombina)
 - Inducción de resistencia a la PC (Proteína C)
 - Compensación parcial de lo anterior por aumento de la fibrinólisis.



Estrógenos endógenos: protección de ECV; tono vascular, potenciar la vasodilatación y la complacencia vascular, y adicionalmente generar un efecto antiinflamatorio, antioxidante, mejora el perfil de lípidos



EFFECTO DE LAS HORMONAS SOBRE LOS LÍPIDOS

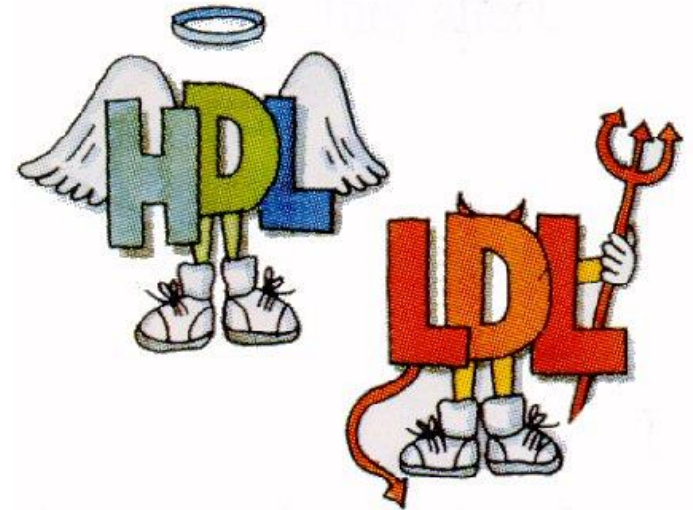
- METABOLISMO LIPÍDICO.**

Estrógenos:

- ↑ Triglicéridos y HDL
- Metabolizan LDL y liberan VLDL

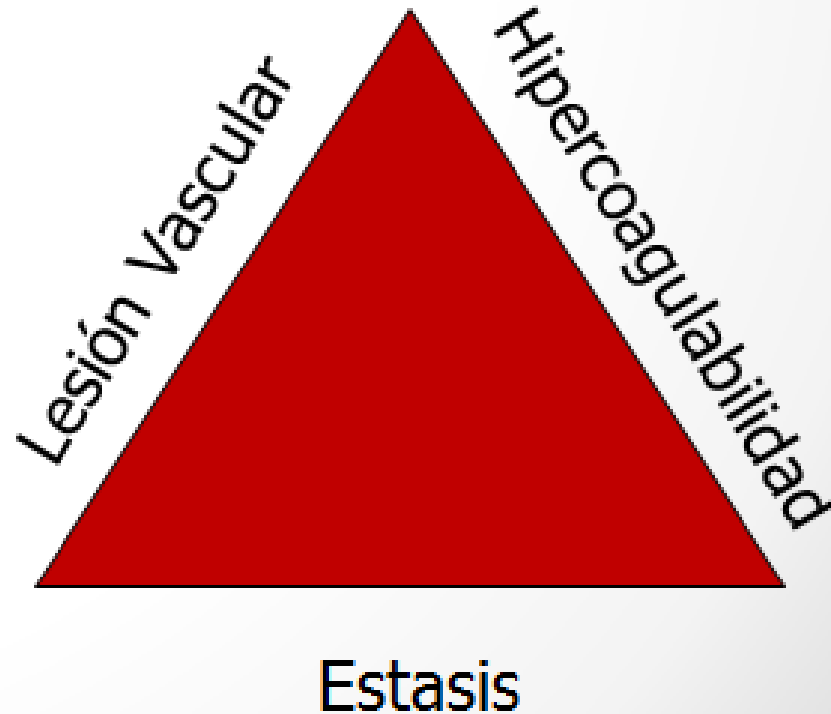
Gestágenos:

- Aumentos de colesterol total
- Actividad sobre niveles de HDL
- Actividad sobre niveles de LDL



EFFECTO DE LAS HORMONAS

TRIADA DE VIRCHOW



THM ¿Es beneficiosa?

- Diferenciamos entre mujeres sanas sin patologías y mujeres con patologías arteriales o venosas previas .



- Las afirmaciones se sustentan:
 - En estudio de marcadores subrogados de la coagulación.
 - En estudios epidemiológicos

Table 1

Coagulation changes during oral hormone replacement therapy in postmenopausal women [8–13,15–17,48].

Coagulation parameters	Oral HRT	Transdermal HRT
D-dimer	Increase	No change
Fibrinogen	Decrease	No change
Antithrombin	Decrease (no consistent evidence)	No change
APC ratio*	Decrease	No change
Protein S	Decrease	No change
Protein C	Decrease	No change
Fibrin generation**	Increase	No change
Thrombin generation	Increase (no consistent evidence)	No change
Factor VII	Decrease	No change
Factor VIII	Increase	No change
Factor IX	Increase	No change
vWF	No effect (No consistent evidence)	No change
TAFI**	Increase	
PAI-1***	Decrease	

* Activated protein C (Increase in APC resistance when assessed by extrinsic pathway-based but not activated partial thromboplastin-based methods).

** TAFI-Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

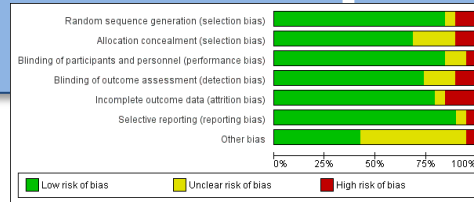
*** PAI-1-Plasminogen activator inhibitor-1.

Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review)

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B
Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229>

THM en población general



Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J
Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004143>

THM ORAL CON O SIN PG comparadas con Placebo o no tto:

1. Inicio antes de 10 años menopausia:

- Menos muertes en general.....CR 0.70 (IC 0.52-0.95)
- Menos IM mortal y Muertes por causas CV.....CR 0.52 (IC 0.29-0.96)
- Aumento de TEV.....CR 1,74 (IC 1,11-2,73)
- No pruebas solidas de ACVA

2. Inicio mas de 10 años tras menopausia:

- Poco efecto sobre la muerte en genera y Enfdad coronaria.
- Aumento riesgo ACVA.....CR 1,2 (IC 1,06-1,38)
- Aumento TEV.....CR 1.96 (IC 1,37-2,80)

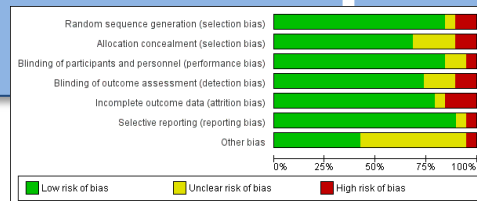
Pruebas de alta calidad

Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review)

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B
Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD002229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>

THM en población general



Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J
Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5>

Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women						
Patient or population: Post-menopausal women						
Intervention: Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause						
Comparison: Placebo or no treatment						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause				
Death (all-causes)	Study population		RR 0.70 (0.52 to 0.95)	9088 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	22 per 1000	16 per 1000 (12 to 21)				
Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction)	Study population		RR 0.52 (0.29 to 0.96)	8311 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{1,2}	
	18 per 1000	10 per 1000 (5 to 18)				
Stroke	Study population		RR 1.37 (0.80 to 2.34)	8143 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	9 per 1000	13 per 1000 (7 to 21)				
Venous thromboembolism	Study population		RR 1.74 (1.11 to 2.73)	9838 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	6 per 1000	11 per 1000 (7 to 17)				

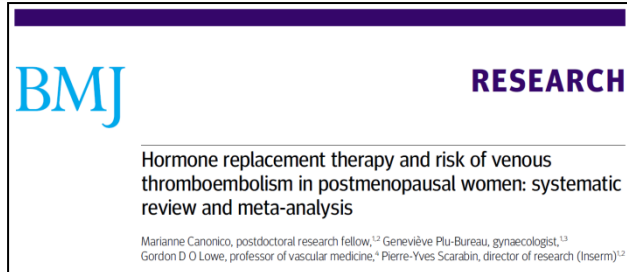
Hormone therapy commenced more than 10 years after the menopause for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women						
Patient or population: Post-menopausal women						
Intervention: Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause						
Comparison: Placebo or no treatment						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Hormone therapy commenced more than 10 years after the menopause				
Death (all-causes)	Study population		RR 1.06	27,750	⊕⊕⊕⊕	high
	45 per 1000	47 per 1000 (42 to 53)	(0.95 to 1.18)	(12 studies)		
Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction)	Study population		RR 1.07	23,491	⊕⊕⊕⊕	high
	49 per 1000	52 per 1000 (47 to 59)	(0.96 to 1.20)	(12 studies)		
Stroke	Study population		RR 1.21	22,722	⊕⊕⊕⊕	high
	32 per 1000	39 per 1000 (34 to 44)	(1.06 to 1.38)	(8 studies)		
Venous thromboembolism	Study population		RR 1.96	27,475	⊕⊕⊕⊕	high ¹
	12 per 1000	24 per 1000 (16 to 34)	(1.37 to 2.80)	(9 studies)		

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5> www.cochranelibrary.com

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 3. Art. No.: CD002229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>

THM solo EE vs TH combinada

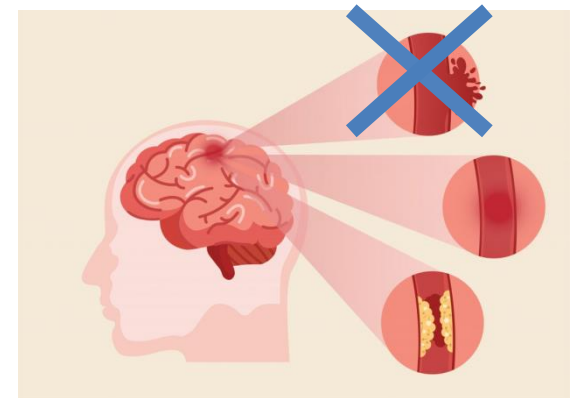
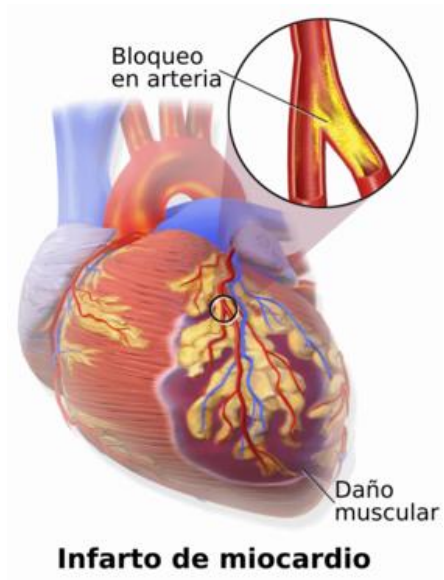
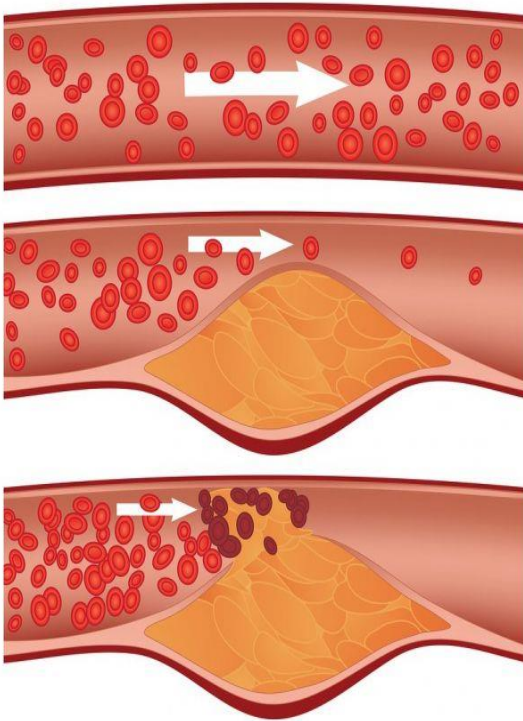
THM oral vs THM transdérmica



- **En terapia con E solos:** El R de TEV esta influenciada por la dosis de E:
 - Baja dosis OR 1,6 (IC 1,5-1,7)
 - Alta dosis (>1,25mg/dia) OR 1,9 (IC 1,7-2,2)
 - No riesgo para dosis menores 0,3mg
- **EE solos vs TH combinada (oral)**
 - La mayor parte de los estudios :> R de TEV para mujeres que usan TH combinada frente a solo EE.
- **La terapia transdérmica** no tiene riesgo significativo de TEV, ni la solo con EE ni la combinada con progesterona.
- La terapia con **Tibolona** no tiene riesgo significativo.
- Con la **vía vaginal** los niveles sistemicos de hormonas son muy bajos y no tienen efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de TEV

TEA

- Tromboembolismo arterial (TEA)
- Angina
- Infarto de miocardio
- Ictus-AIT



RIESGO DE TEA CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

Revisión bibliográfica

Enfermedad coronaria

	Efecto durante el estudio (fase aleatorización)		Efecto durante la fase de extensión	
	EEC combinado con AMP	EEC solamente	EEC combinado con AMP	EEC solamente
50-59 años	HR 1,34; IC95% 0,82 a 2,19	HR 0,60; IC95% 0,35 a 1,04	HR 1,27; IC95% 0,93 a 1,74	*HR 0,65; IC95% 0,44 a 0,96
60-69 años	HR 1,01; IC95% 0,73 a 1,39	HR 0,95; IC95% 0,72 a 1,24	HR 0,97; IC95% 0,79 a 1,18	HR 1,00; IC95% 0,82 a 1,23
70-79 años	HR 1,31; IC95% 0,93 a 1,84	HR 1,09; IC95% 0,80 a 1,49	HR 1,17; IC95% 0,95 a 1,44	HR 1,01; IC95% 0,80 a 1,28

Reducción
riesgo
cardiopatías

IAM

	Efecto durante el estudio (fase aleatorización)		Efecto durante la fase de extensión	
	EEC combinado con AMP	EEC solamente	EEC combinado con AMP	EEC solamente
50-59 años	HR 1,32; IC95% 0,77 a 2,25	*HR 0,55; IC95% 0,31 a 1,00	HR 1,25; IC95% 0,88 a 1,76	*HR 0,60; IC95% 0,39 a 0,91
60-69 años	HR 1,05; IC95% 0,74 a 1,47	HR 0,95; IC95% 0,69 a 1,30	HR 0,99; IC95% 0,80 a 1,24	HR 1,03; IC95% 0,82 a 1,31
70-79 años	*HR 1,46; IC95% 1,00 a 2,15	HR 1,24; IC95% 0,88 a 1,75	*HR 1,34; IC95% 1,05 a 1,72	HR 1,25; IC95% 0,95 a 1,65

Reducción riesgo
en jóvenes
Discreto aumento
en mayores

ACV

	Efecto durante el estudio (fase aleatorización)		Efecto durante la fase de extensión	
	EEC combinado con AMP	EEC solamente	EEC combinado con AMP	EEC solamente
50-59 años	HR 1,51; IC95% 0,81 a 2,82	HR 0,99; IC95% 0,53 a 1,85	HR 1,37; IC95% 0,89 a 2,11	HR 0,96; IC95% 0,60 a 1,55
60-69 años	HR 1,45; IC95% 1,00 a 2,11	HR 1,55; IC95% 1,10 a 2,16	HR 1,16; IC95% 0,92 a 1,45	HR 1,25; IC95% 0,97 a 1,60
70-79 años	HR 1,22; IC95% 0,84 a 1,79	HR 1,29; IC95% 0,90 a 1,86	HR 1,10; IC95% 0,87 a 1,38	HR 1,12; IC95% 0,85 a 1,46

Diferencia con
placebo

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.

RIESGO DE TEA CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

Revisión bibliográfica

OPEN A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases

Ji-Eun Kim^{1,2}, Jae-Hyuck Chang³, Min-Ji Jeong³, Jaesung Choi^{1,2}, JooYong Park^{1,2}, Chaewon Baek³, Aesun Shin^{1,5,6}, Sang Min Park^{1,7}, Daehee Kang^{1,5,6,8} & Ji-Yeob Choi^{1,2,5,9,10}

ENF CORONARIA	ensayos clínicos	estimador del efecto (IC95%)
Duración THM <5 años	2 estudios	1.02 (0.80 a 1.30)
Duración THM ≥5 años	3 estudios	1.01 (0.93 a 1.10)
Inicio temprano THM	3 estudios	0.94 (0.66 a 1.33)
Inicio tardío THM	4 estudios	1.00 (0.87 a 1.14)

ICTUS	ensayos clínicos	estimador del efecto (IC95%)	estudios observacionales	estimador del efecto (IC95%)
Duración THM <5 años	9 estudios	1.21 (0.91 a 1.63)	3 estudios	1.11 (1.04 a 1.18)
Duración THM ≥5 años	4 estudios	1.13 (1.03 a 1.25)	2 estudios	1.22 (1.16 a 1.29)
Inicio temprano THM	5 estudio	1.33 (0.91 a 1.93)	4 estudios	0.81 (0.62 a 1.06)
Inicio tardío THM	10 estudios	1.17 (1.01 a 1.37)	6 estudios	0.91 (0.69 a 1.19)

IAM	ensayos clínicos	estimador del efecto (IC95%)	estudios observacionales	estimador del efecto (IC95%)
Duración THM <5 años	12 estudios	1.03 (0.69 a 1.55)	3 estudios	0.91 (0.73 a 1.12)
Duración THM ≥5 años	5 estudios	1.02 (0.89 a 1.17)	2 estudios	0.51 (0.34 a 0.76)
Inicio temprano THM	5 estudios	0.74 (0.50 a 1.11)	3 estudios	0.78 (0.62 a 0.98)
Inicio tardío THM	14 estudios	1.00 (0.86 a 1.17)	4 estudios	0.79 (0.73 a 0.84)

ANGINA	ensayos clínicos	estimador del efecto (IC95%)
Duración THM <5 años	4 estudios	1.12 (0.76–1.63)
Duración THM ≥5 años	4 estudios	0.91 (0.79–1.05)
Inicio temprano THM	1 estudio	0.87 (0.54–1.41)
Inicio tardío THM	7 estudios	1.00 (0.86–1.17)

RIESGO DE TEA CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

CONCLUSIONES

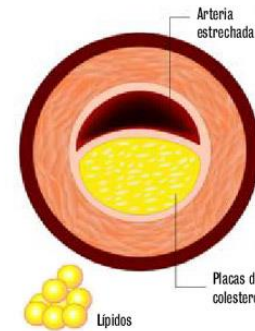
- Parece que la THM ejerce efecto protector por debajo de los 70 años, a partir de aquí se incrementaría el riesgo de TEA.
- El inicio temprano es mas protector, aunque no incrementamos el riesgo si lo iniciamos tarde.
- En cuanto a la duración los 5 años no son un límite

RIESGO DE TEA CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES CV

CONSIDERACIONES GENERALES A LOS ESTUDIOS

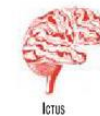
- Las pacientes estudiadas tienen 62 años de media.
 - La patología cardiovascular aparece en mujeres de más de 60 años y, por lo tanto, no encontraremos un % muy pequeño de mujeres de 50-60 años con patología cardiovascular.
- A esta edad iniciar una terapia hormonal e incluso mantenerla no será lo habitual.
- Sabemos que las placas de ateroma se desestabilizan cuando se añade estrógenos, pero también sabemos que el estrógeno "protege" de la formación de la placa. **VENTANA DE OPORTUNIDAD**

EL DETONANTE DE MÚLTIPLES PROBLEMAS CARDIOVASCULARES



La **arteriosclerosis**, dependiendo de las arterias lesionadas y del órgano afectado, puede desembocar en ictus cerebral, infartos de miocardio o anginas, insuficiencia renal de causa isquémica, claudicación intermitente y muchas otras enfermedades.

COMPLICACIONES



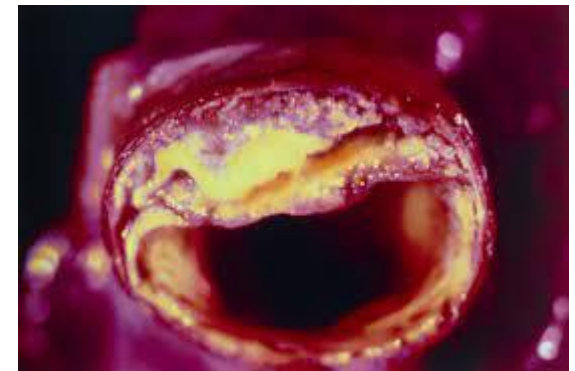
ICTUS



INFARTO DE MIOCARDIO



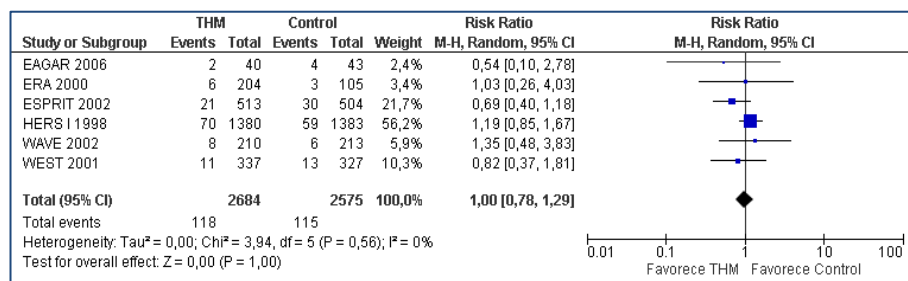
AMPUTACIONES



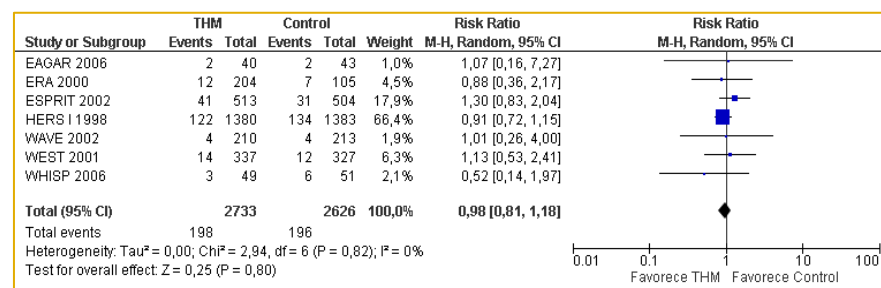
RIESGO DE TEA CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES CV

Revisión bibliográfica

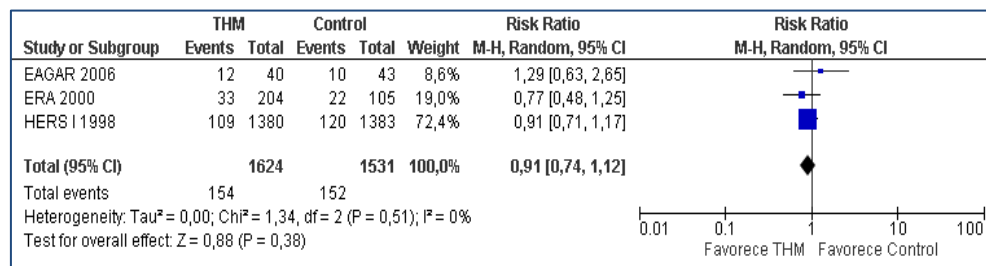
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS



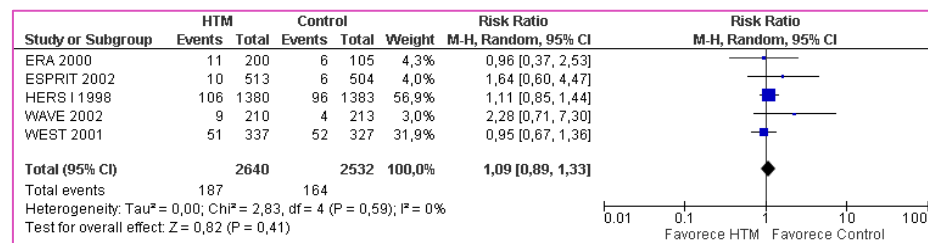
IAM NO MORTAL



ANGINA



ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR



RIESGO DE TEA CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES CV: HTA

Revisión bibliográfica

Original Article

Effects of Hormone Replacement Therapy on Office and Ambulatory Blood Pressure in Japanese Hypertensive Postmenopausal Women

Hiroyuki SUMINO, Shuichi ICHIKAWA **, Hisao KUMAKURA **, Yoshiaki TAKAYAMA **, Tsugiyasu KANDA ***, Tetsuo SAKAMAKI *, and Masahiko KURABAYASHI

Journal of Human Hypertension (2000) 14, 99-104
© 2000 Macmillan Publishers Ltd All rights reserved 0959-9240/00 \$15.00
www.nature.com/jhh



ORIGINAL ARTICLE

A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women

G Lloyd¹, E McGing¹, A Cooper¹, N Patel¹, PJ Lumb², AS Wierzbicki² and G Jackson¹
¹Department of Cardiology and ²Chemical Pathology, Guys and St Thomas' Hospital Trust, Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, UK

	PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA		MONITORIZACIÓN AMBULATORIA 24 HORAS	
	ECE+MPA	no tratamiento	ECE+MPA	no tratamiento
presión arterial (mm Hg) al inicio	sistólica 133.7±16.5 diastólica 82.2±8.8	sistólica 136.8±15.7 diastólica 85.1±8.4	sistólica 124.8±12.2 diastólica 73.0±7.7	sistólica 127.5±10.3 diastólica 74.2±6.1
presión arterial (mm Hg) tras 12 meses	sistólica 133.3±11.2 diastólica 82.0±5.9	sistólica 137.5±11.9 diastólica 85.4±4.5	sistólica 125.8±11.3 diastólica 73.0±7.2	sistólica 127.8±9.9 diastólica 74.8±8.0

	inicio del estudio	6 meses	12 meses	18 meses
presión arterial (mm Hg) PARCHE	162/94±8/7	128/80±6/5	125/77±7/5	126/77±8/6
presión arterial (mm Hg) PLACEBO	163/95±7/5	125/79±8/5	126/78±7/6	120/75±9/7

Parche de 17 β - estradiol a 50 μ g cada 24 horas + acetato de noretisterona, Reducción significativa de la TA a los 6 meses

RIESGO DE TEA CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES CV: HTA

Revisión bibliográfica

Hypertension

Volume 48, Issue 2, 1 August 2006; Pages 246-253
https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000232179.60442.84



HORMONE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Effects of a New Hormone Therapy, Drospirenone and 17- β -Estradiol, in Postmenopausal Women With Hypertension

William B. White, Vladimir Hanes, Vijay Chauhan, and Bertram Pitt

Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study of Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Hypertensive Postmenopausal Women

Maria Grazia Modena, Rosella Molinari, Nicola Muia Jr, Annadele Castelli, Francesca Pala, and Rosario Rossi

cambio respecto al inicio del estudio	presión arterial sistólica (mm Hg)	presión arterial diastólica (mm Hg)	significación (en relación a placebo)
PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA			
PLACEBO	-8.7 $\pm$ 14.0	-5.0 $\pm$ 11.1	-
DRSP3mg/E2	-13.8 $\pm$ 13.6	-8.5 $\pm$ 7.8	0.0004 / <0.0001
DRSP2mg/E2	-12.1 $\pm$ 12.1	-9.2 $\pm$ 7.0	<0.0001 / <0.0001
DRSP1mg/E2	-9.8 $\pm$ 12.2	-7.0 $\pm$ 7.0	0.55 / 0.03
E2	-7.6 $\pm$ 12.3	-5.9 $\pm$ 8.1	0.53 / 0.20
MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DURANTE 24 HORAS			
PLACEBO	-1.2 $\pm$ 9.3	-0.6 $\pm$ 6.6	-
DRSP3mg/E2	-6.1 $\pm$ 11.2	-3.5 $\pm$ 7.1	<0.0001 / <0.0001
DRSP2mg/E2	-4.7 $\pm$ 10.4	-2.8 $\pm$ 6.6	0.009 / 0.002
DRSP1mg/E2	-4.6 $\pm$ 9.5	-3.6 $\pm$ 6.3	0.06 / 0.0008
E2	-1.0 $\pm$ 9.9	-1.0 $\pm$ 6.3	0.95 / 0.29

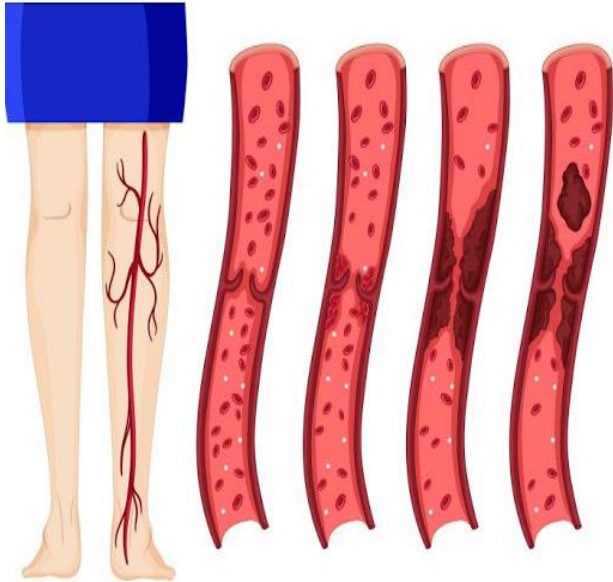
La Tibolona mostró descensos de TA a los 6m, no significativos

RIESGO DE TEA CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES CV CONCLUSIONES



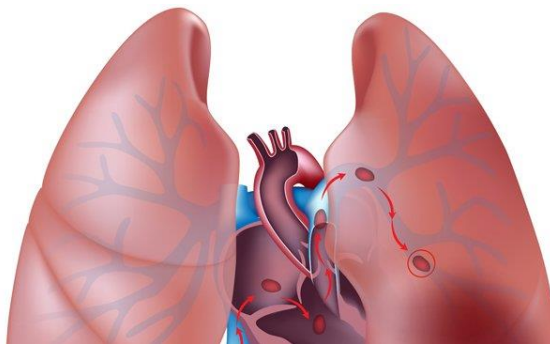
- **ANGINA:**
 - Usar en Pacientes jóvenes en las que la causa no sea por arterioesclerosis
 - No se recomienda utilizar THM en pacientes diagnosticadas de angina secundaria a una lesión coronaria isquémica o a arterioesclerosis.
- **IAM:**
 - Pacientes jóvenes en las que la causa del IAM no sea por arterioesclerosis
 - Las pacientes menopáusicas con IAM menores de 60 años raramente van a sufrir un IAM por arterioesclerosis
 - Estudiar la causa del IAM y descartar alteraciones estructurales, eléctricas y alteraciones de la coagulación
- **ACV:**
 - Pacientes jóvenes en las que la causa del ictus no sea la arterioesclerosis, con un estudio coronario normal y son otros factores de riesgo asociados
 - No se recomienda utilizar THM en pacientes diagnosticadas de ictus secundario a arterioesclerosis.
- **HTA:**
 - No existe contraindicación en el uso de THM en mujeres hipertensas, siempre y cuando no existan otros factores de riesgo CV: ictus previo, diabetes, tabaquismo, HTA, dislipemia, trombofilia, IC.

TEV



- **Tromboembolismo venoso (TEV)**

- Embolia Pulmonar
- Trombosis venosa



RIESGO DE TEV CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

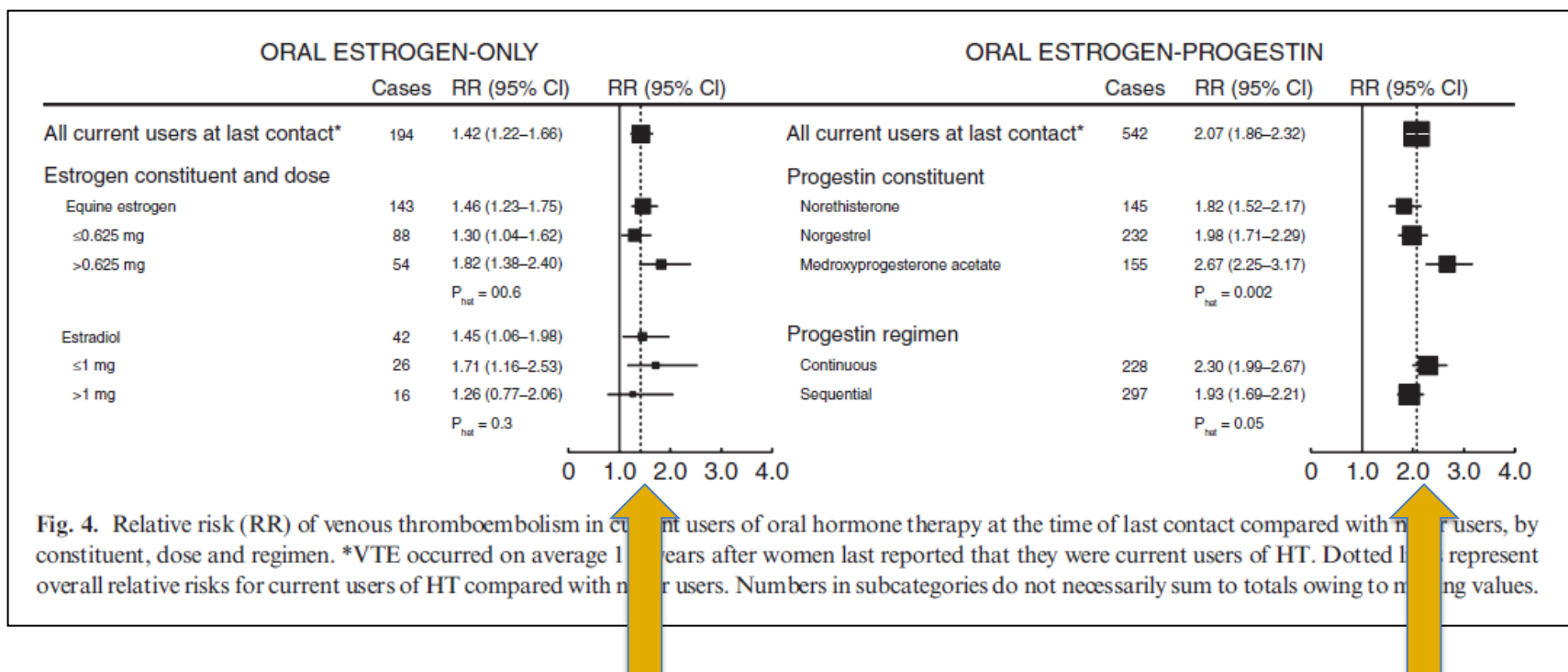


Revisión bibliográfica



Sweetland: 2012.

- Prospectivo 1.300-000 mujeres entre 50-64 años seguidas durante 5 años
- Mayor R THC que EE solo (RR = 2.07 [95%CI, 1.86–2.31] vs. 1.42 [1.21–1.66]),
- No R en transdermica (0.82[0.64–1.06])
- Mayor R en preparados con Medroxyprogesterona, Frente a otras progesteronas (2.67 [2.25–3.17] vs. 1.91 [1.69–2.17]



RIESGO DE TEV CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

Revisión bibliográfica

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 979–986

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x

ORIGINAL ARTICLE

Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study

C. RENOUX, S. DELL'ANIELLO and S. SUISSA

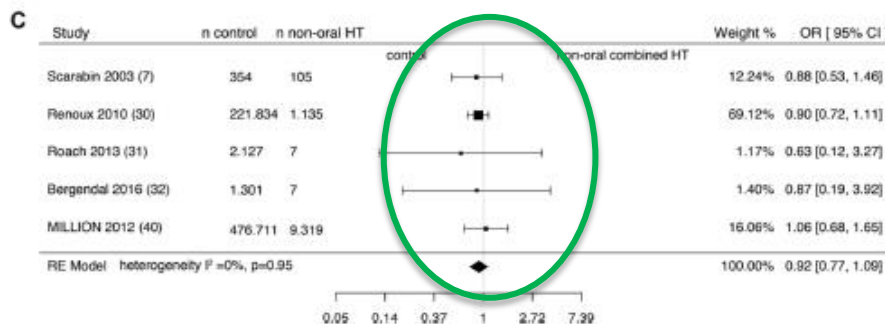
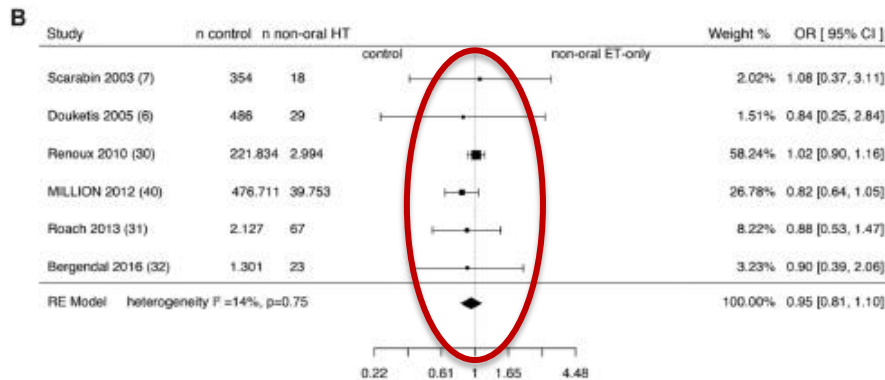
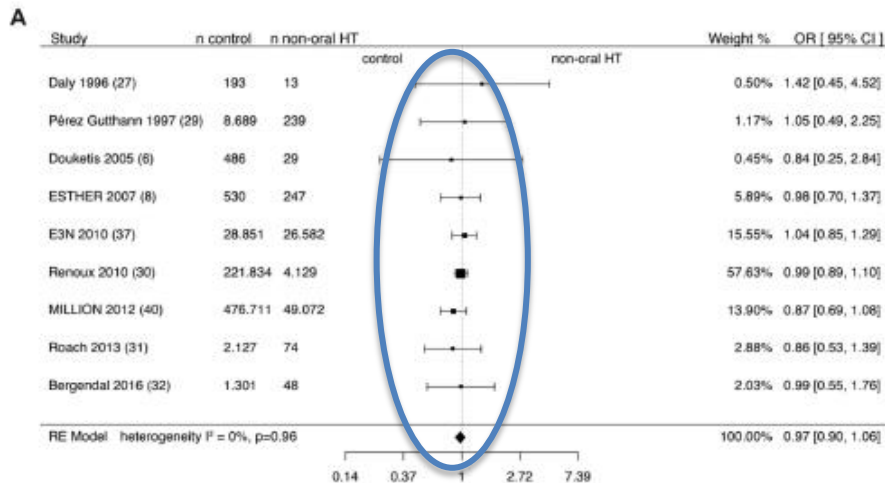
McGill Pharmacoepidemiology Research Unit, Departments of Epidemiology and Biostatistics and of Medicine, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada

Cohorte 955 582 postmenopausicas entre 50–79 años. Frente al no uso:

- El R no aumenta con THM transdermica:
 - E solo: (RR 1.01; 95% CI, 0.89–1.16)
 - Combinada: (RR 0.96; 95% CI, 0.77–1.20)
- E R no aumenta con Tiobolona: (RR 0.92; 95% CI: 0.77–1.10),
- El R se incrementa
 - E solo oral (RR 1.49; 95% CI, 1.37–1.63)
 - E+Pg oral (RR 1.54; 95% CI, 1.44–1.65)
- Y es dependiente de la dosis de E

Table 2 Current use of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism

HRT exposure	Cases* n = 23 505	Controls* n = 231 562	Crude rate ratio	Adjusted rate ratio (95% CI) [†]
No use [‡]	19 849 (84.4)	201 985 (87.2)	1.00	1.00 (Reference)
Tibolone	148 (0.6)	1651 (0.7)	0.94	0.92 (0.77–1.10)
Estrogen	1004 (4.3)	7851 (3.4)	1.37	1.32 (1.23–1.42)
Oral	729 (3.1)	5105 (2.2)	1.53	1.49 (1.37–1.63)
Patch	273 (1.2)	2721 (1.2)	1.07	1.01 (0.89–1.16)
Estrogen–progestogen	1375 (5.8)	10 420 (4.5)	1.43	1.48 (1.39–1.58)
Oral	1277 (5.4)	9342 (4.0)	1.48	1.54 (1.44–1.65)
Patch	92 (0.4)	1043 (0.5)	0.95	0.96 (0.77–1.20)
Progestogen	19 (0.1)	104 (0.0)	1.95	1.90 (1.14–3.17)
Past use	1107 (4.7)	9520 (4.1)	1.24	1.11 (1.04–1.19)



Thrombosis Research 168 (2018) 83–95

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

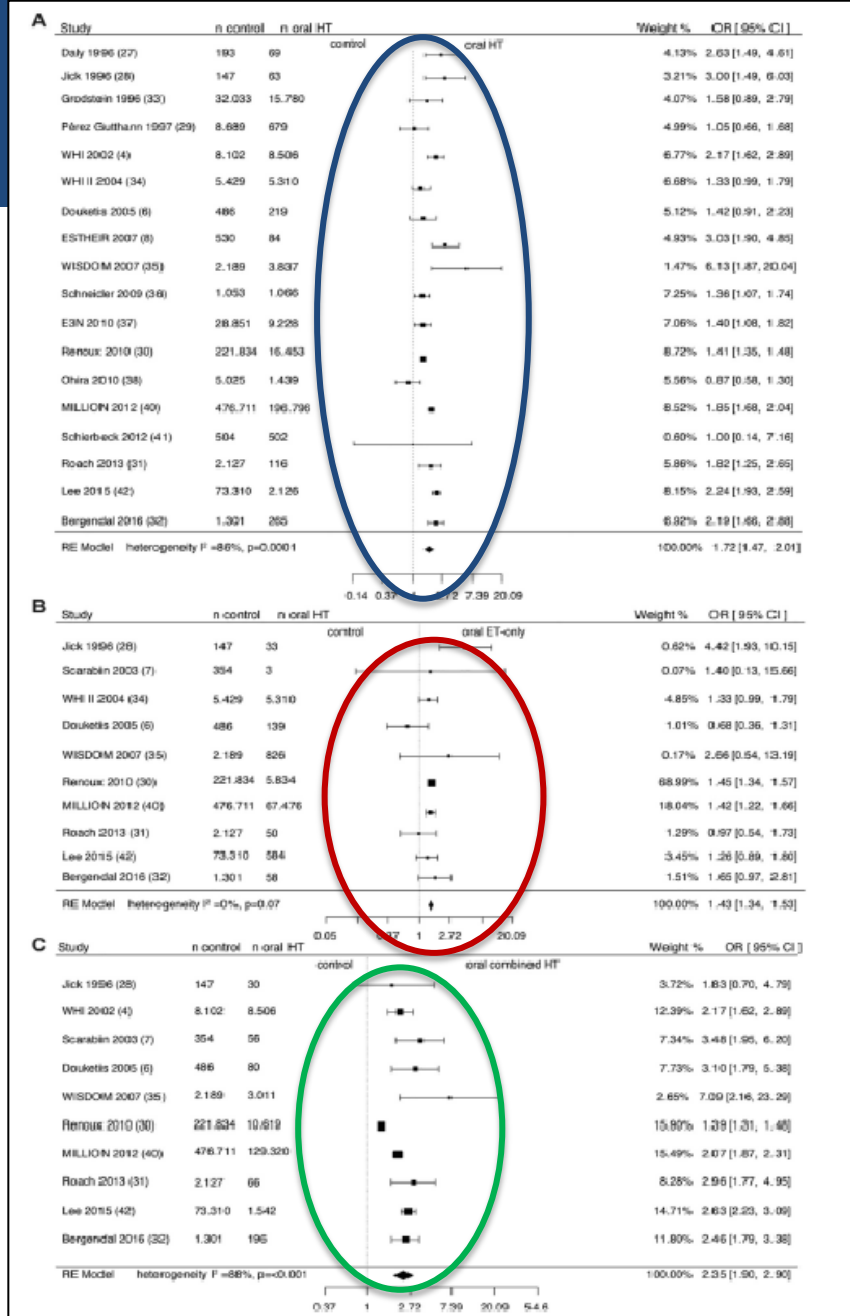
Full Length Article

Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis

Denise Rovinski^a, Ramon B. Ramos^a, Tayane M. Figuera^a, Gislaine K. Casanova^{a,b}, Poli Mara Spritzer^{a,c,*}

Rev sistematica y metaanálisis Mujeres que no han tenido TEV

- **Aumento de R en terapia oral**
 - comparada con no uso
 - y con transdermica
- **Poco impacto de transdermica**
 - Con los estudios disponibles no se puede llegar a conclusión Oral-transdermica
- **Hacen falta estudios para determinar impacto de:**
 - Progesteronas micronizadas
 - Dosis de E
 - Vías de administración



Thrombosis Research 168 (2018) 83–95

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Full Length Article

Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis

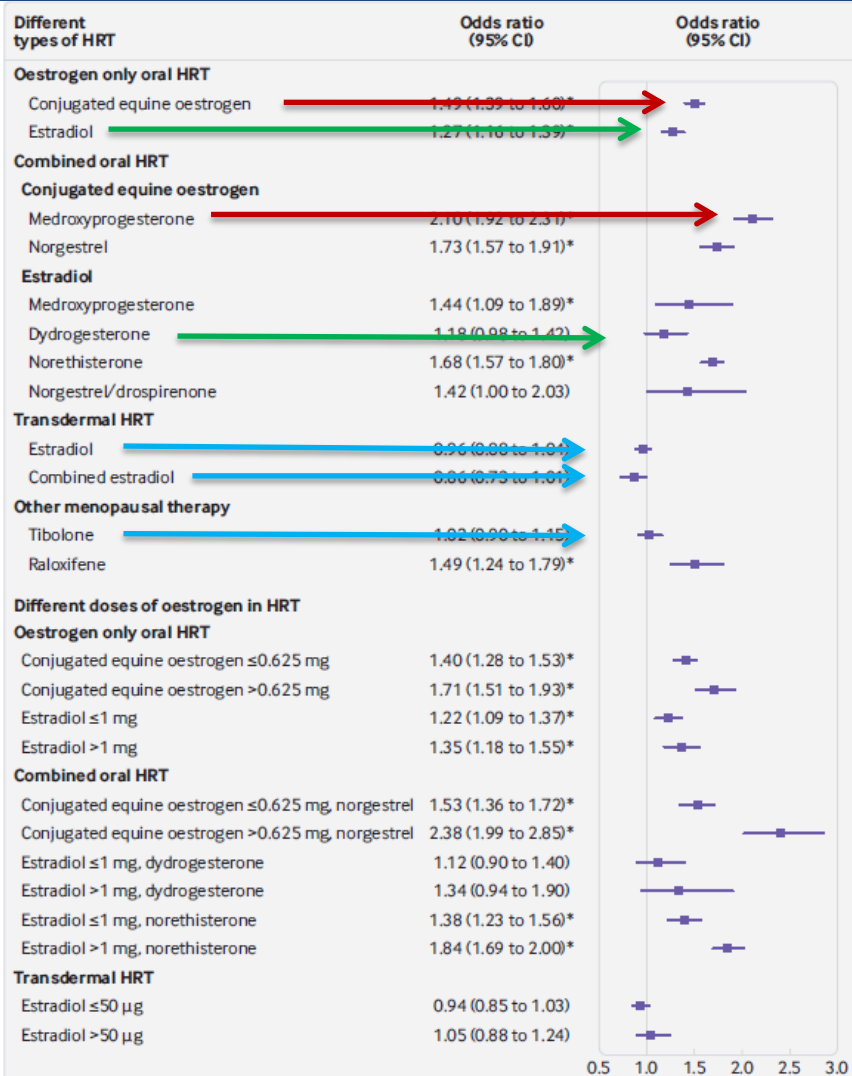
Denise Rovinski^a, Ramon B. Ramos^a, Tayane M. Figuera^a, Gislaïne K. Casanova^{a,b}, Poli Mara Spritzer^{a,c,*}

Rev sistematica y metaanálisis Mujeres que no han tenido TEV

- **Aumento de R en terapia oral**
 - comparada con no uso
 - y con transdermica
- **Poco impacto de transdermica**
- Con los estudios disponibles no se puede llegar a conclusión Oral-transdermica
- **Hacen falta estudios para determinar impacto de:**
 - Progesteronas micronizadas
 - Dosis de E
 - Vías de administración

RIESGO DE TEV CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

Revisión bibliográfica



RESEARCH

Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases

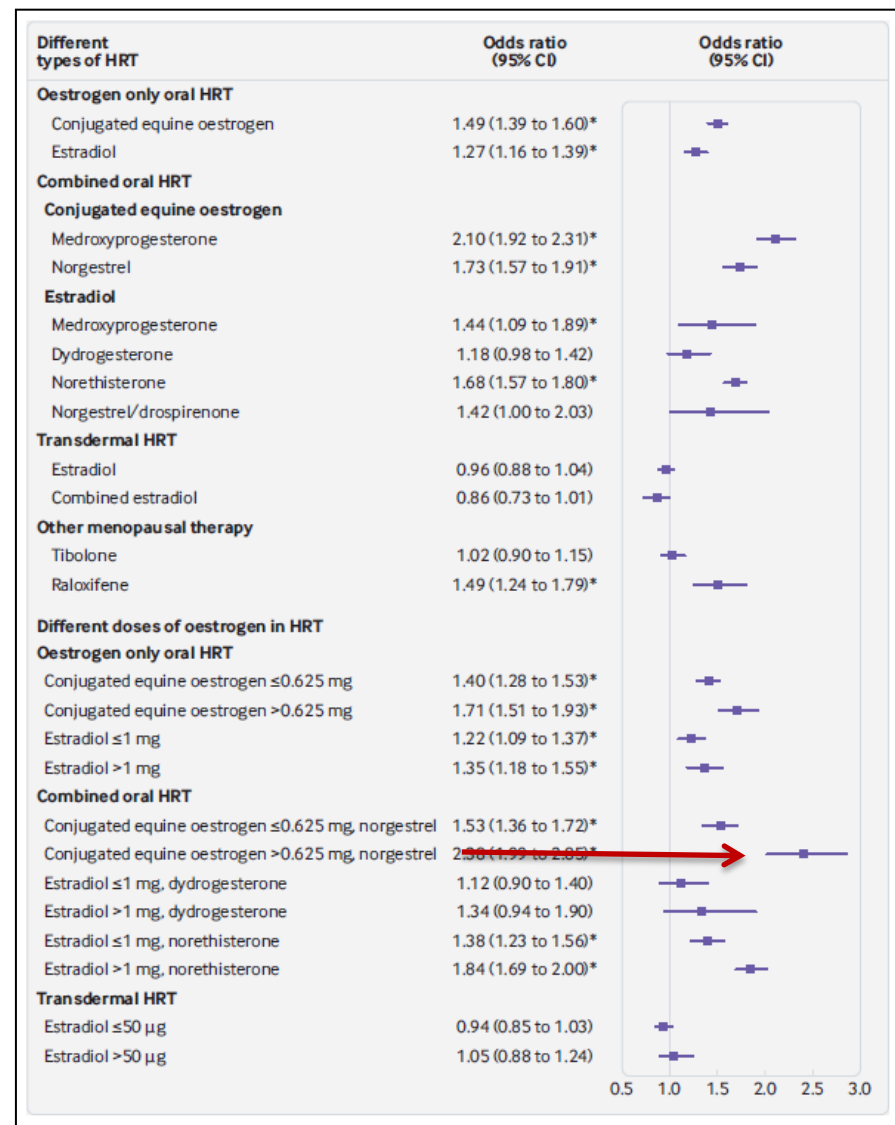
Yana Vinogradova,¹ Carol Coupland,¹ Julia Hippisley-Cox¹

BMJ: first published

- 80.396 mujeres entre 40-79 años
 - 5795 con TEV (85%THM)vs 21670 control (78% THM)
 - R TEV uso vs No uso **1,58** (IC 95% 1,52-1,64)
 - E solo 1.40 (IC 1.32-1.48)
 - Combinada 1.73 (IC 1.65-1.81).
 - Estradiol < R EEC :**
 - E solo 0,85 (IC 0,76-0,95)
 - THC 0,83 (IC 0,76-0,91).
 - Frente a no exposición:**
 - > R: EEC+AMP 2.10 (IC 1.92-2.31)
 - <R: Estradiol +dydrogesterone 1.18 (IC 0.98-1.42).
 - TRANSDÉRMICOS/TIOBOLONA**
 - No se asocia con riesgo
 - 0,93 (IC 0,87-1,01)/1.02 (IC 0.90-1.15)

Riesgo TEV de las THM no bioidenticas

- No-Bioidentica:
 - THM que contiene E conjugados sintéticos (procedente de yeguas preñadas) o derivados de progesterona o testosterona que no son idénticos a los esteroides sexuales humanos.
- El riesgo de TEV es mayor en los no-bioidenticos



RIESGO DE TEV CON THM EN POBLACIÓN GENERAL

CONCLUSIONES



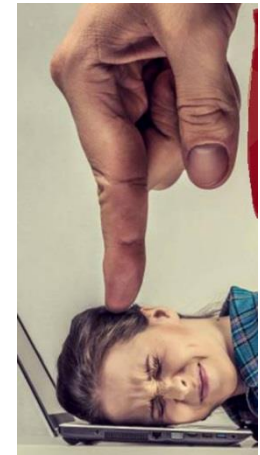
- El riesgo de TEV se incrementa con la edad y está asociado a otros factores de riesgo: obesidad, trombofilia, antecedentes de trombosis, por tanto, es necesaria una historia personal y familiar antes de prescribir THM.
- La THM ORAL se asocia con un incremento de riesgo de TEV (RR 1,6)
 - Este Riesgo es mayor el primer año de uso y luego disminuye. Desaparece tras la discontinuación.
 - Es mayor para la THM oral combinada que para la oral con solo E .
 - Los preparados con medroxiprogesterona presentan mayor riesgo frente a otras progesteronas
 - La terapia transdérmica no tiene riesgo significativo de TEV, ni la solo con EE ni la combinada con progesterona.
 - La terapia con Tibolona no tiene riesgo significativo.
 - Con la vía vaginal los niveles sistémicos de hormonas son muy bajos y no tienen efecto sobre las proteínas de la coagulación ni sobre la incidencia de TEV

RIESGO DE TEV CON THM EN MUJERES CON RIESGO DE TEV

Revisión bibliográfica

- Cinco circunstancias:

- Mujeres con antecedentes de TEV
- Mujeres con Trombofilia
- Mujeres con migraña
- Mujeres obesas
- Mujeres fumadoras



RIESGO DE TEV CON THM EN MUJERES CON ANTECEDENTES PERSONALES DE TEV

> [Menopause](#). 2011 May;18(5):488-93. doi: 10.1097/gme.0b013e3181f9f7c3.

Clinical Trial

Increased
during ho
randomiz
estrogen

E Høibraaten¹, E

Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women

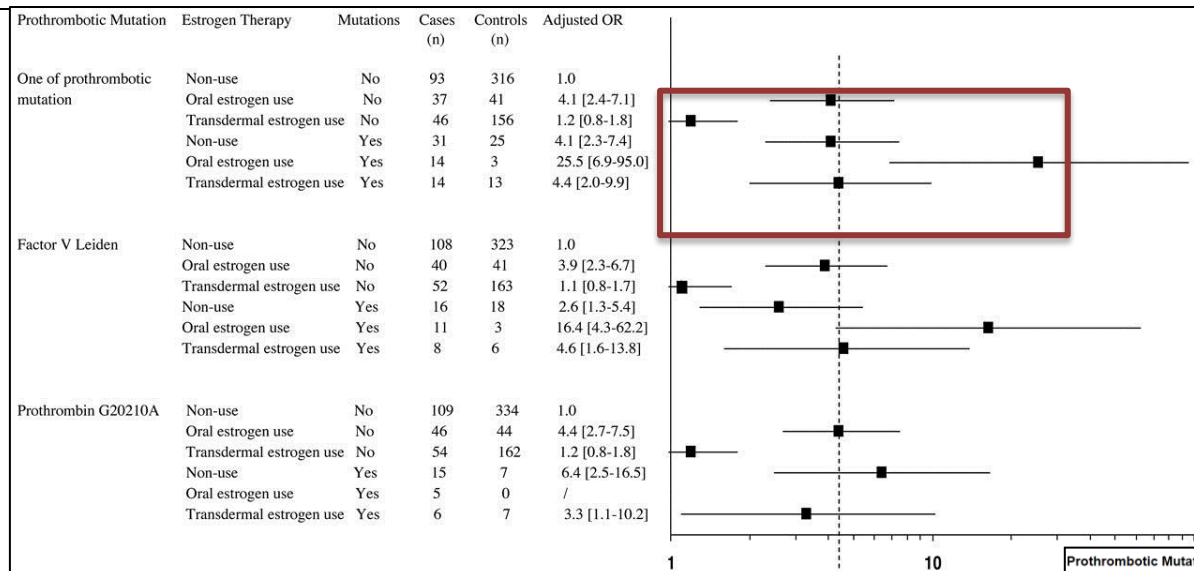
Valérie Olié¹, Geneviève Plu-Bureau, Jacqueline Conard, Marie-Hélène Horellou, Marianne Canonico, Pierre-Yves Scarabin

- 140 mujeres con TEV o EP previa
 - La incidencia de TEV fue del 10,7 % en el grupo de THM y del 2,3 % en el grupo de placebo.
 - Mayor riesgo de retrombosis tanto para TEV como de EP (RR 7.77; IC del 95% 1,5-27,3).
 - Concluye: Por lo tanto, este tratamiento no se recomienda en este grupo de pacientes si es posible.
- OBSERVACIONAL. Un total de 1.023 mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años con un primer TEV confirmado
 - Las mujeres con THM oral >riesgo de TEV recurrente (RR 6,4; IC del 95 %, 1,5-27,3).
 - El uso de THM transdérmico no se asoció con un riesgo mayor de TEV recurrente.
 - Datos de calidad baja.

RIESGO DE TEV CON THM EN MUJERES CON TROMBOFILIA

Table 2. Effect of factor V Leiden on risk for venous thromboembolism with estrogen-progestin hormone replacement therapy

Study	Design	Risk of venous thromboembolism according to presence or absence of factor V Leiden mutation: risk ratio (95% confidence interval)	
		Factor V Leiden absent	Factor V Leiden present
Lowe <i>et al.</i> [26]	Case-control, matched, hospital-based	4.1 (1.3–13.3)	13.3 (4.3–41)
Rosendaal <i>et al.</i> [27]	Case-control, matched, hospital-based	3.9 (1.3–11.2)	15.5 (3.1–77)
Herrington <i>et al.</i> [28]	Nested case-control, from randomized trial	3.3 (1.1–9.8)	14.1 (2.7–72)
Cushman <i>et al.</i> [29*]	Nested case-control, from randomized trial	2.2 (1.4–3.5)	6.7 (3.1–14.5)
Douketis, and Julian [30]	Case-control, women with suspected DVT	3.2 (1.2–8.6)	17.1 (3.7–78)



Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women

Impact of the Route of Estrogen Administration

Celine Stacek | Emmanuel Oger | Marianne Beau Vin de Jonage-Canonico | Genevieve Piu-Bureau | Jacqueline Conard | Guy Meyer | Martine Albane-Gales | Hervé Lévesque | Nathalie Tribot | Marie-Thérèse Barrelier | Denis Wahl | Joseph Emmrich | Pierre-Yves Scrobble | and for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group

Originally published 29 Nov 2005 | <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.585556> | Circulation. 2005;112:3495-3500

Other version(s) of this article



November 29, 2005
Vol 112, Issue 22

Pacientes con FR para TEV y uso de THM: OBESIDAD

Obesidad

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 1259–1265

ORIGINAL ARTICLE

Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study

M. CANONICO,* E. OGER,† J. CONARD,‡ G. MEYER,§ H. LÈVESQUE,* N. TRILLOT,**
M. T. BARRELLIER,†† D. WAHL,‡‡ J. EMMERICH§§ and P. Y. SCARABIN* ON BEHALF OF THE
ESTROGEN AND THROMBOEMBOLISM RISK (ESTHER) STUDY GROUP

1262 M. Canonico et al

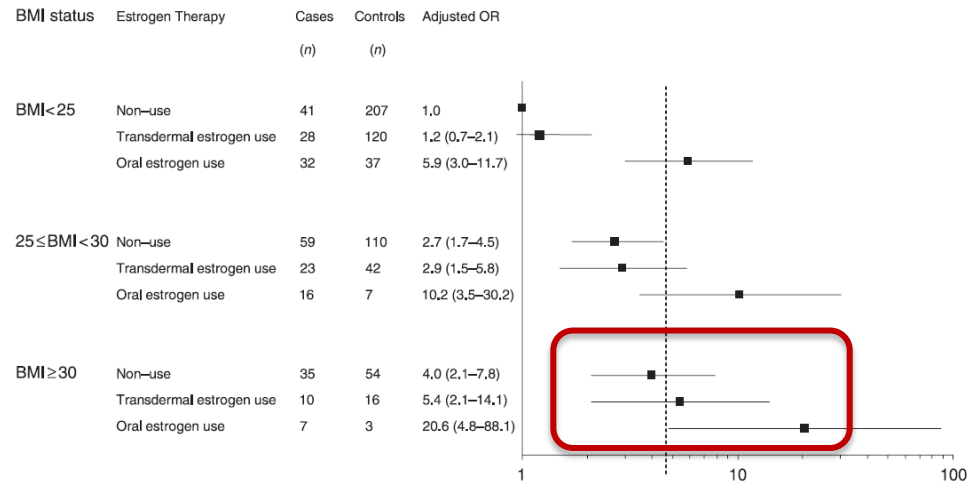


Fig. 1. Risk of venous thromboembolism (VTE) in relation to body mass index by route of estrogen administration. Values are ORs (95% CI) adjusted for family history of VTE and varicose veins. Dotted vertical line indicates the OR of VTE associated with oral estrogen use in the whole population (odds ratio = 4.5; 95% CI: 2.6–7.7).

Pacientes con FR para TEV y uso de THM: CEFALEAS



Migrañas

- Los estudios sugieren un riesgo de ictus inducido por la migraña de entre 1,4 y 3,4 por 100.000 mujeres año (Kurth 2006; Kurth 2020; Li 2015). RA muy bajo

ictus isquémico o AIT en usuarias de THS	OR 3.63, IC95% 0.74 a 17.81, P = 0.10
ictus isquémico o AIT en no usuarias	OR 1.74, IC95% 1.28 a 2.37, P = 0.0004
ictus isquémico en usuarias de THS	OR 9.00, IC95% 0.91 a 88.58; P = 0.046
ictus isquémico en no usuarias de THS	OR 2.05, IC95% 1.33 a 3.14; P = 0.001

- **Nappi 2001,2006,2009:**

- » En las mujeres con migraña con aura la frecuencia de los ataques y los días con migraña se incrementaron entre las mujeres con THM.
- » En las mujeres con migrañas sin aura que recibieron THM no se observó un incremento de ictus
- » En cefalea Tensional disminución de los días con cefalea (Antes con transdérmica y Tibolona)

Pacientes con FR para TEV y uso de THM: CEFALEAS



Migrañas

- Los estudios sugieren un riesgo de ictus inducido por la migraña de entre 1,4 y 3,4 por 100.000 mujeres año (Kurth 2006; Kurth 2020; Li 2015). RA muy bajo

Clinical Trial > Maturitas. 2001 Apr 20;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2.

Course of primary headaches during hormone replacement therapy

R E Nappi¹, A Cagnacci, F Granella, F Piccinini, F Polatti, F Facchinetti

Hormonal management of migraine at menopause

Rossella E Nappi, Grazia Sances, Silvia Detaddei, more...

First Published May 22, 2009 | Review Article
<https://doi.org/10.1258/mi.2009.009022>



Randomized Controlled Trial > Menopause. Sep-Oct 2006;13(5):818-25.
doi: 10.1097/01.gme.0000227399.53192.f5.

Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches

Rossella E Nappi¹, Grazia Sances, Arianna Sommacal, Silvia Detaddei, Fabio Facchinetti, Silvano Cristina, Franco Polatti, Giuseppe Nappi

- Nappi 2001,2006,2009:**
 - » En las mujeres con migraña con aura la frecuencia de los ataques y los días con migraña se incrementaron entre las mujeres con THM.
 - » En las mujeres con migrañas sin aura que recibieron THM no se observó un incremento de ictus
 - » En cefalea Tensional disminución de los días con cefalea (Antes con transdérmica y Tibolona)

Pacientes con FR para TEV y uso de THM: FUMADORAS

Arzneimittelforschung 2003; 53(1): 1-11
DOI: 10.1055/s-0031-1297063

Review

Editio Cantor Verlag Aulendorf (Germany)

Smoking, Estradiol Metabolism and Hormone Replacement Therapy

Alfred O. Mueck, Harald Seeger



- **Fumar puede reducir o cancelar por completo la eficacia de los estrógenos administrados por vía oral**
 - Sobre los sofocos y los síntomas urogenitales y sus efectos positivos sobre el metabolismo de los lípidos, reduce específicamente la capacidad del estrógeno para prevenir la osteoporosis.
- La reducción o pérdida de la eficacia terapéutica es por:
 - aclaramiento hepático elevado dependiente de la dosis.
 - No se debe aumentar dosis.
- Los efectos favorables no se pierden en los fumadores en ttos por vía transdérmica.
 - Menopausicas fumadoras solo deben recibir tratamiento por vía transdérmica
- Los anticonceptivos orales, pero no la THS, están contraindicados en fumadores de edad avanzada



TSEC Y OSPEMIFENO

Tabla 9. Incidencia de tromboembolismo venoso, ictus isquémico, y enfermedad coronaria: comparación de CE 0,45 mg / BZA 20 mg con los datos históricos del *Women's Health Initiative* (WHI) con CE/MPA y CE solo.

TASA DE INCIDENCIA POR 1.000 MUJERES-AÑO

	Estudios SMART		WHI (grupo 50-59 años de edad)		WHI (grupo 50-59 años de edad)	
	CE 0,45 mg / BZA 20 mg	Placebo	CE/MPA	Placebo	CE	Placebo
Tromboembolismo Venoso	0,3	0,6	1,9	0,8	1,6	1,2
Enfermedad Coronaria	2,6	2,0	2,2	1,7	1,7	2,7
Ictus Isquémico	0,4	0,0	1,5	1,0	1,5	1,7

BZA, bazedoxifeno; CE, estrógenos conjugados; MPA, medroxiprogesterona acetato; SMART, *Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy*; NR, no reportado.

* Edad media, 66,5 años en ambos grupos BZA 20 mg y placebo; datos basados en 5 años de seguimiento.

Rheumatol Ther (2015) 2:47-58
DOI 10.1007/s40744-015-0013-z



REVIEW

The Tissue-Selective Estrogen Complex: A Review of Current Evidence

Rinu Pazhekattu · Arthur N. Lau · Jonathan D. Adachi



Harvard
International Journal of Endocrinology
Volume 2017:Article ID 5064725, 9 pages
<https://doi.org/10.1155/2017/5064725>

Review Article

The Tissue-Selective Estrogen Complex (Bazedoxifene/Conjugated Estrogens) for the Treatment of Menopause

Stefano Lello, Anna Capozzi, and Giovanni Scambia

- Nico B, Fabio De G, Trevor G, Robert C, Kathy H F, et al. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. J Gynecol Women's Health 2018; 9(3): 555762. DOI: 10.19080/JGWH.2018.09.555762.

TSEC Y OSPEMIFENO

P36

Incidence of Venous Thromboembolism (VTE) Among Postmenopausal Women Prescribed Ospemifene, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), or Untreated Vulvar and Vaginal Atrophy

B. Cai¹, B. Nordstrom², Y. Yoshida³, N. Dhalwani⁴, F. De Gregorio⁵, T. Gibbs⁵

¹Shionogi Inc., Florham Park, NJ, USA; ²Evidera, Boston, MA, USA; ³Shionogi & Co. Ltd, Osaka, Japan; ⁴Evidera, London, UK; ⁵Shionogi Limited, London, UK

Contact information: Bin Cai, 300 Campus Drive, Suite 100, Florham Park, NJ 07932, USA
Tel.: +1 973-307-3622; Email: bin.cai@shionogi.com

Table 4. Cox Proportional Hazards Model on VTE during First Continuous Treatment Episode in aged 54-65 years

Comparison	Final Adjusted Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	P-Value
VTE during the first continuous treatment episode		
Ospemifene vs Other SERM	0.44 (0.20; 0.96)	0.04
Ospemifene vs Untreated	0.42 (0.21; 0.85)	0.015
VTE in the first 90 days of the first continuous treatment episode		
Ospemifene vs Other SERM	0.28 (0.08; 1.00)	0.05
Ospemifene vs Untreated	0.27 (0.09; 0.83)	0.023

adjusted for any variable that modified the HR for ospemifene by at least 5%.

- Nico B, Fabio De G, Trevor G, Robert C, Kathy H F, et al. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. J Gynecol Women's Health 2018; 9(3): 555762. DOI: 10.19080/JGWH.2018.09.555762.

TSEC Y OSPEMIFENO



Journal of
Gynecology and Women's Health
ISSN 2474-7602



Research Article
Volume 9 Issue 3 - April 2018
DOI: 10.19080/JGWH.2018.09.555762

J Gynecol Women's Health
Copyright © All rights are reserved by Nico Bruyniks

Safety of Ospemifene during Real-Life Use



Nico Bruyniks^{1*}, Fabio De Gregorio², Trevor Gibbs², Robert Carroll³, Kathy H Fraeman⁴ and Beth L Nordstrom⁵

Venous Thromboembolic Embolism (VTE)

Table 1: Relative Risks vs. placebo for VTE by year since treatment start for different SERMs¹⁷.

	60mg Ospemifene	60/120mg Raloxifene				20mg Bazedoxifene		
Study year	1 st	1 st	2 nd	3 rd	4 th	1 st	2 nd	3 rd
VTE RR	1	6	6.6	0.9	1.1	2.69	2.1	0.3
95 % CI	(0.05-58.78)	(1.4-25.5)	(0.9-50.4)	(0.4-2.3)	(0.3- 3.5)	(0.64-15.70)	(0.3- 22.96)	(0.01-4.15)

mg (milligram)

VTE (Venous Thrombo-embolism)

RR (Relative Risk)

CI (Confidence Interval)

- Nico B, Fabio De G, Trevor G, Robert C, Kathy H F, et al. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. J Gynecol Women's Health 2018; 9(3): 555762. DOI: 10.19080/JGWH.2018.09.555762.

RIESGO DE TEV CON THM EN MUJERES CON RIESGO DE TEV. CONCLUSIONES

- En mujeres con antecedentes de TEV, no debemos usar THM, si es muy necesaria usar transdérmica con consentimiento de la mujer (con anticoagulación)
- En mujeres con trombofilia no se debe usar THM oral por el incremento de riesgo que supone, podríamos usar transdérmica que no incrementa el riesgo.
- En mujeres obesas, se recomienda la THM transdérmica.
- En mujeres con migraña con aura no usar THM oral y transdérmica o Tibolona, solo en función de la necesidad.
- En migrañas sin aura, el beneficio es mayor que el riesgo y disminuyen las crisis de migraña
- En cefaleas tensionales, no hay limitación para uso THM
- En fumadoras usar THM transdérmica.
- En mujeres con varios FR de TEV, usar la terapia transdérmica o tibolona.
- Escasos estudios de R TEV con TSEC y Ospemifeno, que demuestran no incrementar riesgos.

RELACIÓN COVID /TROMBOSIS

¿POR QUÉ LOS
GERMENES
PRODUCEN
TROMBOSIS?



LO QUE DEBEMOS CONOCER

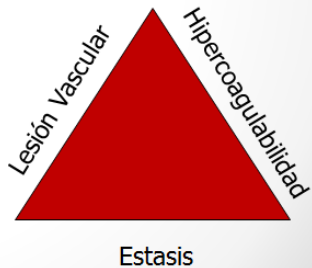
INMUNOTROMBOSIS



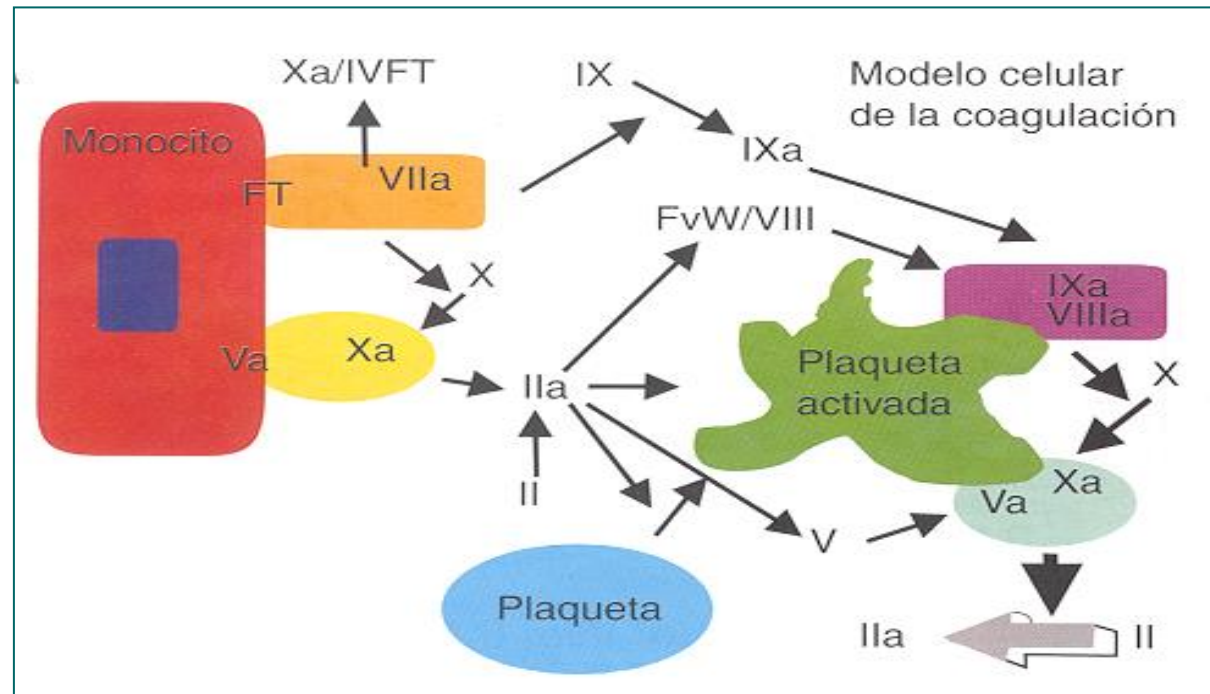
Mecanismos
prohemostáticos

Mecanismos
antitrombóticos

TRIADA DE VIRCHOW



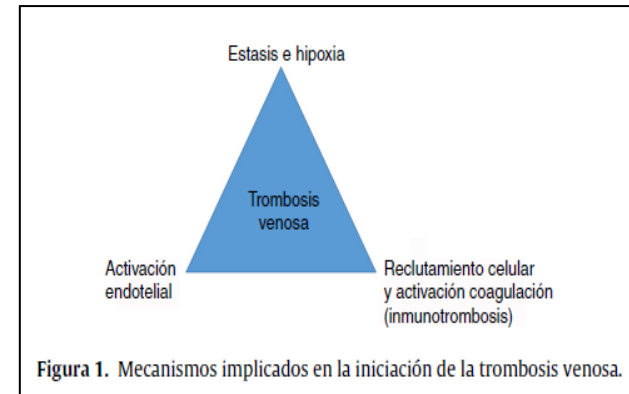
TROMBOSIS



INMUNOTROMBOSIS

En el inicio del trombo  RESPUESTA INFLAMATORIA
ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO:

- Acciones procoagulantes
- Liberación granulos Weibel-Palade (FvW, P-Selectina)
- Mastocitos  (Histamina, que estimula FT)
- Leucocitos :
 - Neutrófilos  NET (trampas extracelulares de neutrofilos)
 - Monocitos  FT

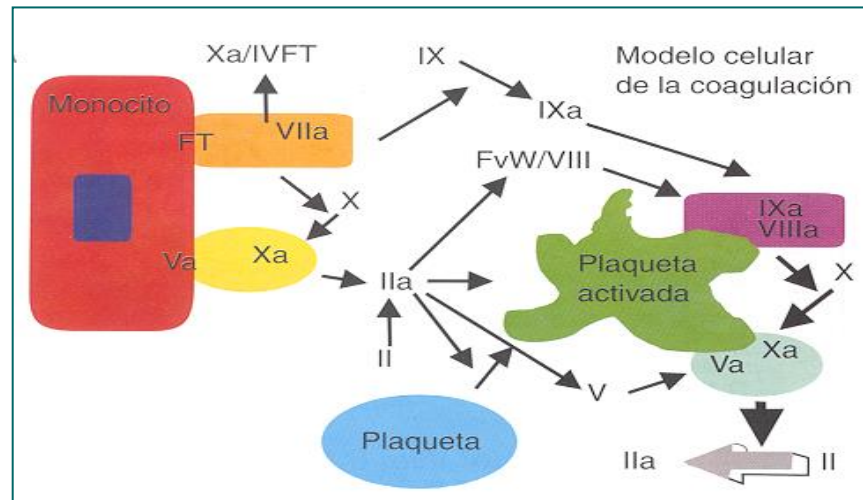


Estimulan adhesión y agregación PQT
Activan cascada coagulación
Degradan anticoagulantes



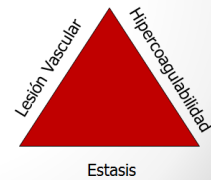
Mecanismos
prohemostáticos

Mecanismos
antitrombóticos



INFECCIÓN Y TROMBOSIS

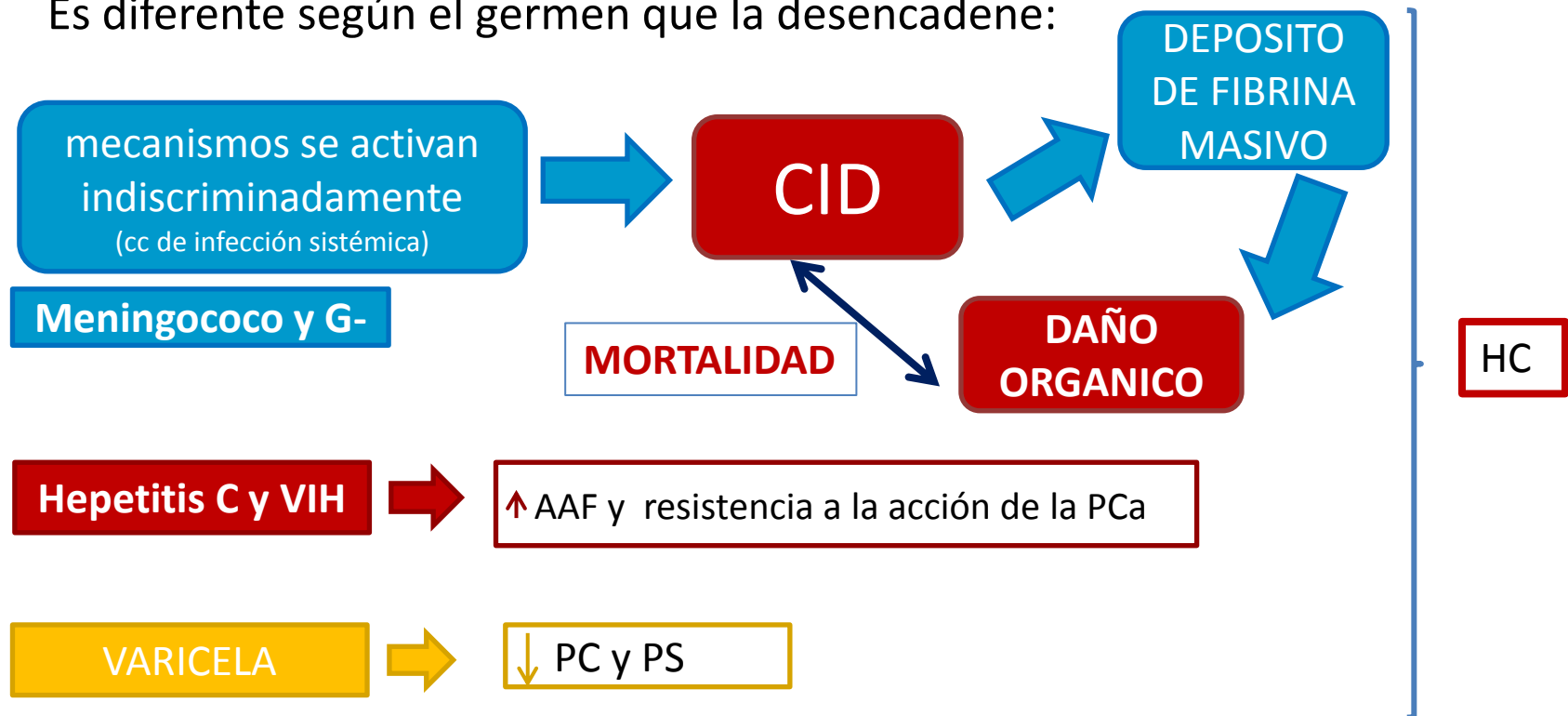
TRIADA DE VIRCHOW



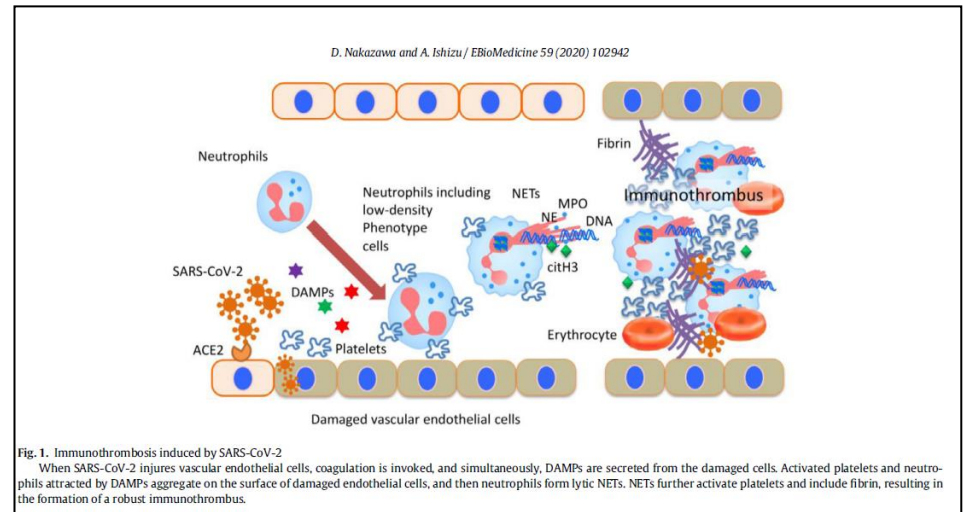
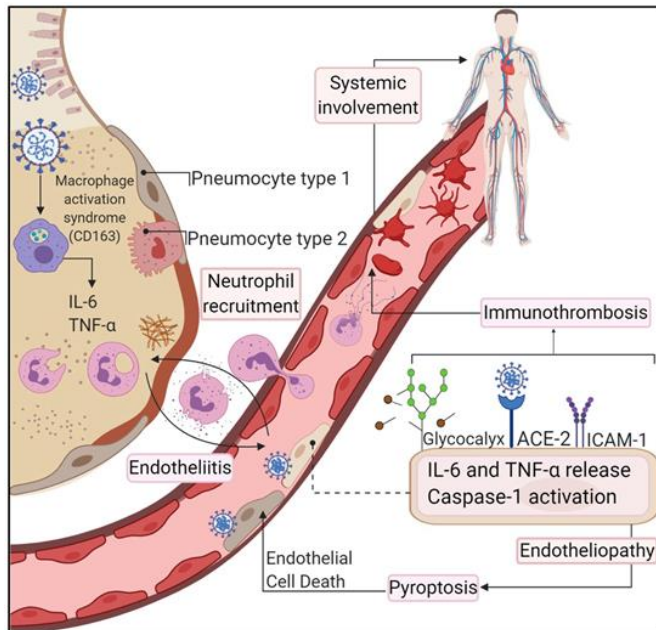
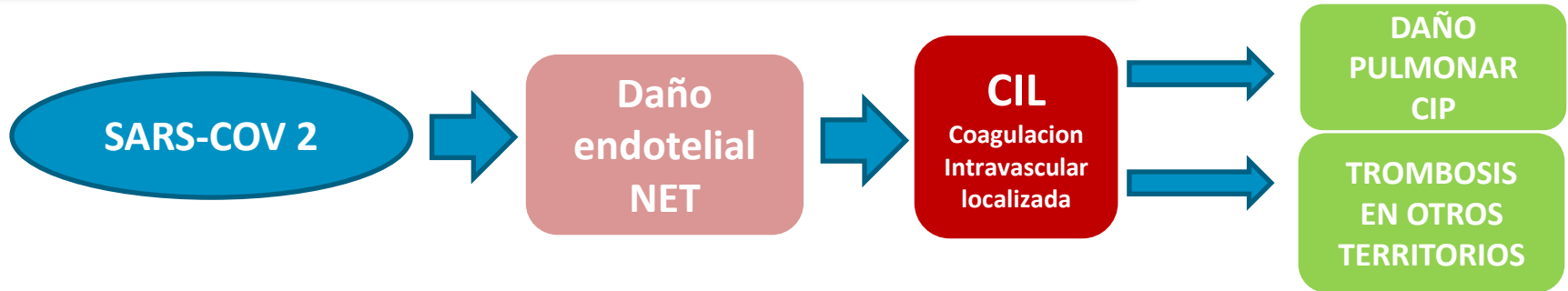
INMUNOTROMBOSIS:

Interacción de Sistema Inmunológico y Sistema de Coagulación como respuesta a la infección para evitar la propagación.

Es diferente según el germen que la desencadene:



CORONAVIRUS Y TROMBOSIS y AH



RELACION EE-TROMBOSIS- COVID



DOS HIPOTESIS



- EE PROTEGEN
- EE INCREMENTAN EL RIESGO

Tendríamos que ir a El mecanismo de producción de trombosis:

VOLVEMOS A LA INMUNOTROMBOSIS:

Lo que conocemos con seguridad es:

- No podemos afirmar, que el mecanismo de producción de trombosis de EE sea diferente al covid.
- Tiene muchas similitudes, mucho menos explosivo que en covid, el reactante es menos explosivo

EE PROTEGEN ¿EN QUE SE BASA?

17B Estradiol: PROTECCIÓN VASCULAR

- tono vascular, potenciar la vasodilatación
- generar un efecto antiinflamatorio, antioxidante, mejora el perfil de lípidos

Age-related difference in the rate of coronavirus disease 2019 mortality in women versus men

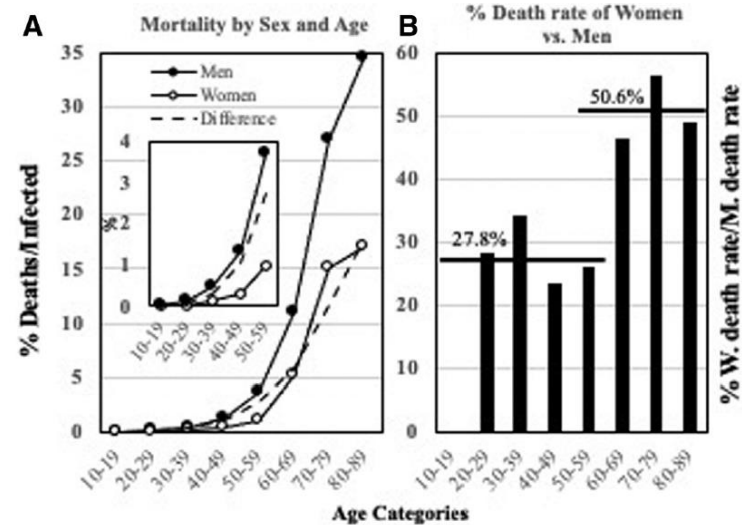
Check for updates

OBJECTIVE: Mortality by coronavirus disease 2019 (COVID-19) is lower in women than in men.¹ Mortality pertains mostly to aging, in which a protective effect of ovarian hormones is difficult to envision. However, speculation on the possible protective effect of estrogens is

being formulated. Currently, the epidemiologic evidence does not clearly indicate whether mortality of individuals with COVID-19 is affected differently between sexes with age. In this study, we investigated whether mortality is affected differently between sexes with age.

FIGURE

Excess death rate by COVID-19 of men and women of different ages



Seeland et al. BMC Medicine (2020) 18:369
<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection

Ute Seeland¹, Flaminia Coluzzi^{2,3}, Maurizio Simmaco^{4,5}, Cameron Mura⁶, Philip E. Bourne⁶, Max Heiland⁷, Robert Preissner¹ and Saskia Preissner^{7*}



EE PROTEGEN ¿EN QUE SE BASA?

17B Estradiol: PROTECCIÓN VASCULAR

- tono vascular, potenciar la vasodilatación
- generar un efecto antiinflamatorio, antioxidante, mejora el perfil de lípidos



Las mujeres tienen síntomas menos severos:

- Potencial protector de cromosoma X: Activa inmunidad
- Papel protector de los EE:
 - Activan respuesta inmune
 - Regulan citoquinas (Dosis dependiente)
 - Promueven respuesta antiinflamatoria y disminuyen actividad endotelial

Los mecanismos de producción de trombosis son distintos al COVID

Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study

Ricardo Costeira¹✉, Karla A. Lee¹✉, Benjamin Murray², Colette Christiansen¹,
Juan Castillo-Fernandez¹, Mary Ni Lochlainn¹, Joan Capdevila Pujol³,
Heather Macfarlane⁴, Louise C. Kenny⁵, Iain Buchan⁶, Jonathan Wolf³, Janice Rymer⁷,
Sebastien Ourselin², Claire J. Steves¹, Timothy D. Spector¹, Louise R. Newson⁶✉,
Jordana T. Bell¹✉

Cohorte de usuarias de aplicación app que se autodiagnostican de covid

- **OBJETIVO:** relacionar la gravedad de covid con ee: mujeres menopaúsicas, mujeres que usaban THM y ACO
- **LIMITACIONES:**
 - No considera comorbilidades solo tabaco y IMC
 - Dico covid “clínico” con sensibilidad 65% con una app, que no pueden usar las personas graves o sin tfno inteligente, no hay datos de tipo, via o duracion de ttos
 - **NO SE MIDIERON NIVELES DE EE**

Mortality in COVID-19 amongst women on Hormone Replacement Therapy or Combined Oral Contraception: A cohort study

Short title: COCP/HRT use in COVID-19 and mortality

Hajira Dambha-Miller¹, William Hinton², Mark Joy², Michael Feher² and Simon de Lusignan^{2,3}

1. Primary Care Research Centre, University of Southampton
2. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford
3. Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC), London, UK

Amplia base datos de mas de 400 medicos. Estudio retrospectivo

- 5450 covid: 235 con THM y 171 con AHC
- < mortalidad en mujeres con THM

LIMITACIONES:

- La mayoría de diagnosticos COVID clínicos
- Solo están representadas mujeres con sintomas graves, no leves ni asintomaticas que no acudieron al medico.
- Figuran prescripciones de 6 últimos meses, no dispensaciones
- Usan MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, por lo que algunas muertes pueden no estar relacionadas con covid
- No miden niveles de EE

CONCLUYEN:

- El uso de THM disminuye las muertes por todas las causas y debe seguir usandose en tiempo de COVID

Open access

Original research

BMJ Open Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: a systematic review

Hajira Dambha-Miller ^{1,2} Ali Albasri ³ Sam Hodgson ¹
Christopher R Wilcox,¹ Shareen Khan,⁴ Nazrul Islam ^{2,5} Paul Little ¹
Simon J Griffin²

Nuestros resultados, por lo tanto, no proporcionan evidencia convincente sobre el papel de cualquier medicamentos sobre la regulación ACE2.

Los Estrógenos incrementan riesgo?

Estrógenos Tratamiento:

- Plaquetas: Activación dependiente de la dosis
- Factor VW : Aumenta niveles efecto directo sobre la adhesión al subendotel
- Cascada de
 - ↑ fac
 - ↓ los
 - ↑ los

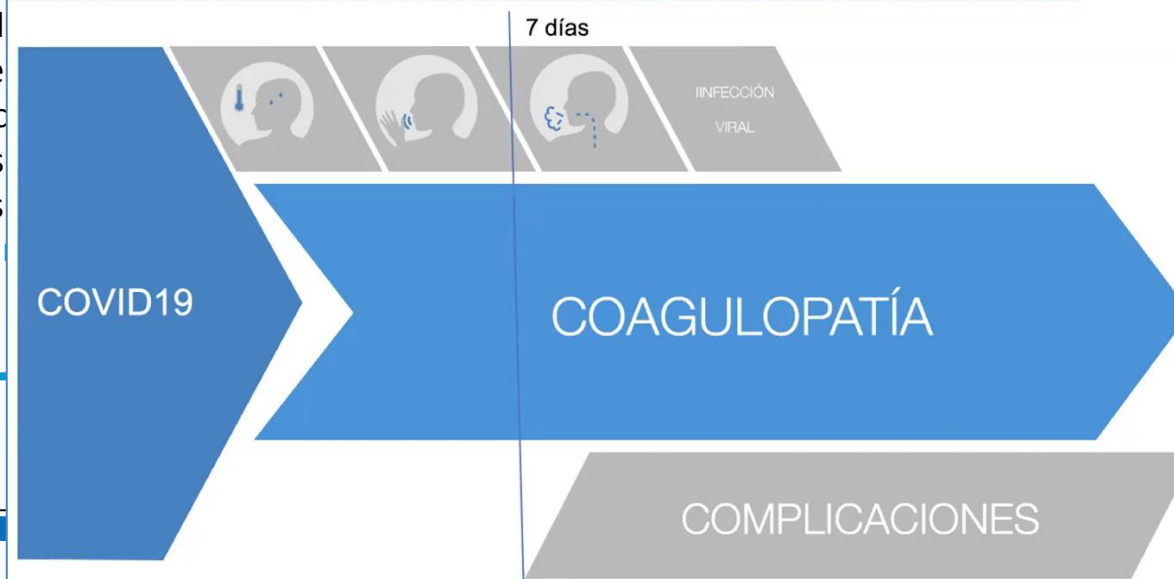
Efecto neto: aumento de trombina

EE es PROCOAGULANTE:
Favorece hipercoagulabilidad



TROMBOSIS

COVID-19



DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x

**risk of venous
study**

Statistics and of Medicine, Jewish General Hospital, McGill

Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases

Yana Vinogradova,¹ Carol Coupland,¹ Julia Hippisley-Cox¹

BMJ: first published

jth journal of
thrombosis and haemostasis™

isth
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

ARTÍCULO ORIGINAL

El riesgo de tromboembolismo venoso en relación con el uso de diferentes tipos de terapia hormonal posmenopáusica en un gran estudio prospectivo

S. SWEETLAND, V. BERAL, A. BALKWILL, B. LIU, V.S. BENSON, M. CANONICO, J. GREEN, G.K. REEVES, en nombre de Million Women Study Collaborators¹

Primera publicación: 10 de septiembre de 2012. | <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x> | Citado por: 76

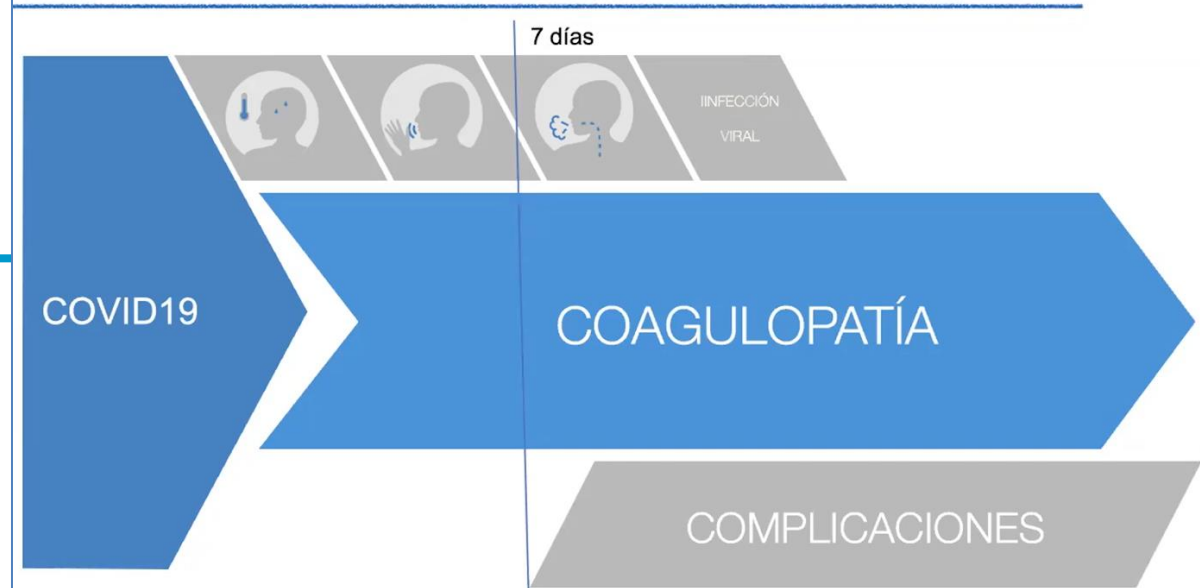
Los Estrógenos incrementan riesgo?

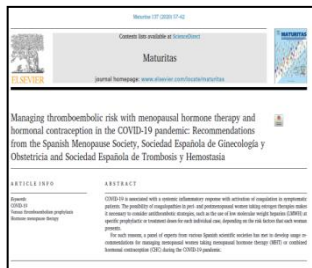
Estrógenos Tratamiento:

- Plaquetas: Activación dependiente de la dosis
- Factor VW : Aumenta niveles efecto directo sobre endotelio, y facilita su adhesión al tejido conectivo subendotelial.
- Cascada de la coagulación:
 - ↑ factores procoagulantes
 - ↓ los factores anticoagulantes
 - ↑ los niveles de SHBG

Efecto neto: aumenta la generación de trombina

COVID-19





Paciente con COVID-19 confirmado y THM

Ingresada en hospital

Retirar cualquier tipo de THM +HBPM a dosis profilácticas.

Si el estado NO es grave y precisa del THM

Usar vía transdérmica +HBPM dosis profilácticas

En casos graves y/o ingresadas en UCI

Retirar la THM y + HBPM según protocolo del hospital.

Si otros FR (Diabetes, Hipertensión Arterial, cardiopatías)

Retirar THM +HBPM a dosis profilácticas

En tratamiento domiciliario

Sintomatología COVID-19 leve

Cambiar la THM oral por transdérmica o retirar

Sintomatología respiratoria, y/o neumonía de control domiciliario

Retirar la THM +HBPM a dosis profilácticas

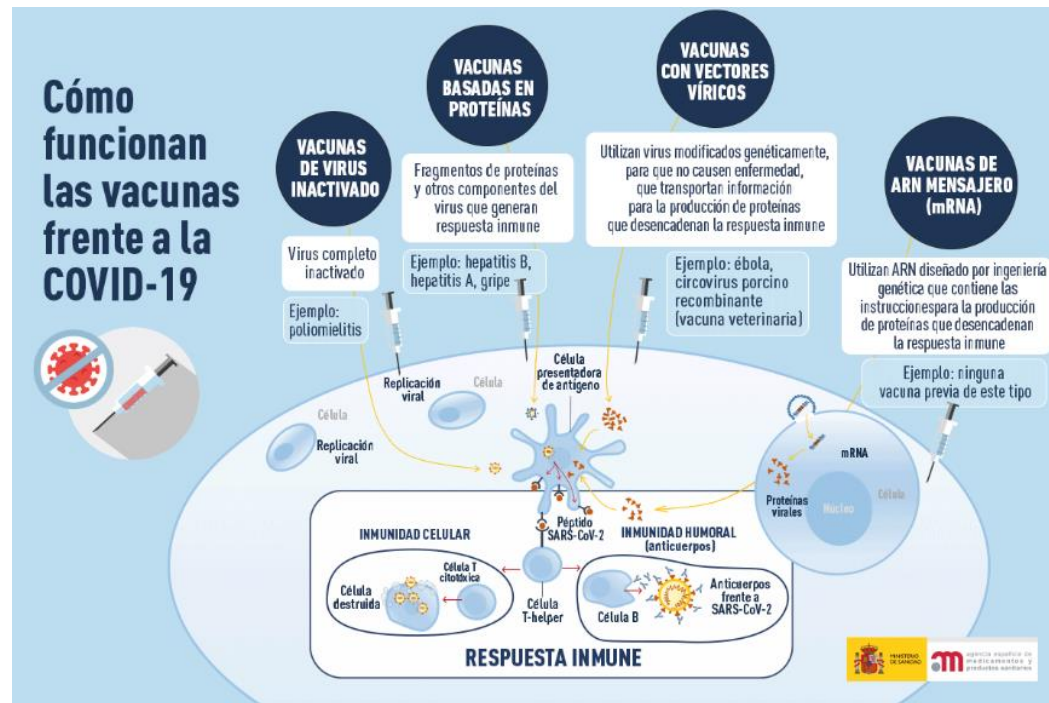
Si precisa de THM: Cambiar a transdérmica +HBPM dosis profiláctica

Tto con Tibolona continuar + HBPM dosis profilácticas

En los casos que se haya retirado o cambiado 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 7 días tras alta hospitalaria o hasta movilización completa.

RELACIÓN TROMBOSIS/COVID-AH Y LAS VACUNAS



PFIZER

COVID-19 (Pfizer-BioNTech)
CARACTERÍSTICAS

INDICACIONES: Vacuna de mRNA para la prevención de la enfermedad COVID-19.

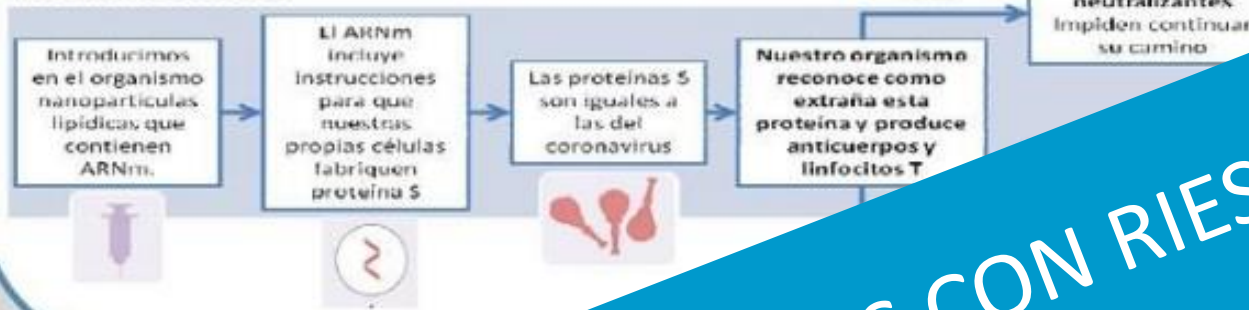
CONTRAINDICACIONES: No se debe administrar a personas con antecedentes de alergia grave a cualquiera de los componentes de la vacuna o a cualquiera de los excipientes.

EFECTOS ADVERSOS: Los efectos secundarios más comunes son dolor en el brazo, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de garganta y eritema.

EFICACIA (Ensayos clínicos): La vacuna es eficaz en el 95% de las personas que la reciben.

CONSERVACIÓN: La vacuna debe conservarse a una temperatura entre -70°C y -80°C.

MECANISMO DE ACCIÓN



NO RELACIONADAS CON RIESGO DE TROMBOSIS

MOD

VACUNA COVID-19 VACCINES (Moderna)
CARACTERÍSTICAS

INDICACIONES: Vacuna de mRNA para la prevención de la enfermedad COVID-19.

CONTRAINDICACIONES: No se debe administrar a personas con antecedentes de alergia grave a cualquiera de los componentes de la vacuna o a cualquiera de los excipientes.

EFECTOS ADVERSOS: Los efectos secundarios más comunes son dolor en el brazo, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de garganta y eritema.

EFICACIA (Ensayos clínicos): La vacuna es eficaz en el 94% de las personas que la reciben.

CONSERVACIÓN: La vacuna debe conservarse a una temperatura entre -20°C y -30°C.

MECANISMO DE ACCIÓN



Vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas, que codifica la proteína S (espícula) del virus SARS-CoV-2. Esta proteína es clave para que el coronavirus se una a la célula humana.

No contiene virus ni genoma completo y no tiene capacidad de producir la enfermedad.

ASTR

NOTA DE SEGURIDAD

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: riesgo de trombocitopenia inmune y tromboembolismo venoso

Fecha de publicación: 4 de octubre de 2021

Categoría: Medicamentos de uso humano, farmacovigilancia, COVID-19

Referencia: MUH (FV), 15/2021

- **La trombocitopenia inmune (TPI) y el tromboembolismo venoso (TEV) se han identificado como posibles reacciones adversas asociadas a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen; ambas pueden aparecer independientemente una de otra con una frecuencia muy baja. Estas entidades clínicas son diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que puede aparecer muy raramente tras la administración de esta vacuna**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de TPI y TEV, y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**
- **Las personas que presenten TPI o TEV deben ser evaluadas detalladamente para descartar un posible diagnóstico de STT**

MECANISMO

Introducción
en el
organismo
Adenovirus
de chimpancé
(inofensivo).



PA

VIP

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: riesgo de trombocitopenia inmune y tromboembolismo venoso

Fecha de publicación: 4 de octubre de 2021

Categoría: Medicamentos de uso humano, farmacovigilancia, COVID-19

Referencia: MUH (FV), 15/2021

- **La trombocitopenia inmune (TPI) y el tromboembolismo venoso (TEV) se han identificado como posibles reacciones adversas asociadas a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen; ambas pueden aparecer independientemente una de otra con una frecuencia muy baja. Estas entidades clínicas son diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que puede aparecer muy raramente tras la administración de esta vacuna**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de TPI y TEV, y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**
- **Las personas que presenten TPI o TEV deben ser evaluadas detalladamente para descartar un posible diagnóstico de STT**

Mensajes para llevar

- La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad tras la menopausia.
- Parece que la THM ejerce efecto protector de TEA por debajo de los 70 años
 - La protección es mayor en inicio temprano y no influye el tiempo de uso
 - En mujeres con TEA previo, valorar si es de etiología ateromatosa antes de indicar THM.
 - No hay contraindicación en HTA sin otros FR
- La THM se asocia con un incremento de riesgo de TEV (RA bajo)
 - La transdérmica y tibolona no asociada a aumento riesgo
 - En mujeres con TEV previo no usar THM.
 - En trombofilias, obesas y fumadoras usar transdérmica
 - En migraña sin aura podemos usar THM
- En mujeres con COVID con enfadad respiratoria usar transdérmica o tibolona y si otros FR o UCI retirar.
- Las vacunas no relacionadas con ETE