

**Varios regímenes de TH y riesgo de tromboembolismo venoso. J Thromb Haemost
2010 march 4***

En un reciente artículo publicado por Renoux y col¹, el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es evaluado para un número de diferentes terapias de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres postmenopáusicas. El análisis fue hecho en la base de datos del United Kingdom's General Practice Research usando un enfoque de un grupo casos-contróles. La cohorte de 955 vs. 582 mujeres postmenopáusicas entre 50-79 años incluyó 23.505 casos de TEV (2,46%). El análisis principal fue el uso de estrógenos no orales y tibolona para los cuales se presentaron 365 casos (transdérmicos) y 148 (tibolona) de TEV. El riesgo aumentado de TEV para usuarias de estrógenos orales y preparaciones de estrógenos-progestágenos orales (2006 casos, RR ajustado 1,52; 95% IC, 1,44-1,61) fue confirmado. Este riesgo con formulaciones orales fue particularmente elevado durante el primer año de uso y desapareció cuatro meses después de la suspensión. Un aumento del riesgo se observó con el incremento de la dosis del componente estrogénico. No hubo aumento en el riesgo de TEV para preparaciones transdérmicas con estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos (RR 1,00; IC 95% 0,89-1,12) y tibolona (RR 0,92; IC 95% 0,77-1,10).

Comentario. Entre los efectos de la TRH sobre el riesgo de cáncer de mama, osteoporosis y enfermedad cardiovascular, es importante saber que el riesgo de TEV parece ser diferente para diferentes preparaciones. El presente estudio agrega sustancia significativa a los datos de que no hay aumento del riesgo de TEV para tibolona y preparaciones transdérmicas que contengan estrógenos. El estudio también mostró que hay un riesgo reducido para preparaciones orales con dosis bajas.

Estos resultados ayudan en la decisión de cuál medicamento seleccionar en medicina personalizada. Se debe notar que para estrógenos, la diferencia en el riesgo de TEV para administración oral y no oral es específica para 17 β estradiol cuando se usó para terapia de reemplazo; esta diferencia no se encontró para etinil estradiol cuando se usó para anticoncepción.

La ausencia de riesgo significativo asociado con el uso de preparaciones transdérmicas en el presente estudio casos-contróles está de acuerdo con estudios caso control previos con un comparable número de casos². En el último estudio, la ausencia de aumento de riesgo de TEV en portadores de mutación protrombótica en el factor V y protrombina nos da un fuerte soporte evidencial de la ausencia de aumento de riesgo TEV asociado con preparaciones de estrógenos transdérmicos³.

El tema de sección del progestágeno no está del todo aclarado. La observación de un aumento de riesgo TEV con estrógenos transdérmicos combinados con no pregnanos requiere explicación; tal vez un sesgo de prescripción de esos productos para mujeres hiperestrogénicas².

El hallazgo de ausencia de aumento de riesgo para TEV con tibolona fue sugerido por la observación en estudios randomizados con un grupo de 1.500 a 2.000 sujetos⁴⁻⁶. El presente estudio de diseño casos-contróles (148 vs. 1.651 sujetos) agrega bastante a esta evidencia.

La causabilidad para la ausencia de aumento de riesgo de TEV para preparaciones transdérmicas y tibolona puede encontrarse en el análisis de cambios en las variables hemostáticas inducidas por el tratamiento. Este enfoque no está validado, pero la diferencia en efectos entre

* Tomado y traducido de "Menopausia live". IMS, con permiso. Traducido por Gustavo Gómez T. M.D.

tibolona y estrógenos transdérmicos, por un lado, y estrógenos orales por otra parte, nos da una posible validación de cambios hemostáticos versus riesgo de TEV. Esto sugiere que la debilidad colectiva en la inhibición de coagulación causada por los cambios juntos de antitrombina, proteína S, inhibidor de la vía de factor de tejido libre y activación de la resistencia a proteína C inducida por estrógenos orales son los culpables de esta causabilidad relacionada con tromboembolismo venoso, además, que esta debilidad colectiva está ausente para estrógenos transdérmicos y tibolona.

Cornelis Kluft
Centre for Human Drug Research, Leiden,
The Netherlands

Referencias

1. Renoux C, Dell'aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemost* 2010 March 4. Epub ahead of print. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230416>.
2. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestagens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-845. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309934>.
3. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-3500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301339>.
4. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192288>.
5. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703472>.
6. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167925>.