



Investigación original | Cardiología

Uso de estatinas y riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que reciben terapia hormonal

John W. Davis, Licenciado en Licenciatura; Susan C. Weller, PhD; Dra. Laura Porterfield; Lu Chen, MS; Gregg S. Wilkinson, PhD

Abstracto

IMPORTANCIA Aunque la terapia hormonal (HT) en mujeres perimenopáusicas se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), no está claro hasta qué punto las estatinas pueden mitigar este riesgo asociado a la HT.

OBJETIVO Estimar el riesgo de TEV en mujeres de 50 a 64 años que toman TH con o sin estatinas.

DISEÑO, AMBIENTE Y PARTICIPANTES Este estudio de casos y controles anidado analizó datos de una base de datos de reclamaciones de seguros comerciales en los EE. UU. Los participantes elegibles incluyeron mujeres de 50 a 64 años con al menos 1 año de inscripción continua entre 2008 y 2019. El análisis de datos se realizó entre enero de 2022 y agosto de 2023.

EXPOSICIÓN Las recetas surtidas de estrógenos, progestágenos y estatinas se registraron en los 12 meses anteriores al índice. La TH reciente se definió como cualquier exposición a estrógenos o progestágenos dentro de los 60 días anteriores a la fecha índice. La exposición actual a las estatinas se definió como 90 o más días de exposición continua antes e incluyendo la fecha índice. La intensidad de las estatinas se definió por la exposición a las estatinas 30 días antes del índice.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS Los casos se identificaron con diagnósticos de TEV (códigos de diagnóstico) precedidos por al menos 12 meses sin TEV y seguidos dentro de 30 días por anticoagulación, colocación de un filtro en la vena cava inferior o muerte. Los controles se emparejaron con los casos (10:1) en fecha y edad. Los modelos de regresión logística condicional estimaron el riesgo de exposición a la TH y a las estatinas con odds ratios (OR), ajustados por comorbilidades. Se utilizaron modelos de regresión logística condicional para estimar el riesgo de TEV para la exposición a HT y estatinas con odds ratios (OR), ajustados por comorbilidades. La intensidad del tratamiento con estatinas se midió como un análisis de subgrupos.

RESULTADOS La muestra total de 223.949 individuos (edad media [DE], 57,5 [4,4] años) incluyó 20.359 casos y 203.590 controles emparejados. De toda la muestra, 19.558 personas (8,73%) tenían exposición reciente a la TH y 36.238 personas (16,18%) tenían exposición actual a estatinas. En los modelos ajustados, los individuos con alguna exposición reciente a la TH tuvieron mayores probabilidades de TEV en comparación con aquellos sin exposición reciente a la TH (OR, 1,51; IC del 95 %, 1,43-1,60). Las personas que recibían tratamiento actual con estatinas tenían menores probabilidades de TEV en comparación con aquellos que no estaban expuestos actualmente a estatinas (OR, 0,88; IC del 95 %, 0,84-0,93). En comparación con aquellos que no habían tomado terapia hormonal o estatinas recientemente, las probabilidades de TEV fueron mayores para aquellos que tomaban terapia hormonal sin estatinas (OR, 1,53; IC del 95 %, 1,44-1,63) y para aquellos que tomaban terapia hormonal con estatinas (OR, 1,25; IC del 95 %, 1,10-1,43), pero fueron menores para aquellos que tomaban estatinas sin TH (OR, 0,89; IC 95%, 0,85-0,94). Las personas que tomaban TH con estatinas tenían un 18% menos de probabilidades de TEV que aquellos que tomaban TH sin estatinas (OR, 0,82; IC del 95%, 0,71-0,94) y hubo una mayor reducción del riesgo con estatinas de mayor intensidad.

(continuado)

Puntos clave

Pregunta ¿Se asocia el tratamiento con estatinas con un menor riesgo de enfermedad venosa?

¿Tromboembolismo (TEV) en mujeres perimenopáusicas expuestas a terapia hormonal (HT)?

Recomendaciones En este estudio de casos y controles de 223.949 mujeres de 50 a 64 años, el riesgo de TEV fue un 53% mayor en mujeres expuestas recientemente a TH sin tratamiento actual con estatinas y un 25% mayor en mujeres con exposición reciente a TH y tratamiento actual con estatinas en comparación con mujeres que no estuvieron expuestas a TH reciente o estatinas.

Significado Estos hallazgos sugieren que las estatinas se asocian con un riesgo reducido de TEV en mujeres expuestas a la TH y que la TH puede no estar contraindicada en mujeres que toman estatinas.

+ Contenido suplementario

Las afiliaciones de los autores y la información del artículo se enumeran al final de este artículo.

Acceso abierto. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia CC-BY.

Resumen (continuación)

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA En este estudio de casos y controles, el tratamiento con estatinas se asoció con un riesgo reducido de TEV en mujeres que tomaban TH, con una mayor reducción del riesgo con estatinas de alta intensidad. Estos hallazgos sugieren que las estatinas pueden reducir el riesgo de TEV en mujeres expuestas a la TH y que la TH puede no estar contraindicada en mujeres que toman estatinas.

Red JAMA abierta.2023;6(12):e2348213. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.48213

Introducción

Los síntomas asociados a la menopausia (p. ej., sofocos, sequedad vaginal, alteraciones en los patrones de sueño y cambios cognitivos) son comunes y pueden afectar la calidad de vida.¹⁻³ La terapia hormonal (TH) es un tratamiento eficaz para muchos de estos síntomas.^{4,5} Sin embargo, las preocupaciones sobre un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular o infarto de miocardio pueden impedir que muchas mujeres sintomáticas reciban TH.^{6,8} La TH puede duplicar el riesgo de TEV,⁹⁻¹¹ aunque los ensayos clínicos se realizaron con estrógeno equino conjugado (ECE) oral,^{9,12} y estudios más recientes sugieren que el riesgo puede ser menor con otros tipos de estrógeno,¹³⁻¹⁷ rutas de administración,^{15,17-19} y el inicio más temprano de la terapia.²⁰⁻²²

En las décadas transcurridas desde que se realizaron los primeros ensayos de TH, el tratamiento con estatinas se ha asociado con un riesgo reducido de sufrir eventos cardiovasculares importantes.^{23,24} TEV,^{25,26} pero pocos estudios han estimado la capacidad de las estatinas para mediar el riesgo de TEV asociado a la TH. Los estudios de terapia hormonal concomitante con estatinas sugieren que los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos de la terapia con estatinas pueden mediar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos asociados con la terapia hormonal. Un estudio del Reino Unido²⁷ (1987-2008) en mujeres posmenopáusicas encontraron que el riesgo de TEV por la exposición a la TH oral era un 51 % mayor para aquellas que no tomaban terapia con estatinas y un 21 % mayor para aquellas que tomaban terapia con estatinas en comparación con aquellas que no estaban expuestas a la TH oral. Se han encontrado reducciones similares para otros resultados adversos de la TH.²⁸⁻³⁰

Los estudios que sugieren que las estatinas pueden mediar el riesgo de TEV asociado con la TH necesitan validación en la población de EE. UU. debido a los diferentes formularios, patrones de prescripción y mayor incidencia de TEV. La incidencia de TEV en el Reino Unido osciló entre 150 y 175 casos por 100 000 personas-año entre 2017 y 2019, mientras que la tasa en EE. UU. fue de 214 casos por 100 000 personas-año entre 2015 y 2019.³¹ Además, el uso de estatinas entre las mujeres estadounidenses mayores de 40 años aumentó del 16% en 2002 a 26% en 2012 a 2013.³² mientras que el uso de productos con estrógeno (oral, vaginal y transdérmico) en mujeres mayores de 50 años disminuyó de aproximadamente el 12,5 % en 2006 al 9,2 % en 2015, con mayores reducciones en los productos con estrógeno oral.³³ Por lo tanto, este estudio exploró si la terapia con estatinas media el riesgo de TEV en mujeres estadounidenses de 50 a 64 años expuestas a hormonas exógenas.

Métodos

Conjunto de datos y selección de cohortes

Este estudio de casos y controles anidado fue aprobado por la junta de revisión institucional de la Rama Médica de la Universidad de Texas con una renuncia al consentimiento informado porque los datos no fueron identificados, de acuerdo con 45 CFR §46. El estudio siguió el Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (ESTROBOSCÓPICO) directriz de presentación de informes³⁴ y fue diseñado dentro de la base de datos no identificada de Clinformatics Data Mart de Optum que contiene reclamaciones de aproximadamente 62 millones de afiliados únicos. Excluyendo a los suscriptores de Medicare Advantage, hay aproximadamente 15 millones de miembros anuales, un tercio de los cuales han tenido inscripción continua durante 3 años o más. Debido a que la incidencia de TEV es baja, Clinformatics es una de las pocas bases de datos de EE. UU. lo suficientemente grandes como para estudiar los factores de riesgo de TEV. La base de datos contiene información sobre diagnósticos y recetas surtidas para pacientes ambulatorios y hospitalizados. La distribución por edad y sexo en la base de datos es similar a la de la población de EE. UU., pero los grupos raciales y étnicos históricamente minorizados están ligeramente subrepresentados (13% frente a 19% hispanos y 10% frente a 14% negros).³⁵

La cohorte de estudio se limitó a mujeres de 50 a 64 años con más de 1 año de inscripción continua entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron las observaciones sin sexo (0,01%) ni edad (0,00007%). Se seleccionaron casos y controles emparejados entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de diciembre de 2019, para permitir un período retrospectivo de 12 meses y un período de seguimiento de 30 días. El rango de edad se seleccionó debido a la edad promedio de la menopausia,³⁶ tasas más altas de uso de TH en la menopausia en este rango de edad,³³ y la tendencia a la transición del seguro comercial a Medicare a los 65 años. El estudio se centró en el tratamiento con estatinas y la TH como parte de un proyecto más amplio sobre TEV; detalles de diseño, incluyendo *Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión [CIE-9], Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados, décima revisión (CIE-10), y Terminología procesal actual*.¹⁵ Los códigos se informaron anteriormente.¹⁵

Casos y controles

Los casos se definieron como mujeres con un código de diagnóstico de TEV durante el período de observación seguido de una prescripción de un anticoagulante (excluyendo lavados de heparina), un filtro de vena cava intravascular o muerte dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de TEV (fecha índice).³¹ Los controles se tomaron muestras aleatoriamente (sin reemplazo) y se emparejaron con los casos por fecha índice (mes) y edad (± 2 años) en una proporción de 10:1. Se utilizó una proporción grande para estimar las categorías de baja frecuencia. Se excluyó a las mujeres si tenían menos de 12 meses de datos de inscripción, un diagnóstico de TEV agudo o crónico, la colocación de un filtro de vena cava intravascular en el año anterior a la fecha índice o exposición a anticoagulantes dentro de los 14 días anteriores a la fecha índice.

Exposición a la TH

La exposición a la TH se definió como una receta surtida de cualquier estrógeno y/o progestágeno, y la duración de la prescripción (30 o 90 días) se utilizó para determinar el momento de la exposición. La exposición se evaluó independientemente de la vía (oral o no oral) o de la indicación (p. ej., TH menopáusica o anticoncepción). El momento de la exposición a la TH se definió como reciente (<60 días antes del índice) frente a pasado y ninguna, porque investigaciones anteriores indicaron que el riesgo de TEV disminuye después de 60 días.¹⁵ Los códigos nacionales de medicamentos para hormonas se identificaron utilizando el Libro Rojo³⁷ y/o de una lista proporcionada por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU.³³ (lista publicada anteriormente¹⁵).

Exposición a estatinas

La exposición a las estatinas se definió por la duración y la continuidad de las recetas surtidas. La exposición actual a las estatinas se definió como recetas surtidas continuas durante 90 días o más antes de la fecha índice e incluida. La categoría de comparación fue más corta, discontinua o sin exposición en el último año. La intensidad del tratamiento 30 días antes de la fecha índice se definió como alta (atorvastatina -40 mg o rosuvastatina -20 mg) o baja a moderada (todas las demás dosis) según las directrices de la American Heart Association.³⁸ Libro Rojo³⁷ Se utilizaron códigos nacionales de medicamentos para identificar prescripciones, formulaciones y dosis de estatinas (eTabla 1 en [Suplemento 1](#)).

Análisis estadístico

El riesgo de TEV con exposiciones a estatinas y/o TH se estimó con odds ratios (OR) ajustados e IC del 95%.³⁹ Debido al diseño emparejado, se utilizaron modelos de regresión logística condicional.^{17,27,30} Las covariables incluyeron región de residencia, edad en la fecha índice, antecedentes de cáncer, excepto cáncer de piel no melanoma (clasificado como sin cáncer, cáncer no metastásico y cáncer metastásico), antecedentes de afecciones protrombóticas u otros tipos de trombosis (es decir, tromboflebitis superficial), varices, venas dentro del año anterior, y hospitalización (con o sin cirugía) o traumatismo dentro de los 30 días siguientes a la fecha índice. Además, se incluyeron la enfermedad de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares, los trastornos lipídicos y el tabaquismo en el último año porque pueden afectar la probabilidad de prescribir terapia con TH o estatinas. Finalmente, se incluyó el conjunto de comorbilidades de Elixhauser para controlar el estado de salud general.⁴⁰ El índice de comorbilidad de Elixhauser⁴¹ ha sido validado para estimar la mortalidad e incluye afecciones crónicas como obesidad, enfermedades hepáticas y diabetes. Factores conocidos asociados con un mayor riesgo.

Los tipos de TEV (p. ej., cánceres y afecciones de hipercoagulabilidad) se eliminaron del índice y se utilizaron como covariables separadas. El índice de comorbilidad de Elixhauser final se sumó y codificó en terciles (0 comorbilidades, 1-2 comorbilidades y >3 comorbilidades).

Los modelos estimaron la asociación de la exposición a la TH y a las estatinas con el riesgo de TEV, controlando las covariables. Los análisis de sensibilidad examinaron la estabilidad de las principales asociaciones entre submuestras estratificadas con diferentes cargas de comorbilidad. Debido a que los análisis condicionales e incondicionales pueden producir resultados similares cuando se utilizan pocos criterios de coincidencia,⁴² se utilizaron análisis incondicionales en submuestras estratificadas para evitar la pérdida de observaciones. Un término de interacción en la muestra completa con un análisis condicional evaluó si se produjo una modificación de la asociación entre las exposiciones a estatinas y TH.

Para estimar la asociación combinada de la exposición actual a estatinas y la exposición reciente a la TH en toda la distribución de factores de riesgo, las mujeres fueron codificadas en 4 grupos según su estado de exposición a la TH y a las estatinas. Se estimaron las OR para la exposición a la TH sin tratamiento con estatinas, la exposición a la TH con tratamiento con estatinas y la terapia con estatinas sin exposición a la TH con referencia a mujeres sin TH reciente ni con tratamiento actual con estatinas. Otro modelo estimó la asociación de la intensidad de las estatinas con subgrupos adicionales para terapia de menor y mayor intensidad. Un $P < .05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SAS versión 9.22 (SAS Institute). El análisis de datos se realizó desde enero de 2022 hasta agosto de 2023.

Resultados

Características de la muestra

De los 74.600 pacientes identificados con un primer TEV agudo y 22.380.610 controles elegibles en la base de datos de Clinformatics, se incluyeron un total de 223.949 mujeres (edad media [DE], 57,5 [4,4] años); Identificamos 20.359 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y todos fueron emparejados exitosamente con 203.590 controles. El diagrama de flujo para la selección de muestras se publicó anteriormente.¹⁵ Las mujeres de la muestra del estudio estaban distribuidas aproximadamente por igual en intervalos de edad de 5 o 6 años (50-54 años, 55-60 años y 61-65 años). Los casos tenían una mayor proporción de comorbilidades y factores asociados con un mayor riesgo de TEV que los controles (**tabla 1**). Un total de 11 389 casos (55,94%) y 45 700 controles (22,45%) presentaron 3 o más comorbilidades; 5.294 casos (26,00%) y 11.370 controles (5,58%) tenían cáncer; 2.743 casos (13,47%) y 9.775 controles (4,80%) tenían enfermedad arterial coronaria; y 4.710 casos (23,13%) y 19.263 controles (9,46%) fumaban. Entre los casos de TEV, 10.995 (54,01%) tuvieron embolia pulmonar (con o sin trombosis venosa profunda), 9.364 (45,99%) tuvieron trombosis venosa profunda sin embolia pulmonar y 1.197 (5,88%) murieron dentro de los 30 días siguientes al diagnóstico.

Exposición a estatinas y hormonas

Se produjeron exposiciones recientes a cualquier TH en 19.558 personas (8,73%), incluidos 2.130 casos (10,46%) y 17.428 controles (8,56%). De esas exposiciones, 14.810 (75,72%) fueron estrógenos menopáusicos o combinaciones de estrógeno-progestágeno (10.585 [71,47%] orales y 4.223 [28,51%] no orales), 2.476 (12,66%) fueron anticonceptivos de estrógeno-progestágeno, 1.486 (7,60%) eran progesterona sola y 786 (4,02%) eran combinaciones de estrógeno-testosterona. Aquellos con exposición reciente a la TH tendían a ser más jóvenes (69.272 [33,89%] no expuestos y 8.444 [43,17%] expuestos a <55 años de edad).

Para el tratamiento con estatinas, 36.238 personas en toda la muestra (16,18%), incluidos 3.717 casos (18,26%) y 32.521 controles (15,97%), tuvieron exposición actual o continua durante al menos 3 meses antes e incluyendo la fecha índice; 17.569 (7,85%) tuvieron exposiciones más cortas o discontinuas; y 170.142 (75,97%) no tuvieron exposición en el último año. La exposición más corta o intermitente no fue significativamente diferente de ninguna exposición (OR, 1,05; IC del 95 %, 0,99-1,12), pero fue significativamente diferente de 3 o más meses de exposición actual o continua (OR, 1,18; IC del 95 %, 1,10-1,25), lo que indica que los grupos de exposición intermitente y sin exposición podrían combinarse. Aquellos con exposición actual o continua a estatinas tendían a ser mayores (54.508 [29,04%] no expuestos y 16.404 [45,27%] expuestos a >60 años de edad), tenían diagnósticos de hiperlipidemia (54.210 [28,88%] no expuestos y 31.235 [86,19%] expuestos).

expuestos), o tienen enfermedad de las arterias coronarias (7501 [4,00%] no expuestos y 5017 [13,84%] expuestos) que aquellos sin exposición actual o continua. Entre los actualmente expuestos a estatinas, 29.011 (80,06%) estuvieron expuestos a estatinas de intensidad baja o moderada y 7.227 (19,94%) estuvieron expuestos a estatinas de alta intensidad en los 30 días anteriores a la fecha índice.

Después del ajuste para todas las covariables en un modelo condicional, el OR para cualquier exposición reciente a TH (independientemente de la exposición a estatinas) se elevó un 51 % en comparación con aquellos sin exposición reciente a TH (modelo 1 OR, 1,51; IC del 95 %, 1,43-1,60) (Tabla 2). El OR para el tratamiento actual o continuo con estatinas (independientemente de la exposición a la TH) fue un 12% menor que el tratamiento con menos o ningún tratamiento con estatinas (OR, 0,88; IC del 95%, 0,84-0,93). Hubo una reducción ligeramente menor del riesgo con el tratamiento con estatinas de intensidad baja o moderada (OR, 0,90; IC del 95 %, 0,85-0,95) y una reducción del riesgo ligeramente mayor con el tratamiento con estatinas de alta intensidad (OR, 0,82; IC del 95 %, 0,75-0,90) en comparación con aquellos sin exposición actual a estatinas (no se muestra). Los resultados para la terapia hormonal y con estatinas fueron consistentes en toda la muestra con y sin un análisis condicional, entre la muestra total y las submuestras sin cáncer o condiciones de hipercoagulabilidad, y las submuestras con cargas de comorbilidad por encima y por debajo de la mediana (Tabla 2). La excepción singular fue la mayor asociación de exposición a HT en submuestras con menos comorbilidades. No hubo interacción significativa entre la terapia hormonal y las estatinas con el riesgo de TEV.

Tabla 1. Descripción de muestra

Variable	Participantes, n° (%) (N = 223 949)	
	Casos de tromboembolismo venoso (n = 20 359)	Controles (n = 203 590)
Fecha índice de tromboembolismo venoso		
2007-2010	4951 (24,32)	49 510 (24,32)
2011-2014	6747 (33,14)	67 470 (33,14)
2015-2019	8661 (42,54)	86 610 (42,54)
Edad, años		
50-54	6789 (33,35)	70 927 (34,84)
55-60	7084 (34,80)	68 237 (33,52)
61-65	6486 (31,86)	64 426 (31,64)
Región		
Noreste	1686 (8,28)	18 010 (8,85)
Medio Oeste	5661 (27,81)	52 021 (25,55)
Sur	8912 (43,77)	91 138 (44,77)
Oeste	4067 (19,98)	40 947 (20,11)
Desconocido	33 (0,16)	1474 (0,72)
Comorbilidades, No.		
0	2812 (13,81)	75 981 (37,32)
1-2	6158 (30,25)	81 909 (40,23)
≥3	11.389 (55,94)	45 700 (22,45)
Cáncer		
Ninguno	15 065 (74,00)	192 220 (94,42)
Tumor sólido	2262 (11,11)	9764 (4,80)
metastásico	3032 (14,89)	1606 (0,79)
Trauma	3060 (15,03)	6030 (2,96)
Hospitalización o cirugía	6152 (30,22)	4672 (2,29)
Condición de hipercoagulabilidad	2237 (10,99)	2551 (1,25)
Venas varicosas	556 (2,73)	1790 (0,88)
Arteriopatía coronaria	2743 (13,47)	9775 (4,80)
Ataque	1495 (7,34)	4886 (2,40)
Hiperlipidemia	9402 (46,18)	76 043 (37,35)
De fumar	4710 (23,13)	19 263 (9,46)

Grupos de pacientes con exposición a TH y/o estatinas

Se estimaron los efectos principales combinados de las estatinas y la TH para los 4 grupos creados por la exposición a la TH y a las estatinas. Según la hipótesis, el OR fue más alto para las mujeres expuestas a HT sin tratamiento con estatinas en comparación con el grupo de referencia sin HT ni exposición reciente a estatinas (modelo 1 en **Tabla 3**). El OR para los 16.350 individuos con exposición a TH pero sin tratamiento con estatinas se elevó en un 53 % con respecto a los 171.361 individuos en el grupo de referencia (OR, 1,53; IC del 95 %, 1,44-1,63). El OR para los 3208 individuos con exposición a TH combinada con terapia con estatinas fue un 25% mayor que el del grupo de referencia (OR, 1,25; IC del 95%, 1,10-1,43). Una comparación directa entre aquellos que recibieron TH con terapia con estatinas y aquellos que recibieron TH sin terapia con estatinas mostró un OR significativamente menor (18%) para aquellos con terapia con estatinas (OR, 0,82; IC del 95%, 0,71-0,94). Finalmente, el riesgo más bajo fue para aquellos expuestos a la terapia con estatinas sin exposición a la TH; el OR fue un 11 % inferior al del grupo de referencia (OR, 0,89; IC del 95 %, 0,85-0,94). Ver eTabla 2 en **Suplemento 1** para distribuciones de factores de riesgo para los 4 grupos de exposición.

Cuando los subgrupos expuestos a estatinas se subdividieron en terapia de baja y moderada frente a terapia de alta intensidad, se observó una asociación protectora mayor con la terapia de alta intensidad en comparación con el grupo de referencia sin HT reciente o exposición a estatinas (modelo 2 en la **Tabla 3**). Las OR se elevaron en un 53% con exposición reciente a TH sin estatinas (OR, 1,53; IC del 95%, 1,44-1,63) y se elevaron en un 29% con una intensidad de estatinas baja y moderada (OR, 1,29; IC del 95%, 1,12-1,49), pero no estaban elevados con una intensidad alta de estatinas (OR, 1,06; IC del 95 %, 0,77-1,45) en comparación con aquellos sin HT reciente y sin tratamiento actual con estatinas. Una comparación directa entre la TH sin tratamiento con estatinas y la TH con intensidad baja y moderada de estatinas mostró una reducción del 16% (OR, 0,84; IC del 95%, 0,73-0,98), y una comparación con la TH con alta intensidad de estatinas mostró una reducción del 31% (OR, 0,69; IC del 95 %, 0,50-0,95). El OR para aquellos sin exposición reciente a la TH mostró una reducción del 9% con intensidad baja y moderada, pero una reducción del 16% con el tratamiento con estatinas de alta intensidad (OR, 0,84; IC del 95%, 0,76-0,92) en comparación con el grupo de referencia sin TH y sin tratamiento con estatinas.

Tabla 2. Subanálisis estratificados por comorbilidades

Variable	Modelo, OR (IC del 95 %)				
	1: muestra completa (condicional) ^a	2: muestra completa (incondicional) ^b	3: Cáncer y hipercoagulable condición exclusión (incondicional) ^c	4: ICE estratificada puntuación <2 (incondicional) ^d	5: ICE estratificada puntuación >2 (incondicional) ^d
Recuento de casos, No.	20 359	20 359	13 835	5850	14 509
control de recuento, No.	203 590	203 590	190 170	124 217	79 373
exposición a HT					
Ninguno o pasado (61-365 días) (n = 204 391)	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]
Cualquier reciente (0-60 días) (n=19 558)	1,51 (1,43-1,60)	1,51 (1,43-1,59)	1,56 (1,48-1,65)	1,90 (1,76-2,07)	1,26 (1,17-1,35)
exposición a estatinas					
<3 meses o ninguno (n = 187 111)	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]	1 [Referencia]
≥3 meses (n = 36 238)	0,88 (0,84-0,93)	0,88 (0,84-0,92)	0,91 (0,86-0,96)	0,90 (0,81-1,01)	0,89 (0,85-0,94)

Abreviaturas: ECI, Índice de Comorbilidad de Elixhauser; HT, terapia hormonal; O, razón de probabilidades.

^aEl modelo condicional se ajustó por edad, puntuación ECI, región, cáncer, hospitalización o cirugía, trauma, hipercoagulabilidad, venas varicosas, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trastornos lipídicos y antecedentes de tabaquismo.

^bEl modelo incondicional se ajustó por edad, puntuación ECI, región, cáncer, hospitalización o cirugía, traumatismo, hipercoagulabilidad, venas varicosas, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trastornos lipídicos, antecedentes de tabaquismo y fecha índice.

^cEl modelo incondicional se ajustó por edad, puntuación de comorbilidad, región, hospitalización o cirugía, traumatismo, venas varicosas, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trastornos lipídicos, antecedentes de tabaquismo y fecha índice.

^dEl modelo incondicional se ajustó por edad, región, cáncer, hospitalización o cirugía, trauma, hipercoagulabilidad, varices, venas, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trastornos lipídicos, antecedentes de tabaquismo y fecha índice.

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer gran estudio de casos y controles en una base de datos de reclamaciones de EE. UU. para evaluar la asociación del riesgo de TEV con la exposición a la TH y a las estatinas en mujeres en edad posmenopáusica. Al sopesar los beneficios del alivio de los síntomas de la menopausia frente a los riesgos informados de TEV en los ensayos clínicos,^{6,10} estudios de cohortes,^{11,17} Este estudio proporciona información sobre factores adicionales asociados con el perfil de riesgo de los usuarios de HT. Específicamente, encontramos que el perfil riesgo-beneficio de la TH puede ser más favorable cuando se toma tratamiento concomitante con estatinas. En este estudio, los resultados indicaron que los TEV asociados a la TH pueden reducirse con el tratamiento con estatinas. La exposición reciente a la TH elevó el riesgo en un 53% sin exposición a estatinas, pero elevó el riesgo en un 25% cuando se combinó con terapia con estatinas en comparación con el grupo de referencia sin TH y sin exposición a estatinas: una reducción significativa del 18%. El tratamiento con estatinas de mayor intensidad redujo el riesgo en un 31% en comparación con el grupo de referencia y mitigó el riesgo asociado a la TH, lo que proporciona evidencia de un efecto dosis-respuesta en la asociación.

La reducción general del riesgo para aquellos con TH reciente y tratamiento concomitante con estatinas fue similar a la de estudios anteriores.^{27,28} Aunque los estudios observacionales realizados hace 2 décadas se vieron limitados por la baja prevalencia del uso de estatinas. Este estudio y un estudio del Reino Unido²⁷ cada uno mostró una reducción de casi el 20% en el riesgo de TH con el tratamiento con estatinas, aunque el estudio del Reino Unido utilizó un período anterior (1987-2008), un rango de edad más amplio (50-79 años) y se centró en las exposiciones orales a la TH en la menopausia. En contraste con este estudio, el estudio del Reino Unido²⁷ no detectaron reducciones significativas con estatinas de mayor intensidad. La diferencia puede deberse a diferentes definiciones de intensidad de las estatinas y/o a la proporción de mujeres expuestas a las estatinas. De manera similar, el nuevo análisis de la cohorte del estudio de reemplazo de corazón y estrógeno/progestina²⁸ mostró que el riesgo de TEV con la TH era un 75% mayor que el placebo (cociente de riesgos instantáneos, 1,75; *PAG* = .04) para aquellas no expuestas a estatinas, pero las mujeres expuestas tanto a estatinas como a TH tuvieron una elevación del riesgo menor y no significativa del 34% en comparación con el placebo (índice de riesgo, 1,34; *PAG* = .45), lo que sugiere un poder estadístico insuficiente.

El aumento general del 51% en el riesgo de TEV con la exposición a la TH encontrado en este estudio es consistente con otros estudios. Un gran estudio de casos y controles en el Reino Unido¹⁷ encontraron que cualquier exposición menopáusica a la TH en los últimos 90 días aumentó el OR en un 43%, las exposiciones orales aumentaron el OR en un 58% y las exposiciones a EEC casi duplicaron el OR en comparación con ninguna exposición a la TH. Estimaciones de ensayos clínicos que indican que la TH puede duplicarse

Tabla 3. Probabilidades de tromboembolismo venoso para subgrupos de pacientes según exposición reciente a terapia hormonal y estatinas

Exposición	Total Participantes, No.	Casos, No.	Control S, No.	Modelo ajustado 1, O (IC del 95%) ^a	Modelo ajustado 2 con estatina intensidad, O (IC del 95%) ^a
Sin HT reciente y sin exposición actual a estatinas	171 361	14 865	156 496	1 [Referencia]	1 [Referencia]
HT reciente (sin exposición actual a estatinas)	16 350	1777	14 573	1,53 (1,44-1,63) ^b	1,53 (1,44-1,63) ^{cd}
HT reciente con exposición actual a estatinas	3208	353	2855	1,25 (1,10-1,43) ^b	N/A
Exposición baja o moderada a estatinas	2668	295	2373	N/A	1,29 (1,12-1,49) ^c
Alta exposición a estatinas	540	58	482	N/A	1,06 (0,77-1,45) ^d
Estatina actual (sin HT reciente)	33 030	3364	29 666	0,89 (0,85-0,94)	N/A
Exposición baja o moderada a estatinas	26 343	2599	23 744	N/A	0,91 (0,86-0,96)
Alta exposición a estatinas	6687	765	5922	N/A	0,84 (0,76-0,92)

Abreviaturas: HT, terapia hormonal; NA, no aplicable; O, razón de probabilidades.

^aLos quirófanos se han ajustado por edad, puntuación del índice de comorbilidad de Elixhauser, región, cáncer, hospitalización o cirugía, traumatismo, hipercoagulabilidad, venas varicosas, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trastornos lipídicos y antecedentes de tabaquismo.

^bUna comparación directa entre HT reciente con y sin exposición actual a estatinas mostró un OR significativamente menor del 18% con tratamiento con estatinas (OR, 0,82; IC del 95 %, 0,71-0,94).

^cUna comparación directa entre la TH sin tratamiento con estatinas y la TH con intensidad baja o moderada de estatinas mostró un 16% reducción (OR, 0,84; IC del 95 %, 0,73-0,98).

^dUna comparación directa entre la TH sin tratamiento con estatinas y la intensidad alta de estatinas mostró una reducción del 31% (OR, 0,69; IC 95%, 0,50-0,95).

el riesgo de TEV^{9,10} puede ser mayor debido a la edad más avanzada de inicio de la terapia hormonal y al uso de ECE por vía oral.^{15,17}

Por lo tanto, este estudio afirma y amplía hallazgos anteriores.

En este estudio, el riesgo de TEV asociado a la TH fue ligeramente mayor para aquellos con menos comorbilidades y ligeramente menor para aquellos con más comorbilidades en comparación con quienes no estuvieron expuestos a la TH. Esta diferencia probablemente se debió a una mayor exposición a los anticonceptivos (y a formulaciones de estrógeno y progestina de mayor riesgo) en las mujeres estadounidenses más jóvenes con menos comorbilidades.¹⁵ Una diferencia notable entre esta muestra y las muestras del Reino Unido,^{17,27} fue el número de mujeres en la muestra de EE. UU. que tomaban anticonceptivos hormonales combinados de mayor riesgo.¹⁵ Las mujeres mayores de 50 años expuestas a anticonceptivos hormonales combinados tenían entre 5 y 9 veces mayor riesgo de TEV en comparación con aquellas sin exposición hormonal.¹⁵

La reducción general del riesgo de TEV con el tratamiento con estatinas observada en este estudio (12%) fue menor que la estimada en estudios observacionales anteriores, pero similar a la reducción encontrada en ensayos clínicos aleatorios (ECA). Escuadrón de estudio²⁵ sugieren que la exposición a estatinas puede reducir el riesgo de TEV en un 25%, mientras que los ECA indican una reducción del riesgo del 15%²⁵ y acentuación por la intensidad de la terapia.^{25,26,43,44} Las diferencias entre los hallazgos de la cohorte y los ECA pueden atribuirse a diferencias en las poblaciones de pacientes,⁴⁵ así como la duración de la exposición a las estatinas. Los estudios de eficacia de las estatinas suelen tener un tiempo medio de exposición a las estatinas más largo (aproximadamente 4 años)²⁵ que en este estudio, donde se observó una reducción del TEV con 90 días o más. En este estudio, el tratamiento con estatinas no interactuó con la TH, sino que tuvo asociaciones independientes con la reducción del TEV.

Limitaciones

Existen varias limitaciones en este estudio. Lo más importante es que este estudio es un diseño de casos y controles anidado en una base de datos de reclamaciones administrativas y contiene todas las limitaciones inherentes de un conjunto de datos de observación secundario. Aunque el estudio no puede probar directamente la causalidad, el diseño con restricción de tiempo ofreció una estimación imparcial del riesgo de exposición para la población de la cohorte base. La clasificación errónea se minimizó mediante el uso de una definición de caso estricta. Aunque otros estudios^{17,27,30,46}

Si incluimos casos probables en sus análisis, combinamos códigos de afirmación de diagnóstico con eventos confirmatorios (es decir, hospitalización, muerte o prescripción de anticoagulantes dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico) para aumentar la precisión del diagnóstico y la detección de casos definitivos.⁴⁷ También ajustamos las comorbilidades que podrían potencialmente confundir las estimaciones y controlamos la enfermedad de las arterias coronarias, el accidente cerebrovascular y los trastornos lipídicos para minimizar el sesgo de indicación. Sin embargo, incluso con controles estadísticos para minimizar el sesgo, pueden quedar algunos factores de confusión residuales cuando los grupos de tratamiento no se asignan al azar.

Otras limitaciones incluyen un período de revisión limitado, en lugar de un historial médico de por vida, e información limitada sobre las características del paciente. La base de datos contenía datos sobre la edad, el sexo y la región de residencia del paciente, pero carecía de datos sobre raza y origen étnico, ingresos, nivel educativo e indicaciones de recetas. La raza y el origen étnico se asocian con TEV,^{48,49} pero puede estar mediado por comorbilidades, región y/o nivel socioeconómico.⁴⁹ En este estudio, controlamos las comorbilidades y la región de residencia. El nivel socioeconómico se controló indirectamente porque todos los pacientes tenían seguro médico privado. El conjunto de datos tampoco contenía información sobre medicamentos de venta libre (como la aspirina), que pueden⁵⁰ o no pueden⁵¹ tener una asociación protectora independiente con TEV en esta población.

A pesar de estas limitaciones, los detalles de medicación y diagnóstico contenidos en la gran base de datos de reclamaciones administrativas permitieron estimar las asociaciones para exposiciones y resultados de baja prevalencia. Esto fue especialmente cierto para estimar el riesgo de aquellos con exposición tanto a hormonas como a estatinas. Además, hubo suficientes mujeres para hacer inferencias sobre la intensidad del tratamiento con estatinas.

Conclusiones

En este estudio de casos y controles de mujeres con TEV y controles emparejados, encontramos que la terapia con estatinas se asoció con un riesgo reducido, pero no eliminado, de TEV asociado con hormonas exógenas.

Aunque las mujeres que tienen un mayor riesgo cardiovascular pueden tomar estatinas y, por lo tanto, pueden parecer candidatas poco probables para la TH, el tratamiento con estatinas parece mitigar parte del riesgo de la TH. La TH puede no estar contraindicada en mujeres candidatas a recibir tratamiento con estatinas. Estos hallazgos sugieren que las estatinas pueden mejorar el perfil riesgo-beneficio de la TH en mujeres con síntomas perimenopáusicos. Se necesita un ECA que evalúe el riesgo absoluto de trombosis con el tratamiento concomitante con estatinas para dilucidar el perfil de seguridad completo.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Aceptado para publicación: 31 de octubre de 2023.

Publicado: 15 de diciembre de 2023. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2023.48213](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.48213)

Acceso abierto: Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos del [Licencia CC-BY](#). © 2023 Davis JW y otros. *Red JAMA abierta*.

Autor correspondiente: Susan C. Weller, PhD, Departamento de Ciencias de la Salud de la Población, Escuela de Salud Pública y de la Población, Rama Médica de la Universidad de Texas, 300 Harborside Dr, Galveston, TX 77555-1153 (hinchable@utmb.edu).

Afiliaciones de autor: Departamento de Ciencias de la Salud de la Población, Facultad de Salud Pública y de la Población, Rama Médica de la Universidad de Texas, Galveston (Davis, Weller, Chen, Wilkinson); Instituto Sealy de Ciencias de las Vacunas, Rama Médica de la Universidad de Texas, Galveston (Weller, Porterfield); Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Rama Médica de la Universidad de Texas, Galveston (Porterfield).

Contribuciones de autor: El Sr. Davis y el Dr. Weller tuvieron acceso total a todos los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de los mismos.

Concepto y diseño: Davis, Weller, Porterfield, Wilkinson.

Adquisición, análisis o interpretación de datos: Todos los autores.

Redacción del manuscrito: Davis, Weller, Porterfield, Wilkinson.

Revisión crítica del manuscrito en busca de contenido intelectual importante: Todos los autores.

Análisis estadístico: Davis, Weller, Chen, Wilkinson.

Financiamiento obtenido: Bien.

Soporte administrativo, técnico o material: Weller, Porterfield, Wilkinson.

Supervisión: Bien.

Divulgaciones de conflictos de intereses: El Sr. Davis informó haber recibido una subvención de la CVS Health Foundation y honorarios de GE Healthcare y Novartis AG fuera del trabajo presentado. No se informaron otras revelaciones.

Financiamiento/Apoyo: Este estudio fue apoyado por una subvención de la Fundación de la Academia de Médicos de Familia de Texas (al Dr. Weller).

Papel del financiador/patrocinador: El financiador no tuvo ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Declaración de intercambio de datos: Ver [Suplemento 2](#).

REFERENCIAS

1. Twiss JJ, Wegner J, Hunter M, Kelsay M, Rathe-Hart M, Salado W. Síntomas perimenopáusicos, calidad de vida y comportamientos de salud en usuarias y no usuarias de terapia hormonal. *Práctica de enfermería de J Am Acad*. 2007;19(11):602-613. doi:[10.1111/j.1745-7599.2007.00260.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2007.00260.x)
2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Estudio de la salud de la mujer en todo el país. Duración de los síntomas vasomotores de la menopausia durante la transición a la menopausia. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-539. doi:[10.1001/jamainternmed.2014.8063](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063)
3. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Síntomas de la menopausia: prevalencia global, fisiología e implicaciones. *Endocrinol Rev Nacional*. 2018;14(4):199-215. doi:[10.1038/nrendo.2017.180](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180)
4. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Tratamiento con estrógeno oral y tratamiento combinado de estrógeno/progestágeno versus placebo para los sofocos. *Revisión del sistema de base de datos Cochrane*. 2004;2004(4):CD002978. doi:[10.1002/14651858.CD002978.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.pub2)

5. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognición, estado de ánimo y sueño en la transición menopáusica: el papel de la terapia hormonal de la menopausia. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi:10.3390/medicina55100668
6. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Estrógenos más progestágenos y riesgo de trombosis venosa. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580. doi:10.1001/jama.292.13.1573
7. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. Una disminución sostenida en el uso de hormonas posmenopáusicas: resultados de la encuesta nacional de examen de salud y nutrición, 1999-2010. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):595-603. doi:10.1097/AOG.0b013e318265df42
8. Lobo RA. ¿Dónde estamos 10 años después de la Iniciativa de Salud de la Mujer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1771-1780. doi:10.1210/jc.2012-4070
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Comité Directivo de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Efectos del estrógeno equino conjugado en mujeres posmenopáusicas con histerectomía: ensayo controlado aleatorio de la Women's Health Initiative. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712. doi:10.1001/jama.291.14.1701
10. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al; Grupo de Investigación HERS. Resultados de enfermedades cardiovasculares durante 6,8 años de terapia hormonal: seguimiento del estudio de reemplazo de corazón y estrógeno/progestágeno (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57. doi:10.1001/jama.288.1.49
11. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Terapia hormonal a largo plazo para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. *Revisión del sistema de base de datos Cochrane*. 2017;1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Grupo de redacción para investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Riesgos y beneficios del estrógeno más progestina en mujeres posmenopáusicas sanas: resultados principales del ensayo controlado aleatorio de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
13. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. Una revisión sistemática y metanálisis de los efectos de la terapia hormonal menopáusica sobre las enfermedades cardiovasculares. *Representante de ciencia*. 2020;10(1):20631. doi:10.1038/s41598-020-77534-9
14. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al; Millones de mujeres colaboradoras del estudio. Riesgo de tromboembolismo venoso en relación con el uso de diferentes tipos de terapia hormonal posmenopáusica en un gran estudio prospectivo. *J Trombo Hemost*. doi:2277-228610.1111/j.1538-7836.2012.04919.x
15. Weller SC, Davis JW, Porterfield L, Chen L, Wilkinson G. Exposición hormonal y tromboembolismo venoso en mujeres con seguro comercial de 50 a 64 años. *Res Pract Trombo Hemost*. 2023;7(3):100135. doi:10.1016/j.rpth.2023.100135
- dieciséis.** Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado con el uso local y sistémico de la terapia hormonal en mujeres peri y posmenopáusicas y en relación con el tipo y vía de administración. *Menopausia*. 2016;23(6):593-599. doi:10.1097/GME.0000000000000611
17. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Uso de terapia de reemplazo hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso: estudios de casos y controles anidados utilizando las bases de datos QResearch y CPRD. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810
18. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Resistencia a la proteína C activada entre mujeres posmenopáusicas que utilizan estrógenos transdérmicos: importancia del progestágeno. *Menopausia*. 2010;17(6):1122-1127. doi:10.1097/gme.0b013e3181e102eb
19. Speroff L. Terapia hormonal transdérmica y riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa. *Climatérico*. 2010;13(5):429-432. doi:10.3109/13697137.2010.507111
20. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Terapia hormonal menopáusica y resultados de salud durante la intervención y las fases extendidas posteriores a la interrupción de los ensayos aleatorios de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *JAMA*. 2013;310(13):1353-1368. doi:10.1001/jama.2013.278040
21. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Terapia hormonal y enfermedad coronaria: el papel del tiempo desde la menopausia y la edad al inicio de la hormona. *J Salud de la Mujer (Larchmt)*. 2006;15(1):35-44. doi:10.1089/jwh.2006.15.35
22. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Terapia hormonal para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. *Revisión del sistema de base de datos Cochrane*. 2015;2015(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4
23. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al; Colaboradores de los ensayos de tratamiento del colesterol (CTT). Los efectos de reducir el colesterol LDL con terapia con estatinas en personas con bajo riesgo de enfermedad vascular: metanálisis de datos individuales de 27 ensayos aleatorios. *Lanceta*. 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
24. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas. *Lanceta*. doi:2532-256110.1016/S0140-6736(16)31357-5

25. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Estatinas y prevención primaria del tromboembolismo venoso: una revisión sistemática y un metanálisis. *Lanceta hematól.* 2017;4(2):e83-e93. doi:10.1016/S2352-3026(16)30184-3
26. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. Un ensayo aleatorio de rosuvastatina en la prevención del tromboembolismo venoso. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1851-1861. doi:10.1056/NEJMoa0900241
27. Fournier JP, Duijnhoven RG, Renoux C, Dell'Aniello S, Klungel OH, Suissa S. Uso concurrente de estatinas y terapia hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres posmenopáusicas: un estudio de casos y controles basado en la población. *Menopausia.* 2014;21(9):1023-1026. doi:10.1097/GME.0000000000000279
28. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al; Grupo de estudio HERS. Terapia con estatinas, eventos cardiovasculares y mortalidad total en el Estudio de reemplazo de corazón y estrógeno/progestina (HERS). *Circulación.* doi:2962-2967 10.1161/01.CIR.0000019406.74017.B2
29. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon RO III. Las estatinas atenuan el aumento de la proteína C reactiva durante la terapia de reemplazo de estrógenos en mujeres posmenopáusicas. *Circulación.* 2002;105(13):1531-1533. doi:10.1161/01.CIR.0000013837.81710.DA
30. Berglind IA, Andersen M, Citarella A, Linder M, Sundström A, Kieler H. Terapia hormonal y riesgo de resultados cardiovasculares y mortalidad en mujeres tratadas con estatinas. *Menopausia.* 2015;22(4):369-376. doi:10.1097/GME.0000000000000345
31. Weller SC, Porterfield L, Davis J, Wilkinson GS, Chen L, Baillargeon J. Incidencia de eventos trombóticos venosos y eventos de especial interés en una cohorte retrospectiva de pacientes estadounidenses con seguro comercial. *Abierto BMJ.* 2022;12 (2):e054669. doi:10.1136/bmjopen-2021-054669
32. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. Tendencias nacionales en el uso y gasto de estatinas en la población adulta de EE. UU. de 2002 a 2013: información de la Encuesta del Panel de Gastos Médicos. *JAMA Cardiol.* 2017;2 (1):56-65. doi:10.1001/jamacardio.2016.4700
33. Weissfeld JL, Liu W, Woods C, et al. Tendencias en el uso de estrógenos administrados por vía oral y vaginal entre mujeres estadounidenses de 50 años o más con seguro médico comercial. *Menopausia.* 2018;25(6):611-614. doi:000000000001054
34. Cuschieri S. Las directrices STROBE. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(suplemento 1):S31-S34. doi:10.4103/sja.SJA_543_18
35. Oficina del Censo de EE.UU. Datos breves: Estados Unidos. Consultado el 28 de julio de 2023. <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045222>
36. Appiah D, Nwabuo CC, Ebugo IA, Wellons MF, Winters SJ. Tendencias en la edad de la menopausia natural y la duración de la vida reproductiva entre las mujeres estadounidenses, 1959-2018. *JAMA.* 2021;325(13):1328-1330. doi:10.1001/jama.2021.0278
37. Merativo. Descripción general LIBRO ROJO de Micromedex. Publicado. Consultado el 10 de noviembre de 2023. <https://www.merative.com/micromedex-training-center/red-book>
38. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al; Comité de Lipidología Clínica, Lipoproteínas, Metabolismo y Trombosis de la Asociación Estadounidense del Corazón, Comité Conjunto del Consejo de Aterosclerosis, Trombosis y Biología Vasculare y Consejo de Estilo de Vida y Salud Cardiometabólica; Consejo sobre Enfermedades Cardiovasculares en los Jóvenes; Consejo de Cardiología Clínica; y Consejo de Accidentes Cerebrovasculares. Seguridad de las estatinas y eventos adversos asociados: una declaración científica de la Asociación Estadounidense del Corazón. *Trombo Arterioscler Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073
39. SAS. Guía del usuario de SAS/STAT(R) 9.22. Actualizado el 22 de junio de 2010. Consultado el 10 de noviembre de 2023. https://soporte.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63347/HTML/default/viewer.htm#statug_logistic_sect004.htm
40. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Algoritmos de codificación para definir comorbilidades en datos administrativos de la CIE-9-CM y la CIE-10. *Atención médica.* 2005;43(11):1130-1139. doi:10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
41. Fiscal del Sur, Quan H, Ghali WA. Comparación de los métodos de medición de comorbilidad de Elixhauser y Charlson/Deyo en datos administrativos. *Atención médica.* 2004;42(4):355-360. doi:10.1097/01.mlr.0000118861.56848.ee
42. Kuo CL, Duan Y, Grady J. ¿Modelo de regresión logística condicional o incondicional para datos de casos y controles de la misma edad? *Frente Salud Pública.* 2018;6:57. doi:10.3389/fpubh.2018.00057
43. Tagalakis V, Eberg M, Kahn S, Azoulay L. Uso de estatinas y riesgo reducido de recurrencia de TEV en una población de mayor edad: un estudio de cohorte poblacional. *Trombo hemostático.* 2016;115(6):1220-1228. doi:10.1160/TH15-10-0775
44. Joseph P, Glynn R, Lonn E, et al. Rosuvastatina para la prevención del tromboembolismo venoso: un análisis conjunto de los ensayos controlados aleatorios HOPE-3 y JUPITER. *Res cardiovascular.* 2022;118(3):897-903. doi:10.1093/cvr/cvab078
45. Miksza JK, Zaccardi F, Kunutsor SK, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Estatinas y riesgo de tromboembolismo: una metarregresión para desenredar la brecha entre eficacia utilizando evidencia observacional y de ensayos. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(10):1023-1029. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.022

46. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso: un estudio poblacional. *J Trombo Hemost*. 2010;8(5):979-986. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x
47. Hala JA. Tromboembolismo venoso: carga de enfermedad, resultados y factores de riesgo. *J Trombo Hemost*. 2005;3(8):1611-1617. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x
48. Goldhaber SZ. Raza y tromboembolismo venoso: ¿naturaleza o crianza? *Circulación*. 2014;129(14):1463-1465. doi:10.1161/CIRCULACIONAHA.114.008799
49. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, et al. Diferencias raciales y regionales en tromboembolismo venoso en los Estados Unidos en 3 cohortes. *Circulación*. 2014;129(14):1502-1509. doi:10.1161/CIRCULACIONAHA.113.006472
50. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. La terapia hormonal posmenopáusica aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. El estudio del corazón y el reemplazo de estrógeno/progestina. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689-696. doi:10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00002
51. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. Un ensayo aleatorio de aspirina en dosis bajas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en mujeres. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1293-1304. doi:10.1056/NEJMoa050613

SUPLEMENTO 1.

eTabla 1. Lista de exposiciones a estatinas con NDC y dosis

eTabla 2. Demografía y comorbilidades de los cuatro grupos de exposición

SUPLEMENTO 2.

Declaración de intercambio de datos