

THS tras el estudio WHI.

Puesta al día

Dr. Santiago Palacios

**Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer
Presidente de la Asociación Española para el Estudio
de la Menopausia (AEEM)**

Madrid - España

Instituto Palacios

Calle Antonio Acuña, 9 – 28009 – Madrid - Tfno: 34 91 578 05 17

E-mail: ipalacios@institutopalacios.com - www.institutopalacios.com

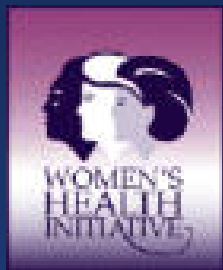
CONCEPTO DE RIESGO

*THE COUNCIL FOR INTERNATIONAL
ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES*

(CIOMS)

$\leq 1/1.000 = \text{raro}$

$\leq 1/10.000 = \text{muy raro}$



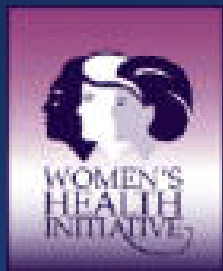
The principal reasons which caused the interruption of the WHI study

May 31, 2002, after 5.2 years of follow up

The invasive breast cancer exceeded the stopping boundary

The global index supported risk > benefits

	HR
Breast cancer	1.26
<u>Global Index</u>	
Cardiovascular disease	1.22
Total cancer	1.03
Combined fractures	0.76
Total mortality	0.98
TOTAL	= 1.15

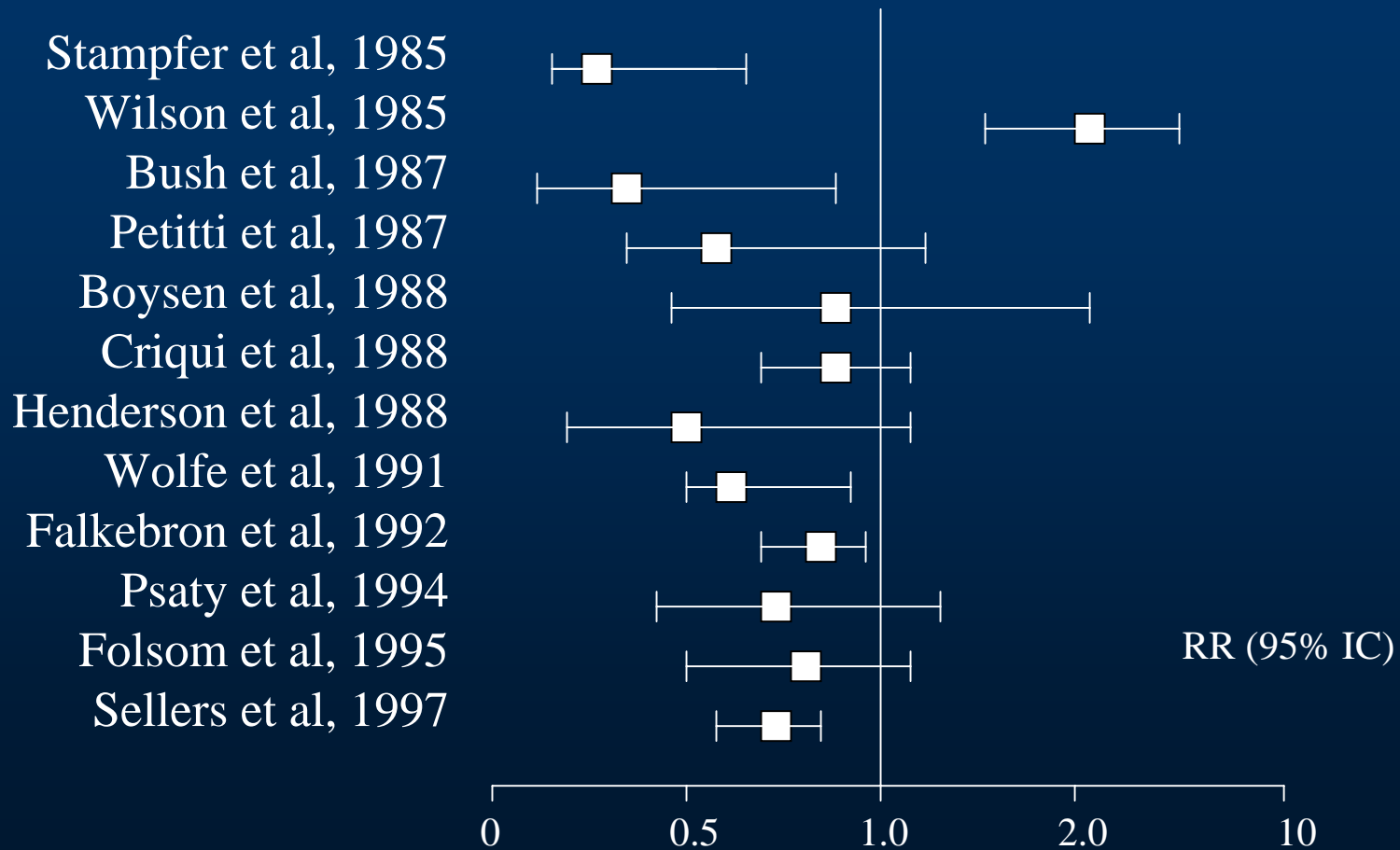


The principal reasons which caused the interruption of the WHI study

May 31, 2002, after 5.2 years of follow up

	HR	Absolute excess/ 10.000 p/y
Breast cancer	1.26	8
CHD	1.29	7
Stroke	1.41	8
PE	2.13	18
Colorectal cancer	0.63	-6
Hip fracture	0.66	-5

Observational Studies of Cardiovascular Risk and HRT



Relative risk of HT in the Nurse's Health Study (NHS) and Women's Health Initiative (WHI)

Event	NHS	WHI
Colon Cancer	0.65	0.63
Hip Fracture	0.34-0.65 Framingham Study	0.66
CVA	1.35	1.41
Pulmonary Embolism	2.10	2.13
Breast Cancer	1.41	1.26
Mortality	0.46	0.98
Coronary Disease	0.50	1.29

Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham Study. N Engl J Med 1987;317:1169-1174

Grodstein F, Martinez ME, Platz EA et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med 1998;128:705-712

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333

Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997;336:1169-1175

Basal characteristics of women in the Studies: NHS y WHI

	WHI	NHS
Mean age (years)	63	30-55
Smokers (before and present)	49.9%	6.9%
Body Mass Index	28.5 kg/m ²	25.1 kg/m ²
Aspirin Users	19.1%	43.9%

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-941

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson J et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;335:453-461

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333

Support for low dose therapy

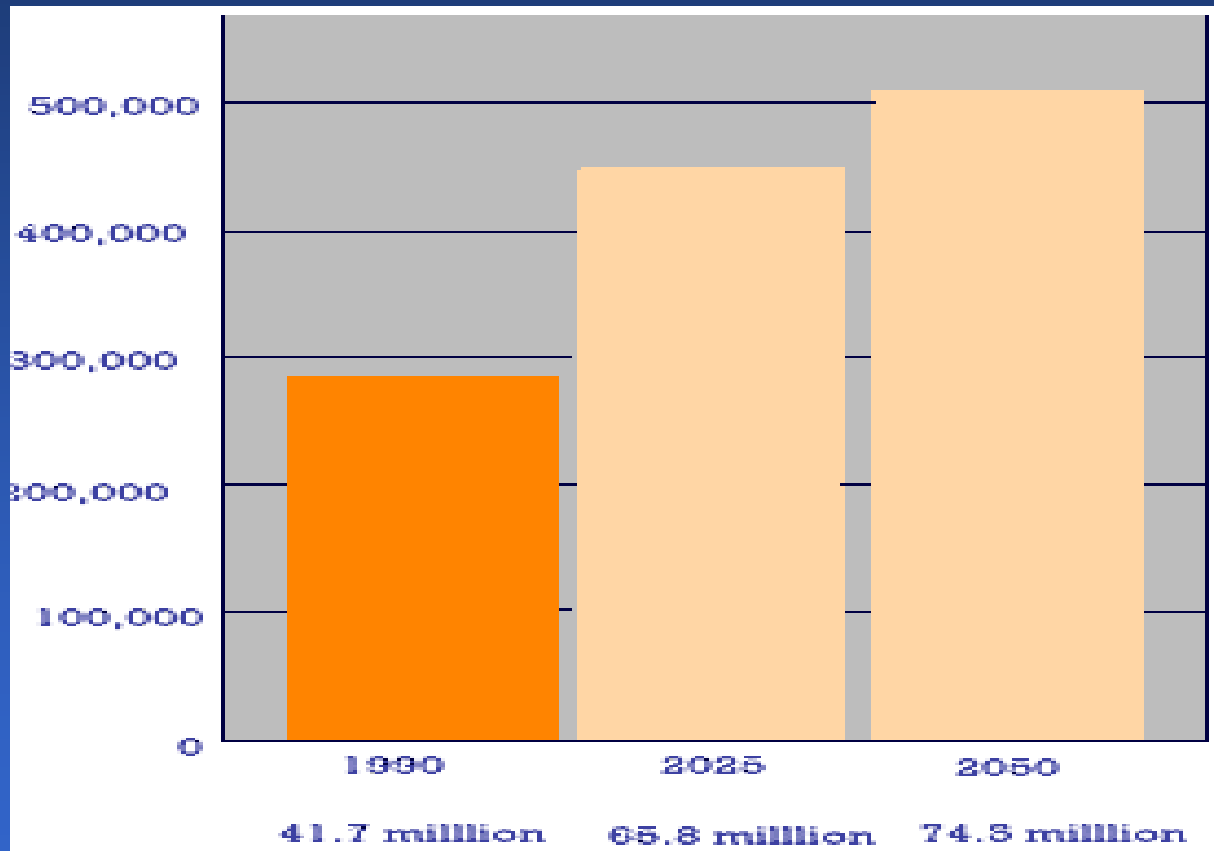
Nurses' Cohort Data (1980-1996)

Dose	CAD	Stroke
0.3	0.58	0.54
0.625	0.54	1.35
>1.25	0.70	1.63

HRT and lipoproteins

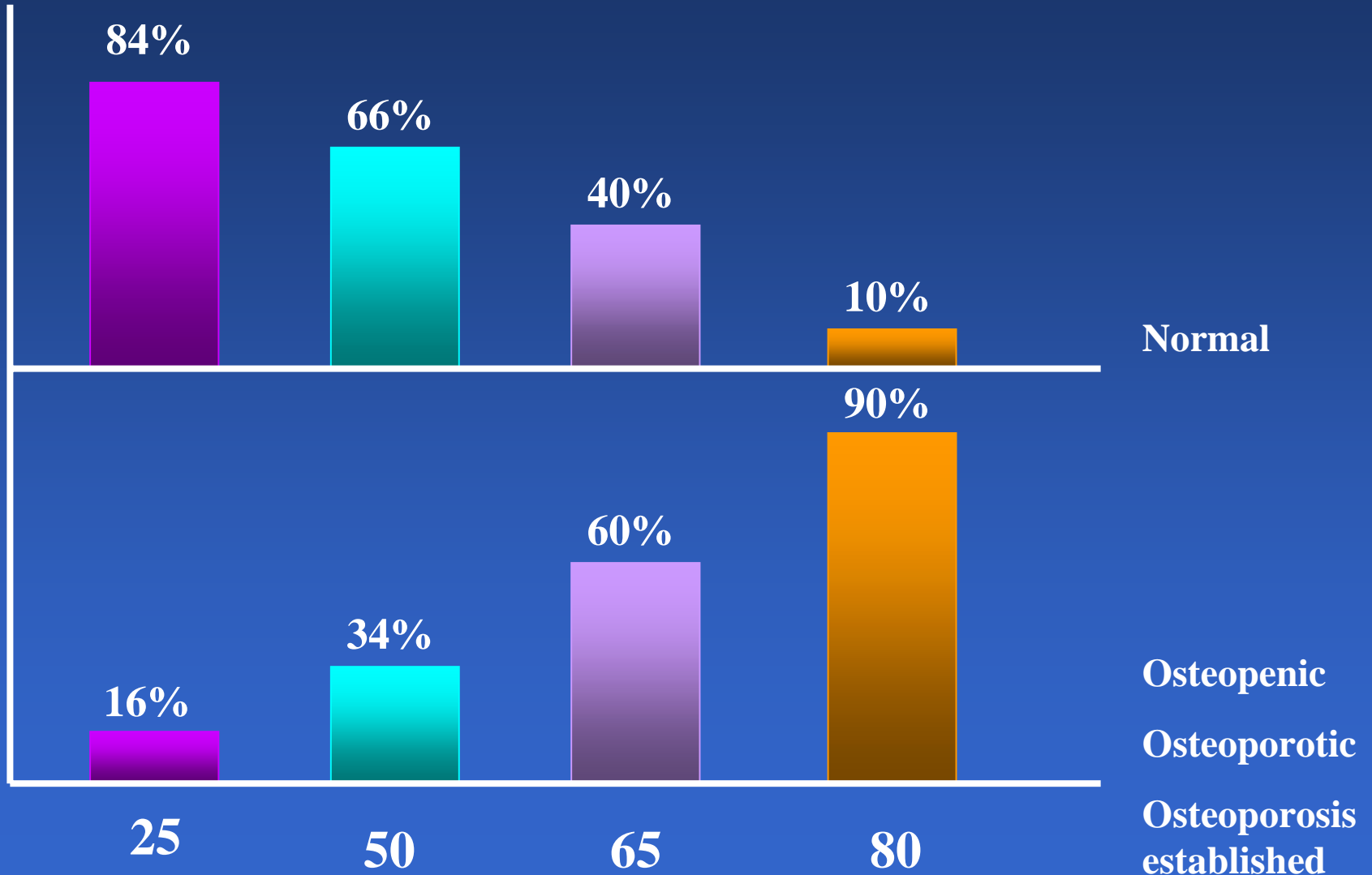
- $\downarrow C_T$
- \downarrow LDL-c
- \uparrow or \downarrow HDL and triglycerides
- \downarrow Lpa
- \uparrow small dense LDL clearance
- \uparrow port-pradial lipid clearance
- \downarrow LDL oxidation

Projected Increase in the Incidence of Hip Fractures in European Women over 65 (1990-2050)

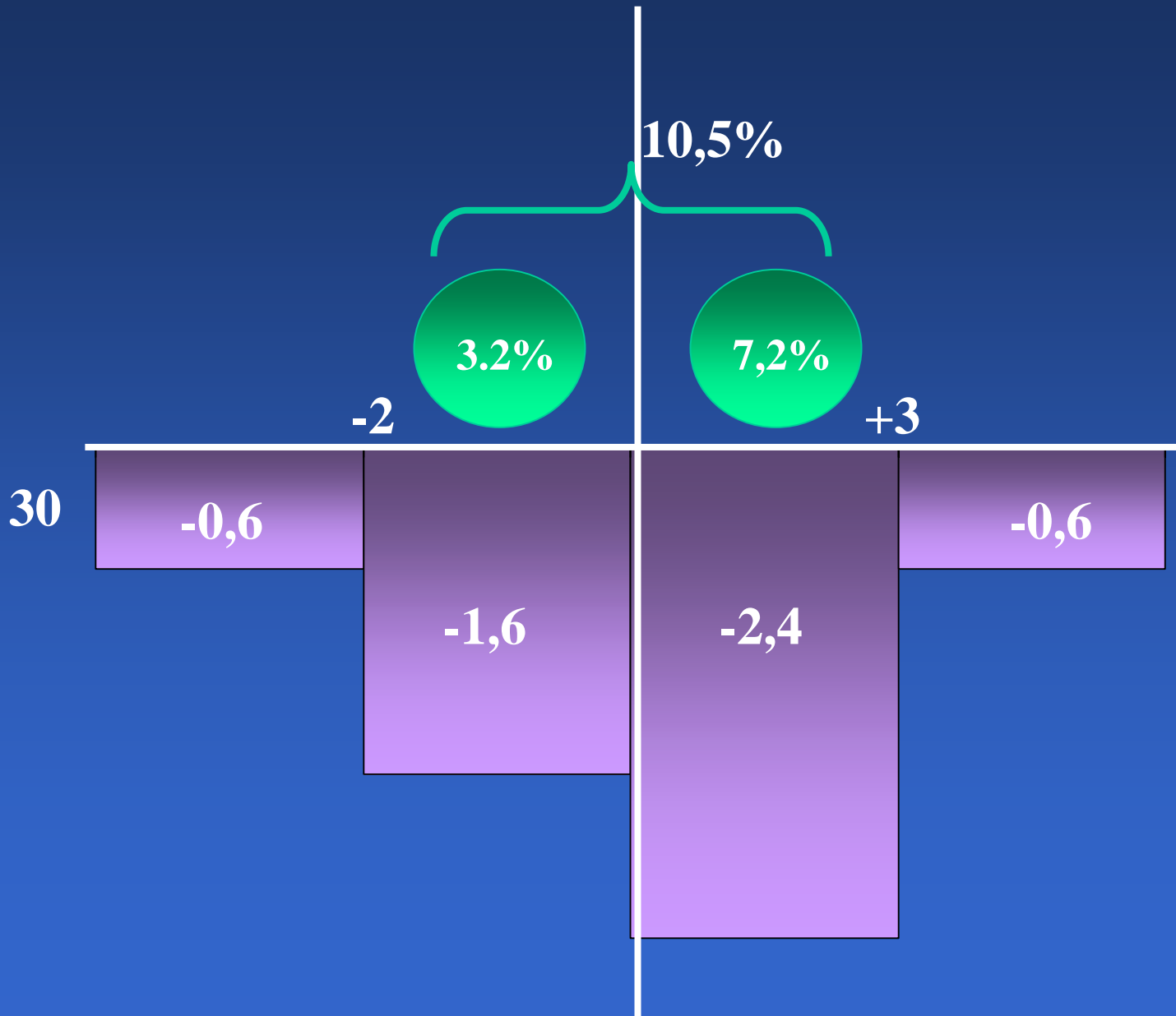


Source: Cooper C, Campion G, Melton LJ. (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis International. Vol.2, pp 285-289.

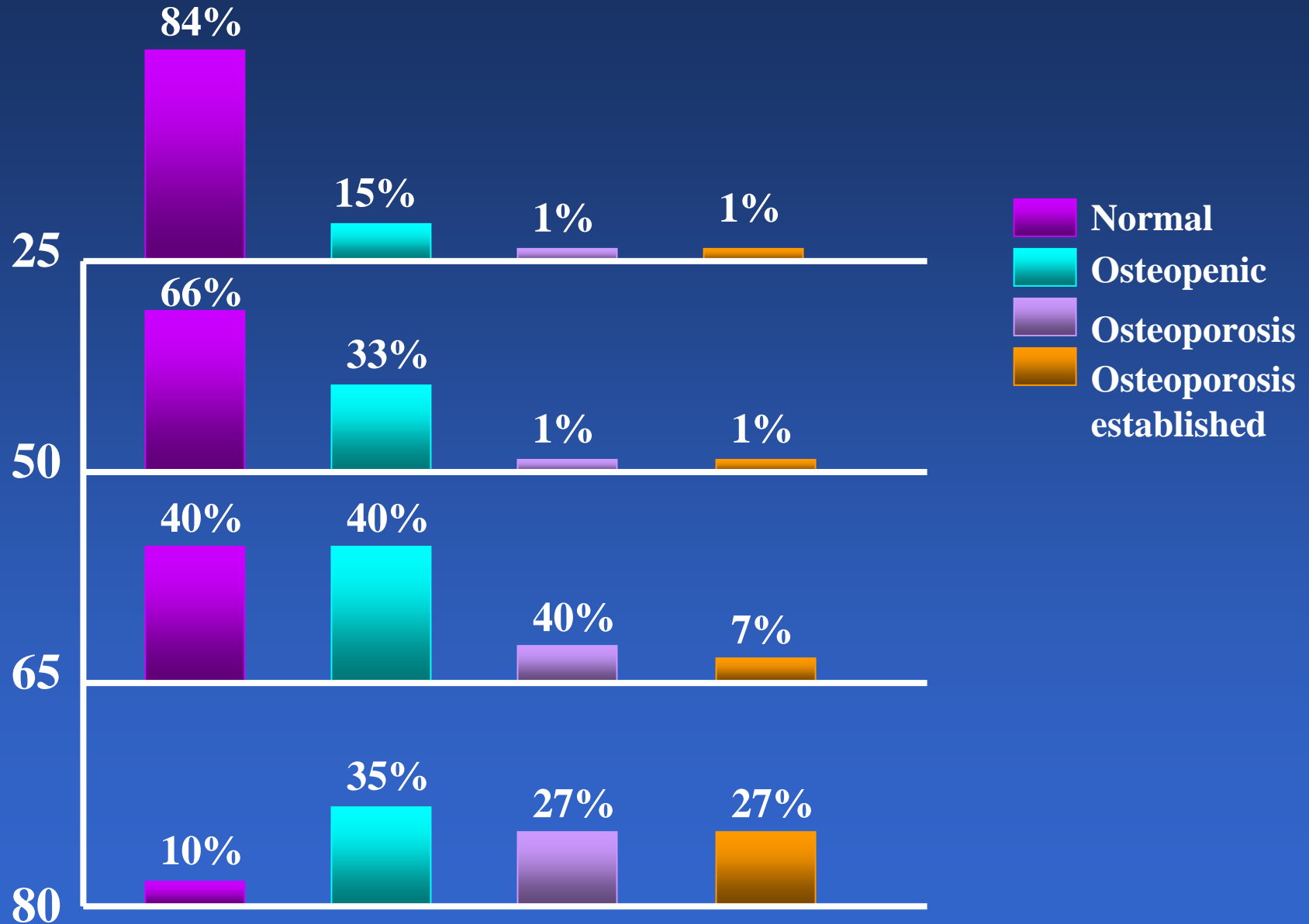
Percentage of women according to age and categories of the WHO



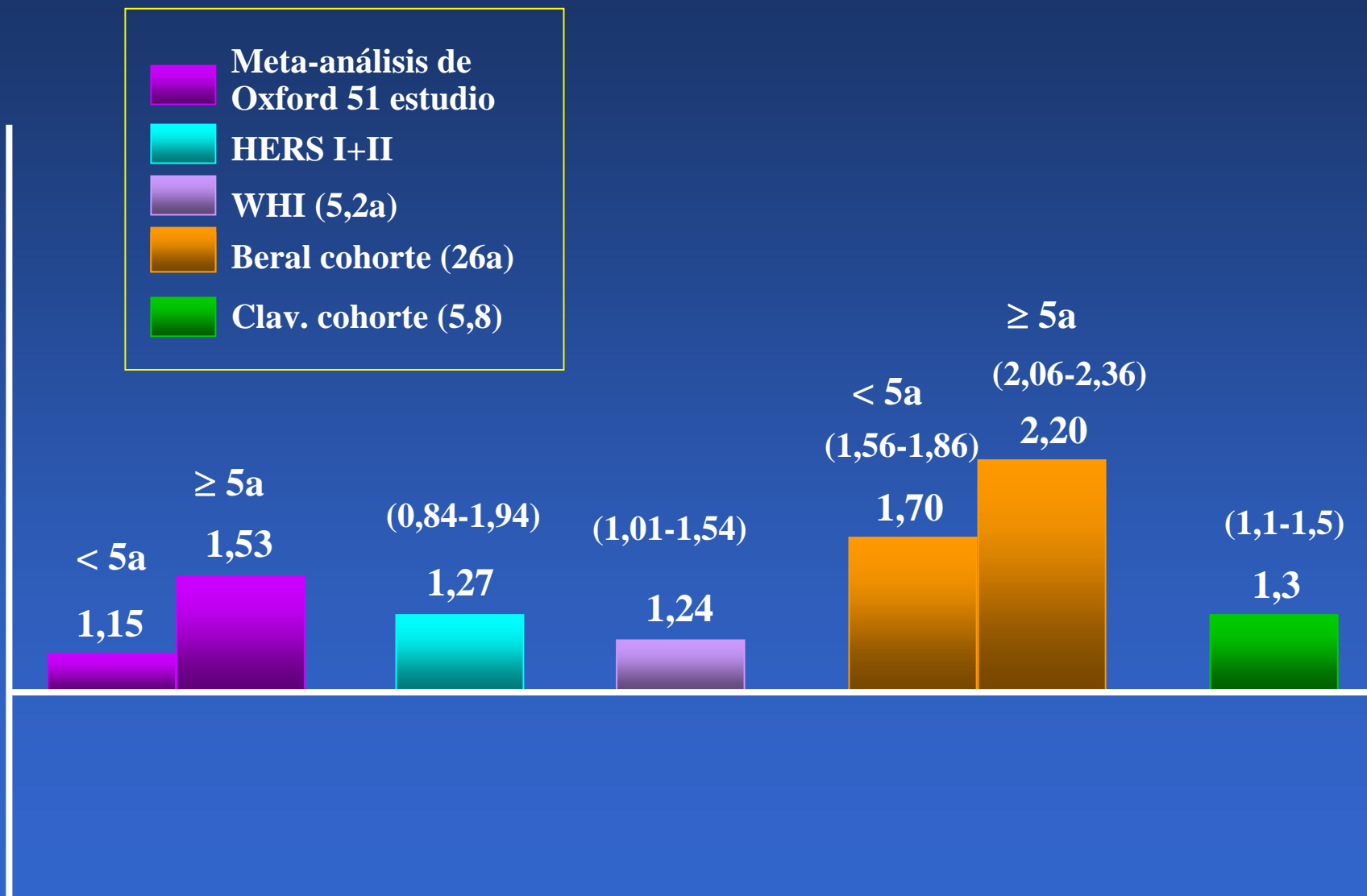
ANNUAL BONE LOSS



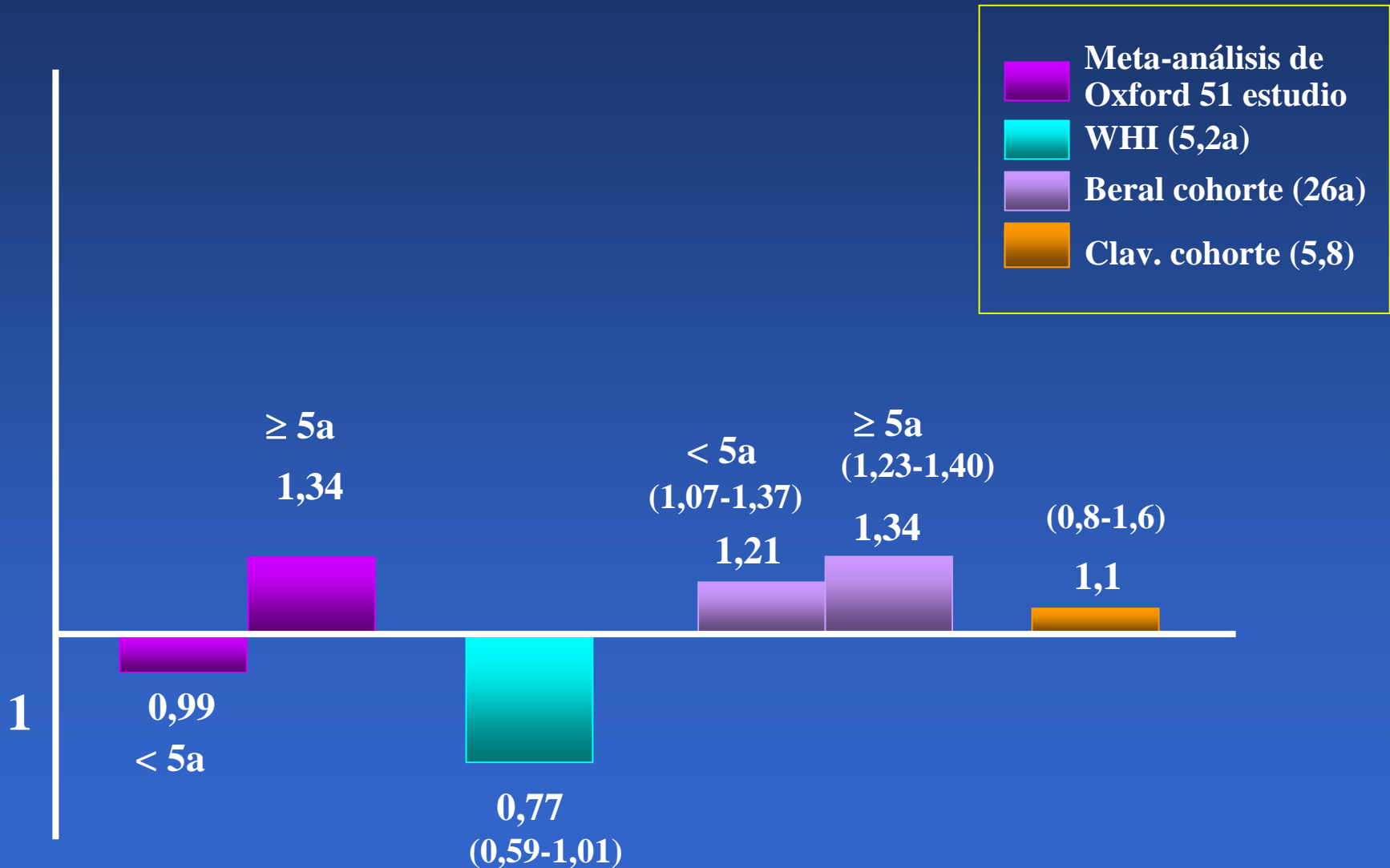
Percentage of women according to age and categories of the WHO






Riesgo relativo de cáncer de mama y TEP

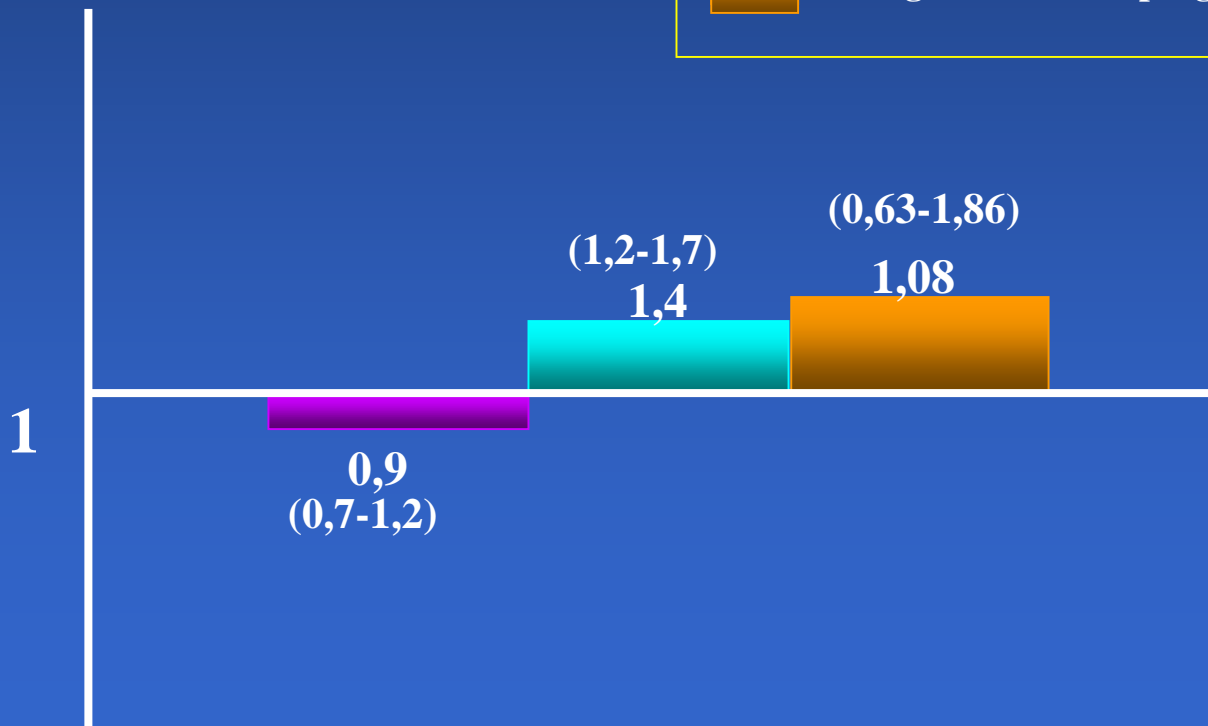


Riesgo relativo de cáncer de mama y TE



Riesgo de cáncer de mama en función del tipo de progestágeno. Estudio E₃ N

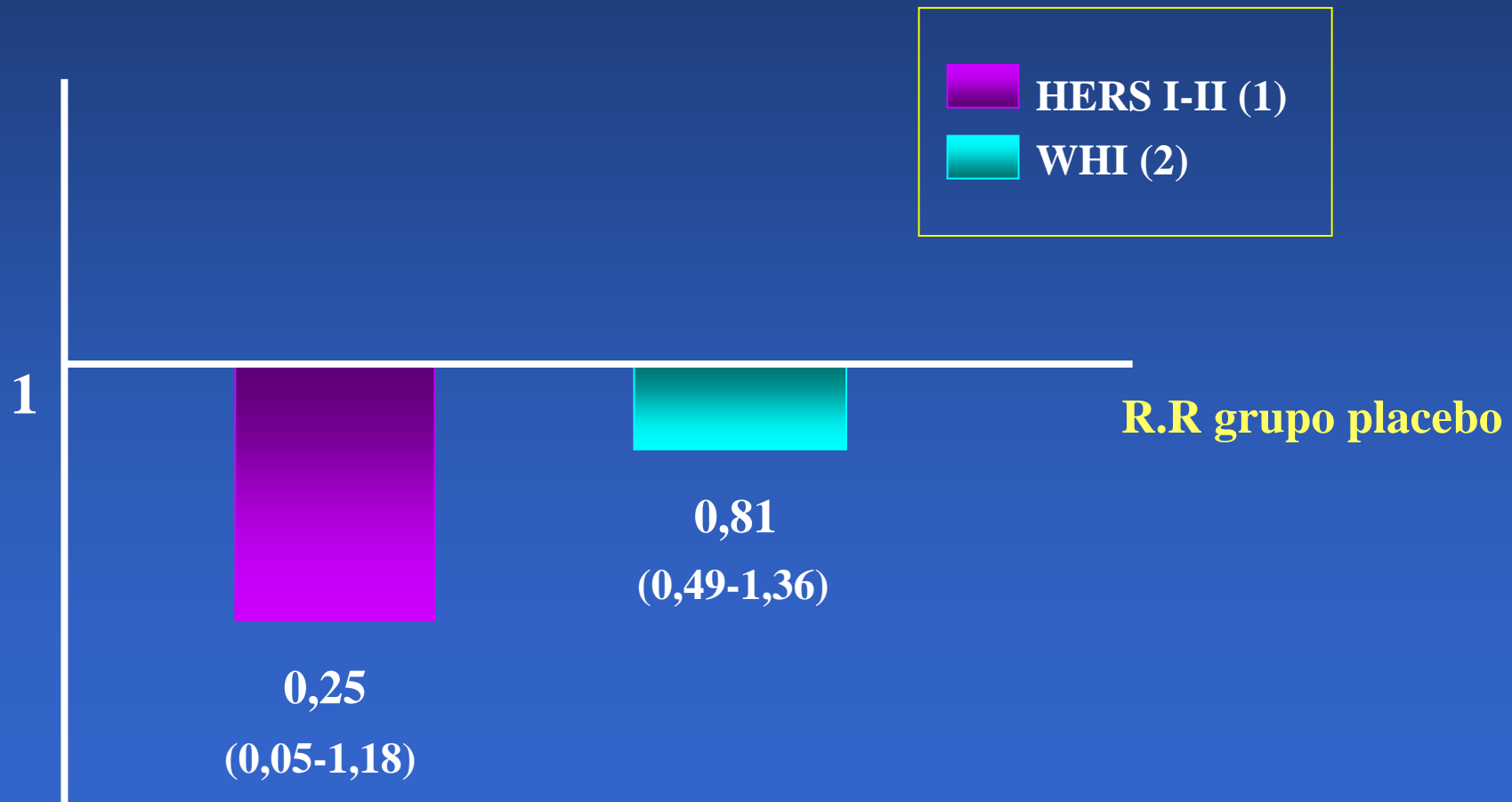
-  Estrógeno transdermico/percutaneo + progesterone micronizada
-  Estrogeno transdermico/percutaneo + progestagenos de síntesis
-  Estrogenos orales + progestágenos de síntesis



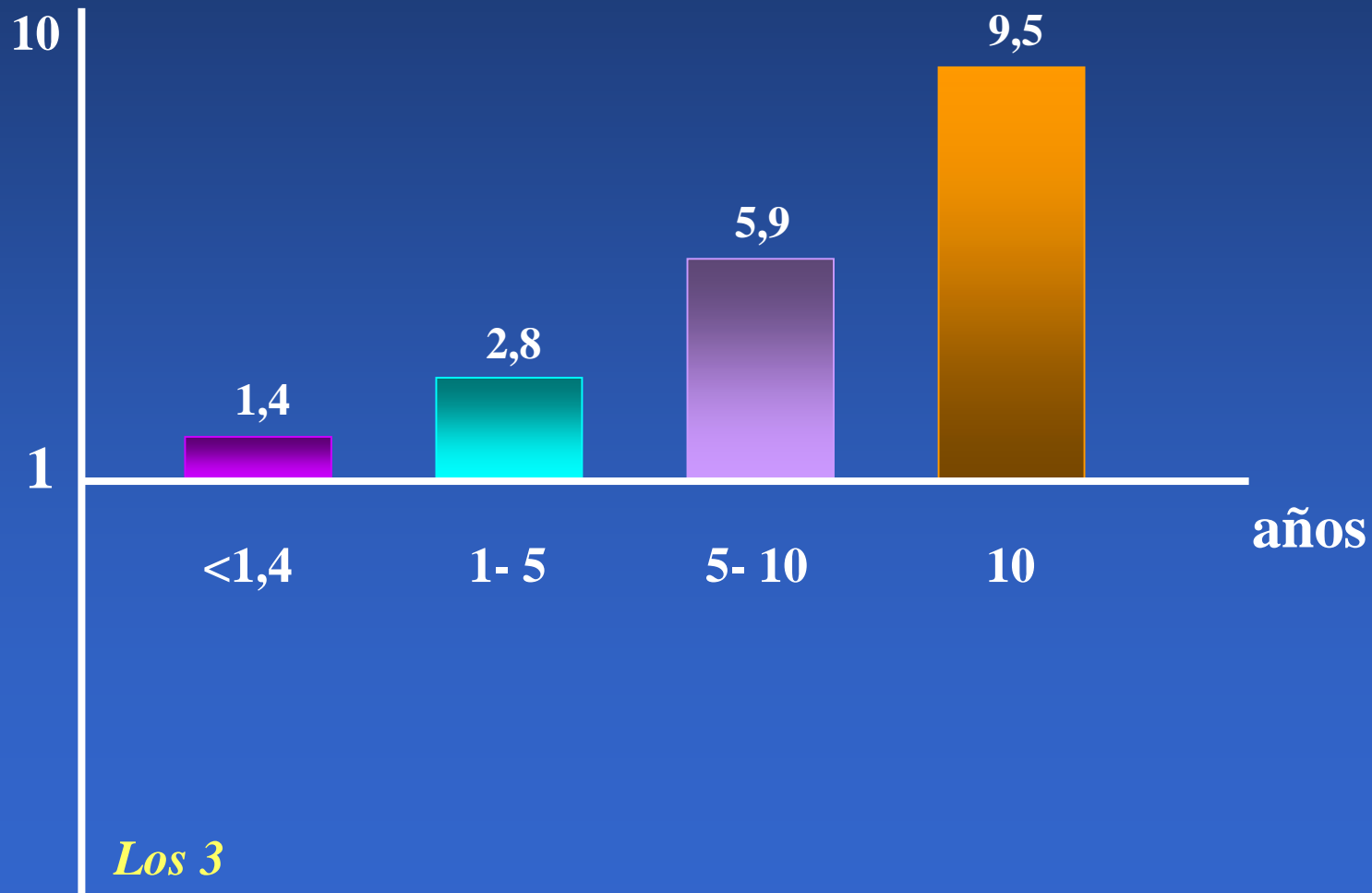
Efectos de la TEP sobre la sensibilidad mamografía para el diagnóstico de cáncer de mama

AUTOR	Intervalo despistaje	Sin THS %	Con THS %	Diferencia de %
Cohen 1997	2	82	71	11
Kavanagh 2000	1	93	84	9
	2	80	64	16
Laya 1995	1	94	69	25
Litherland 1999	1	96	90	6
	3	76	60	16
Rosenberg 1998	1	83	68	15
Seradour 1999	3	93	71	22

Riesgo relativo del cáncer de Endometrio relacionado con Terapia estrógenos-progestágenos continuos



Riesgo relativo de los cáncer de endometrio con estrógenos solos. *META-ANALISIS* de 29 estudios.



Riesgo de cáncer de ovario y TE/ TEP

ESTUDIO	TIPO	RR
WHI	Estrógenos- progestagenos	1.58 [0.77-3.24]
GARP. 9E. 1998	Mayoría estrógenos solos	1.15 [1.05-1.27]
NEGRI. 4E.1999	4 estudios caso-control	1.71 [1.30-2.25]
COUGHUIN 15E. 2000	Muy heterogéneos	No significativo

No se puede concluir ni que lo aumente ni que lo disminuya

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

- 1. La primera indicación para el uso de TE y TEP son los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño derivadas de ellas.**
- 2. Tanto la TE como TEP sistemicas y locales son indicación para el tratamiento de los síntomas moderados y severos de la atrofia vulvar y vaginal, sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica. Cuando sólo existe esta indicación la TE local es la generalmente recomendada.**

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

3. Para las mujeres con útero que están o necesitan TE, los médicos deben recomendar un progestágeno adecuado, tanto en una pauta secuencial como continua *cs TEP cc TEP*
Mujeres sin útero no deben recibir progestágenos.
4. Algunas mujeres con TEP experimentan efectos indeseables por el progestágeno:
 - No hay evidencias en el uso de los progestágenos cada 3-6 meses.
 - Puede utilizarse un progestágeno intrauterino o un régimen de baja dosis de estrógeno sin oposición. En estos casos debe vigilarse el endometrio.
 - Existen datos que señalan la misma eficacia con el uso de terapias de baja dosis y tienen menos efectos indeseables.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

- 5. La TE y TEP no reducen la incidencia de la enfermedad coronaria en el estudio WHI. Sin embargo el papel de la TE y TEP como prevención primaria cardiovascular en mujeres perío en los primeros años de postmenopausia, permanece sin saberse. Hasta conocer esta evidencia la TE y la TEP no debe recomendarse para prevención primaria y secundaria cardiovasculares.**

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

6. La TE y TEP puede aumentar el riesgo de ictus isquémico en mujeres posmenopáusicas, pero los estudios randomizados no son suficientemente consistentes.
 - El estudio WHI de TE y TEP señala un incremento del ictus.
Categoría = raro
 - Otros ensayos no demuestran este riesgo
- No debe indicarse la TH para la prevención primaria de ictus.
- En mujeres con historia de ECV o isquemia cerebrovascular la TE no influye en el riesgo de ictus.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

- 7. El riesgo de cáncer de mama probablemente aumente con la TEP después de 5 años de uso.**
 - El riesgo es pequeño: de 4 a 6 casos más por 10.000 mujeres.**
 - No hay diferencias en mortalidad entre los usuarios y no usuarios TE/ TEP.**
 - Los estudios no clasifican las diferencias entre el uso de progestágenos cíclicos y continuos.**
 - La TE no aumenta el riesgo de cáncer de mama tras 6,8 años de uso. Aunque en mujeres de menos de 60 años se ha observado 7 casos menos de cáncer de mama por 10.000 mujeres que usan TE.**
 - Un estudio observacional de larga duración, ha señalado que el uso de TE por más de 25 años no se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama.**

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

8. Hay evidencias definitivas de que la TE y TEP son eficaces en la reducción de las fracturas osteoporóticas. Para mujeres que necesitan medicación para reducir el riesgo de osteoporosis y/o fracturas, la TE/TEP debe ser considerada, por supuesto valorando como cualquier fármaco el balance de riesgo/beneficio.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

- 9. Iniciar la TEP después de los 65 años no debe recomendarse para la prevención primaria de la demencia. Las evidencias son insuficientes para poder señalar la eficacia o posible daño de la TE/ TEP como prevención primaria de la demencia cuando se utiliza en la transición menopausica o durante la posmenopáusica reciente.**
- La TE no parece que sea ni perjudicial ni beneficiosa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.**

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

10. Los efectos de la TE/TEP sobre el riesgo de cáncer de mama y fracturas osteoporóticas en mujeres perimenopausicas con síntomas moderadas o severos no han sido analizados en los ensayos clínicos. Por lo que los resultados de otras poblaciones de estudio no deben extrapolarse.

11. Datos del WHI o HERS no pueden extrapolarse a mujeres sintomáticas de menos de 50 años, ya que no han sido analizadas.

El WHI y HERS estudian fundamentalmente mujeres asintomáticas (63 y 67 años de media de edad).

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

12. La menopausia prematura y el fallo ovárico precoz están asociadas a mayor riesgo de osteoporosis y ECV, pero no existen datos de que la TE/TEP reduzcan la morbilidad y mortalidad en estos casos. Posiblemente el balance beneficio/ riesgo de la TE/ TEP es más favorable en estas mujeres.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

13. El uso de la TE/ TEP debe de basarse en los objetivos terapéuticos, beneficios y riesgo individuales, teniendo en cuenta síntomas y otros dominios (como la sexualidad, sueño) que pueden tener un importante impacto en la calidad de vida.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

14. Dosis bajas o muy bajas de TE/ TEP deben considerarse como primera opción.

Existen numerosos estudios que han demostrado equivalencias en síntomas vasomotores y vulvo-vaginales así como en la prevención de la pérdida de la masa ósea. Además son mejor toleradas y pueden tener un mejor perfil beneficio/ riesgo. Sin embargo no ha sido demostrado en ensayos a largo plazo.

POSITION STATEMENT OF NAMS. October. 14. 2004

15. Rutas no orales de TE/ TEP pueden tener ventajas y desventajas. Pero no se ha demostrado el beneficio/ riesgo en ensayos a largo plazo. Existen algunas evidencias que señalan que la vía transdérmica puede estar asociada a un menor riesgo de trombosis venosa profunda que la vía oral, así mismo se ha señalado que el riesgo cardiovascular es igual que el placebo.