

## INFORMACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

### RESTRICCIÓN DE LAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN

23 de enero de 2004

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, ha decidido modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen terapia hormonal de sustitución (THS) sobre la base de las siguientes conclusiones:

- **El balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.**
- **El balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.**
- **En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.**

La información de todos los medicamentos de terapia hormonal de sustitución se está modificando para reflejar estas recomendaciones, similares a las adoptadas en el resto de países europeos.

### FUNDAMENTO CIENTÍFICO

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Especialidades Farmacéuticas (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) y otros grupos europeos donde están representados todos los países de la Unión han revisado en varias ocasiones los datos de seguridad de la THS, acordando a finales de 2002 la información mínima que debían de contener todas las fichas técnicas de productos de THS, donde se incluía información sobre el riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y cáncer de ovario.

Recientemente, y a raíz de los nuevos estudios publicados acerca de la seguridad de la terapia hormonal de sustitución, se han analizado nuevamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la THS en sus indicaciones autorizadas. Esta revisión ha contemplado los resultados obtenidos recientemente en los estudios "*Women's Health Initiative Trial (WHI)*"<sup>1,2,3,4,5,6</sup> y "*Million Women Study (MWS)*"<sup>7</sup>.

### Cáncer de mama y endometrio

Los resultados del WHI confirman un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con terapia hormonal combinada continua (estrógenos y progestágenos). Este incremento de riesgo es mayor conforme aumenta la duración de tratamiento, pudiendo estar su diagnóstico dificultado por el aumento de la densidad mamaria que produce el tratamiento hormonal.

El estudio observacional *Million Women Study*<sup>7</sup> ha examinado los efectos de distintos tipos de THS y tibolona sobre la incidencia de cáncer de mama en aproximadamente un millón de mujeres postmenopáusicas en el Reino Unido. Este estudio confirma el incremento en el riesgo de cáncer de mama

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carrtª Majadahonda-Pozuelo,  
Km.2.200  
28220 MAJADAHONDA -  
MADRID-  
TEL: 91 596 77 11  
FAX: 91 596 78 91

asociado a los estrógenos en monoterapia (RR=1,30 vs no uso) descrito previamente e indica que el incremento de riesgo asociado con el uso de THS combinada estrógeno+progestágeno (tanto en régimen continuo como secuencial) es sustancialmente superior (RR=2,00 vs no uso). Tibolona también incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama, pero en menor magnitud que la THS combinada (RR=1,45 vs no uso).

Para todas las preparaciones, el incremento del riesgo depende de la duración del tratamiento y comienza a disminuir cuando la THS se retira, siendo evidente al primer año, llegando al nivel de riesgo de mujeres que nunca han utilizado THS a los 5 años de suspender el tratamiento. Los datos actualmente disponibles no sugieren diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes regímenes o vías de administración.

El número estimado de casos adicionales de cáncer de mama después de 5 o 10 años de uso de THS combinada (estrógenos y progestágenos) se muestra en la siguiente tabla. La estimación resultó casi idéntica en el MWS y en el WHI

**Efecto de la THS combinada y con estrógenos solos en la incidencia acumulada de cáncer de mama y de endometrio (aproximación obtenida a partir de los datos del estudio MWS y datos externos)**

Número de casos esperados de cáncer por 1000 mujeres sin THS*	Cáncer de mama	Cáncer de endometrio
	32	5
<b>Número de casos adicionales estimados por 1000 mujeres con THS, según duración de tto*</b>		
<b>Estrógenos solos</b>		
<5 años	1,5	4
5-10 años	5	10
<b>Estrógenos+progestagenos</b>		
<5 años	6	0
5-10 años	19	<2**

(\*) entre 50 y 65 años

(\*\*) Pueden existir diferencias en el riesgo de cáncer de endometrio entre la pauta de administración secuencial o continua

Los estudios disponibles aportan suficiente evidencia sobre el incremento del riesgo de cáncer de mama y, para estrógenos solos, también de cáncer de endometrio. Este incremento de riesgo es dependiente de la duración de tratamiento. Para la THS combinada, el MWS ha mostrado que el incremento del riesgo de cáncer de mama es superior al observado para productos que contienen únicamente estrógenos, aunque la THS combinada reduce y puede evitar el aumento del riesgo de cáncer de endometrio asociado a la THS con estrógenos solos. Se desconoce si tibolona aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, ya que no se dispone de datos.

**Otros riesgos**

No se dispone de datos que apoyen un efecto beneficioso de la THS sobre la enfermedad cardiovascular, habiéndose observado por el contrario un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (para la terapia combinada), tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en el primer año de uso, y de infarto cerebral isquémico. El riesgo absoluto de embolismo pulmonar estimado, es de 2 casos adicionales para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69

años de edad. Los casos adicionales estimados de accidente cerebrovascular de tipo isquémico es de 1 caso para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69 años de edad. Para la mayoría de estas condiciones el riesgo basal aumenta con la edad, aumentando por lo tanto el riesgo de forma global con la duración del tratamiento. Además, la THS no ha mostrado un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y la terapia combinada podría incrementar el riesgo de demencia en la senectud.

### **Beneficios**

Los beneficios de la THS incluyen el alivio efectivo de los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis y las fracturas. Las estimaciones procedentes del estudio WHI indican que después de 5 años de tratamiento con THS, se puede evitar 1 fractura de cadera por cada 1000 mujeres menores de 70 años y 8 fracturas en el caso de mujeres de edades comprendidas entre 70 y 79 años. También se ha observado que la THS reduce el riesgo de cáncer colorrectal.

### **Relación beneficio-riesgo**

A pesar de la efectividad de la THS en la prevención de osteoporosis, el riesgo para su uso a largo plazo hace que la THS no deba contemplarse como terapia de primera línea en la prevención de osteoporosis.

En relación con el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente la calidad de vida de las pacientes, el beneficio supera a los riesgos, siempre que el tratamiento se mantenga el menor tiempo posible y se administre a las dosis más bajas con las que se obtenga eficacia.

Los ensayos clínicos no han demostrado ningún beneficio sobre la prevención de la enfermedad coronaria ni sobre la capacidad cognitiva.

### **¿A QUE PRODUCTOS AFECTA ESTA INFORMACIÓN?**

Esta información afecta a todos los productos de terapia hormonal de sustitución, es decir, aquellos que contienen solo estrógenos o estrógenos y progestágenos, y también a tibolona, independientemente de la forma y vía de administración.

### **RECOMENDACIONES PARA LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES**

Con los datos disponibles, no existen argumentos para recomendar un tipo específico de THS. La elección del preparado deberá de realizarse de forma individual para cada paciente.

### **Tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos**

El resultado de esta revisión no tiene ninguna implicación para las mujeres que están utilizando la THS para el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos ya que se considera que, para la mayoría de las mujeres, los beneficios superan los riesgos. Se aconseja utilizar la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible. La decisión de iniciar el tratamiento con THS deberá de realizarse de forma individualizada, habiendo informado adecuadamente a las mujeres. El tratamiento deberá de ser revisado al menos anualmente, teniendo en consideración los nuevos conocimientos científicos y cualquier cambio en el estado de salud de la mujer, especialmente aquellos que puedan predisponer a la paciente a la aparición de cáncer de mama, endometrio u ovario, tromboembolismo venoso, enfermedad coronaria, accidente cerebral isquémico o deterioro de la capacidad cognitiva.

### **Prevención de la osteoporosis**

La THS no se debe de considerar como terapia de primera línea a largo plazo para la prevención de fracturas asociadas a osteoporosis. La THS se mantiene como una opción para mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no respondan o no toleren otros tratamientos alternativos para la prevención de osteoporosis o en las que los tratamientos alternativos no estén indicados. En estos casos,

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carrª Majadahonda-Pozuelo,  
Km.2.200  
28220 MAJADAHONDA -  
MADRID-  
TEL: 91 596 77 11  
FAX: 91 596 78 91

deben de valorarse minuciosamente los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de comenzar el tratamiento.

Esta nueva información no implica ningún cambio urgente del tratamiento, pero en las mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con THS, éste deberá revisarse en su próxima consulta médica y el médico deberá valorar un tratamiento alternativo.

### **Otras indicaciones terapéuticas**

La THS no se deberá utilizar para otras indicaciones.

### Referencias bibliográficas

- (1) WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-33
- (2) WHIMS. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2003; 289:2651-62
- (3) WHIMS. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. JAMA 2003; 289:2663-72
- (4) WHI Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA 2003;289:3243-53
- (5) WHI. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. JAMA 2003;290:1729-38
- (6) WHI Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. JAMA 2003;290:1739-48
- (7) MWS Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003;362:419-27