

# COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2008/16  
3 de octubre de 2008

## NOTA INFORMATIVA

### TERAPIA HORMONAL EN LA MENOPAUSIA: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

---

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado anteriormente a los profesionales sanitarios sobre los riesgos y beneficios del uso de terapia hormonal de sustitución (TH) (ver notas informativas [2002/07](#) y [2004/01](#)).

Recientemente, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha re-evaluado el balance beneficio/riesgo del uso de TH en mujeres peri y postmenopáusicas con el fin de valorar si los resultados de nuevos estudios publicados pudieran modificar las recomendaciones emitidas en enero de 2004. A dicha reunión asistieron representantes de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

El CSMH, después de revisar la información disponible, **ha concluido que los nuevos datos no hacen necesario modificar las recomendaciones de uso de TH emitidas anteriormente.**

#### RIESGOS Y BENEFICIOS ASOCIADOS A LA TH

##### 1. Riesgos asociados a la TH:

##### ▪ TH y riesgo de cáncer de mama, endometrio u ovario:

*Cáncer de endometrio:* Existe una fuerte asociación ampliamente contrastada entre cáncer de endometrio y terapia estrogénica. El incremento de riesgo se hace evidente desde el tercer año de tratamiento y aumenta en magnitud conforme aumenta la duración del tratamiento; la adición de progestágenos al tratamiento estrogénico durante al menos 10 días al mes hace desaparecer este incremento de riesgo.

*Cáncer de mama:* los datos indican un incremento de riesgo de cáncer de mama con exposiciones prolongadas (a partir del quinto año de tratamiento) para TH combinada de estrógenos y progestágenos, aumentando en magnitud según aumenta el tiempo de exposición. Para TH solo con estrógenos los datos son más heterogéneos: varios estudios de cohortes publicados recientemente apoyan el incremento de riesgo observado en el *Million Women Study (MWS)*<sup>1,2</sup>, mientras que los datos procedentes del ensayo clínico *Women Health Initiative (WHI)*<sup>3</sup> no indican un incremento de riesgo. Teniendo en cuenta el conjunto de los datos disponibles, no se puede descartar que la terapia estrogénica incremente el riesgo de cáncer de mama tras exposiciones prolongadas, aunque en menor magnitud que la terapia combinada (estrógenos y progestágenos).



*Cáncer de ovario:* varios estudios observacionales publicados recientemente <sup>4,5,6</sup> apoyan datos previos que indicaban un ligero incremento de riesgo a partir de los 10 años de tratamiento, tanto para terapia estrogénica como para la combinada de estrógenos y progestágenos.

#### ▪ **TH y riesgo cardiovascular**

La TH no ha mostrado un efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular. Al contrario, los datos disponibles indican un incremento de riesgo de infarto cerebral isquémico y de tromboembolismo venoso. La TH no reduce el riesgo de cardiopatía isquémica, incluso éste se podría incrementar en el caso de terapia combinada.

*Cardiopatía isquémica (CI):* los datos procedentes de ensayos clínicos controlados tanto en prevención primaria como en prevención secundaria indican que la TH no tiene un efecto protector de la CI. Los resultados del ensayo clínico WHI para TH combinada indicaban que se incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica, tal como se informó en notas previas; este incremento de riesgo, sin embargo, no se ha observado en el propio ensayo WHI con TH a base de estrógenos solos en comparación con placebo<sup>7</sup>. Análisis por subgrupos de población realizados *a posteriori* de la finalización del ensayo WHI<sup>8</sup> sugieren que en las mujeres más jóvenes (en los primeros 10 años desde la menopausia) el uso de la TH podría no estar asociado a un incremento de riesgo de cardiopatía isquémica (estrógenos solos o combinada), pero es una hipótesis sugerida por los datos y, por tanto, requiere que otros estudios la respalden.

*Accidente isquémico cerebral:* los datos indican un aumento del riesgo de ictus (fundamentalmente isquémico) en usuarias de TH, tanto para terapia combinada como para terapia con estrógenos solos<sup>9</sup>. Los datos procedentes del análisis por subgrupos de población *a posteriori* del ensayo WHI<sup>8</sup> han mostrado que este incremento de riesgo no se modifica con la edad de las pacientes o con el tiempo desde la menopausia al inicio del tratamiento. Dado que el riesgo basal se incrementa con la edad, el número de casos de accidente isquémico cerebral atribuible a la TH aumentaría con la edad.

*Tromboembolismo venoso (TEV):* la TH incrementa el riesgo de TEV, en particular durante el primer año de tratamiento y para TH combinada. Datos procedentes de un solo estudio observacional<sup>10</sup>, sugieren que el riesgo puede ser menor con la administración por vía transdérmica, hipótesis que, no obstante, necesita ser sometida a prueba en nuevos estudios.

## 2. **Beneficios de la TH**

La TH mejora los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Los estudios disponibles no indican que este tratamiento mejore las escalas globales de calidad de vida <sup>11</sup>

La terapia hormonal previene el riesgo de fracturas osteoporóticas en mujeres con riesgo elevado; este efecto desaparece al interrumpir el tratamiento. La incidencia basal de fracturas está fuertemente asociada a la edad, por lo que en términos absolutos, la reducción en el número de fracturas es más acusada a partir de los 70 años. Para conseguir este beneficio, por tanto, es necesario exponer a las mujeres a tiempos prolongados de tratamiento con TH.



### 3. **Balance beneficio/riesgo y recomendaciones**

El balance beneficio-riesgo difiere para cada mujer dependiendo de su estado de salud, sus necesidades de tratamiento, la edad de comienzo del mismo, la duración de su uso y el tipo de tratamiento (terapia estrogénica o terapia combinada).

En mujeres jóvenes y sanas, el uso de terapia hormonal para el alivio de los síntomas de la menopausia presenta un riesgo global bajo, que va aumentando con la edad y con la duración del tratamiento.

En consecuencia, las recomendaciones de la AEMPS, aplicables a preparados orales, parches transdérmicos, y tibolona, en línea con las realizadas en el año 2004, serían las siguientes:

- La TH está indicada para aliviar los síntomas vasomotores asociados a la menopausia en aquellas mujeres que dichos síntomas le impidan o dificulten realizar sus actividades diarias y por tanto requieran tratamiento. Los riesgos de la TH aumentan con la duración del tratamiento y con la edad, por ello, tal como recomienda la ficha técnica, el tratamiento deberá ser a corto plazo (por ejemplo, durante 2 ó 3 años).
- En la prevención de fracturas osteoporóticas, se requerirá normalmente un tratamiento a largo plazo, dado que el principal factor de riesgo de fracturas osteoporóticas es la edad y que el efecto de prevención desaparece con la interrupción del tratamiento. En estas condiciones, los riesgos se incrementan, por lo que la terapia hormonal debe considerarse un tratamiento de segunda línea, para aquellos casos con riesgo de fractura elevado en los que no pueda ponerse en marcha otro tipo de medidas ni administrarse otro tipo de tratamiento.
- En todos los casos, el tratamiento deberá ser individualizado, valorándose periódicamente la pertinencia de mantenerlo. Todas las mujeres, excepto aquellas que no conserven su útero, deben recibir terapia combinada (estrógenos junto con progestágenos administrados de forma continua o secuencial durante al menos 10 días al mes)
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado en ningún caso el tratamiento con terapia hormonal.
- Los estudios disponibles no permiten establecer con suficiente base científica diferencias atendiendo a las dosis o formas sistémicas de administración de los preparados.

Las fichas técnicas de los medicamentos autorizados como TH pueden consultarse en [www.agemed.es](http://www.agemed.es)

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL  
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón



Referencias:

1. Chen WY et al. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. *Arch Int Med* 2006; 166:1027-32.
2. Lyytinen H et al. Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estrogen-Only Therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1354-60.
3. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ et al. Effects on Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women with Hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-57.
4. Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. Published Online April 19, 2007.
5. Danforth KN et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 99:151-6.
6. Lacey JV et al. Menopausal Hormone Therapy and Ovarian Cancer Risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1397-405.
7. Judith Hisa et al. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-365.
8. Rossouw JE et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
9. Hendrix SL et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
10. Canonico M 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.
11. Welton AJ. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337; a1190.

## INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS PARA PACIENTES

Ref: 2008/5  
3 de octubre de 2008

### **TERAPIA HORMONAL EN LA MENOPAUSIA: INFORMACIÓN ACTUALIZADA DE BENEFICIOS Y RIESGOS**

Los productos conocidos como terapia hormonal de sustitución (TH), son medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de los síntomas relacionados con la pérdida de hormonas en la menopausia, tales como sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal entre otros. Estos medicamentos contienen como componentes activos un tipo de hormona, los estrógenos, que se suelen asociar con progestágenos bien en el mismo medicamento o por separado (terapia combinada).

En enero de 2004 la AEMPS informaba a las usuarias de TH y a los profesionales sanitarios sobre la modificación de las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, en particular sobre la restricción de su uso en tratamientos prolongados para prevenir las fracturas de huesos debidas a osteoporosis (pérdida de consistencia de los huesos y aumento de su fragilidad).

Estas restricciones se establecieron en España y en el resto de países de la Unión Europea después de conocerse nuevos datos sobre la seguridad de este tipo de medicamentos, especialmente en su uso a largo plazo. Se puede consultar la información difundida por la AEMPS en enero de 2004 en la siguiente dirección de Internet: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/THS\\_restriccion-enero04.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/THS_restriccion-enero04.htm) .

Posteriormente se han publicado nuevos datos en relación con los beneficios y riesgos de la TH. Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH, constituido por expertos independientes que asesoran a la AEMPS sobre seguridad de los medicamentos), ha revisado recientemente la información disponible con el fin de conocer si se deberían cambiar las condiciones de uso de la TH, establecidas en 2004.

La conclusión del CSMH ha sido que **los nuevos datos disponibles no hacen necesario modificar las recomendaciones de uso de TH emitidas anteriormente.**

**En consecuencia, la AEMPS desea recordar a las usuarias de TH algunos aspectos importantes:**

#### Sobre los beneficios

- La TH es eficaz para aliviar los síntomas que pueden acompañar a la menopausia. Estos síntomas son generalmente leves o moderados y desaparecen paulatinamente con el tiempo, pero en ocasiones pueden ser más severos y afectar negativamente a las actividades de la vida diaria.
- Los preparados de TH también se han mostrado eficaces para prevenir las fracturas de huesos debidas a la osteoporosis; para mantener este efecto se requiere un uso muy prolongado.

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"  
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 53 30 y 31  
FAX: 91 822 53 36



### Sobre los riesgos

- La TH (principalmente la terapia combinada con progestágenos) se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama cuando se utiliza a largo plazo (a partir 5 años de tratamiento); este riesgo desaparece paulatinamente tras la suspensión del tratamiento. La administración exclusiva de estrógenos sin asociarlos a progestágenos aumenta el riesgo de padecer cáncer de endometrio (matriz), por lo que para evitar esto las mujeres deberán recibir terapia combinada de estrógenos con progestágenos, a menos que no tengan útero.
- Las mujeres que utilizan TH tienen mayor riesgo de que se produzcan coágulos en las venas (tromboembolismo venoso). Con su uso prolongado también existe un riesgo aumentado de infarto cerebral (accidente isquémico cerebral). La TH no previene el riesgo de sufrir un infarto de miocardio y la terapia combinada con progestágenos podría incrementar la posibilidad de sufrirlo, en particular en mujeres de edad avanzada.

### Recomendaciones

- Para aquellas mujeres que tienen síntomas relacionados con la menopausia que requieran tratamiento porque afecten negativamente a sus actividades de la vida diaria, la TH es una alternativa eficaz y sus beneficios superan los riesgos siempre y cuando su uso sea limitado en el tiempo (por ejemplo durante 2 ó 3 años).
- Para la prevención de las fracturas óseas asociadas a la osteoporosis, que normalmente requieren tratamientos más prolongados, solo debería utilizarse TH en aquellas mujeres con un riesgo elevado de fracturas óseas en las que no se pueden utilizar otros tratamientos o en las que otros tratamientos no hayan aportado el beneficio esperado.
- Los beneficios esperados y los riesgos potenciales dependen de la situación de cada mujer, por lo que la conveniencia del tratamiento debe valorarse de forma individual.
- Si usted está usando TH, no es necesario ningún cambio en el tratamiento, pero recuerde que debe consultar con su médico, al menos una vez al año, para valorar si es necesario que continúe con el tratamiento.
- Consulte con su médico cualquier duda sobre los beneficios y los potenciales riesgos de su tratamiento para su situación particular.

EL SUBDIRECTOR GENERAL  
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón