

## FARMACOVIGILANCIA

### TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS) CON ESTRÓGENOS ASOCIADOS A PROGESTÁGENOS

La Agencia Española del Medicamento, de forma coordinada con el resto de Agencias Europeas, ha revisado la evidencia científica derivada del ensayo clínico *Iniciativa por la Salud de las Mujeres (WHI)* considerando necesario hacer públicas unas consideraciones sobre los «*Riesgos y beneficios del THS con estrógenos asociados a progestágenos*» tanto para el profesional sanitario como para las usuarias, que han quedado reflejadas en la Nota Informativa 2002/07, la cual seguidamente se transcribe textualmente.

#### • PROFESIONAL SANITARIO

##### Resumen de los datos publicados

El pasado nueve de julio de 2002, y a través de la versión electrónica de la revista JAMA, se han dado a conocer los primeros resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en el marco de un proyecto de investigación norteamericano conocido como «Iniciativa por la Salud de las Mujeres» (*Women Health Initiative (WHI)*). El objetivo del ensayo –randomizado y controlado– era examinar el beneficio y riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo en una población de aproximadamente 17.000 mujeres postmenopausicas sanas en Estados Unidos.

- El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura, tras un tiempo de seguimiento medio de 5.2 años, al constatarse que el grupo de pacientes tratadas con un preparado conteniendo estrógenos conjugados (0.625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg), presentaba un riesgo global incrementado de experimentar efectos adversos y en particular de cáncer de mama invasivo, en comparación con el grupo tratado con placebo.
- Las dos principales variables de medida en el ensayo fueron la enfermedad coronaria y el cáncer de mama invasivo. El riesgo de enfermedad coronaria se incrementaba durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo, frente a las mujeres tratadas con placebo. De igual forma, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a lo largo de los años de uso.
- Además, el ensayo evaluó varias variables secundarias. Así, el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar eran mayores en el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo. Por

el contrario, este grupo presentó un riesgo menor de aparición de cáncer colorectal, cáncer de endometrio o de sufrir una fractura de cadera que el grupo tratado con placebo, lo que indica un efecto protector del tratamiento hormonal.

- Las estimaciones de riesgo relativo que proporciona el estudio, representan un cambio muy pequeño cuando se expresan como riesgos absolutos. Así, de 10.000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos, el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar las enfermedades en cuestión sería de 7 para enfermedad coronaria, 8 para embolismo pulmonar, 8 para infarto cerebral y 8 para cáncer de mama. De igual forma, el número de mujeres en que se evitaría la aparición de enfermedad sería de 6 en el caso de cáncer colorectal y de 5 para la fractura de cadera. Evaluando todos los desenlaces de forma global, el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutivo presentó un exceso de riesgo de sufrir 19 eventos adversos (de cualquier tipo) por 10.000 mujeres tratadas durante un año.

##### Interpretación

Estos resultados –que confirman los obtenidos de estudios epidemiológicos previos y proporcionan nueva evidencia científica sobre el riesgo de aparición a corto plazo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular– son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico randomizado en mujeres sanas. Los resultados sólo son aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico en marcha que evalúa la eficacia y riesgo de los estrógenos sólo en mujeres histerectomizadas. Es posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produzcan efectos distintos de los observados en este estudio.

##### Recomendaciones

- Esta nueva información implica que el tratamiento a largo plazo con estrógenos y progestágenos combinados no debe recomendarse para la prevención de enfermedad cardiovascular.
- Por el contrario, el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos conlleva un beneficio probado para la mayoría de las mujeres que supe- ra a los riesgos potenciales.
- Las pacientes que estén preocupadas por la seguridad de su tratamiento hormonal sustitutivo,

deben consultar a su médico para que éste las aconseje y resuelva cualquier duda que puedan tener al respecto. Los resultados del estudio no sugieren que exista ninguna necesidad de que las pacientes interrumpan el tratamiento.

#### • USUARIAS

A través de los medios de comunicación se ha difundido la noticia de la interrupción parcial del ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI, Iniciativa para la Salud de las Mujeres), que se está realizando en los Estados Unidos. El motivo de dicha interrupción ha sido que el grupo de mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva combinada (estrógenos más progestágenos) presentó una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves que las mujeres tratadas con placebo (una sustancia inerte).

#### **Resultados del estudio Iniciativa para la Salud de las Mujeres WHI**

El ensayo se interrumpió después de cinco años debido a que el riesgo global del uso continuado de la terapia hormonal sustitutiva superaba a sus beneficios. Concretamente, el tratamiento hormonal sustitutivo prevenía la aparición de cáncer de colon y fractura de cadera (11 casos menos por cada 10.000 mujeres tratadas por año) pero aumentaba el riesgo de enfermedad coronaria aguda, accidente cerebrovascular, coágulos graves en las venas y cáncer de mama (31 casos más por cada 10.000 mujeres tratadas por año), siendo el balance desfavorable.

#### **¿Son los resultados de este estudio aplicables a las mujeres españolas?**

En España, el tratamiento hormonal sustitutivo se utiliza principalmente para combatir a corto plazo los síntomas molestos asociados a la menopausia, tales como sofocos, sequedad vaginal y sudoración nocturna. Algunos de los medicamentos de tratamiento hormonal sustitutivo se utilizan también para prevenir las fracturas óseas causadas por la osteoporosis.

Es importante señalar que el estudio WHI no estaba diseñado para estudiar los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo a corto plazo (para el alivio de los síntomas menopáusicos). Por el contrario, se diseñó únicamente para establecer los beneficios y riesgos *a largo plazo* del tratamiento hormonal sustitutivo con respecto a la *prevención de enfermedad cardiovascular*. El tipo de preparado que se utilizó era una asociación de un estrógeno y un progestágeno que se administran todos los días por vía oral. Además de este tipo de terapia hormonal sustitutiva, en España –como en otros países– están disponibles otro tipo de preparados con otras composiciones y otras vías de administración (parches). No se puede afirmar que los resultados del ensayo WHI sean aplicables a estos otros preparados.

#### **¿Es nueva esta información?**

Los resultados del estudio confirman el riesgo de cáncer de mama y el riesgo de coágulos en las venas conocidos a través de estudios previos. La novedad fundamental del ensayo WHI es que la terapia hormonal sustitutiva no previene el riesgo de enfermedad cardiovascular, sino que por el contrario parece incrementarlo.

#### **Recomendaciones**

La nueva información disponible indica que la terapia hormonal sustitutiva no debe utilizarse para la prevención a largo plazo de la enfermedad cardiovascular.

El uso para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y de la prevención de fracturas debido a la osteoporosis, que son las indicaciones actualmente autorizadas, sigue estando justificado porque su balance beneficio-riesgo se considera favorable.

Los resultados del estudio no hacen necesaria la interrupción de tratamientos en curso. Si tiene alguna duda respecto a la seguridad del tratamiento hormonal sustitutivo que está utilizando debe consultar a su médico.

## NOTIFIQUE REACCIONES ADVERSAS Y PARTICIPE EN EL “SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV)”

La Agencia Española del Medicamento, como coordinador del SEFV, anima a todos los profesionales de la salud a notificar las **sospechas** de reacciones adversas relacionadas con medicamentos. La notificación de reacciones adversas comunes o aparentemente insignificantes pueden ayudar a identificar problemas con el uso de medicamentos.

No es necesario tener toda la información confirmada, **solo la sospecha de la relación** entre el uso de un medicamento y una reacción adversa es suficiente para notificar.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

---

En particular, se recomienda notificar:

- **Todas** las sospechas de reacciones adversas a los **NUEVOS MEDICAMENTOS** recientemente comercializados (últimos 5 años),
- Las reacciones adversas “**graves**” relacionadas con el **resto** de medicamentos, tales como las que:
  - Resulten mortales
  - Amenacen la vida
  - Provoquen una hospitalización o la prolonguen
  - Ocasionen incapacidad laboral o escolar
  - Induzcan defectos congénitos
  - Sean importantes con criterio médico

Se deben considerar también las reacciones que se ocasionen como consecuencia de interacciones (de fármacos entre sí, con alimentos, alcohol, tabaco, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

---

Se deben utilizar las “**tarjetas amarillas**” que distribuyen los correspondientes Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (ver en <http://www.msc.es/agemed/docs/DirSEFV.doc> ) o mediante comunicación al Laboratorio titular del medicamento relacionado.

#### **IMPORTANTE: NOTIFIQUE CASOS DE REACCIONES ADVERSAS**

No dude en notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de medicamentos a su Centro Autonómico de Farmacovigilancia. En la página de Internet <http://www.msc.es/agemed/docs/DirSEFV.doc> encontrará el directorio de Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia.

## **CONSEJO DE REDACCION**

**PRESIDENTE:** Vázquez Vega P.

**Vocales:** F. Arnalich Fernández, V. Baos Vicente, J. Carramolino Hermosa, de la Cuesta García MV, R. Pérez Maestu, E. Pérez Trallero, C. Prieto Yerro, I. Prieto Yerro, J. L. Ruiz-Jiménez Aguilar, A. Sacristán Rodea, P. Sánchez García, J. M. Segovia de Arana.

**Jefe de Redacción:** M. Martínez de la Gándara.

**Redacción y Secretaria de Redacción:** M. T. Cuesta Terán.

**Dirección:** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Dirección Postal:** Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Paseo del Prado, 18-20.28071 - Madrid

## **PRÓXIMO NÚMERO**

### **Tratamiento farmacológico de la obesidad**

### **Nuevos principios activos**

### **Informaciones de interés**