



Contraindicaciones de la terapia Hormonal

Dr. Juan Enrique Blümel. Dpto. Medicina Sur. Universidad de Chile



Curso de Actualización “Manejo Actual de la Menopausia”

Sociedad Chilena de Climaterio. 20-21 Julio 2007

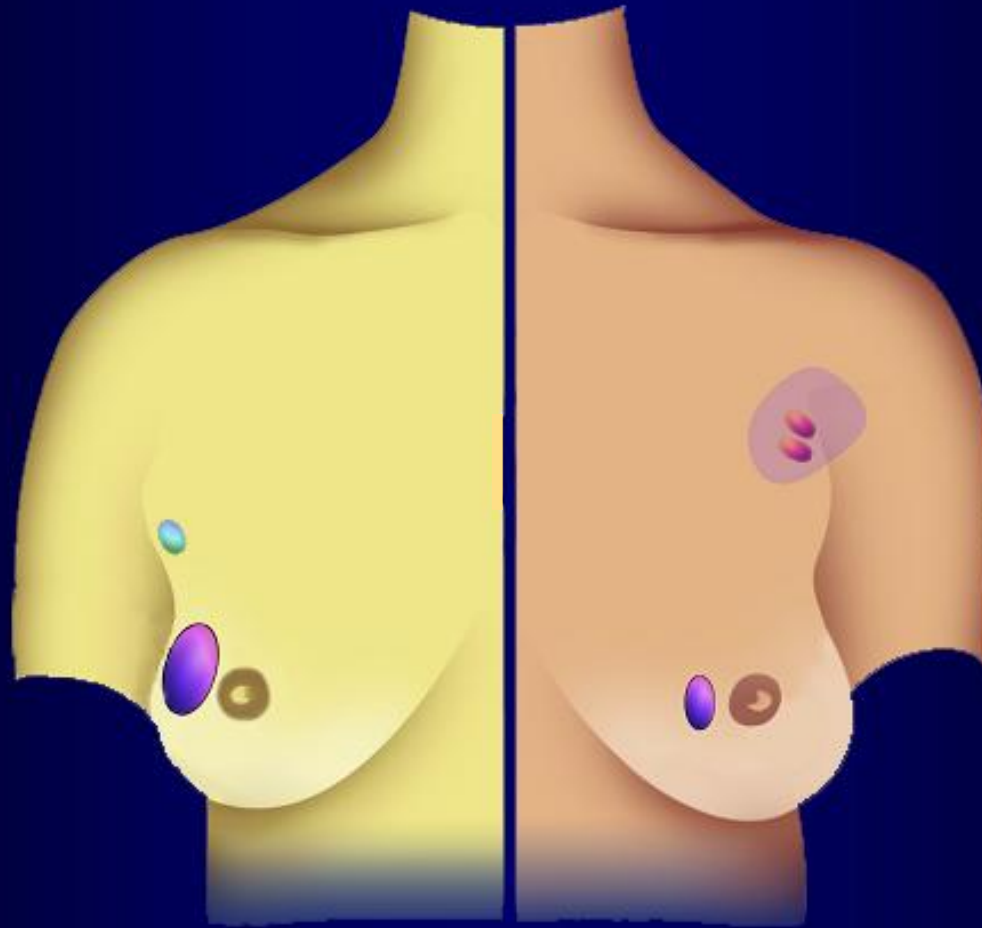


Contraindicaciones a la TH

Contraindicación	Sochiclim	NAMS	EMAS
Cáncer de mama	✓	✓	✓
Riesgo trombótico	✓	✓	✓
Enfermedad coronaria	✓	-	No
Ac. Vasc.-encefálico	✓	-	✓
Mujeres > 60 años	✓	-	-
Ca estrógeno-dependiente	✓	✓	✓
Sangrado uterino	✓	✓	-
Insuficiencia hepática	✓	✓	✓
Embarazo	-	✓	-



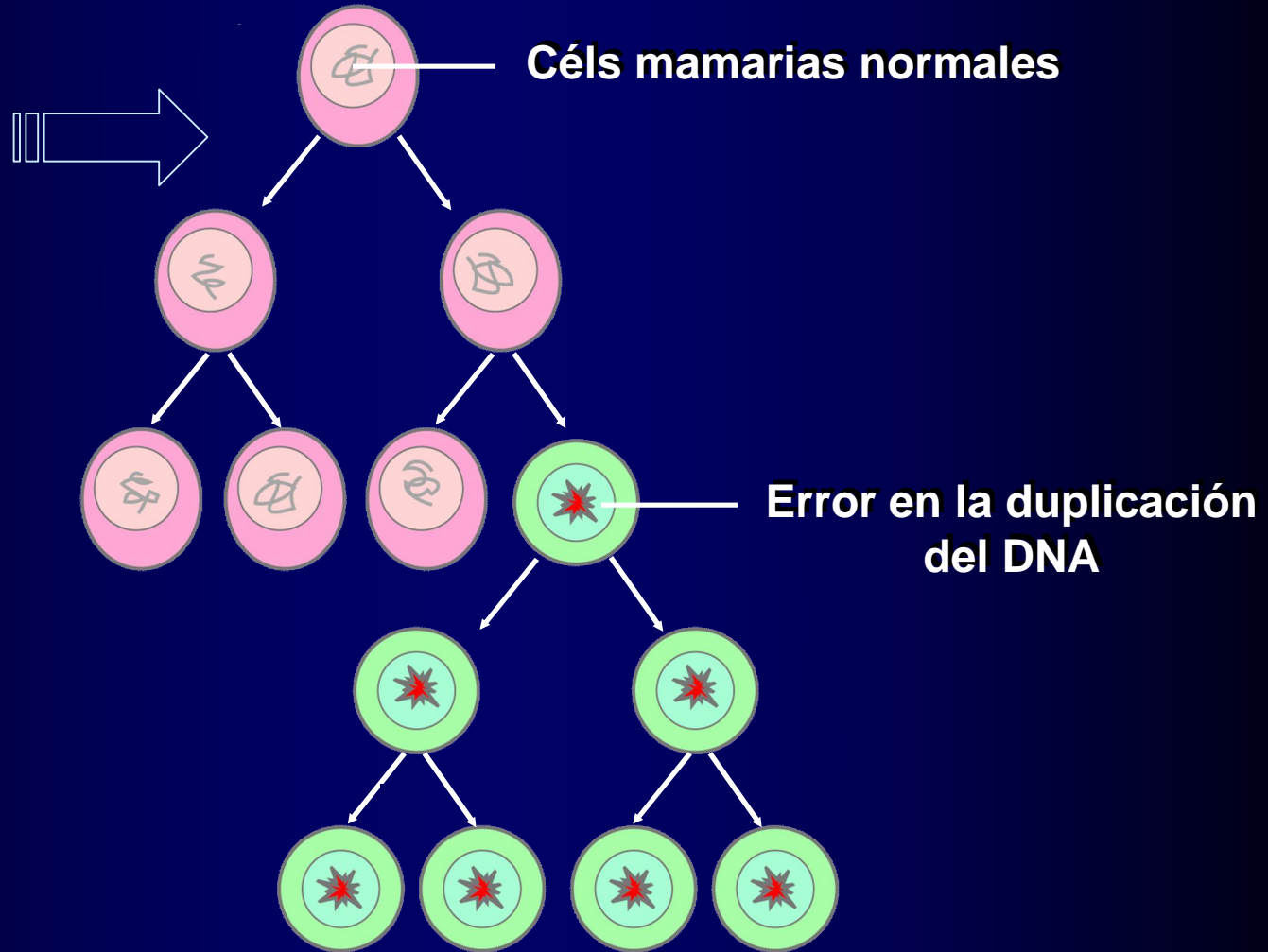
Contraindicación a la TH Ca de mama





Proliferación inducida por estrógenos y nuevas mutaciones espontáneas

*Estimulación
estrogénica*

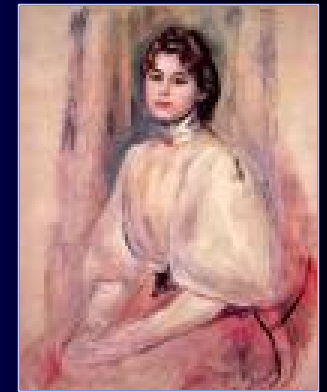


Proliferación aumentada



Estudios observacionales no controlados de recurrencia de Ca de mama en usuarias de TH

Autor	% Recurrencia
Powles (1993)	5.7
Wile (1993)	12
Dhodapkar (1995)	100
Peters (1996)	0
Decker (1996)	9.8
Vassilopoulou-Sellin (1997)	2
Guidozzi (1999)	0
Espie (1999)	4.2
Brewster (1999)	8.9
Bluming (2001)	9.5
Total (n:728)	7.3





Estudios retrospectivos caso-control de recurrencia de Ca de mama en usuarias de TH

Autor (año)	% Recurrencia de ca mama	
	TH	Controles
DiSaia (1996)	14.6	7.3
Ursic-Vrscaj (1999)	19.0	12.0
O'Meara (2001)	9.2	14.5
Beckmann (2001)	9.3	14.0
Duma (2002)	15.4	29.5
Dew (2001)	8.7	22.4
Total	12.5	22.2



Estudios prospectivos caso-control de recurrencia de Ca de mama en usuarias de TH

Autor (año)	% Recurrencia de ca mama	
	TH	Controles
Vassilopoulou-Selin (1999)	2.6	5.0
Marsden (2000)	4.8	2.4
Martunen (2001)	8.0	11.6
Total	6.0	6.0





Estudios randomizados controlados de recurrencia de Ca de mama en usuarias de TH

Autor (año)	% Recurrencia de ca mama	
	TH	Controles
HABITS ¹ (2004)	14.9	4.1
Stockholm ² (2005)	6.3	7.1

- ✓ Ambos estudios fueron detenidos anticipadamente
- ✓ El Estudio Stockholm usó menos progestinas



1.- Holmberg L. Lancet 2004; 363(9407):453-5

2.- Von Schoultz E. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 533-5



Antidepresivos para el tratamiento de los bochornos en pacientes con Ca de mama

Autor (año)	Fármaco	% reducción Fármaco vs placebo
Stearns (2005)	Paroxetina 10-20 mg	50 vs 16
Loprinzi (2000)	Venlafaxina 35-150 mg	30-53 vs 19
Loprinzi (2002)	Fluoxetina 20 mg	50 vs 36

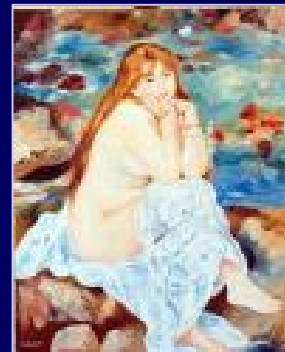


Nelson HD. JAMA 2006; 295: 2057-71



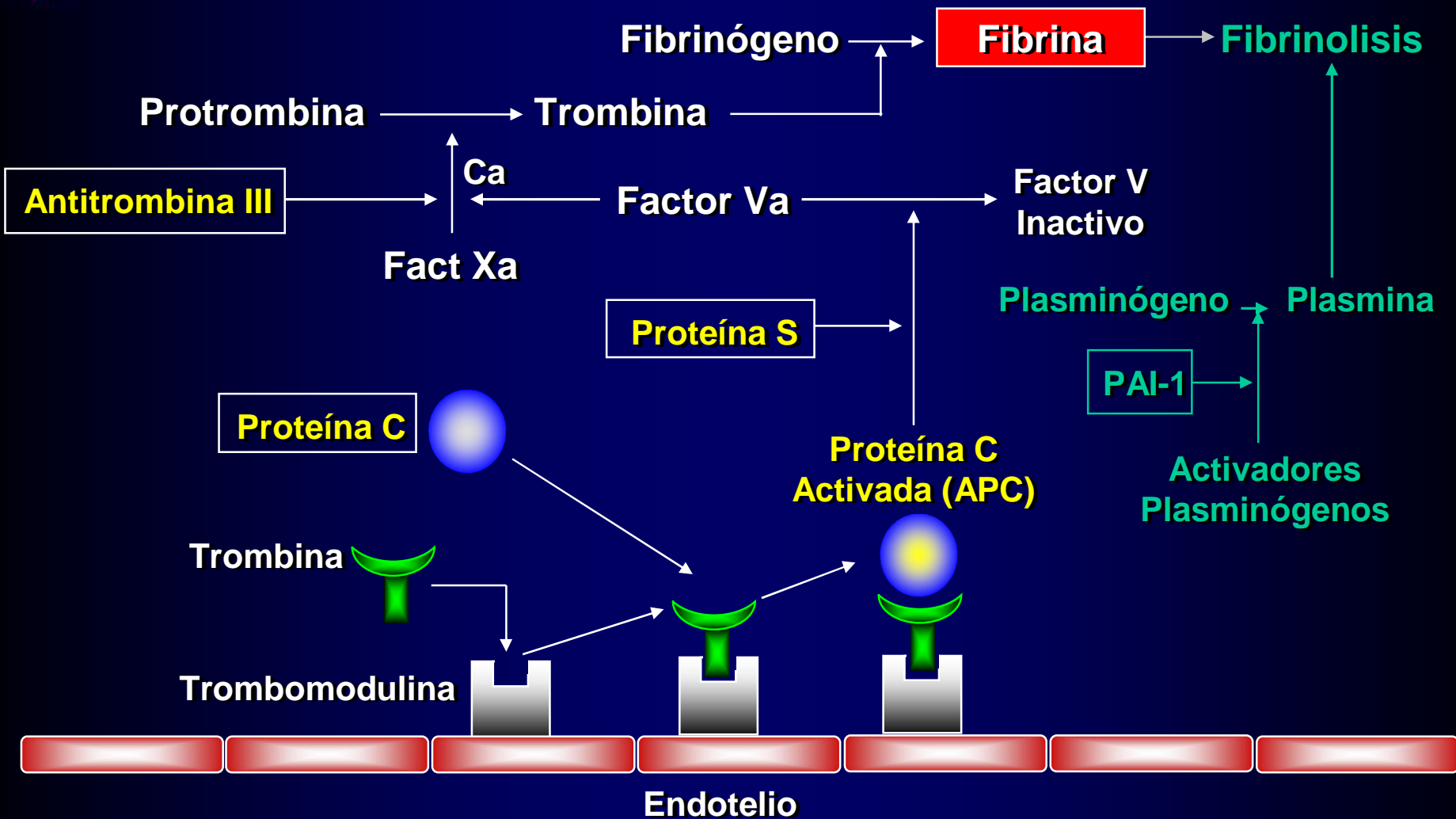
Contraindicación a la TH Ca de mama. Conclusiones

- **No hay evidencia Tipo I (RCT o metanálisis de buena calidad) para respaldar esta contraindicación.**
- **Los pocos estudios que muestran efectos negativos sobre la recurrencia de Ca de mama en usuarias de TH parecen vincular este riesgo a las progestinas.**
- **Las molestias vasomotoras se pueden tratar con antidepresivos.**





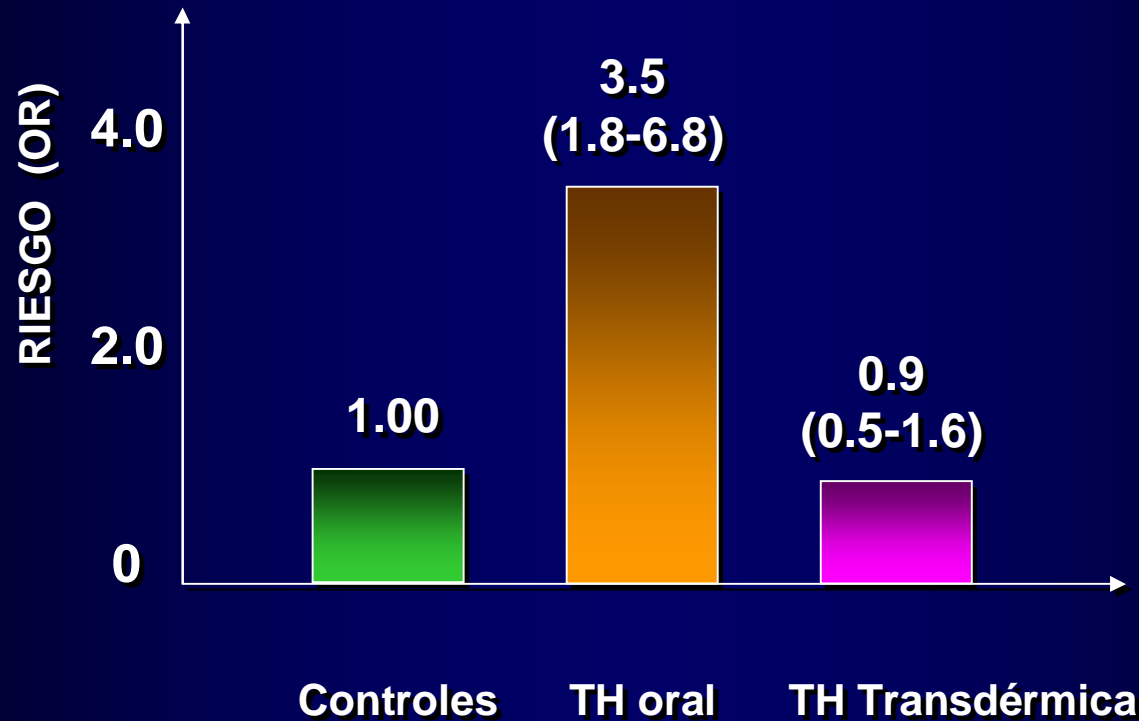
Hemostasis y estrógenos



E₂ oral: 1.- Pro-coagulante = aumenta activación trombina (F1+F2), disminuye AT-III, proteina C, S
2.- Pro-fibrinolítico = disminuye PAI-1.



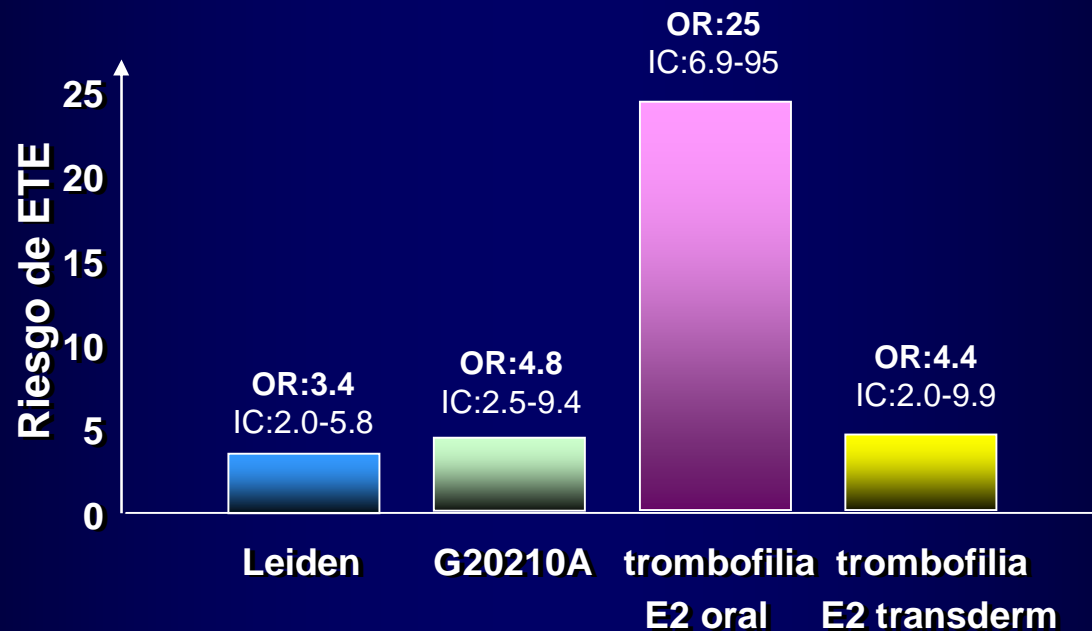
Contraindicación a la TH Enfermedad tromboembólica



Scarabin PJ. Lancet. 2003; 362: 428-32



Riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de TH portadoras de trombofilias





Contraindicación a la TH

Enfermedad tromboembólica. Conclusiones

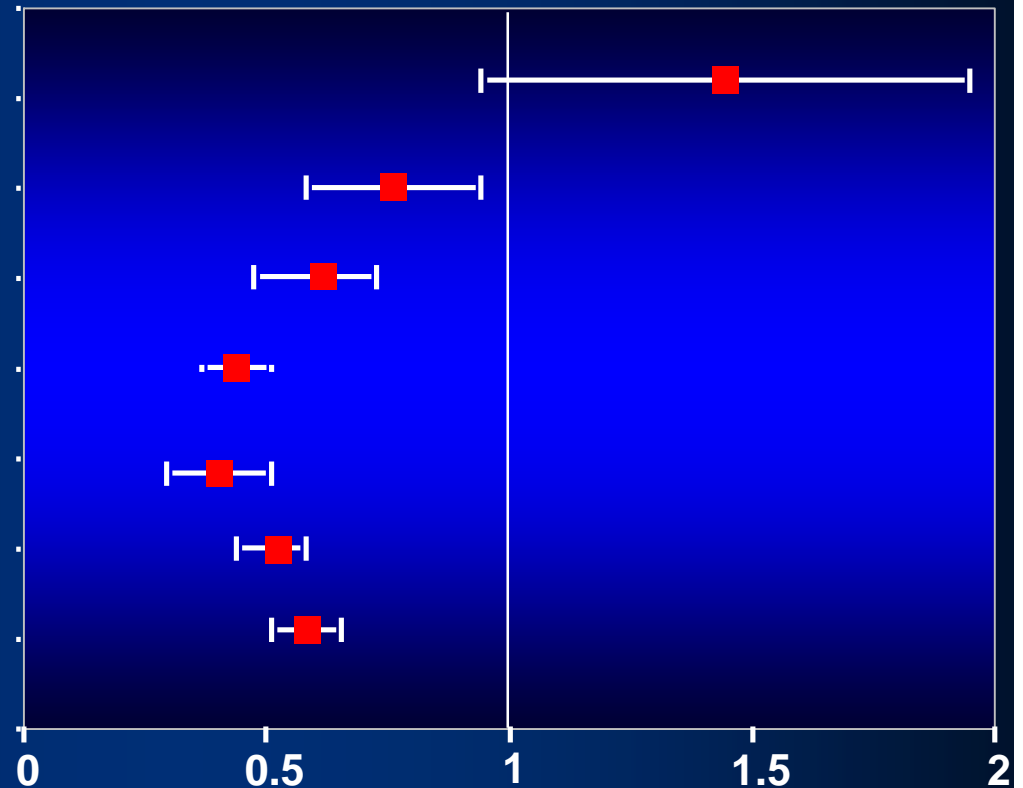
- **No hay evidencia Tipo I (RCT o metanálisis de buena calidad) para respaldar esta contraindicación.**
- **Sin embargo, es plausible biológicamente que los E orales aumenten la recurrencia de trombosis. En pacientes de alto riesgo preferir la vía transdérmica.**
- **Una paciente con antecedentes de trombosis puede ser portadora de una trombofilia y por ende tener un alto riesgo.**



TH y riesgo cardiovascular

Modelo de estudio

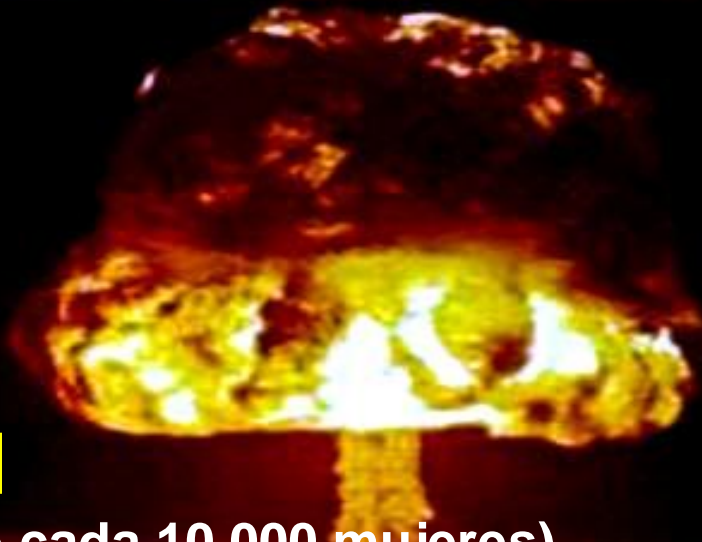
- Caso-control hospital
- Caso-control poblacional
- Prospectivo controlado
- Corte transversal
- Prospectivo no controlado
- Prospectivo controlado
- Todos los estudios



Riesgo relativo

Estudios observacionales

WHI



Riesgos de TH

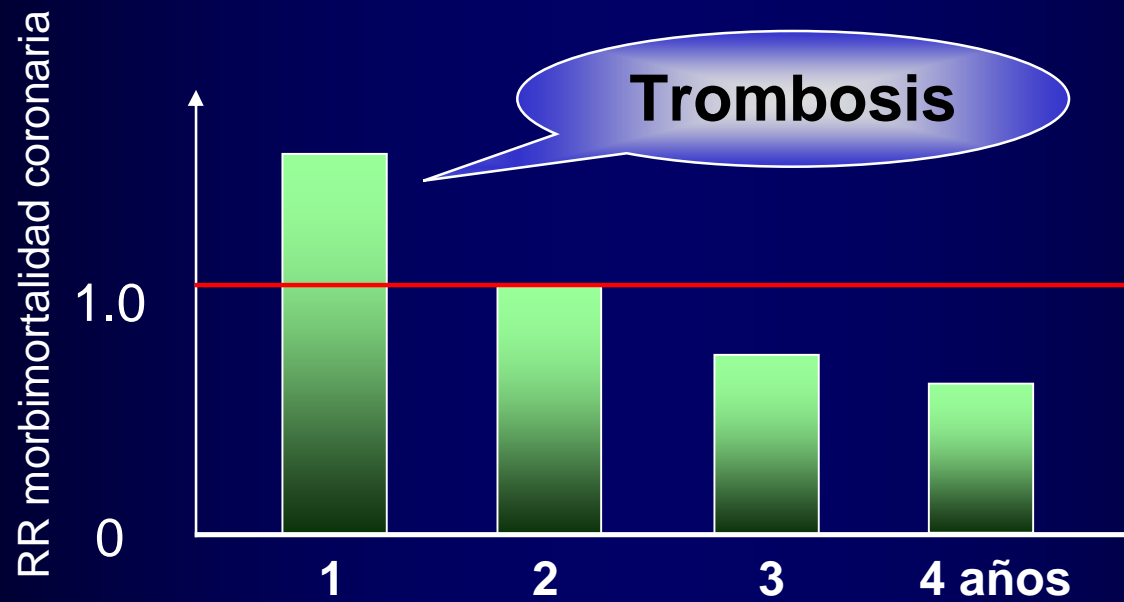
(Nº casos extras al año cada 10.000 mujeres)

Embolía Pulmonar	+ 8
Accidente cerebrovascular	+ 8
Cáncer de mama	+ 8
Enfermedad Coronaria	+ 7
Cáncer colorectal	- 7
Fractura de cadera	- 5



HERS

Riesgo de morbimortalidad coronaria 0.99 (0.80-1.22)



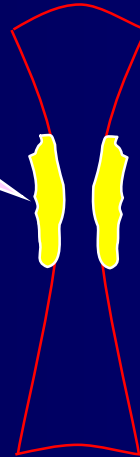
Hulley S. JAMA 1998; 280: 605-13



El estrógeno es anti-aterosclerótico, pero puede aumentar riesgo de infarto

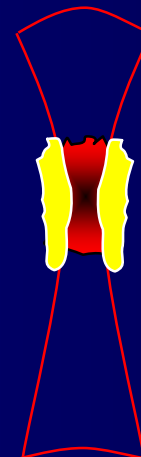
Arteria sana: Estrógeno evita formación de placa

Placa



Aterosclerosis: Estrógeno favorece formación de trombos

Placa + Trombo



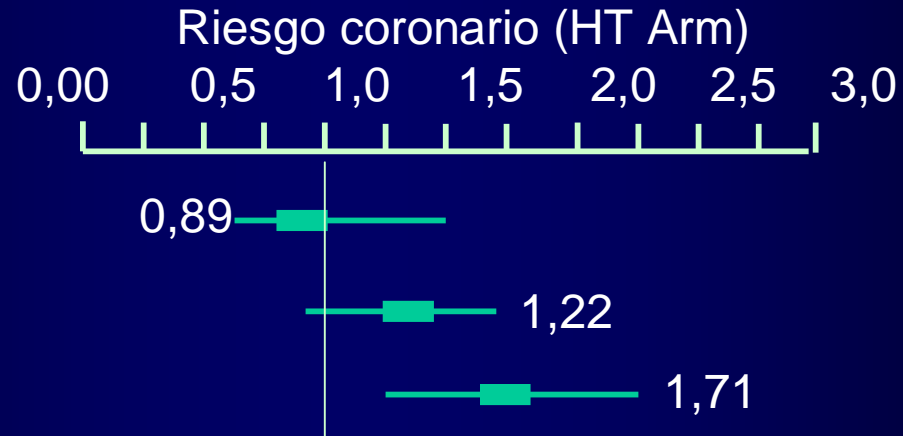
En ratones se ha observado que el estradiol inhibe la formación de estrías grasas, pero no detiene la progresión de una placa aterosclerótica ya formada.



Riesgo Coronario en el WHI

Años de Menopausia

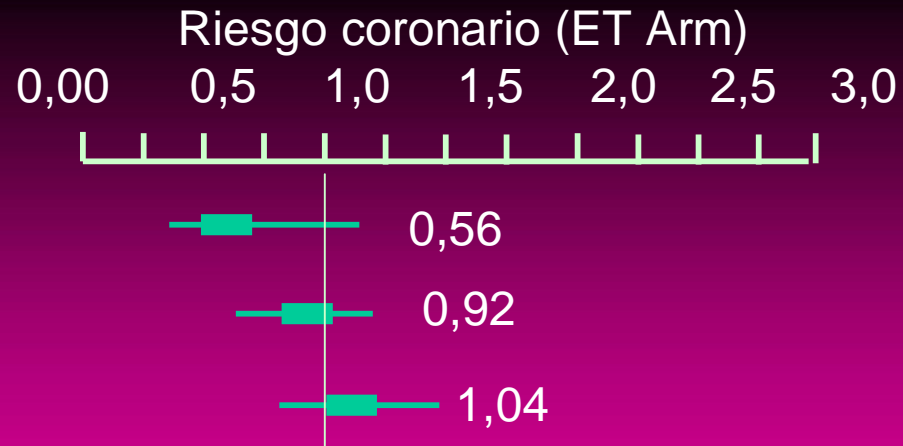
< 10
10 - 19
>20



E + P¹

Edad

50 - 59
60 - 69
70 - 79

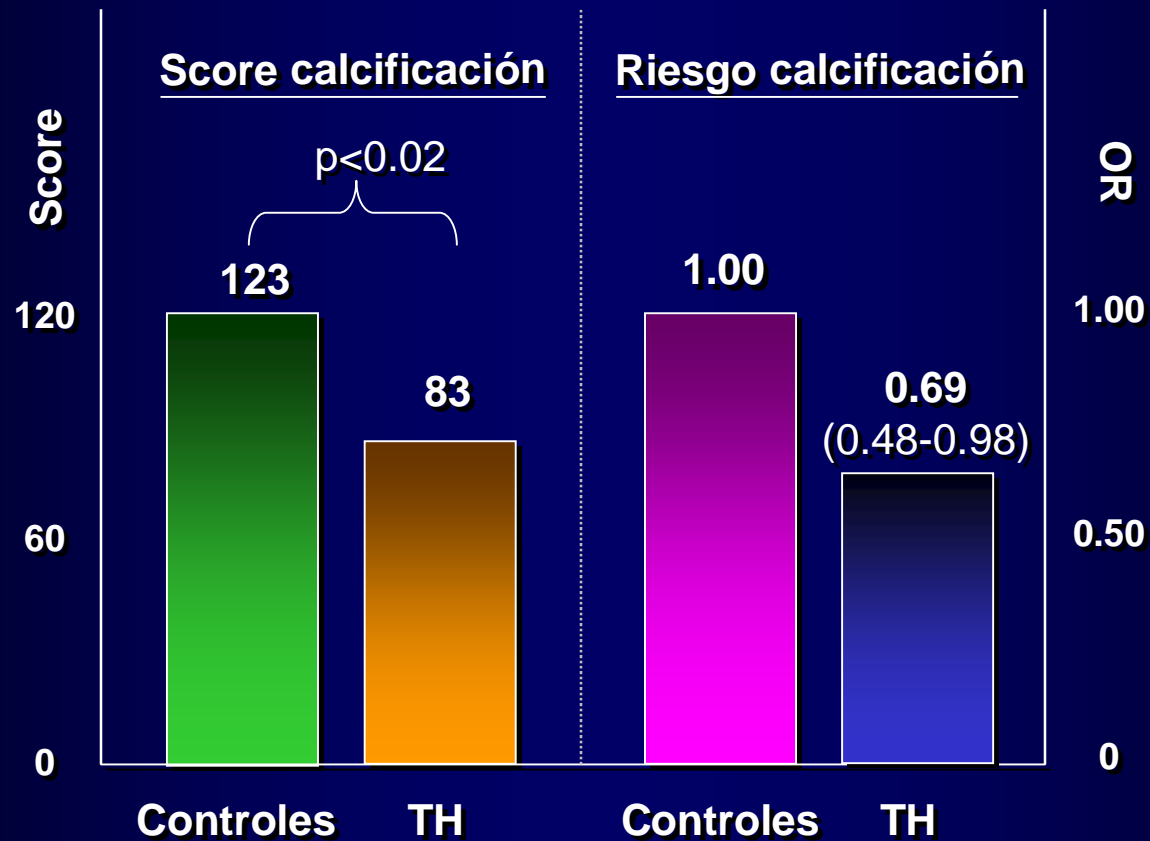
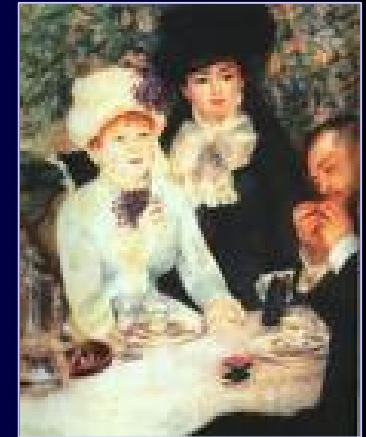


E aislado²

1. Manson et al, N Engl J Med, 2003
2. WHI, JAMA, 2004

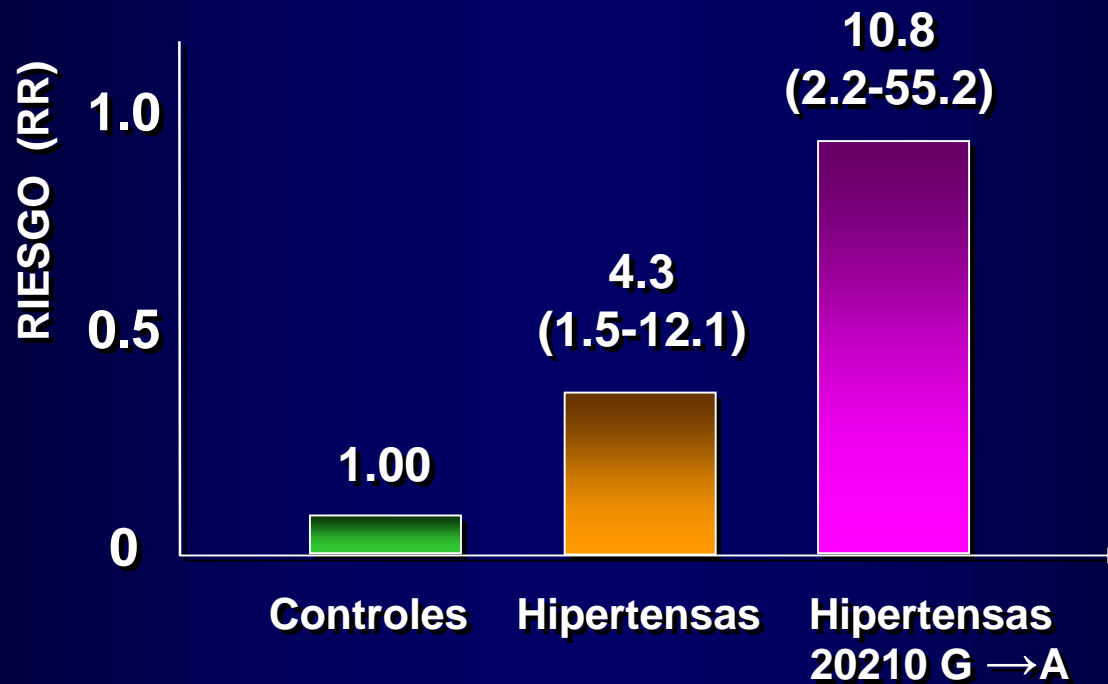


WHI-CACS





La TH aumenta el riesgo de infarto en mujeres con mutaciones protrombóticas



Psaty BM. JAMA 2001; 285: 906-13



Contraindicación a la TH

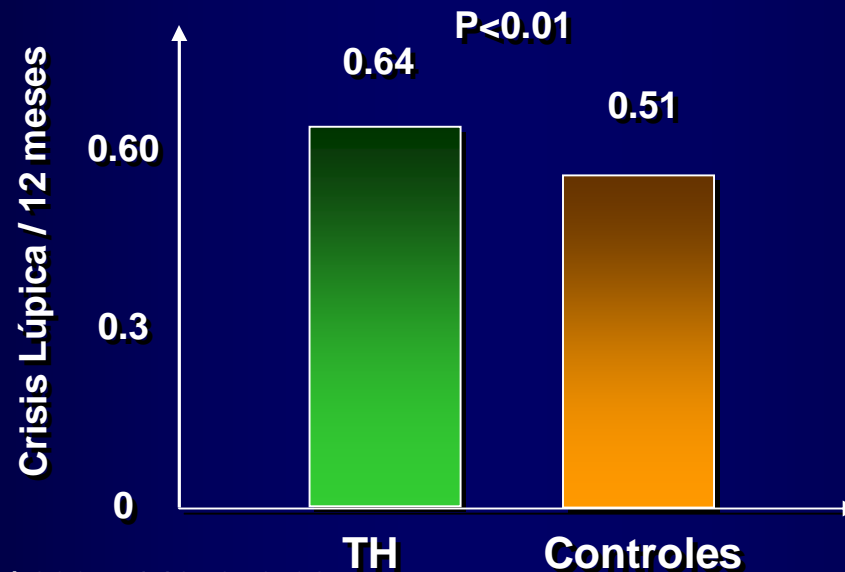
Enfermedad coronaria. Conclusiones

- **No hay evidencia tipo I para no usar TH en pacientes coronarias.**
- **Sin embargo, es plausible biológicamente que los E orales aumenten el riesgo de infarto en mujeres mayores con enfermedad coronaria.**
- **Preferir los estrógenos transdérmicos en pacientes con riesgo coronario**





Lupus y TH



Buyon JP. Ann Int Med 2005; 142: 953-62

- La TH deberá ser usada sólo en pacientes sin enfermedad activa.
- No hay evidencias que la TH incremente el riesgo de trombosis en mujeres con Lupus; sin embargo, se recomienda la TH transdérmica.



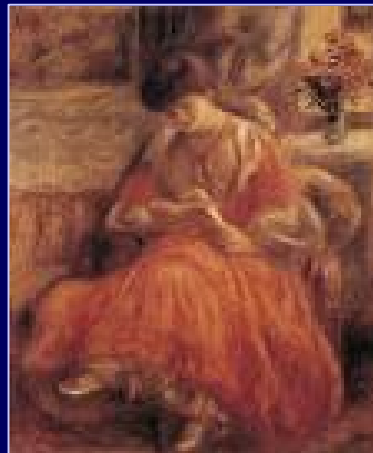
Riesgo de recurrencia con TH en mujeres con Ca de endometrio

Autor (año)	% Recurrencia	
	TH	Controles
Creasman (1986)	2	15
Lee (1990)	0	8
Chapman (1996)	3	10
Suriano (2001)	1	15
Barakat (2004)	1.9	1.6
Ayhan (2006)	0	9
Sobrevida (años)		
Lauritzen (1993)	9.7	6.3



Contraindicación a la TH Ca de Endometrio. Conclusiones

- No hay buenas evidencias para esta contraindicación.
- Evidencias tipo II sugieren que no habría riesgos
- ACOG: “Hay una clara pobreza de datos para hacer recomendaciones específicas” Int J Gynaecol Obstet 2001;73: 283-4





Contraindicación a la TH

Falla hepática

- **No existen evidencias para esta contraindicación.**
- **En cirrosis biliar la TH transdérmica mejora masa ósea, sin deteriorar la función hepática.**
Ormarsdottir s. J Intern Med 2004; 256: 63-9
- **Las mujeres con Hepatitis C que usan TH tienen menos fibrosis hepáticas.** Codel L. Gut 2007; 56: 390-5





Contraindicaciones a la TH

Conclusiones

- **No hay evidencias Tipo I para respaldar la mayoría de las contraindicaciones “clásicas” a la TH.**
- **En pacientes con alto riesgo trombótico no se deben indicar estrógenos orales.**
- **Es “difícil” indicar TH a pacientes portadoras de Ca de mama.**

