

Guías para el tratamiento hormonal de las mujeres en la transición y después de la menopausia

Pronunciamento de la Posición del Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia

Revisado el 15 de Octubre, 2004

F. Naftolin, H.P.G. Schneider y D.W. Sturdee para el Grupo de Redacción del Comité Ejecutivo de la IMS, con contribuciones de los demás miembros del Comité Ejecutivo: M. Birkhäuser, M.P. Brincat, M. Gambacciani, A.R. Genazzani (Ex officio), K.K. Limpaphayom, S. O'Neill, S. Palacios, A. Pines, N. Siseles, D. Tan, y H.G. Burger (Ex officio)

Las recientes comunicaciones acerca de la terapia hormonal, tanto de estrógenos solos como de las asociaciones de éstos con progestágenos, y su relación con la cardioprotección, riesgo de cáncer de mama y envejecimiento cerebral han generado gran confusión y preocupación entre las mujeres, profesionales de la salud y los medios. El posicionamiento de la FDA (órgano regulador de la alimentación y medicación en Estados Unidos) y de otros Consejos Nacionales de Seguridad de Medicamentos, como la EMEA (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) en respuesta a la publicación de los resultados de los estudios Women's Health Initiative [WHI]¹⁻³ y Million Women Study [MWS], también han contribuido a aumentar la preocupación e inquietud en cuanto a la terapia hormonal. El Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) manifestó su posicionamiento en torno a este tema en el IV Taller de la IMS celebrado en Diciembre del 2003 a partir de la exhaustiva revisión de los resultados obtenidos de los estudios observacionales, de los ensayos aleatorizados y controlados (EACs) y de las investigaciones en fase preclínica

realizadas hasta la fecha. Este Comité ha querido señalar las siguientes puntualizaciones al respecto:

- La administración de hormonas a mujeres sintomáticas con déficit de estrógenos, como las que participaron en los estudios observacionales, se denomina terapia hormonal sustitutiva (THS)^{5,6}.

La administración de hormonas a mujeres asintomáticas, como las que intervinieron en los recientes ensayos aleatorizados controlados (EACs), se designa como terapia hormonal (TH)^{5,6}. En general, la administración de hormonas a mujeres menopáusicas se denomina tratamiento hormonal menopáusico (THM).

- Entre los ensayos aleatorizados controlados realizados con el fin de validar el efecto cardioprotector que se le había asignado a la terapia hormonal, el estudio WHI es el más reciente de todos ellos; otros ensayos entorno a este tema son los estudios HERS (Hers and Estrogen/progestin Replacement Study) y ERAS (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study), en ambos se utilizó el mismo régimen hormonal en una población femenina que hacía tiempo había traspasado la época de transición menopáusica; el diseño de estos dos estudios se considera aceptable para el objetivo dado. Este informe también estudia la capacidad de estos EACs de TH para extrapolar sus efectos a la THS. Además debido al potencial efecto inductor de cáncer de mama de la THS también incluimos el MWS⁴, un reciente análisis de un estudio de cohorte prospectivo, en nuestras consideraciones. Se debe de

tener en cuenta que las guías de práctica clínica aconsejan la utilización de la THS en aquellas mujeres que han entrado en la transición menopáusica.

- El WHI es un EAC, todavía sigue en marcha, que estudia los efectos de la TH en mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años. Pocas de estas mujeres se encontraban en los primeros años críticos después de la menopausia o última regla. Los resultados completos del estudio no estarán disponibles hasta dentro de algún tiempo. A finales del 5º año, el consejo independiente de monitorización de la seguridad farmacológica (DSMB) suspendió una de las ramas del estudio, estrógenos-progestágenos, debido a un aparente incremento del riesgo de cáncer de mama y un índice global de efectos adversos visibles. Los factores incluidos en este índice fueron, además del aparente aumento del riesgo de cáncer de mama, un incremento de la frecuencia de eventos tromboembólicos, cardiopatías, accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar. *Un posterior análisis que incluyó la totalidad del periodo de estudio WHI de la rama estrógeno-progestágeno mostró que en el quinto año hubo una inexplicable reducción transitoria en la tasa de estos eventos/ diagnóstico en el grupo placebo, más que un aumento de los mismos en el grupo estrógeno-progestágeno^{1,7}.* Sin embargo, las pequeñas diferencias existentes en número absoluto de eventos entre los grupos durante el ensayo hacen que las conclusiones en cuanto a la posible importancia de la TH sean altamente inciertas y devalúan e invalidan las conclusiones de la publicación inicial que tantas consecuencias clínicas ha ocasionado.

- El grupo tratado sólo con estrógenos en mujeres histerectomizadas fue suspendido en el 7° año por el Instituto Nacional de Salud (NIH), y no por el DSMB. Esta decisión se justificó por dos motivos: ausencia de cardioprotección y una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares en esta rama de tratamiento, como también había ocurrido en el grupo tratado con estrógeno-progestágeno. En contradicción a la rama estrógeno-progestágeno, la incidencia de cáncer invasivo de mama de aparición reciente fue un 23% más bajo en la rama de estrógenos sólo, con respecto al grupo placebo ($p < 0.06$)⁸.
- Se ha realizado una revisión de los resultados de los diferentes ensayos (EACs) tales como WHI, HERS y ERAS y su posible extrapolación a la población general. *La publicación del estudio WHI señaló que solo un 10% de la población de estudio era sintomática debido al tipo de diseño empleado en el mismo*¹¹. *Los estudios HERS y ERAS, también por su diseño, excluían a las más jóvenes. Las edades promedio de las mujeres en los estudios WHI, HERS y ERAS fueron de 63, 67 y 65 años, respectivamente*^{1,8-10}. *Los resultados obtenidos a partir de dichas poblaciones no pueden ni deberían aplicarse a mujeres diferentes a las examinadas (como por ejemplo, las mujeres con menopausia precoz o adelantada)*. La edad media de las mujeres de la rama estrógeno-progestágeno fue de 63.3 años, el tiempo promedio de postmenopausia fue de 12 años (13 años desde su último período). La edad media de las mujeres de la rama de estrógenos sólo era similar pero el tiempo transcurrido desde la histerectomía (\pm ooforectomía) no

era conocido. Estas últimas tenían un poco más altos los índices de enfermedad cardíaca y factores predisponentes, reflejo quizás de un mayor período de tiempo de déficit de estrógenos. Solo un pequeño porcentaje (~10%) se encontraban en los primeros años cruciales tras la menopausia¹².

- El MWS es un estudio observacional que se realizó en Reino Unido con mujeres voluntarias para un programa nacional de screening de cáncer de mama. Demostró que todos los tipos de regímenes de TH inducen un incremento en el riesgo de cáncer de mama, *y que aparece desde el primer año de uso*. Además, este riesgo disminuye y desaparece entre el primer y quinto año tras la retirada del TH. El incremento del riesgo ya en el primer año de tratamiento sugiere que el exceso de cánceres de mama fue debido mas que a la terapia hormonal a un sesgo observacional del propio estudio^{4,7,13}.
- El Comité Ejecutivo observó diferencias en cuanto a la muestra de estudio entre los estudios observacionales y los actuales EACs que explicarían el por qué de los diferentes resultados entre unos y otros en cuanto al efecto cardioprotector de la terapia hormonal (beneficiosa en los primeros y perjudicial para los segundos) y que además han sido ignoradas a la hora de desarrollar las conclusiones de los últimos. Asi, en los *estudios observacionales las hormonas fueron prescritas a mujeres en el momento de la transición menopausica, la mayoría sintomáticas, y no superaban la edad de 55 años en el momento de la prescripción, en cambio el 89% de las*

mujeres incluidas en los 3 EACs tenían una edad superior a los 55^{8,11,12}. En general, las mujeres en los estudios observacionales, al ser pacientes en plena transición menopausica y con sintomatología, demandaban tratamiento; en cambio la mayor parte de las mujeres reclutadas en los 3 EACs eran asintomáticas y habían pasado la transición menopausica hacia un largo periodo de tiempo. Esta diferencia de estatus fisiológico podría explicar la diferencias de resultado. Este argumento es respaldado por una revisión recientemente publicada de dos EACs de THS versus placebo que estudiaban el alivio de los síntomas menopáusicos en una muestra de mujeres más jóvenes en donde se observó que los eventos cardiovasculares no se incrementaban en el grupo con tratamiento¹⁴. Esto es coherente con los hallazgos del WHI que muestran que la aparición de tromboembolismo venoso aumenta con la edad¹⁵.

- *En definitiva, la edad y condición de las mujeres del estudio WHI invalidan los argumentos de que es un estudio de prevención primaria de eventos cardiovasculares o de su capacidad para evaluar la THS, a diferencia de los estudios observacionales. Más bien, el WHI es un ensayo aleatorizado, controlado con placebo acerca de los efectos de un régimen particular de TH con estrógeno y progestágeno combinados diariamente o estrógenos solos en un grupo de mujeres en proceso de envejecimiento, muchas de las cuales podrían haber padecido previamente al estudio algún tipo de enfermedad vascular o cardiovascular subclínica^{11,16}. La diferencia de población estudiada podría ser responsable de los resultados contrarios obtenidos en estos dos*

tipos de estudios, cardioprotección en los observacionales y ausencia de ella en los EACs.

- Un análisis de la rama estrógeno-progestágeno del estudio WHI mostró que el poder estadístico de éste para la detección precoz del efecto cardioprotector de los estrógenos era hasta diez veces menor que el que mostró el estudio observacional de Salud de las Enfermeras^{12,17}. Por lo tanto podría ser que esta rama del WHI no tuviera suficiente poder para revelar diferencia con significación estadística entre el grupo de tratamiento y el placebo en las mujeres que iniciaron el estudio durante la transición¹². Sin embargo, el análisis del grupo de mujeres de entre 50 y 59 años de edad que iniciaron tratamiento sólo con estrógeno sugirió un efecto diferente con tres casos *menos* de enfermedad coronaria, un sólo caso más de tromboembolismo venoso y 0.1 casos de accidente cerebrovascular por cada 10.000 mujeres⁸. La relación existente entre la edad y la aparición de tromboembolismo venoso queda más que demostrada al examinar los datos del WHI¹⁵.
- Al igual que con los resultados de los otros EACs los del estudio WHI no pueden ser extrapolados a la población general ya que ésta no reúne los criterios de selección de dicho estudio; estos resultados tampoco se pueden aplicar a la población en la que se centraron los estudios observacionales, mujeres sintomáticas en la transición menopáusica que iniciaron en ese momento la terapia hormonal. *Por lo tanto, actualmente, los únicos estudios*

válidos acerca del efecto cardioprotector de mujeres con THM durante la transición menopáusica son los estudios epidemiológicos y observacionales, que, generalmente, coinciden con los estudios de laboratorio y experimentación en animales, e indican cardioprotección si el tratamiento con estrógenos es pautado durante la transición menopáusica.

La posibilidad de que la THM actual pueda incrementar la incidencia de cáncer de mama no ha sido aun aclarada ni por el WHI ni por el MWS y continúa sin resolverse^{3,8}.

En conclusión: los diferentes EACs TH realizados hasta la fecha no pueden determinar si los actuales tratamientos de estrógenos solos o de estrógenos-progestágenos iniciados durante la transición menopáusica normal o inducida (THS; la gran mayoría de ellos la utilizaron) son efectivos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular o en otras consecuencias a largo plazo derivadas del déficit estrogénico.

Basándose en las consideraciones anteriores el Comité propuso las siguientes puntos para el manejo de estos aspectos durante el climaterio.

I. Los EACs disponibles no tienen el suficiente poder estadístico para probar o testar los resultados de la THM iniciada durante la transición menopáusica. *Ante la ausencia de nuevos datos, con la información disponible sobre la THS iniciada durante la transición menopáusica (a pesar de los datos positivos*

de las mujeres más jóvenes en el grupo de estrógenos solos de el WHI), el Comité Ejecutivo recomienda la continuidad de la práctica clínica aceptada en la actualidad; incluye la utilización de la terapia estrógenos-progestágenos o estrógenos solos (en el caso de mujeres histerectomizadas) en el alivio de síntomas menopausicos y urogenitales, prevención de la pérdida ósea y fracturas así como en la atrofia del tejido conectivo y epitelio. Los potenciales beneficios clínicos en la prevención de la enfermedad cardiovascular y protección del sistema nervioso central parecen probables pero todavía tienen que ser confirmados.

II. No hay nuevas razones para limitar el tiempo de utilización, incluyendo el cese arbitrario de la THS en mujeres que iniciaron ésta durante la transición menopáusica y permanecen asintomáticas con el tratamiento. A juzgar por la tasa acelerada de eventos cardiovasculares tras la menopausia precoz^{18,19}, y la pérdida de cardioprotección después de interrumpir la THM, tal retirada puede ser incluso perjudicial al finalizar. Los resultados contradictorios del WHI sobre la incidencia de cáncer mama no aclaran tampoco este punto.

III. Cada paciente debe ser asesorada acerca de los riesgos-beneficios percibidos de la utilización de la THS para que pueda adoptar una decisión de forma apropiada, individualizada y con la suficiente información sobre si continuar o no con el tratamiento. De hecho, estas discusiones debieran formar parte del análisis anual riesgo-beneficio llevado a cabo con cada paciente dentro de los protocolos preventivos como la mamografía u otros tipos de screening.

IV. El riesgo de complicaciones de la THM sigue siendo un importante tema de debate clínico; Aunque sobre este riesgo no hay unas líneas generales de recomendación, se debe de reseñar que la utilización de THM, estrógenos con progestágenos y estrógenos solos, se ha relacionado con un pequeño incremento absoluto de casos de trombosis venosa profunda y, por lo tanto, con ictus y embolismo pulmonar. El Estudio WHI sigue la tendencia de mostrar efectos que generan confusión sobre el riesgo de cáncer de mama (un pequeño aumento absoluto en el grupo estrógeno/progestágeno y una reducción del riesgo en el de estrógenos solos), cáncer de colon y recto (reducción del riesgo) y fracturas óseas (menor tasa de fracturas), incluyendo fracturas de cadera^{1,3,8}.

Estas cuestiones deberán ser planteadas y habladas de una forma individualizada entre la mujer y su médico.

Independientemente de la decisión de sí se inicia o se continua o no con la THM no se debe excluir la realización de los controles y pruebas periódicas involucrados en estos sistemas ya que tanto el cáncer como las enfermedades metabólicas, vasculares o la atrofia cerebral no sólo conciernen a las mujeres bajo THM sino también son motivo de preocupación en la población global de mujeres que ya no se encuentran en periodo fértil.

V. El uso de hormonas/hormonas sustitutivas como parte del cuidado del envejecimiento será un tema que va adquiriendo mayor importancia en ambos grupos de sexos y no solo en el de las mujeres. Cada vez cobran mayor importancia las pautas encaminadas a aumentar y mejorar la calidad y esperanza de vida:

(a) *Prevención, no tratamiento, es la meta más viable.* El uso de hormonas/sustitutivos hormonales formarán parte de una estrategia global que incluye modificaciones de estilo de vida y otras medidas preventivas como el abandono del hábito tabáquico o la evitación de un consumo excesivo de alcohol²⁰.

(b) *Aunque no existe evidencia de que la terapia hormonal en si sea beneficiosa para la enfermedad cardíaca o la demencia ya establecida si parece ser preventiva para las complicaciones del climaterio cuando se inicia durante la transición menopausica, evitando así fracturas y enfermedades cardíacas y cerebrales*²¹⁻²³.

Esta conclusión se basa en estudios observacionales¹⁴ y de investigación preclínica²⁴, dado que ningún EAC se ha centrado en mujeres que hayan iniciado el tratamiento en el momento de la transición menopausica. En concreto, uno de los estudios derivados del WHI acerca de demencia no es considerado válido en este sentido por varios motivos: inicio de la TH fue muy tardío, ausencia durante el mismo de mínimos cambios de disfunción cognitiva así como por la posibilidad de que mujeres de este grupo estudiado, con predisposición a los eventos tromboembólicos, hubieran desarrollado una demencia vascular en lugar de una enfermedad de Alzheimer^{15,25}.

(c) *Se deberían establecer dosis apropiadas y efectivas para cada uno de los sistemas a tratar y/o proteger. La dosis y régimen de **THS** necesitan ser individualizados.* En general, las mujeres postmenopausicas mayores requieren menores dosis que las más jóvenes.

(d) *Los efectos según el tipo de vía de administración empleada continúa siendo un tema a considerar. Evitar los efectos del primer paso hepático de la terapia oral puede ser ventajosa, especialmente en aquellas mujeres con factores de riesgo de trombosis venosa. Se requieren más datos a largo plazo sobre las posibles repercusiones clínicas de las vías de administración no orales.*

(e) Los diferentes tipos y regímenes de **THS** no tienen, necesariamente, los mismos efectos tisulares y metabólicos por lo que no se deberían agrupar juntos como si fueran todos iguales. Lo ideal sería contar con datos e información adecuada de cada tipo de preparado pero mientras que esto no sea posible, el no tenerlos no implica que la información disponible sobre unos productos puedan ser automáticamente extrapolados al resto.

(f) *La progesterona/progestágenos son solo requeridos para proteger el endometrio. Se debe valorar este beneficio frente a los efectos colaterales tanto metabólicos como sobre otros tejidos de dichas hormonas. En este sentido los sistemas de liberación directa en el aparato genital pueden tener algunas ventajas. El papel de la progesterona/ progestágenos y las diferentes vías de administración continúan siendo temas de estudio.*

(g) Las combinaciones de hormonas con otros regímenes de tratamiento pueden ser beneficiosas.

(h) *La evidencia de estudios poblacionales no se puede generalizar directamente a pacientes individuales.* Sin embargo, dicha evidencia puede ser usada como guía general en la toma de decisiones clínicas, en cuyo caso se debería hacer énfasis más en el riesgo absoluto que en el relativo.

Existe una sólida evidencia preclínica experimental acerca de estas cuestiones. Se deberá fomentar la investigación clínica, tanto los estudios observacionales como EACs, para mejorar la práctica clínica. *La calidad del diseño experimental es un factor clave para la evaluación y aplicabilidad de cualquier estudio, incluso del EAC más amplio*¹³, A este respecto, el Comité Ejecutivo de la IMS apoya la liberación inmediata de la base de datos completa del grupo del estudio WHI tratado con estrógeno + progestágeno y la base de datos del MWS para una revisión de modo independiente.

La IMS apoya y promueve el desarrollo de la investigación acerca de los efectos tanto de las hormonas como de los compuestos análogos de hormonas en los sistemas vasculares, musculoesqueléticos y nervioso, así como su papel en la carcinogénesis y prevención. Nos estamos enfrentando a una volumen importante de mujeres y hombres en edad post-reproductiva. *Además de la prevención por medio de cambios en el estilo de vida y dieta, la THS continúa siendo una herramienta principal en la prevención de enfermedades y en el mantenimiento de la calidad de vida* en esta población; por consiguiente, debe ser un tema de investigación científica continua.

Febrero 13, 2004, revisado el 15 de Octubre, 2004.

El pronunciamiento original de la posición de la IMS se publicó en *Climacteric* 2004;7:8–11. El pronunciamiento revisado de la posición se publicó en *Climacteric* 2004;7:333–7

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243–53
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and terapia de reemplazo hormonal in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
5. Sturdee DW, MacLennan A. HT or HRT, that is the question? *Climacteric* 2003;6:1
6. Gambacciani M, Genazzani AR. The missing R. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:91–4
7. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7:319–22
8. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701–12
9. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605–13
10. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9
11. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54
12. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of terapia hormonal and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting terapia hormonal during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498-1501
13. Shapiro S. Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In Schneider HPG, Naftolin F, eds. *Climacteric Medicine – Where Do We Go?* Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166–74

14. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;64:482–4
15. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1573–80
16. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8–12
17. 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;133:933–41
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75
19. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525–30
20. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530–7
21. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, *et al.* Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91–8
22. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, *et al.* Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429–32
23. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *J Am Med Assoc* 2002; 88:2123–9
24. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, *et al.* Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051–7
25. Shumakers SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Med Assoc* 2004;291:2947–58

Nota: Encontrará información adicional detallada y guías en el “Plan de Salud para la Mujer Adulta: Manual de Manejo” (*The Health Plan for the Adult Woman: Management Handbook*), que será publicado por Parthenon Publishing, UK, en nombre de la IMS.

Para mayor información, por favor póngase en contacto con:
 IMS Executive Director: Mrs Jean Wright
 PO Box 687, Wray, Lancaster LA2 8WY, UK
 Tel: +44 15242 21190 Fax: +44 15242 22596
 e-mail: jwright.ims@btopenworld.com