



asociación argentina para  
el estudio del climaterio

*Ciencia al Servicio de la Mujer  
Climatérica*

# Terapia Hormonal y Prevención de la ECV

## Actualización

### Nuevas Investigaciones y Resultados

Dra Sandra Shayo

14 Octubre 2016

- **Luego de la publicación de los primeros datos del WHI (julio 2002), la tasa de prescripción de la THM disminuyó 79% .**

# WHI. WOMEN HEALTH INITIATIVE

- Estudio de prevención primaria, patrocinado por el NIH (National Institute of Health), para evaluar la relación riesgo-beneficio a largo plazo de la TH en MUJERES SANAS.

## WOMEN HEALTH INITIATIVE. WHI.

- Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado contra placebo, con significativo número de pacientes.
- 16608 pac con útero    8102 placebo
  - 8506 0.625 mg EEC + 5 mg MAP
  - esquema combinado continuo
- 10737 pac sin útero    grupo placebo
  - EEC 0.625 mg

## WHI

- Rama TH combinada fue suspendida a los 5.2 años (julio 2002) por:
- ↑ riesgo Ca mama ( RR 1.26 )
- ↑ riesgo ACV ( RR 1.41 )
- ↑ riesgo TEV ( RR 2.11 )
- ↑ riesgo ECV ( RR 1.29 ) no significativo

## WHI

- Rama E2: se suspende en febrero 2004, cuando llevaba 7.5 años de seguimiento
- **ECV: no diferencias significativas RR 0.92**
- ACV: aumento 40% en grupo tratado
- TEV: aumento al doble en grupo tratado
- Ca Mama: no diferencias significativas
- Ca Colon: no diferencias significativas
- Fracturas: disminución 40% en grupo tratado

# CRÍTICAS AL WHI

- **Mujeres “sanas”, en realidad no lo eran**
- 50% fumadoras
- 36% HTA
- 13% recibían tratamiento hipolipemiante
- 7.7% antecedente de ECV ( IAM o angina)
- 64% sobrepeso
- 4% Diabetes
- 25% habían recibido TH previamente
  
- **Edad media: 63 años (50-79)**

# RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS SECUNDARIOS DEL WHI ESTRATIFICADOS POR EDAD

- Disminución de la mortalidad total en grupo de 50-59 años (HR 0.70 IC 0.51-0.96)
- 10 muertes menos por 10.000 personas/ año en el grupo de 50 a 59 años vs 16 muertes adicionales en el grupo de 70 a 79 años.
- No hubo aumento significativo del riesgo de cáncer de mama y ECV en el grupo de 50 a 59 años

**Análisis ulterior, realizado por los mismos investigadores del WHI  
Abril 2007**



## EDITORIAL

### The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy and cardiovascular risk.

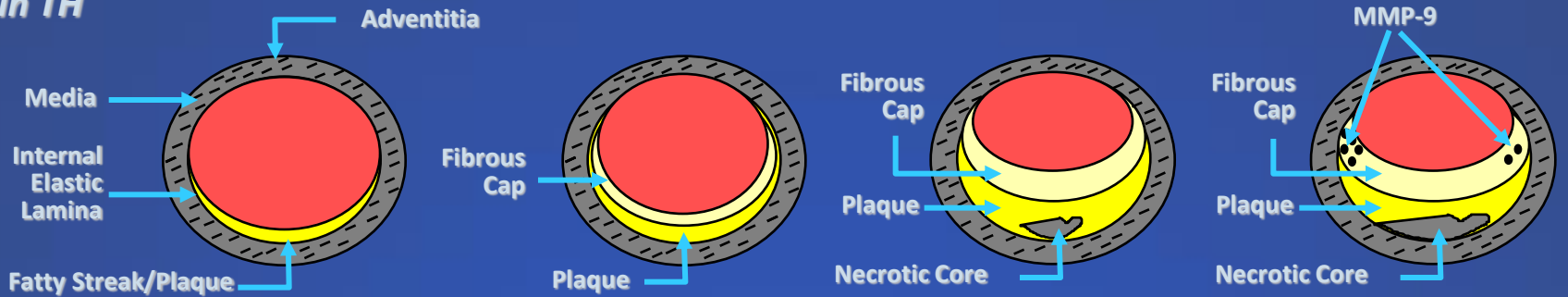
Although the principal findings from the HT clinical trials in the WHI did not show a beneficial effect of either estrogen alone or estrogen plus progestin for incident CHD events,

Los resultados de los análisis secundarios estratificados del WHI sugieren que los estrógenos sólo, pueden ser asociados a una disminución del riesgo para ECV en mujeres de 50 a 59 años.

This finding was supported by a lower risk of coronary artery calcium among women aged 50 to 59 years and who received estrogen alone during the WHI.

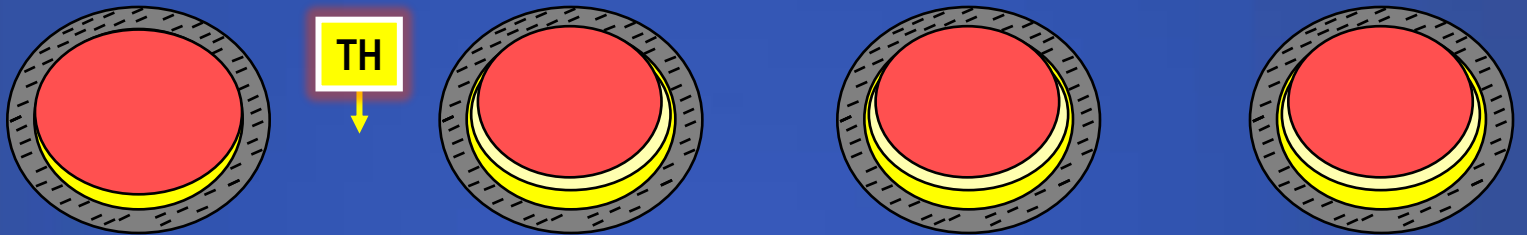
# Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future.

## Sin TH

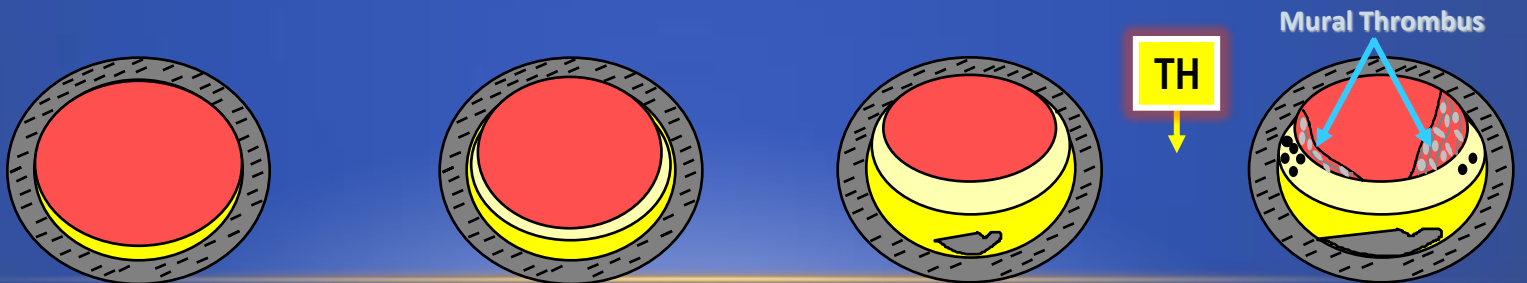


MMP = metaloproteasas de matriz

## TH Temprana y Continua



## TH Tardía



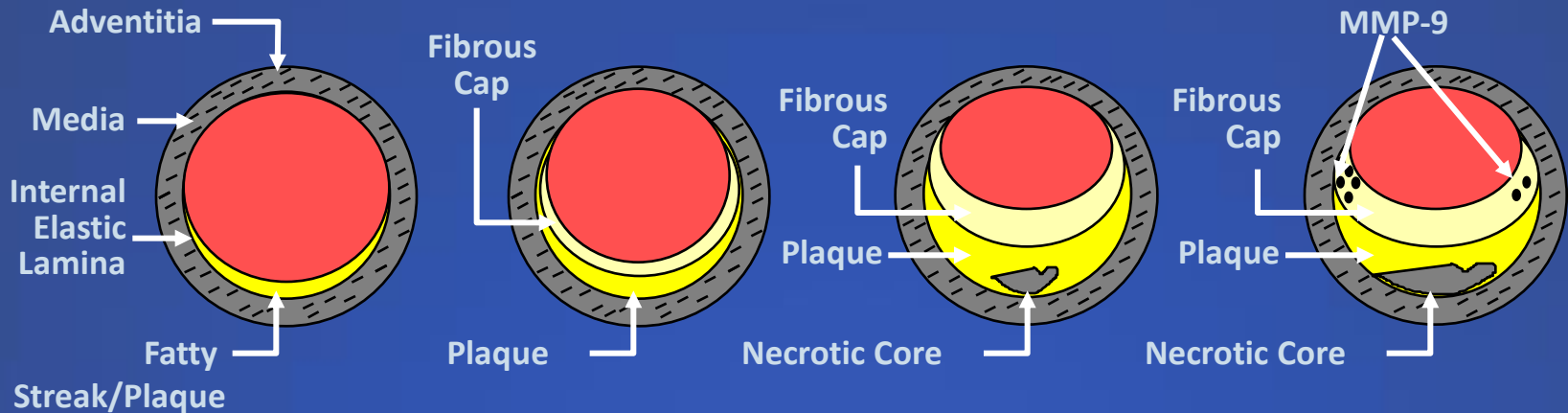
Edad 35-45 años

Edad 45-55 años

Edad 55-65 años

Edad >65 años

# RELACIÓN ENTRE LOS AÑOS DESDE LA MP Y PRESUNCIÓN DE PROGRESIÓN DE ATEROSCLEROSIS EN EL WHI TRIAL



## Estudios observacionales (NHS)

			64%	
Años desde la Mp	<5	5 a <10	10 a <15	≥15
% de mujeres enroladas en el WHI	17%	19%	21%	43%

## WHI Trial

Características del WHI: media IMC = 28.5 %; hipertensión = 36%; fumadoras (pasadas+presentes) = 50%; incidencia previa de ECV = 7.7%

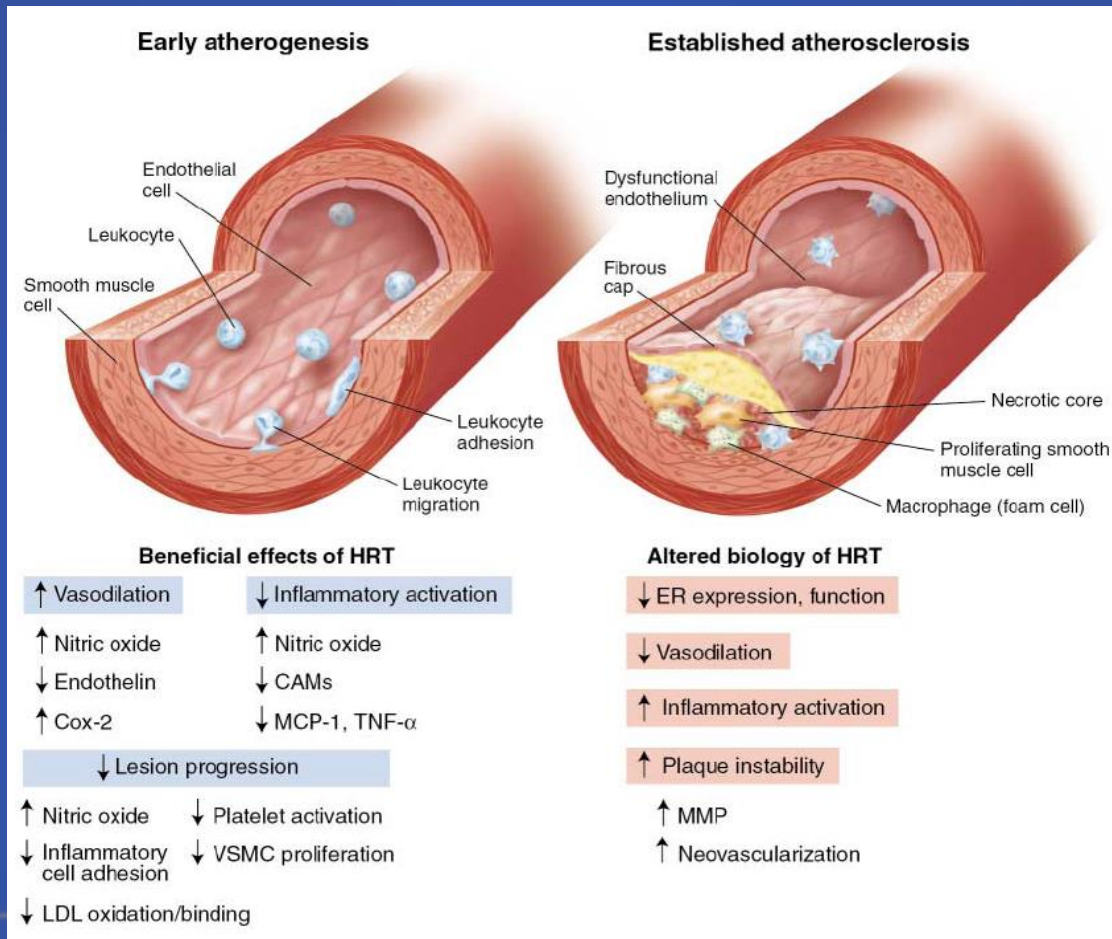
# EFECTO DE LOS E<sub>2</sub> SOBRE LOS VASOS ARTERIALES EN MP TEMPRANA VS TARDÍA

Menopausia temprana

Vasodilatación

Factores inflamatorios

Progresión de la lesión



Menopausia tardía

Vasodilatación

Factores inflamatorios

Inestabilidad de la placa



## Risks and Benefits

### Cardiovascular and metabolic

**TABLE 1.** RR (CI) for CHD events by age and time since menopause in the WHI studies (5)

	CEE	CEE/MPA
Age (yr)		
50–59	0.63 (CI 0.36–1.09)	1.29 (CI 0.79–2.12)
60–69	0.94 (CI 0.71–1.24)	1.03 (CI 0.74–1.43)
70–79	1.13 (CI 0.82–1.54)	1.48 (CI 1.04–2.11)
<i>P</i> value for trend	0.12	0.70
Time since menopause (yr)		
<10	0.48 (CI 0.20–1.17)	0.88 (CI 0.54–1.43)
10–19	0.96 (CI 0.64–1.44)	1.23 (CI 0.85–1.77)
≥20	1.12 (CI 0.86–1.46)	1.66 (CI 1.14–2.41)
<i>P</i> value for trend	0.15	0.05

## Risks and Benefits

### Cardiovascular and metabolic

Taken together, these subgroup analyses support the hypothesis that timing of initiation can influence the effects of MHT with either beneficial or neutral effects in younger menopausal women.

These findings are also consistent with metaanalyses of the

En resumen, las ciencias básicas, los modelos animales y los estudios observacionales sostienen la hipótesis que la THM puede prevenir la aterosclerosis y reducir los eventos coronarios y el análisis de subgrupos sugieren que el leve beneficio o el incremento del riesgo observado en CHD en el WHI resulta de la utilización de la THM en mujeres ancianas o alejadas de la menopausia.

## The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with HT: past, present and future in perspective

H. N. Hodis, P. Collins et al. Climacteric June 2012

- La prescripción temprana vs la tardía condiciona el efecto beneficioso de la TH
- Priorizan, que para maximizar los efectos beneficiosos de la THR sobre la ECV, minimizando los riesgos, la “ventana de oportunidad”, ocurre cuando se inicia antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de Mp y continúa por 6 años o más



**Estudios randomizados recientes (RCT)  
en prevención primaria:**

**Kronos Early Estrogen Prevention Study  
(KEEPS)**

**Early vs Late Intervention Trial with Estradiol  
(ELITE )**



## Estudios randomizados recientes (RCT) en prevención primaria:

### Kronos Early Estrogen Protection Study (KEEPS)

Mitchell Harman

Frederick Naftolin

#### Pacientes:

-Mujeres postmenopáusicas recientes. Ausencia de menstruación de por lo menos 6 y no más de 36 meses.

#### Tratamiento:

-Baja dosis ECE (0.45 mg/d).  
E2 TD 50 ug/d.  
Progesterona oral micro. 200 x 12d.

#### End Point medido:

-Cambios en el espesor medio de la intima, en carótida interna

S. Mitchell Harman, NAMS Annual Meeting , 2012

### Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)

Howard Hodis

#### Pacientes:

Comparación entre

-Mujeres < 6 años de menopausia vs  
-Mujeres > 10 años de menopausia

#### Tratamiento:

-Estradiol oral micronizado(1 mg/d)  
Progesterona Intravaginal gel 4% x 10d.

#### End Point medido:

-Cambios en el espesor medio de la intima en carótida

Howard Hodis, NAMS Annual Meeting , 2013

# KRONOS EARLY ESTROGEN PREVENTION STUDY (KEEPS)

- Hipótesis: existe una **ventana de oportunidad** en la menopausia temprana para que el tratamiento hormonal tenga un **efecto cardioprotector**
- Propósito:
  - Determinar los efectos del reemplazo de E+P iniciado en **mujeres sanas** con **menopausia reciente**, en la progresión aterosclerótica
  - Comparar los efectos de **EEC oral BD** y **E2 transdérmico** con placebo en los factores de riesgo para ECV y TEV
  - Evaluar la seguridad de la progesterona micronizada
- Diseño: Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, **4 años**
  - 727 mujeres sanas, 42 a 58 años (edad media 52 años), con 3 años de inicio de la menopausia
  - Brazo 1 vía Oral: EEC 0,45mg/día continuo + PNM 200mg/día x 12 días
  - Brazo 2 vía Transdérmica: parche estradiol 50 mcg/sem + PNM 200mg/día x 12 días
  - Brazo 3 Placebo

# KRONOS EARLY ESTROGEN PREVENTION STUDY (KEEPS) HALLAZGOS

- No hubo modificación en la TA.
- La VO se asoció con  $\uparrow$ HDL y  $\downarrow$ LDL, pero con  $\uparrow$ TG. La TD fue neutral en estos biomarcadores
- La TD mejoró la sensibilidad a la insulina ( $\downarrow$ IR) calculada por el HOMA-IR.
- Durante los 48 meses de TH vs Placebo, no hubo efectos sobre la progresión de la ATS evaluada por USG carotídea, y una tendencia a  $\downarrow$  acumulación de calcio coronario evaluado por TAC.

# KRONOS EARLY ESTROGEN PREVENTION STUDY (KEEPS) HALLAZGOS

- Se concluyó que las TH y las dosis empleadas en esta población de mujeres sanas y con menopausia reciente, no reducen ni aceleran la progresión de la ATS evaluada por imágenes.
- Este estudio ha demostrado **efectos favorables de la TH en mujeres menopáusicas recientes**.
- Se resalta la necesidad de individualizar los tratamientos (VO, TD), buscando utilizar la TH en la “ventana de oportunidad”.

# Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE )

- **Propósito Primario: Prevención**

Corroborar la hipótesis del **momento** para iniciar la TH para lograr una acción preventiva sobre la **enfermedad CV y el deterioro cognitivo**.

- Estudio monocéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo:

- 643 mujeres posmenopáusicas sanas.

- < 6 años de menopausia. (n: 271)

- otro grupo: > 10 años, postmenopáusicas sanas. (n :370)

- 17  $\beta$  Estradiol oral 1 mg/día, continuo, más PM gel vaginal 12 días (en mujeres con útero) , controlado con Placebo.

- Se evaluó el grosor de la íntima/media carotídea (por USG) y la calcificación coronaria (por angiotomografía computada).

## Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE )

La 1ra hipótesis a testear es si el  $17\beta$ -estradiol puede reducir la progresión de la aterosclerosis cuando es iniciado en la post Mp inmediata con el endotelio sano versus la iniciación tardía cuando el endotelio es insensible a la respuesta.

Por USG se miden los cambios en el grosor de la carótida y por TAC se valora el CACor. y las lesiones arteriales.

# ELITE

- El efecto del estradiol (con o sin progesterona) sobre la progresión del grosor íntima-media carotídeo, difiere según el tiempo transcurrido desde la menopausia (P=0.007)
- La progresión fue significativamente menor en el grupo que recibió E2 (vs placebo) en las mujeres con < 6 años de menopausia, pero no en las que tenían > 10 años posmenopausia.
- Con 6 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas en los resultados de medición del calcio coronario, estenosis y cuantificación de la placa por TAC, entre el grupo tratado con E2 y el placebo, en ninguno de los 2 grupos (< 6 años, > 10 años)
- Esto coincide con estudios en animales, que demostraron la efectividad de la TH en prevenir la formación de la lesión ATS, pero no de revertir lesiones ya establecidas

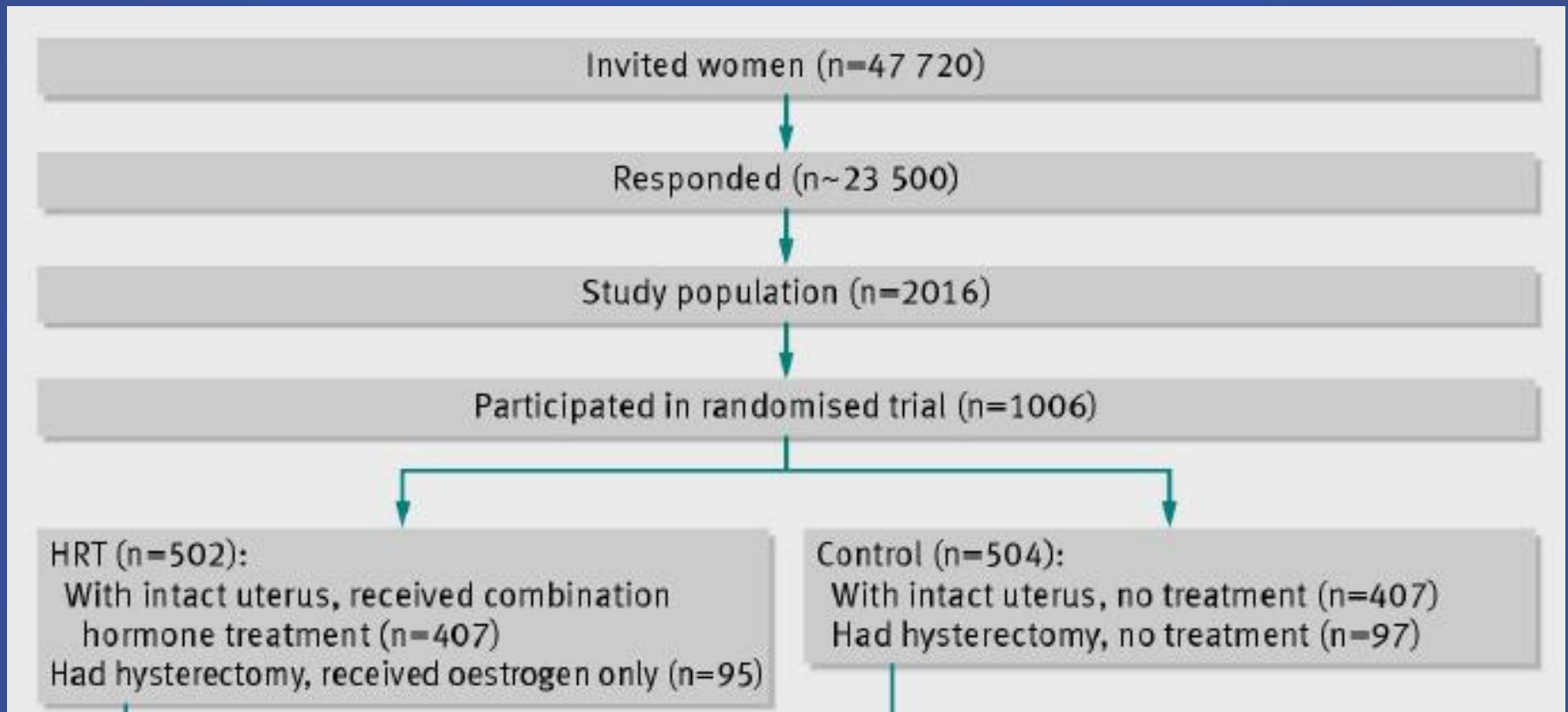
Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol.  
Howard N. Hodis, M.D., et al  
N Engl Jmed 374;13 nejm.org March 31, 2016

## ELITE

- La THM NO incrementa el riesgo CV en mujeres sanas y menopáusicas recientes.
- La “hipótesis del tiempo “ (Window of opportunity): El estudio ELITE corrobora evidencias que multiples beneficios pueden ser obtenidos cuando la THM se utiliza cerca del comienzo de la Mp.
- El uso de la THM debe ser individualizado basado en el riesgo/beneficio para cada mujer y en sus características clínicas



# Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently menopausal women: randomised trial.



Estudio RCT, de 1006 mujeres 45-58 años, MP recientes .

Grupo 1: (Trisequens): 2/1 mg 17 $\beta$ estradiol + 1 mg norestisterona (10 días)

Grupo 2: (Estrofem) 2 mg estradiol/día (histerectomizadas).

Grupo 3: control

# EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN RECENTLY MENOPAUSAL WOMEN: RANDOMISED TRIAL.

- Estudio RCT, de 1006 mujeres sanas 45-58 años, menopáusicas recientes .
- 502 recibieron tratamiento
  - 2/1 mg 17 $\beta$ estradiol + 1 mg NETA 10 días)
  - 2 mg estradiol/día (histerectomizadas)
- 504 grupo control
- Objetivo: evaluar el efecto a largo plazo de la TH sobre la ECV en mujeres menopáusicas recientes
- Endpoint : mortalidad, falla cardíaca, infarto de miocardio

# EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN RECENTLY MENOPAUSAL WOMEN: RANDOMISED TRIAL.

- **Conclusiones**
- Es el primer RCT de mujeres sanas tratadas en la postMp inmediata con 17 B estradiol y NETA y el único con 10 años de tratamiento randomizado.
- Adicionalmente las mujeres fueron seguidas otros 6 años, luego de discontinuado el tratamiento.
- Los hallazgos sugieren que la iniciación de la TH en la postMp temprana **reduce el riesgo del “endpoint” combinado de mortalidad, infarto de miocardio o falla cardiaca.**
- La iniciación temprana y prolongada de TH **no incrementa el riesgo de Cáncer de mama o stroke.**

## IMS comments on BMJ paper on HRT and menopause

El estudio danés es el único RCT a largo plazo que incluyó mujeres cercanas a la menopausia para comenzar la THR. Provee evidencias de que los beneficios en prevención superan a los riesgos. Confirma los datos acumulados en los últimos 50 años de que la THR reduce la ECV y la mortalidad cuando es indicada en mujeres en la post-MP inmediata.

Este estudio proporciona más evidencia para contradecir el concepto de que es preferible “dosis más baja y durante el menor período de tiempo”. Este postulado que nunca tuvo ninguna base científica puede impedir a las mujeres obtener los beneficios asociados al uso a largo plazo de la THR: la reducción de las enfermedades cardiovasculares, de las fracturas óseas y la mortalidad total.

*Professor Howard Hodis (University of Southern California, Los Angeles)*

Este trabajo de 16 años de seguimiento no ha tenido eventos adversos significativos. Es una evidencia de que la THR indicada en mujeres alrededor de la menopausia y a largo plazo produce beneficios consistentes como otros estudios habían demostrado. La importancia de este estudio es su larga duración, el comienzo temprano y la individualización terapéutica.

*Dr John Stevenson (Royal Brompton Hospital, London)*



# Recomendaciones actualizadas de la IMS sobre TRH en la postmenopausia y estrategias preventivas en la edad media

Sociedad Internacional de Menopausia

*Climacteric* 2011;14:302–20

*Climacteric* 2013;16:316-337



## Beneficios de la TRH

### *Enfermedad cardiovascular*

- ▶ La TRH tiene el potencial para mejorar el riesgo cardiovascular por sus efectos beneficiosos en la función vascular, niveles de colesterol, metabolismo de glucosa y presión arterial.
- ▶ La TRH reduce el riesgo de diabetes y, a través del mejoramiento de la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, tiene un efecto positivo en otros factores de riesgo relacionados a enfermedad cardiovascular como el síndrome metabólico.



## Beneficios de la TRH

### *Enfermedad cardiovascular*

- ▶ Hay evidencia que la terapia estrogénica puede ser cardioprotectora si se empieza alrededor de la menopausia y se continúa a largo plazo (muy conocido como la “ventana de oportunidad”).



# TRH y enfermedad cardiovascular

## *Consideraciones de riesgo-beneficio*

- ▶ En mujeres menores de 60 años, recientes menopáusicas y sin evidencia de enfermedad cardiovascular, el inicio de la TRH no causa daño temprano y puede reducir la morbi-mortalidad debido a enfermedad coronaria.
- ▶ Continuar la TRH más allá de 60 años debe decidirse como parte de un análisis global de riesgo-beneficio.





# TRH y enfermedad cardiovascular

## *Consideraciones de riesgo-beneficio*

- ▶ El inicio de la TRH en mujeres ancianas o en aquellas que tienen más de 10 años de menopausia puede asociarse a un riesgo aumentado de eventos coronarios, especialmente en los primeros 2 años de uso.
- ▶ No es recomendable el uso de TRH luego de los 60 años solamente con el propósito primario de prevención de enfermedad coronaria.
- ▶ Es bien aceptado que el inicio de la TRH no es apropiado en el tratamiento de rutina de mujeres con enfermedad coronaria.

## RECOMMENDATIONS

# 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton and the IMS Writing Group

### ABSTRACT

The International Menopause Society (IMS) has produced these new 2016 recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (MHT) to help guide health-care professionals in optimizing their management of women in the menopause transition and beyond. The term MHT has been used to cover therapies including estrogens, progestogens and combined regimens. For the first time, the 2016 IMS recommendations now include grades of recommendations, levels of evidence and 'good practice points', in addition to section-specific references. Where possible, the recommendations are based on and linked to the evidence that supports them, unless good-quality evidence is absent. Particular attention has been paid to published evidence from 2013 onwards, the last time the IMS recommendations were updated. Databases have been extensively searched for relevant publications using key terms specific to each specialist area within menopause physiology and medicine. Information has also been drawn from international consensus statements published by bodies such as the IMS, the European Menopause and Andropause Society and the North American Menopause Society. The recommendations have been produced by experts derived mainly from the IMS, with the assistance of key collaborators where deemed advantageous. In preparing these international recommendations, experts have taken into account geographical variations in medical care, prevalence of diseases, and country-specific attitudes of the public, medical community and health authorities towards menopause management. The variation in availability and licensing of MHT and other products has also been considered.

### KEYWORDS

Menopause hormone therapy; midlife health; IMS; hormone replacement therapy; HRT; Recommendations

## KEY POINTS 2016 IMS THM Y ECV

- En mujeres jóvenes, con menopausia reciente y sin ECV , el inicio de terapia hormonal con estrógenos solos, reduce la ECV y la mortalidad por todas las causas (A)
- Los datos sobre el uso de TH combinada continua son menos consistentes, pero otros regímenes de TH parecerían ser cardioprotectores, como lo demostró el DOPS (A)
- Siendo la ECV la causa más frecuente de muerte en la mujer, si se inicia la THM antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de menopausia, tanto la última revisión del Cochrane, como otros metanálisis y el seguimiento del WHI a 13 años demuestran una consistente reducción en la mortalidad por toda causa (A)
- No se recomienda iniciar THM más allá de los 60 años solamente con el propósito primario de prevención de enfermedad coronaria.

# TERAPIA HORMONAL

## The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the NAMS

Menopause: Vol. 19, No. 3, pp. 257/271

## The NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women 2014

Menopause: Vol. 21, No. 10, 2014



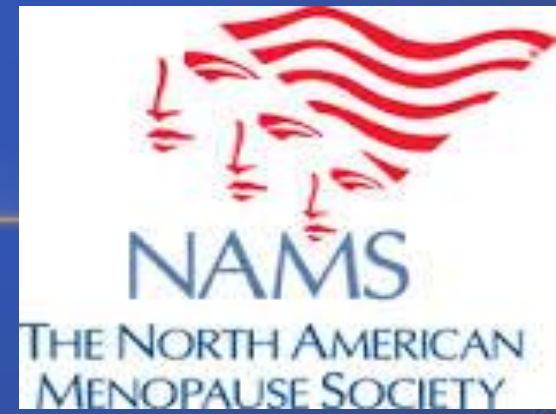
# Categoría de Recomendaciones para la Atención Clínica

- **Nivel I**: basado en evidencia científica suficiente y consistente
- **Nivel II**: basado en evidencia científica limitada e inconsistente
- **Nivel III**: basado en consensos u opinión de expertos



# RECOMENDACIONES NAMS

- No debe prescribirse TH para prevención de **enfermedades crónicas**. (Nivel I)
- Las evidencias actuales no avalan el uso de THM para la prevención o tratamiento de la ECV . (Nivel 1)
- Sin embargo, la edad y el tiempo transcurrido desde la menopausia, son fundamentales en el efecto que tiene la THM sobre la ECV, con efectos favorables en mujeres de 50 a 59 años de edad y con menos de 10 años de menopausia al inicio del tratamiento. (Nivel 1)





## Position statement

# Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy

T.J. de Villiers; M.L.S. Gass; C.J. Haines; J.E. Hall; R.A. Lobo; D.D. Pierroz; M. Rees

The following Consensus Statement is endorsed by The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society

- Los estudios RCT, observacionales y los metaanálisis evidencian que los estrógenos solos utilizados como THM pueden disminuir la ECV y la mortalidad por cualquier causa en ♀ < 60 años y con menos de 10 años de Menopausia

- Los datos de Estrógenos + Progestágenos en esta población muestran una tendencia similar en la mortalidad, pero la mayoría de los RCT no hallaron significativo ↑ o ↓ de la ECV.



# Global Consensus Statement

- La opción de la TH es una **decisión individual** en cuanto a prioridades de calidad de vida y salud, así como a factores de riesgo personales como la edad, el tiempo desde la menopausia y el riesgo de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca y el cáncer de mama.
- El riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la **TH oral**, pero el **riesgo absoluto es bajo** por debajo de los 60 años de edad. Los estudios observacionales indican un menor riesgo con la terapia **transdérmica**.
- La **dosis y la duración** de la TH debe estar en función de los objetivos del tratamiento y cuestiones de seguridad y debe ser individualizada



## Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers<sup>a</sup>, J. E. Hall<sup>b</sup>, J. V. Pinkerton<sup>c</sup>, S. Cerdas Pérez<sup>d</sup>, M. Rees<sup>e</sup>, C. Yang<sup>f</sup> and D. D. Pierroz<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Medicinic Panorama and Department of Gynecology, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; <sup>b</sup>National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>c</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; <sup>d</sup>Endocrinology Department, Hospital Cima, San José, Costa Rica; <sup>e</sup>Reader Emeritus, University of Oxford, UK; <sup>f</sup>Mount Alvernia Hospital, Singapore; <sup>g</sup>University of Geneva, Switzerland

The following Consensus Statement is endorsed by The International Menopause Society, The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies.

# Revised Global Consensus Statement

- Objetivo: actualizar y ampliar los puntos de consenso
- Enfatiza la diferencia entre TE y TH combinada
- Recalca la diferencia en el riesgo de TEV y ACV isquémico entre las vías oral y transdérmica.
- Hace hincapié en que la TH debe ser individualizada y que la dosis y duración de la TH debe estar en función de los objetivos del tratamiento y cuestiones de seguridad

# Protección Cardiovascular en Mujeres



- En la transición menopáusica se incrementa el riesgo de ECV.
- Los cambios hormonales determinan una mayor vulnerabilidad en el sistema cardiovascular.
- El ginecólogo es el médico de atención primaria de la mujer para:
  - Identificar los factores de riesgo de ECV
  - Educar a las mujeres en lograr un envejecimiento saludable
  - Tratar o derivar las ECV emergentes
- La THM no es peligrosa para el sistema CV, por el contrario, si es dada a la mujer adecuada y en el momento adecuado, puede reducir el riesgo de ECV.

MUCHAS GRACIAS