

Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP

Prof. Adjunta Area de Ginecología de la Práctica Final Obligatoria.UNLP

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.

Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.

Fellow American College of Obstetrician and Gynecologist. FACOG.

**Nuevos desarrollos en
Terapia Hormonal:TSEC**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Ciencias Médicas





AAPEC VIENE A CÓRDOBA!

Presidente: Prof. Dra Mónica L. Ñañez - *Vice presidente:* Dra Claudia Rey

CURSO ANUAL UNIVERSITARIO DE FORMACIÓN EN CLIMATERIO 2017

Con el aval de



Con el respaldo de



INTERNATIONAL
MENOPAUSE
SOCIETY



Secretarias
Elizabeth Oertlinger
Cimenez

**Nuevos desarrollos en
Terapia Hormonal: TSEC**

Prof. Dra. Blanca

Inicia: Viernes 28 de Abril

Duración: Abril a Diciembre

Modalidad: Presencial

Un viernes

Lugar: Salon Rojo. Grados

FCM. Universidad Nacional de Córdoba.

Dirigido a Médicos Ginecólogos, Obstetras, Endocrinólogos, Cardiólogos, Clínicos, Reumatólogos, Nutricionistas, etc., y a todos aquellos interesados en la disciplina del Climaterio.

Objetivo Lograr el manejo integral de la salud de la mujer en la etapa del Climaterio, con un enfoque eminentemente práctico

Teórico Práctico Asistencia a Clases Teóricas: Jornadas, Talleres.
Prácticos: Rotaciones Hospitalarias
Monografía Tutorizada y Examen Final.
Premio a la mejor Monografía.

Informes e Inscripción: info@aapec.org / www.aapec.org
TE: 011-4371-3169; 4372-7601. Móvil: 115564 -1091.



Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP

Prof. Adjunta Area de Ginecología de la Práctica Final Obligatoria.UNLP

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.

Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.

Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata.

SOGLAP.2012-2014.

Presidente de la Asociación Argentina de Estudios para el Climaterio.AAPEC. 2013-2015.

Miembro Delegado zona C. de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia. FLASCYM. 2013-2015

Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.AAPEC. 2015-2016

Directora del Entorno Educativo de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio .AAPEC.

Miembro de International Menopause Society. IMS.

Fellow of the American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG.

Declaro no poseer conflicto de interés.





**asociación argentina para
el estudio del climaterio**

**Ciencia, Técnica y Ética al Servicio
de la Mujer Climatérica**



Jornada Internacional 30° Aniversario “Aging Urogenital: Impacto en la Sexualidad”

Prof. Dr. Patricio Barriga Pooley
Disertante Internacional - Chile

Programa

Síndrome génitourinario: diagnóstico y tratamiento
Protocolo de estudio del piso pelviano
Terapia hormonal local: ¿es obligatoria?
Terapia láser: ¿eficaz? ¿segura?
Disfunción sexual femenina: ¿cuándo derivar?
Andropausia: rol del ginecólogo

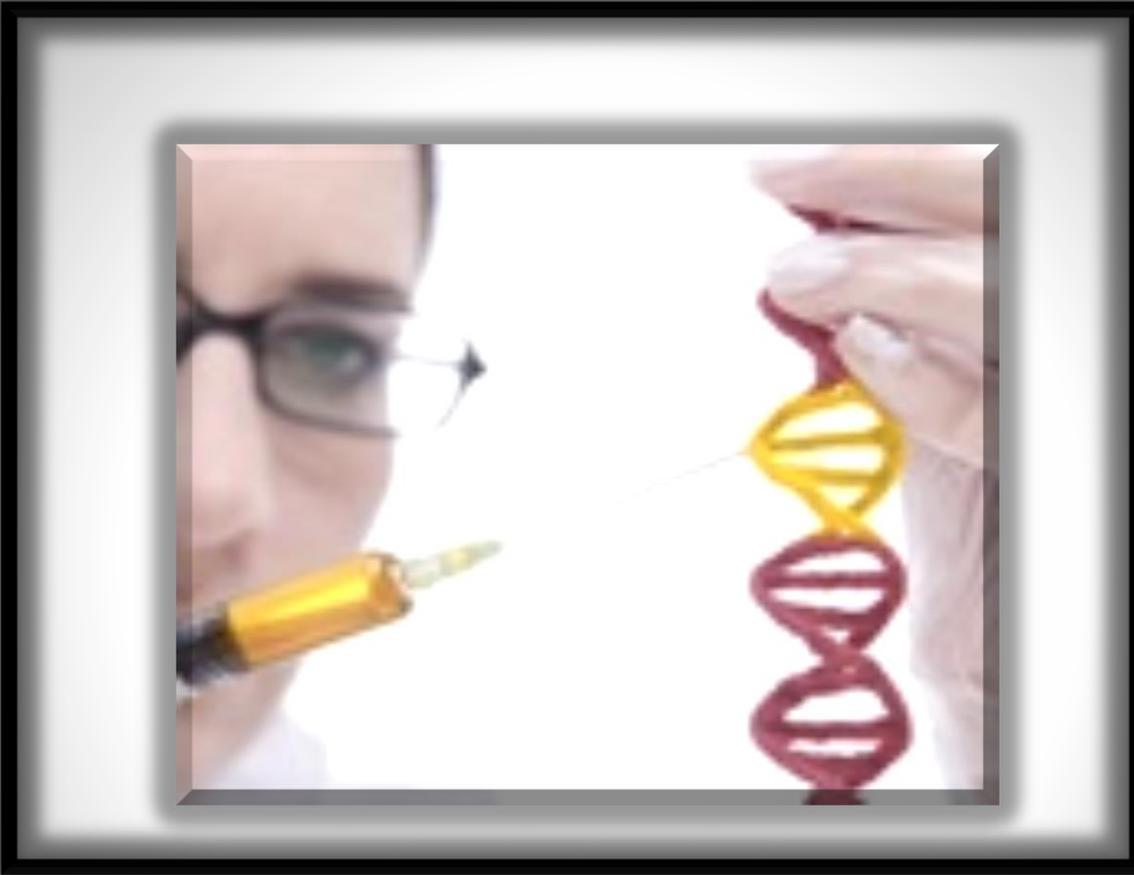
Todos invitados!!!



Universidad Católica Argentina
Auditorio “Aula Magna” 1er Piso
Alicia M. de Justo 1680 - Puerto Madero - C.A.B.A.

Fecha y horario
21 noviembre 2017 – 14:00 a 20:00 hs
Inscripción 13:00 hs

Informes - aapec
info@aapec.org www.aapec.org
Tel (011) 4372-7601



...el renacer de la TH
...la búsqueda para el beneficio de la salud de las
mujeres...

TSEC



**Tissue-selective estrogen complex (complejo
estrogénico tejido-selectivo)**

**La terapia con
estrógenos
conjugados/bazedoxifeno
(ECE/BZA)
representa**

***un nuevo tratamiento , libre de
gestágenos , en el manejo de la
salud***

posmenopáusica

Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)
recomendaciones basadas en el sistema GRADE (Grading of
Recommendations Assessment,
Development and Evaluation) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> Junio /2017



Última versión de revisión de la literatura: Junio 2017

**Formulación que combina
SERM bazedoxifeno (BZA) y el
estrógeno equino conjugado (ECE)
*aprovechando las propiedades antagónicas
del SERM
mientras se mantienen los beneficios de la
terapia con estrógenos***



...en comparación con la TH combinada clásica...

... la idea: una terapia con la **ausencia de gestágeno...**

Se pensó en el uso de **estrógenos con un SERM**

para lograr un **mejor perfil de seguridad mamaria**



TSEC

...la justificación para el desarrollo de ECE/BZA fue que... BZA, actuando principalmente como un represor selectivo del receptor de estrógeno en el tejido uterino y mamario, sería suficiente para inhibir los efectos proliferativos del ECE en el endometrio.

TSEC : BZD + ECE

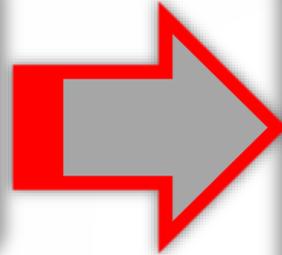
un nuevo
concepto de
sustitución
hormonal

BRAIN STORM
CREATIVE IDEAS

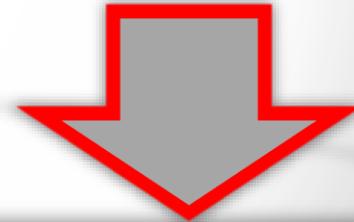


Hablamos de un
tratamiento que **“alivia
los síntomas del
déficit estrogénico
de la menopausia”...**
**“ que no afecta la
densidad mamaria
y con efecto positivo
sobre la densidad
mineral ósea”**

TSEC



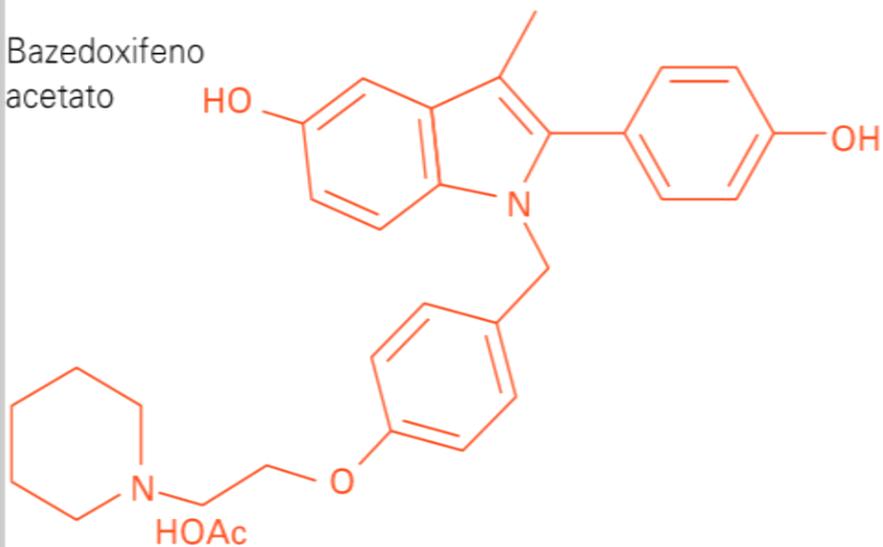
**Concepto de
complejo tejido
específico**



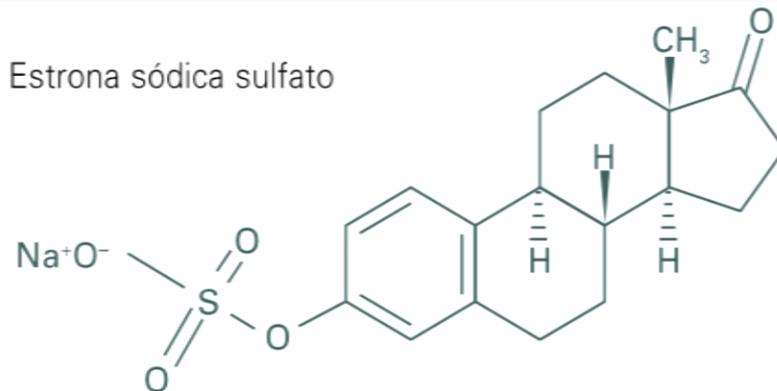
Efecto exclusivo de ECE/BZA
los ensayos con
otras combinaciones de estrógeno sintético y otros
SERMs provocaron una
excesiva estimulación endometrial.

Estructura química del BZD y de los Es.más abundantes de ECE

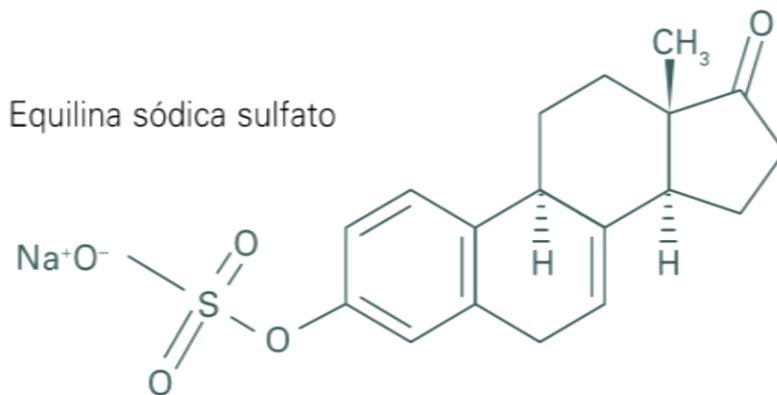
Bazedoxifeno acetato



Estrona sódica sulfato



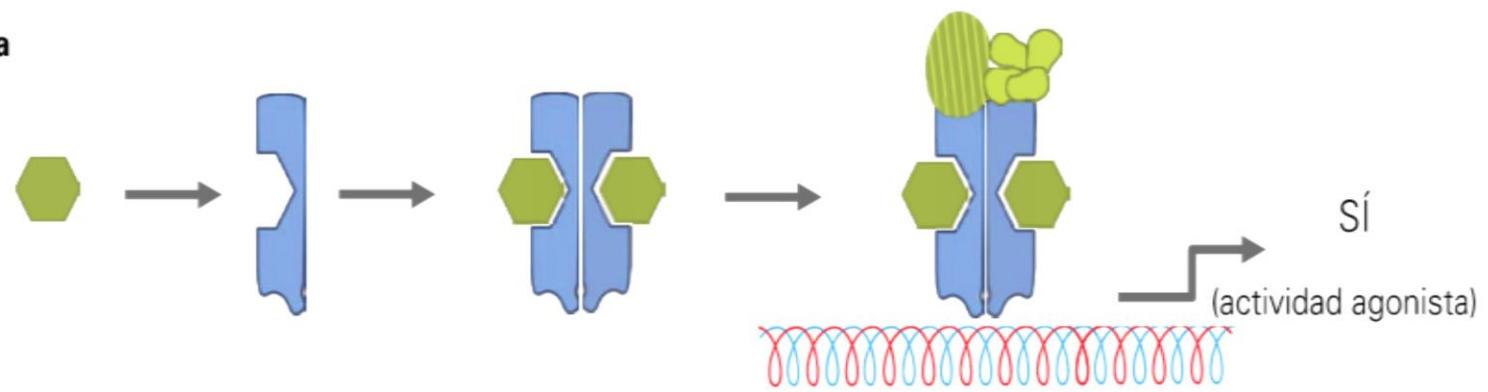
Equilina sódica sulfato



Según el agonista que se liga al RE cambia la expresión genética.

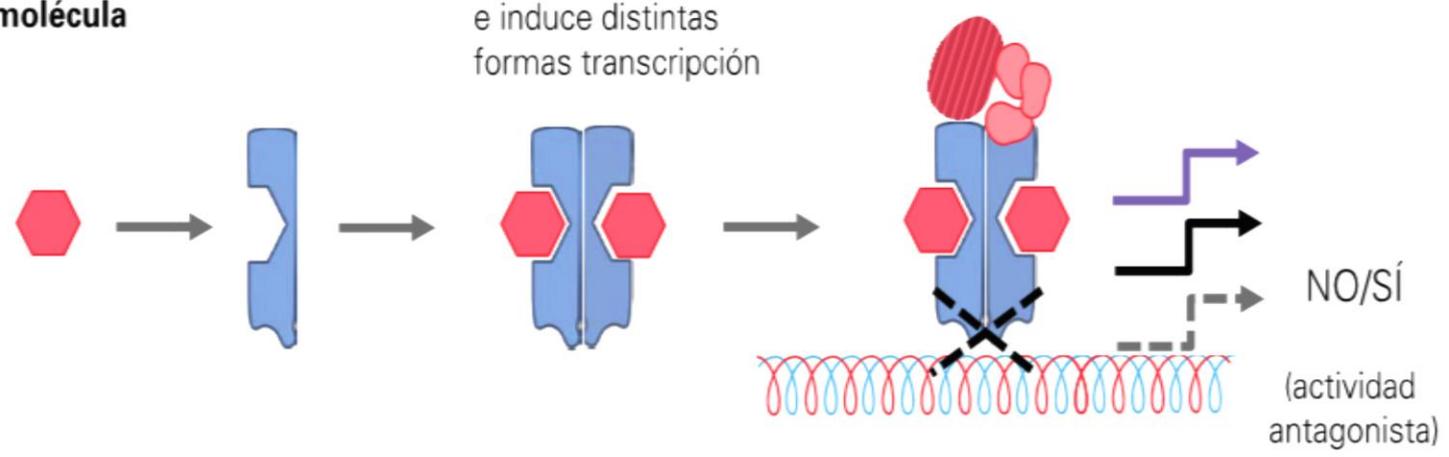
1. El E2 se fija al receptor (ER)
2. Forma un dímero
3. Un coactivador se une al complejo E2-ER que se fija al DNA
4. Transcripción génica

El estradiol actúa como agonista



El SERM "X" actúa dependiendo de la célula y la molécula

3. Actúa como co-represor o coactivador al complejo ER-SERM e induce distintas formas transcripción





**Se evalúo: eficacia,
seguridad y tolerabilidad
de BZA/ECE**

◆ **mujeres
posmenopáusicas
con útero**

◆ **1 estudio fase 2**

◆ **5 estudios fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego,
con placebo y con control activo**



**The Selective estrogens, Menopause, And
Response to Therapy (SMART) trials**



| | SMART-1 | SMART-2 | SMART-3 | SMART-4 | SMART-5 |
|---|---|---|--|---|--|
| | NCT00675688 | NCT00234819 | NCT00238732 | NCT00242710 | NCT00808132 |
| N | 3397 | 318 | 652 | 1061 | 1843 |
| Mujeres sanas posmenopáusicas con útero | | | | | |
| Participantes | Entre 40-75 años | Entre 40-65 años | Entre 40-65 años | Entre 40-65 años | Entre 40-65 años |
| | | ≥7 sofocos/día moderado a severos o ≥50/semana | ≥1 síntomas AVV moderada a severa | | acudieron por síntomas menopáusicos |
| Duración estudio | 2 años | 12 semanas | 12 semanas | 1 año + 1 año extensión | 1 año |
| Tratamientos mg | CE 0,45/BZA 10 CE 0,45/BZA 20 CE 0,45/BZA 40 CE 0,625/BZA 10 CE 0,625/BZA 20 CE 0,625 BZA 40 | CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20 | CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20 | CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20 | CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20 |
| Comparador activo | Raloxifeno 60 mg | N/A | BZA 20 mg | CE 0,45/MPA 1,5 | BZA 20 CE 0,45/MPA 1,5 |
| Objetivos primarios | <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial | <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia/gravedad de los sofocos | <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros AVV | <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial • Cambio en DMO lumbar | <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial • Cambio en DMO lumbar |
| Objetivos secundarios | <ul style="list-style-type: none"> • DMO • Marcadores turnover óseo • Frecuencia/severidad sofocos • Parámetros AVV • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia | <ul style="list-style-type: none"> • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia • Dolor mamario | <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros individuales de AVV (sequedad, prurito/irritación, dispareunia) • Función sexual • Satisfacción con el tratamiento • Calidad de vida específica de la menopausia | <ul style="list-style-type: none"> • Perfil amenorrea • Dolor mamario | <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros osteoporosis • Sangrado • Densidad mamaria • Tensión mamaria • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia |

SMART: Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy; CE: Estrógenos Conjugados; BZA: Bazedoxifeno; PBO: placebo; MPA: Medroxiprogesterona Acetato; DMO: Densidad Mineral Ósea; AVV: Atrofia Vulvo-Vaginal; N: Número de sujetos aleatorizados; NA: No aplicable.

**Análisis secundarios de los estudios confirmaron :
efecto positivo del TSEC sobre los SVM y... mayor número de días por semana sin sofocos moderados o graves**

Tabla 3. Efectos TSEC sobre los Síntomas Vasomotores

| | BZA 20/CE 0,45 | BZA 20/CE 0,625 | Placebo |
|-------------------------------|---|---|--|
| SMART-1 Lobo RA et al | ↓ 74% a las 12 semanas* | ↓ 80% a las 12 semanas* | ↓ 51% a las 12 semanas |
| SMART-2 Pinkerton JV et al | 61% de las mujeres tenían ↓ del 75% a las 12 semanas* | 73% de las mujeres tenían ↓ del 75% a las 12 semanas* | 27% tenían ↓ del 75% a las 12 semanas |
| Yu H et al | ↑ del número de días por semana sin SVM moderados o severos vs placebo a las 12 semanas* | ↑ del número de días por semana sin SVM moderados o severos vs placebo a las 12 semanas* | |

* $p < 0,001$

Adaptado de:

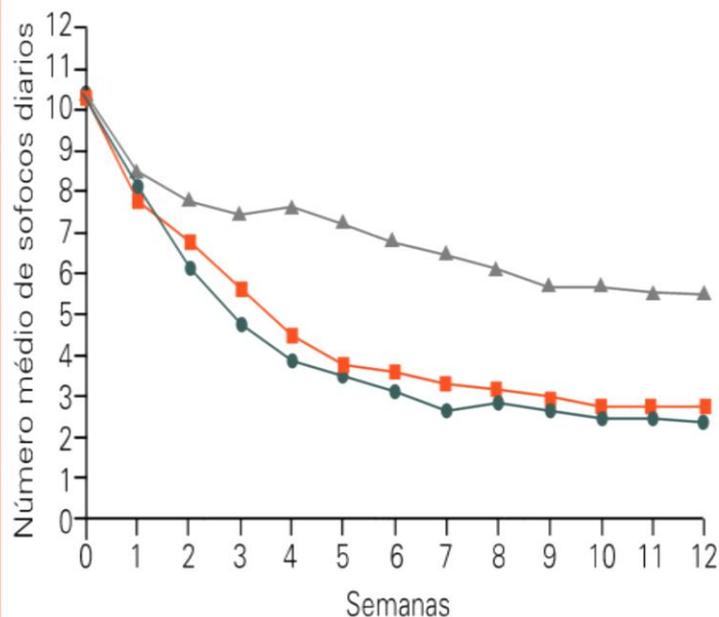
Lobo RA, et al. *Fertil Steril* 2009;92(3):1025–38.

Pinkerton JV, et al. *Menopause* 2009;16(6):1116–24.

Yu H, et al. *Climacteric* 2013;16(2):252–7.

Media diaria en el número y gravedad de sofocos moderado a severos a 12 semanas en el SMART-2 trial.

A. Media diaria en el número.

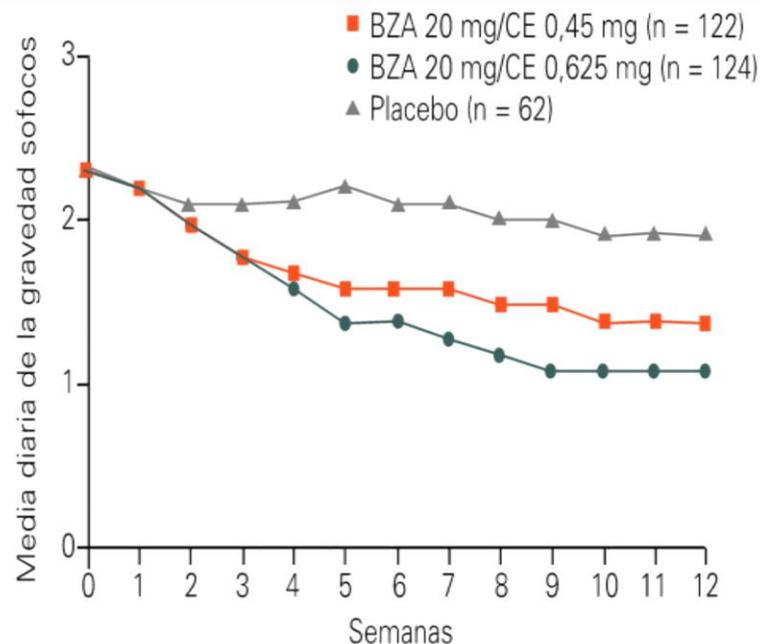


En esta población altamente sintomática, BZA/CE tuvo reducciones significativas en relación con el placebo en la semana 4 y 12.

BZA: Bazedoxifeno; CE: Estrógenos Conjugados.

Modificado de: Pinkerton JV, et al. *Menopause*. 2009; 16(6):1116-1124.

B. Media diaria en la gravedad de sofocos moderado a severos.



En la escala de 0 a 3, ambas combinaciones CE/BZA inducen una reducción significativa de la gravedad de sofocos en la semana 4 y 12.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia para CE/BZA de los SMART trials.

| ESTUDIO | EFICACIA |
|---------|--|
| SMART-1 | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ número medio diario de sofocos moderados a severos ($p < 0,05$ vs placebo) y la severidad media de sofocos a la semana 12 ($p < 0,001$ vs placebo). • Mejoras significativas en los parámetros del sueño ($p < 0,05$ vs placebo). • ↑ DMO de la columna lumbar desde la basal a los 2 años ($p < 0,001$ vs placebo). • ↑ eficacia en la DMO en comparación con RLX. |
| SMART-2 | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ número medio y gravedad de sofocos a la semana 12 ($p < 0,001$ vs placebo). • Mejoras significativas en los parámetros del sueño (incluyendo el tiempo para quedarse dormida, la alteración del sueño, la suficiencia del sueño, e índices I y II de trastornos del sueño [compuestos por seis y nueve preguntas, respectivamente, que evalúan la calidad global del sueño], ($p < 0,05$ vs placebo). • Mejoras significativas en la satisfacción del tratamiento y calidad de vida ($p < 0,05$ vs placebo). |
| SMART-3 | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ células superficiales e intermedias, y ↓ células parabasales en la semana 12 ($p < 0,01$ vs placebo). • Mejoras significativas en la satisfacción del tratamiento y la función vasomotora, la función sexual y la calidad de vida total en la semana 12 ($p < 0,05$ vs placebo). |
| SMART-4 | <ul style="list-style-type: none"> • Ampliación de seguridad en endometrio y hueso. |
| SMART-5 | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ DMO columna lumbar a 1 año ($p < 0,001$ vs placebo). • ↑ eficacia en la DMO en comparación con BZA y comparable a CE/MPA. • Mejoras significativas en los parámetros del sueño ($p < 0,05$ vs placebo). |

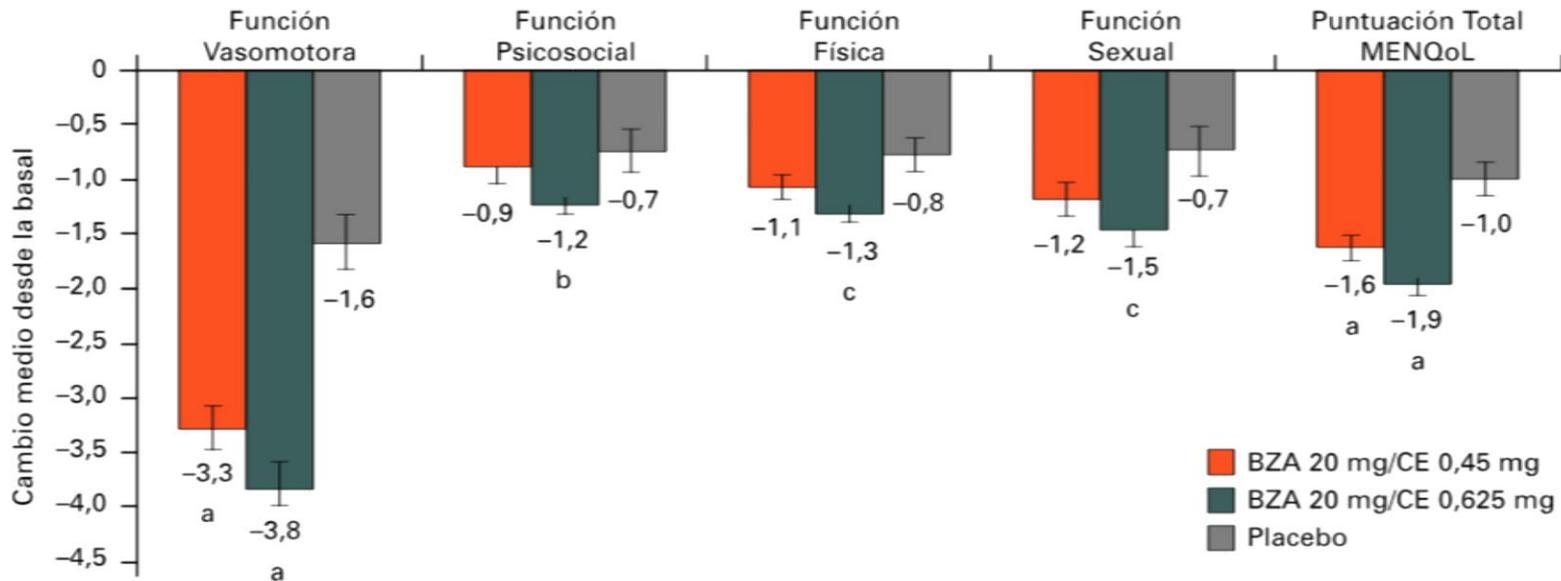
DMO: Densidad Mineral Ósea; BZA: Bazedoxifeno; CE: Estrógenos Conjugados; RLX: Raloxifeno; AVV, Atrofia Vulvo-Vaginal.



318 mujeres en diversos centros, edad media de 53 años, mejora significativa en la escala de sueño y en los valores de la escala

MENQoL

Figura 5. Cambio medio (\pm EE) desde la basal en las puntuaciones de MENQoL a la semana 12. Se presentan los cambios medios desde el inicio en la función vasomotora, la función psicosocial, la función física, la función sexual y la puntuación total de MENQoL para cada grupo de tratamiento.



EE, Error Estándar; MENQoL, Menopause-Specific Quality of Life; BZA, Bazedoxifeno; CE, Estrógenos Conjugados.

^a $p < 0,001$ vs placebo

^b $p < 0,05$ vs placebo

^c $p < 0,01$ vs placebo

Tomado de: Utian W, et al. *Maturitas* 2009;63(4):329-335.

Tabla 4. Cambio desde la basal en la puntuación MENQoL en los SMART trials.

| Dominio | SMART-1 (12 SEM) | | | SMART-2 (12 SEM) | | | SMART-3 (12 SEM) | | | SMART-5 (1 AÑO) | | |
|--------------|-------------------|-------------------|------|-------------------|-------------------|------|-------------------|-------------------|------|-------------------|-------------------|------|
| | BZA 20 / CE 0,45 | BZA 20 / CE 0,625 | PBO | BZA 20 / CE 0,45 | BZA 20 / CE 0,625 | PBO | BZA 20 / CE 0,45 | BZA 20 / CE 0,625 | PBO | BZA 20 / CE 0,45 | BZA 20 / CE 0,625 | PBO |
| Vaso-motor | -1,2 ^a | -1,5 ^a | -0,5 | -3,3 ^a | -3,8 ^a | -1,6 | -1,3 ^a | -1,7 ^a | -0,5 | -2,8 ^a | -2,8 ^a | -1,1 |
| Psico-social | NR | NR | NR | -1,1 | -1,3 ^b | -0,8 | -0,6 | -0,7 ^c | -0,4 | -0,9 | -1,2 ^b | -0,8 |
| Sexual | -0,7 | -0,7 | -0,6 | -1,2 | -1,5 ^b | -0,7 | -2,0 ^a | -1,9 ^b | -1,2 | -1,2 | -1,5 ^b | -0,9 |
| Físico | NR | NR | NR | -0,9 | -1,2 ^c | -0,7 | -0,5 | -0,5 | -0,5 | -0,9 | -1,0 | -0,7 |
| Total | -0,7 ^a | -0,8 ^a | -0,5 | -1,6 ^a | -1,9 ^a | -1,0 | -1,1 ^a | -1,2 ^a | -0,7 | -1,4 ^a | -1,6 ^a | -0,9 |

MENQoL, menopause-specific quality of life; SMART, *Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy*, DE, desviación estándar; BZA, bazedoxifeno; CE, estrógenos conjugados; NR, no reportado.

^a $p \leq 0,001$ vs. placebo

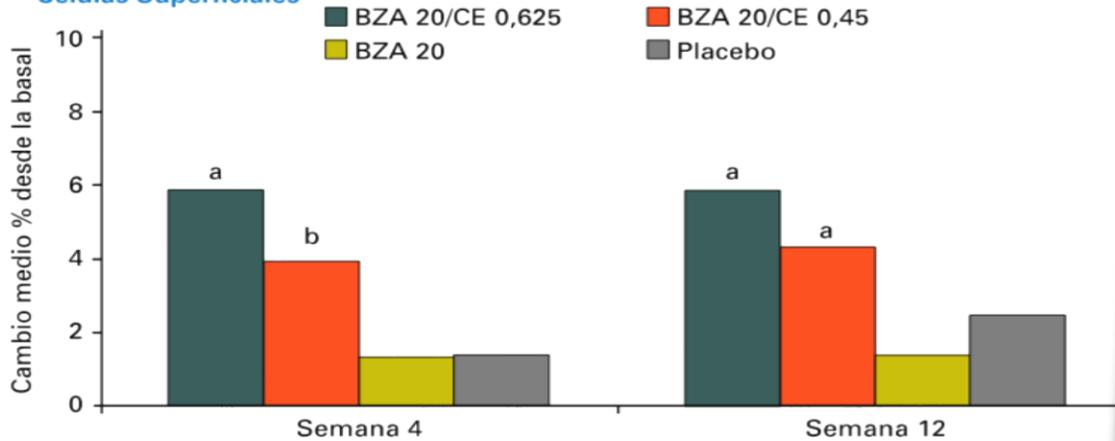
^b $p < 0,01$ vs. placebo

^c $p < 0,05$ vs. placebo

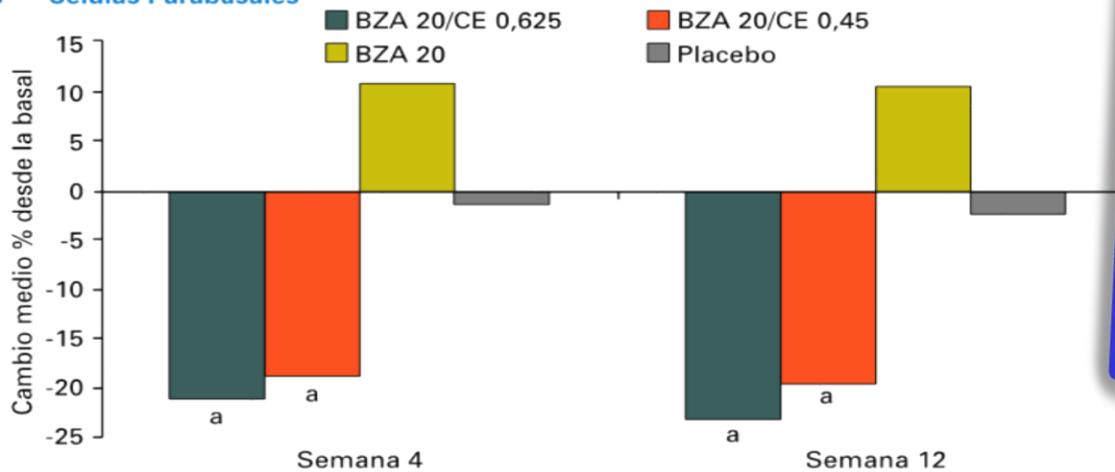
Tomado de: Mirkin S, et al. *Maturitas*. 2014; 77(1):24-31.

Sequedad Vaginal y sexualidad

A Células Superficiales



B Células Parabasales



Estudio SMART-3
específicamente diseñado para evaluar el efecto de 2 dosificaciones distintas del TSEC sobre la atrofia vulvovaginal (AVV) en relación al placebo

^a $p \geq 0,001$; ^b $p < 0,01$

Modificado de: Kagan B et al. 2010

Sequedad Vaginal y sexualidad

Cambios en el epitelio vaginal por citología:

- ↑ células superficiales
- ↑ células intermedias
- ↓ células parabasales

Cambios en la sintomatología vulvovaginal:

- Mejoría de la sequedad vaginal
- Mejoría del síntoma más molesto

Cambios en la sexualidad:

- ↓ dispareunia
- Mejora de la lubricación
- Mejora de la función sexual medida por ASEX y por MENQoL

Adaptado de:

Lobo RA, et al. *Fertil Steril* 2009;92(3):1025–38.

Kagan R, et al. *Menopause*. 2010;17(2):281-9

Estudio SMART-1
También evaluó
el efecto del
TSEC
sobre la **atrofia
vulvovaginal (AVV)**
en relación al
placebo

Efectos esqueléticos de BZD/ECE



En todos los estudios se vió un incremento significativo de la DMO lumbar y de cadera

c/u de los estudios tiene sus particularidades





Última versión de revisión de la literatura: Junio 2017

- ***Para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, sugieren no usar terapia farmacológica para la prevención de la osteoporosis (GRADE 2B).***
- ***BZA 20/ECE0,45 aumenta la DMO en columna y cadera.***
(Aumentos mayores que los logrados por BZA 20 mg en cadera, similares a los conseguidos por BZA 20 mg en columna y ECE 0,45/AMP 1,5 mg en cadera, e inferiores a los logrados por ECE 0,45/MAP 1,5 mg en columna lumbar (GRADE 2A).
- ***La mejora en la DMO con la formulación aprobada de BZA 20/ECE 0,45 es, como mínimo, comparable al raloxifeno (GRADE 2A).***
- ***El tamaño de la muestra no permite evaluar su efecto sobre la tasa de fractura vertebral, de cadera global.***



En 2016 se publicó un **análisis combinado** de resultados de **SMART-1 y 5** que analizó el efecto de ECE 0,45/ 0,625 con BZA 20 mg sobre la DMO y valoró este efecto en función de grupos de riesgo del FRAX.

Ambas combinaciones de CE/BZA consiguieron ***aumentos significativos de DMO lumbar y cadera con respecto a placebo*** independientemente del grupo de riesgo FRAX de las usuarias.

Estos resultados de la población general han sido confirmados y son extrapolables a lo que sucede en diferentes minorías étnicas dentro de los estudios de referencia como son pacientes de raza negra, hispanas y latinoamericanas.





SMART-5

...comparó las combinaciones de **ECE/BZA**
con **ECE/MAP**

*...Si bien, **ECE/MAP** consiguió
mayores aumentos en DMO lumbar a
12 meses que con **ECE 0,45mg/BZA**
20mg...*

la tasa de abandono de este
tratamiento **duplicó** la del TSEC por
sus efectos adversos.



Acción sobre el tejido mamario de BZD/ECE



dreamstime

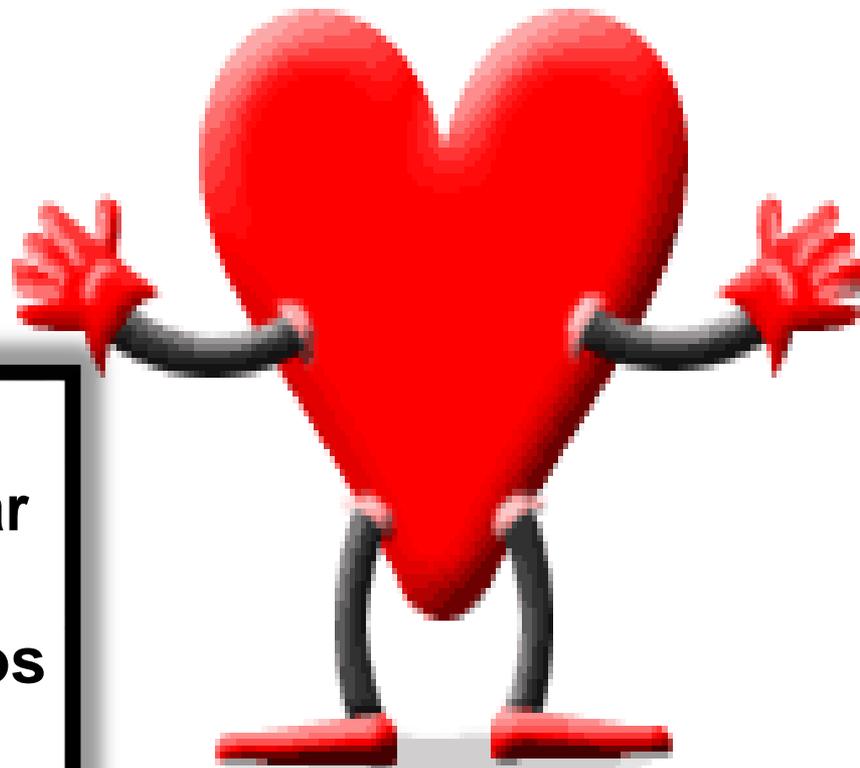


BZA 20/CE 0,45

- Perfil mamario seguro.
- Incidencia de mastalgia y efecto sobre la densidad mamaria similar a placebo (GRADE 2A).

Efectos cardiovasculares de BZD/ECE

- No hay suficiente investigación para evaluar directamente el efecto de BZA 20/CE 0,45 en eventos trombóticos o cardiovasculares.

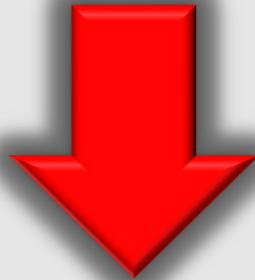




- No se conoce la seguridad CV a más de 2 años.
- Las tasas de ictus, cardiopatía isquémica y TEV fueron bajas y similares a placebo.
- Pese a la **baja incidencia de TEV en usuarias, ante la aparición o sospecha: suspender tratamiento.**
- **Descartar factores de R. familiares y personales de trombofilia y de trombosis.**

R. de TEV

ambos componentes asocian un incremento del R. sobre todo durante el 1er. año de tratamiento



“ no es un tratamiento adecuado para pacientes con antecedentes personales de TEV o datos de R. de padecerlo”

TSEC : BZD + ECE

Comprimidos ECE 0,45 mg + BZD 20 mg

Posología y forma de administración dosis recomendada

- **0,45 mg de ECE + 20mg de BZD** , 1 vez al día, en cualquier momento, con independencia de las comidas
- **Las concentraciones de BZA + ECE se estabilizan después de 2 semanas de su administración.**
- ***Si la paciente olvida tomar un comprimido, debe tomarlo tan pronto como lo recuerde, y continuar con el mismo tratamiento que antes del olvido.***
- ***Si la paciente olvida más de un comprimido debe tomar únicamente el más reciente y no debe tomar el doble de la dosis habitual para compensar los comprimidos olvidados***



Interacciones medicamentosas

Debidas a ECE

Efecto disminuido:

- **inductores de las enzimas citocromo P450 :**
anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)
- **Antiinfecciosos:**
(rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz)

Concentraciones elevadas:

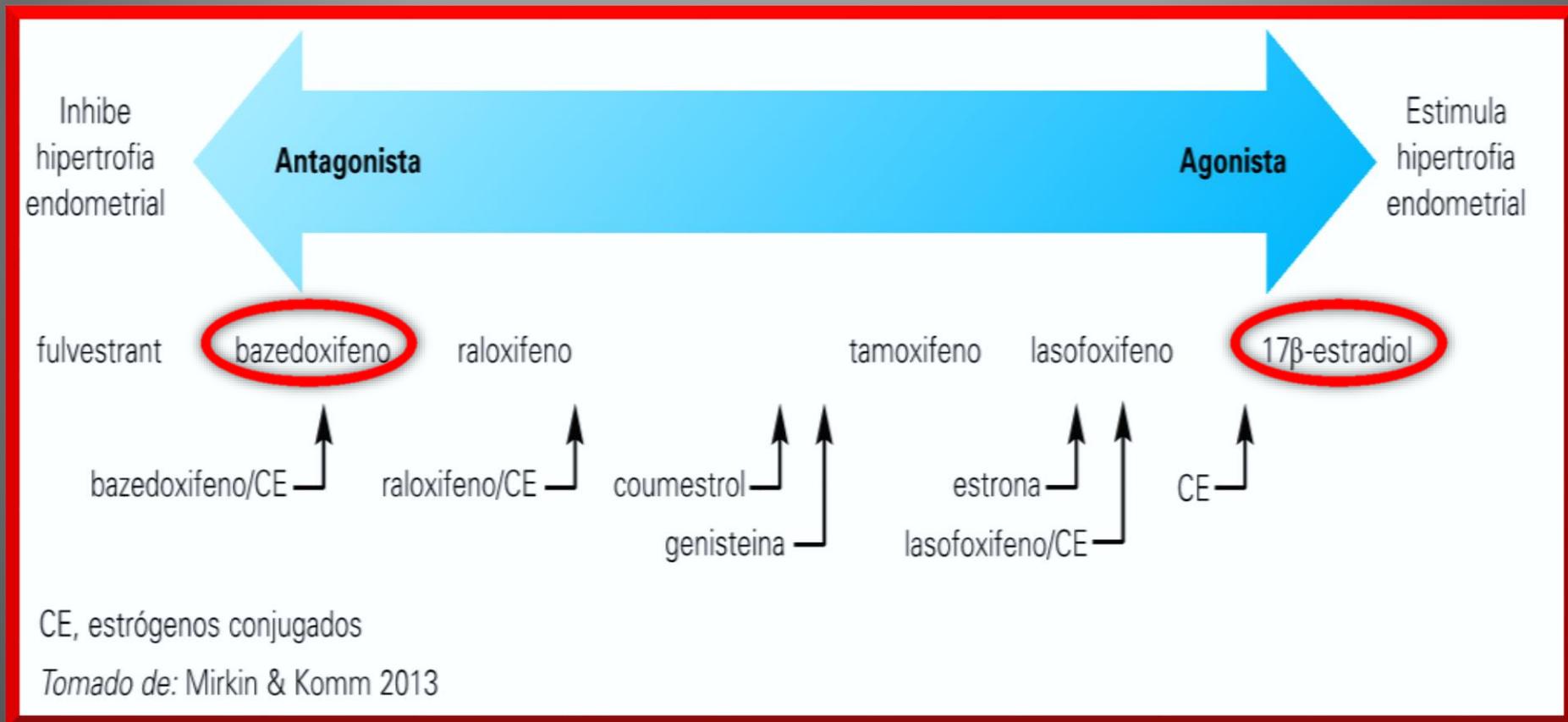
- **inhibidores del CYP3A4:**
eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de pomelo.

Debidas a BZD

- **inductores de las enzimas uridina difosfato ,glucuronosiltransferasas:**
rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína.

EFEECTO SOBRE EL ENDOMETRIO DE LOS DIFERENTES SERMS Y TSEC

amplia gradación de efectos hacia el mayor antagonismo que ejerce BZA.



BZA

...no solo se muestra antagonista de los estrógenos a nivel endometrial...

...sino que estudios experimentales sugieren que participa en la degradación de los RE α ...

“efecto único entre la mayoría de los SERM”

Los mecanismos moleculares responsables del efecto antiproliferativo de BZA no están completamente dilucidados
uno de los SERM con *mayor capacidad antiestrogénica en el endometrio*

- ✓ estudios que analizan efectos de los E y P sobre la expresión de genes relacionados con la proliferación endometrial, la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio.

✓ **gen FGF18**

(gen que sintetiza el f. de crecimiento de los fibroblastos18)

Factor promotor de la proliferación epitelial, aumentado en el adenoca. de endometrio  **inhibido por la progesterona**

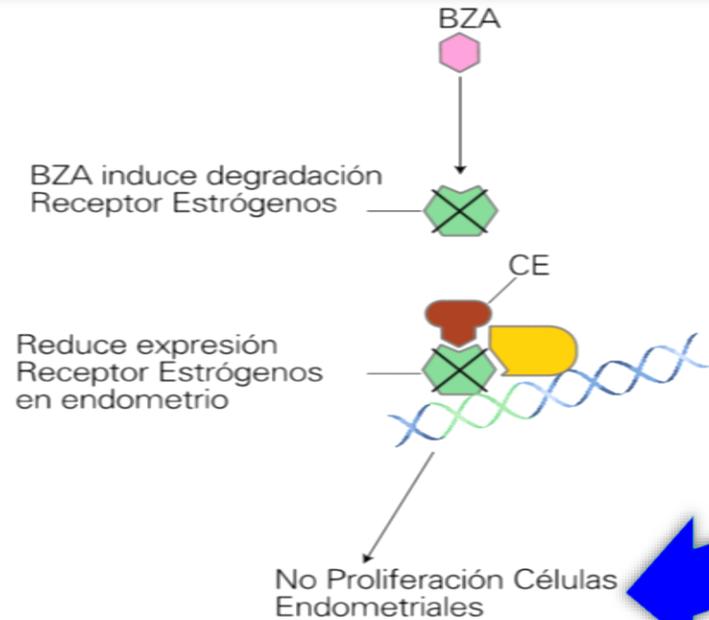
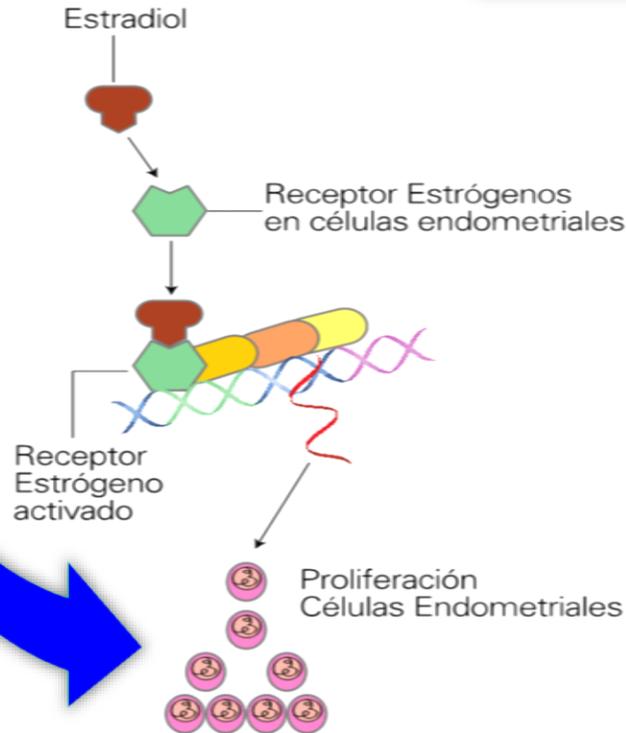
BZA

✓ **Inhibe síntesis FGF18 en endometrio en forma independiente , diferente a P.**

ésta lo inhibe por aumento de HAND2 (heart and neural crest derivatives expressed transcript 2)

**E2 se une al RE
Induce prolif endometrial**

- **ECE/BZA no induce proliferación endometrial.**
- **BZA se une y degrada el R. de E.**
- **los efectos estrogénicos endometriales se minimizan debido a la falta de Rs para transducir los efectos estrogénicos del ECE .**



Adaptado de: Understanding cancer series: SERMs. National Cancer Institute at the National Institutes of Health
 Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>.
 Acceso: Junio 2017.

La seguridad endometrial de los TSEC se ha evaluado en los SMART-1 y 5

Tabla 6. Incidencia de patología endometrial en los SMART.

| | | |
|---------------------------|---------------|---|
| Hiperplasia endometrial | SMART-1 | <ul style="list-style-type: none"> • 0,3 (1,5%) con CE 0,625/BZA 20; • 0,00 (0,9%) con CE 0,45/BZA 20. |
| | SMART-5 | <ul style="list-style-type: none"> • 0,3% (1,3%); con CE 0,625/BZA 20 • 0,3% (1,4%) con CE 0,45/BZA 20; • 0 (1,99%) con CE/MAP • 0,3% (1,3%) con placebo. |
| Proliferación endometrial | SMART-1, 4, 5 | <ul style="list-style-type: none"> • 18 de 684 mujeres con CE 0,625/BZA 20 (2,6%; IC del 95%, 1,57% -4,13%); • 14 de 675 mujeres con CE 0,45/BZA 20 (2,1%, IC del 95%, 1,1 % -3,5%) • 6 de 673 mujeres en el grupo placebo (0,9%, IC del 95%, 0,3% -1,9%). |
| Pólipos | SMART-1 | <ul style="list-style-type: none"> • 1,0% (0,4% -2,1%) con el uso de CE 0,625/BZA 20; • 1,8% (0,9% -3,1%) con CE 0,45/BZA 20 • 0,5% (0,1% -1,3%) con placebo |
| | SMART-5 | <ul style="list-style-type: none"> • 2,6% (0,72% -6,56%) con el uso de CE/MAP |
| Cáncer de endometrio | SMART-1 - 5 | <ul style="list-style-type: none"> • La tasa de incidencia fue 0,4 por 1.000 mujeres-año (95% CI, 0,0-2,4) y el RR fue de 0,9 (IC del 95%, 0,2-4,8) para CE 0,45/BZA 20. • Entre todas las participantes de los estudios SMART, sólo se registró un caso de cáncer de endometrio en una mujer del SMART-1 que recibió CE 0,45/BZA 20. |



TSEC

Seguridad y tolerabilidad

Contraindicaciones absolutas

- ✓ **Enf. Tromboembólica**
- ✓ **Cáncer de mama o de útero**
- ✓ **Sangrado vaginal inusual**
- ✓ **Enf. Hepática grave**



critérios de exclusión comunes a los estudios SMART

“Tener en cuenta a la hora de prescribir TSEC”

- Presencia o antecedente de tromboembolismo venoso
- Ictus
- Accidente isquémico transitorio (AIT)
- Infarto de miocardio
- Cardiopatía isquémica
- Hepatopatía o nefropatía crónicas
- Melanoma
- Cánceres ginecológicos (incluido de mama)
- Hipertensión no controlada
- Tabaquismo >15 cigarrillos/día
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Hiperglucemia



TSEC

- **No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal**
- **Obesidad (índice de masa corporal superior a 34 kg por m²)**
- **Mujeres mayores de 75 años.**

- Los estudios **SMART** se realizaron en **mujeres sanas**, no obesas, principalmente caucásicas, sin tener en cuenta otros factores de riesgo de cáncer de endometrio (ni de mama)
- **Se necesitan estudios adicionales de seguridad endometrial en mujeres con R. de cáncer de endometrio y en pacientes obesas**
- Uno de los criterios de inclusión para los estudios SMART establecía que el índice de masa corporal fuese inferior a 32,2 (en el SMART-1) o a 34,0 kg/m² (en los SMART-2, 3 ,4 y 5)
- El análisis de todos los estudios SMART proporciona **datos de seguridad sobre el uso de TSEC durante un máximo de 2 años.**
- **Se necesitan datos de seguridad en otras mujeres y más a largo plazo.**
- **La calidad de la evidencia es alta, pero el grado de recomendación necesita de estudios a largo plazo y en otras condiciones médicas.**

INDICACIONES de ECE +BZD



Tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con gestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.



conclusión

es un tratamiento que alivia los síntomas del déficit estrogénico de la menopausia, que no afecta a la densidad mamaria, con efecto positivo sobre la densidad mineral ósea.



...muchas gracias !!!



“...el resto de tu vida... es lo mejor de tu vida...”
D. Brown