



## REVIEW ARTICLE

# Tratamiento Innovador En Menopausia: Complejo Estrogenico Selectivo Tisular (Tsec)

Baquedano L<sup>1\*</sup>, Sánchez Borrego R<sup>2</sup>, Abad P<sup>3</sup>, Jurado AR<sup>4</sup>, Manubens M<sup>5</sup> and Mendoza N<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup>Diatros, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain

<sup>4</sup>Instituto Europeo de Sexología, Marbella, Spain

<sup>5</sup>Women's Health Institute, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Universidad de Granada, Granada, Spain

\*Corresponding author: Baquedano L, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.



## Introducción

La menopausia per se no es una enfermedad, por eso no siempre es necesario tratar a las mujeres en la transición y en la menopausia. Sin embargo los cambios hormonales pueden estar asociados a la aparición de síntomas, como sofocos y sudoraciones nocturnas que son los más frecuentes. Otros como la dispareunia, sequedad vaginal, alteraciones del humor y disfunción sexual también suelen darse. Además en esta etapa existe un aumento en la resorción ósea que en ocasiones puede conducir a la aparición de osteopenia u osteoporosis. Las mujeres con clínica severa, 25-30% aproximadamente del total, tienen una merma en su calidad de vida [1].

El tratamiento hormonal (TH) es el más efectivo para los síntomas de menopausia. Es el "gold estándar" para mejorar los síntomas vasomotores (SVM) y también mejora otros problemas relacionados con la menopausia. Además, el TH es efectivo contra la pérdida de masa ósea. Por ello, existe un consenso global acerca de la TH que concluye que en las mujeres sintomáticas antes de los 60 años y en los primeros 10 años de menopausia, los beneficios del tratamiento superan los riesgos [2-4].

El TH más prescrito en USA ha sido una combinación de estrógenos conjugados equinos (ECE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), pero la seguridad en mama es la mayor preocupación con esta combinación.

El ensayo clínico randomizado The Women's Health Initiative (WHI) informó de un incremento del riesgo relativo de cáncer de mama después de 5.2 años de tratamiento [4]. Los ECE en monoterapia no incrementaron el riesgo de cáncer de mama en el estudio WHI y después de 7 años de tratamiento, incluso redujeron el riesgo a los 6 años de seguimiento. En 2016 los mismos autores del estudio WHI publicaron un artículo en el que se cuestionaba la interpretación del primer análisis, remarcando el posible papel de la progesterona en el riesgo mamario y poniendo de relieve la importancia de desarrollar alternativas seguras para el tratamiento de los síntomas de menopausia.

El complejo estrogénico selectivo tisular (TSEC) es un tratamiento alternativo e innovador que combina ECE y un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, bazedoxifeno (BZA) en lugar de la progesterona para la protección uterina. El motivo de esta combinación es sumar el efecto antagonista del BZA en el útero y la mama manteniendo la eficacia de los estrógenos en el tratamiento de los síntomas vasomotores, vaginales y del esqueleto óseo sin necesidad de la progesterona. Esta combinación (ECE/BZA) es el primer TSEC aprobado por la Agencia Estadounidense (FDA) y europea del medicamento (EMA) [7,8]. En Europa, está indicado como tratamiento de los síntomas por déficit estrogénico en mujeres postmeopáusicas no histerectomizadas en las que el tratamiento con progesterona no es apropiado.



**Citation:** Baquedano L, Sánchez BR, Abad P, Jurado AR, Manubens M, et al. (2018) Tratamiento Innovador En Menopausia: Complejo Estrogenico Selectivo Tisular (Tsec). *Reprod Med Int* 1:004.

**Accepted:** July 11, 2018; **Published:** July 13, 2018

**Copyright:** © 2018 Baquedano L, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

La FDA además lo contempla como prevención para la osteoporosis postmenopáusicas.

El objetivo de esta revisión es resumir los datos clínicos de la eficacia y seguridad del TSEC. Para ello, revisamos la literatura analizando los artículos publicados en inglés en Pubmed, Scopus y Medline hasta Marzo de 2018 utilizando las siguientes palabras clave: TSEC, bazedoxifeno, estrógenos conjugados equinos, tratamiento hormonal en la menopausia, síntomas menopáusicos, calidad de vida, sexualidad, metabolismo óseo, riesgo cardiovascular, seguridad endometrial y seguridad mamaria. Los artículos que cumplían los criterios de inclusión fueron revisados con detalle.

## Ensayos Clínicos

Los estudios clínicos que valoran la eficacia y seguridad del TSEC incluyeron más de 7500 mujeres alrededor del mundo en una serie de ensayos clínicos fase 3 doble ciego, randomizados, controlados con placebo llamados estudios SMART [9-13]. Se resumen en la Tabla 1. Fueron analizadas varias dosis, pero la única aprobada por tener el mejor de beneficio-riesgo fue ECE 0,45 mg /BZA 20 mg.

## Síntomas vasomotores

La eficacia de TSEC para el tratamiento de los sín-

tomas vasomotores en la menopausia fue evaluada en los ensayos SMART-1 y 2 [9,10]. En el estudio SMART-2 la intensidad y severidad de los sofocos era la variable principal. TSEC mejoró significativamente la frecuencia y severidad de los mismos en comparación con placebo. Dicho efecto comenzó a ser significativo a las 4 semanas de tratamiento. En el estudio SMART-1 el beneficio se mantuvo después de 2 años de tratamiento. Un análisis de ambos ensayos por años desde la menopausia, demostró que comparado con placebo, TSEC redujo la frecuencia y severidad de los sofocos en las mujeres en los primeros 5 años de menopausia y también en los siguientes. Comparado con el efecto que mostraron los estrógenos y la progesterona en la revisión/metaanálisis Cochrane, el beneficio/clínico de TSEC en los estudios SMART fue muy similar [14]. Sin embargo, no hay datos comparativos directos entre ambos tratamientos. Sólo un estudio mostró una eficacia similar en la mejoría de los sofocos entre ECE/AMP y ECE/BZA, pero el objetivo principal del mismo fue estudiar el sueño y la calidad de vida.

## Sueño

Los sofocos nocturnos pueden provocar trastornos del sueño. Esto puede implicar disminución de la agu-

**Tabla 1:** Principales resultados de los ensayos SMART.

Estudio	Objetivo	Principales resultados
SMART 1	Efecto en los síntomas de menopausia, parámetros metabólicos y seguridad vs. BZA, ECE/AMO y PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de los sofocos moderados-severos diarios (<math>p &lt; 0.05</math> vs. PBO) y su severidad (<math>p &lt; 0.001</math> vs. PBO)</li> <li>- Mejoría en los parámetros del sueño (<math>p &lt; 0.05</math> vs. PBO)</li> <li>- Mejoría en los parámetros lipídicos y sólo mínimos efectos en algunos parámetros de la coagulación.</li> <li>- Seguridad endometrial, mamaria</li> </ul>
SMART 2	Seguridad y eficacia del tratamiento de los sofocos moderados-severos vs. BZA, ECE/AMO y PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción en el número y severidad de los sofocos (<math>p &lt; 0.001</math> vs. PBO)</li> <li>- Mejoría en los parámetros de sueño (<math>p &lt; 0.05</math> vs. PBO)</li> <li>- Mejoría en la satisfacción y calidad de vida (<math>p &lt; 0.05</math> vs. PBO)</li> </ul>
SMART 3	Seguridad y eficacia de las dos dosis de TSEC vs PBO para el tratamiento de la AVV moderada-severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento en las células superficiales e intermedias y descenso de las parabasales (<math>p &lt; 0.01</math> vs. PBO)</li> <li>- Mejoría en la satisfacción, síntomas vasomotores, función sexual y calidad de vida (<math>p &lt; 0.05</math> vs. PBO)</li> </ul>
SMART 4	Seguridad endometrial y efecto en DMO vs. CE/MPA y PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguridad endometrial similar a PBO. Sangrado y sensibilidad mamaria menor que con TH (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> <li>- Mejoría en la DMO de columna lumbar y cadera (<math>p &lt; 0.001</math> vs. PBO)</li> <li>- Perfil de seguridad /tolerabilidad favorable después de 1 año de tratamiento</li> </ul>
SMART 5	Seguridad endometrial y efecto en DMO vs. BZA sólo, HT, y PBO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja tasa de hiperplasia endometrial en todos los grupos (<math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>- Tasas de amenorrea similar a PBO y BZA and mayor que HT (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Mejoría en la DMO de columna lumbar y cadera (<math>p &lt; 0.001</math> vs. PBO)</li> <li>- Sensibilidad mamaria similar a PBO y BZA y significativamente menor que con HT (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> <li>- Tasa de eventos adversos similar entre los grupos.</li> <li>- Eventos adversos serios y tasas de discontinuación menores que con TH</li> </ul>

deza y el estado de alerta durante el día, y puede llevar a tener descuidos, olvidos e irritabilidad. Además de por su efecto en la disminución de los síntomas vasomotores, TSEC mejora la calidad del sueño. Utilizando una escala específica de sueño, a la semana 12 de tratamiento, se informó de mejoría en el tiempo de dormir, alteraciones y adecuación del sueño con respecto a placebo. ECE/BZA parece mejorar más directamente a las mujeres con sofocos más severos y más indirectamente a través de la clínica vasomotora en las mujeres con sofocos más leves [15,16].

### Calidad de vida

Los niveles bajos de estrógenos y el PH vaginal alto durante la menopausia, pueden dar lugar al Síndrome Genitourinario de la menopausia, el cual incluye sequedad vaginal, irritación vulvar, ardor, disuria, dispareunia... La acción del TSEC en la vagina fue estudiada en el ensayo SMART-3. Los datos de las citologías vaginales mostraron que TSEC incrementa significativamente el porcentaje de células superficiales e intermedias disminuyendo el de parabasales. Ello puede mejorar la atrofia vaginal. Los autores del ensayo concluyeron que TSEC era eficiente para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal moderada y severa en la mujer menopáusica. La función sexual fue analizada en el ensayo SMART-3 con la escala MENQol y Arizona Sexual Experiences. La función sexual mejoró con cualquier dosis de ECE/BZA comparado con placebo y con BZA en monoterapia; se obtuvieron mejorías significativas en los dominios de la excitación, orgasmo y lubricación.

### Tejido óseo

Las mujeres postmenopáusicas tienen incrementado el riesgo de pérdida de masa ósea, osteoporosis y la aparición de fracturas. Por separado, ECE y BZA son protectores contra la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas en las mujeres postmenopáusicas [17,18]. La eficacia de TSEC en este sentido fue valorada en los ensayos SMART-1 y 5. El primero incluyó 2 subestudios de prevención de osteoporosis: las participantes del subestudio 1 eran mujeres con más de 5 años de menopausia, osteopenia y otro factor de riesgo para osteoporosis y las del estudio 2 eran mujeres en los primeros 5 años de menopausia (cuando la velocidad de pérdida de masa ósea es mayor) y al menos 1 factor de riesgo para osteoporosis. El objetivo principal fue evaluar los cambios en la DMO de la columna lumbar y cadera [19]. En ambos subestudios, el tratamiento con ECE/BZA a diferentes dosis, incrementó la DMO en ambas regiones después de 2 años de tratamiento en relación a placebo, de forma similar a raloxifeno o BZA en monoterapia. La mejoría fue más llamativa en las pacientes con TH combinado con estrógenos y progesterona. Asimismo, hubo cambio en los marcadores de metabolismo óseo (osteocalcina como marcador de formación ósea y telopeptido -C como marcador sérico

de resorción). Los investigadores concluyeron que ECE/BZA disminuye el recambio y la pérdida de masa ósea en las mujeres postmenopáusicas con riesgo incrementado de osteoporosis. En un análisis combinado de los ensayos SMART-1 y 5, el tratamiento con TSEC incrementó la DMO en la columna lumbar y cadera comparado con placebo independientemente del riesgo de la paciente utilizando la herramienta FRAX [20]. Sin embargo, en España la asociación de ECE/BZA no está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica [21].

### Efectos en el endometrial

La seguridad endometrial fue ampliamente estudiada en los ensayos SMART. BZA mostró en sus estudios de seguridad efecto neutral o antagónico en el endometrio. La dosis mínima eficaz que previene la aparición de hiperplasia tras 2 años de tratamiento de fue 20 mg [22]. En el estudio SMART-1 la medición del endometrio por ecografía y la incidencia de hiperplasia endometrial tras 2 años de tratamiento con cualquiera de las dosis utilizadas de ECE/BZA fue inferior al 1%, similar a placebo [9]. En un estudio que combinó los 5 ensayos SMART, fueron analizados de forma conjunta los resultados de biopsias endometriales, la presencia de sangrado anómalo y los hallazgos ecográficos. La tasa de hiperplasia endometrial se mantuvo por debajo del 1%. Sólo se informó de un caso de carcinoma de endometrio con el tratamiento con ECE/BZA en una paciente con múltiples factores de riesgo [23].

### Efectos en mama

Los ECE han mostrado un efecto protector contra el cáncer de mama utilizados sin progesterona en el estudio WHI. Administrado en monoterapia, el BZA se ha asociado a una incidencia de cáncer de mama similar a placebo tras 7 años de seguimiento [24]. Estudios in vitro revelaron que la combinación de BZA y ECE ejerce un efecto antiestrogénico en el tejido mamario [25]. En los ensayos clínicos la incidencia de cáncer de mama en más de 3700 mujeres tratadas con ECE/BZA fue similar a placebo tras 2 años de seguimiento. No se observaron cambios en la densidad mamaria, la aparición de mastodinia o la patología mamaria [26]. Por ello, el tratamiento con ECE/BZA ofrece mejor perfil de tolerabilidad en mama que la terapia hormonal con estrógenos y progesterona que se asocia a incremento del dolor y la densidad mamaria.

### Efectos cardiovasculares

Los ECE y el BZA incrementan la incidencia de eventos tromboembólicos de forma separada. El riesgo es mayor en el primer año de tratamiento. En los ensayos SMART, la incidencia de eventos tromboembólicos fue baja comparada con placebo, con 6 casos de entre 4868 pacientes tratadas. De manera similar, la incidencia de ictus, enfermedad coronaria e infarto de miocardio fue similar entre los grupos. Un metaanálisis de los 5 en-

sayos SMART recogió datos de seguridad cardiovascular, concluyendo que tras 2 años de tratamiento, TSEC presenta un aceptable perfil de seguridad cardiovascular con tasas de accidente cerebral y cardiaco similar a placebo en mujeres sanas y riesgo de tromboembolismo bajo [27].

## Tolerabilidad

El evento adverso más frecuente fue el dolor abdominal, (> 10% de las pacientes) seguido de candidiasis vaginal, estreñimiento, diarrea, náuseas y espasmos musculares e incremento de triglicéridos de hasta el 15% [28].

## Conclusiones

En global, los datos de la literatura muestran que TSEC reduce significativamente los síntomas vasomotores, mejoran la calidad del sueño (aumentando la calidad de vida), protege el tejido óseo y la atrofia vaginal. No hay estímulo mamario o endometrial con el tratamiento y el riesgo cardiovascular no se ve incrementado.

## References

- Gjelsvik B, Rosvold EO, Straand J, Dalen I, Hunskaar S (2011) Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the norwegian hordaland women's cohort study. *Maturitas* 70: 383-390.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel (2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24: 728-753.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group (2016) 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19: 109-150.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310: 1353-1368.
- Manson JE, Kaunitz AM (2016) Menopause management-getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374: 803-806.
- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002314/WC500181566.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002314/WC500181566.pdf)
- [www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071643.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071643.pdf)
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, et al. (2009) Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 92: 1025-1038.
- Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH (2009) Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: A randomized, controlled trial. *Menopause* 16: 1116-1124.
- Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH (2010) A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 17: 281-289.
- Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA (2013) Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric* 16: 338-346.
- Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, et al. (2014) Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: A randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E189-E198.
- MacLennan AH (2009) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- Pinkerton JV, Pan K, Abraham L, Ricketts J, Ryan KA, et al. (2014) Sleep parameters and health related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: A randomized trial. *Menopause* 21: 252-259.
- Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, et al. (2009) Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 63: 329-335.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, et al. (2008) Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 23: 1923-1934.
- Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, et al. (2006) Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 21: 817-828.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G (2009) Efficacy of tissue selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 92: 1045-1052.
- Gallagher JC, Palacios S, Ryan KA, Yu CR, Pan K, et al. (2016) Effect of conjugated estrogens/bazedoxifene on postmenopausal bone loss: Pooled analysis of two randomized trials. *Menopause* 23: 1083-1091.
- Llaneza P, Calaf J, Jurado AR, Mendoza N, Otero B, et al. (2018) What do TSECs provide in the menopausal hormone therapy? *Gynecol Endocrinol* 34: 826-832.
- Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L (2009) Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 92: 1018-1024.
- Mirkin S, Pinkerton JV, Kagan R, Thompson JR, Pan K, et al. (2016) Gynecologic safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: Pooled analysis of five phase 3 trials. *J Womens Health* 25: 431-442.
- Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FC, Levine AB, Williams R, et al. (2013) Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas* 76: 81-87.

- 
25. Chang KC, Wang Y, Bodine PV, Nagpal S, Komm BS (2010) Gene expression profiling studies of three SERMs and their conjugated estrogen combinations in human breast cancer cells: Insights into the unique antagonistic effects of bazedoxifene on conjugated estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 118: 117-124.
26. Harvey JA, Pinkerton JV, Barakat EC, Shi H, Chines AA, et al. (2013) Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause* 20: 138-145.
27. Black D, Messig M, Yu CR, Assaf AR, Komm BS, et al. (2016) The effect of conjugated estrogens/bazedoxifene therapy on body weight of postmenopausal women: Pooled analysis of five randomized, placebo controlled trials. *Menopause* 23: 376-382.
28. Mirkin S, Ryan KA, Pan K, Chines AA, Lobo RA (2012) A pooled analysis of the effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on lipid parameters from the selective estrogens, menopause, and response to therapy trials. *Endocr Rev* 33: SAT-30.