

ESTROGENOS CONJUGADOS / BAZEDOXIFENO

Menopausia (sofocos y síntomas vaginales)

2018; (1)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2018-01



<http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Estrógenos conjugados / Bazedoxifeno (DCI)	G03CC07 Estrógenos; combinaciones con otros fármacos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
Duavive ® (Pfizer)	28 comprimidos liberación modificada: 0,45/20 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Febrero, 2018	Receta médica. Visado (RD 618/2007).

PUNTOS CLAVE

- La asociación a dosis fijas de estrógenos conjugados/bazedoxifeno ha sido autorizada para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero en las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.
- La terapia con estrógenos, asociados o no a progestágenos, constituye el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados-graves; bazedoxifeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial que éstos comportan.
- Estrógenos conjugados/bazedoxifeno ha mostrado, frente a placebo, eficacia en la reducción de la frecuencia y gravedad de los sofocos y algunos de los síntomas vaginales.
- Su perfil de efectos adversos, contraindicaciones y precauciones son concordantes con los de sus componentes. Existe importante incertidumbre acerca de su seguridad a largo plazo en cuanto efectos sobre el endometrio, posible incremento del riesgo tromboembólico y de tumores relacionados con estrógenos.
- Está contraindicada en mujeres con antecedentes de tumores malignos vinculados a estrógenos (mama, endometrio); sangrado genital sin diagnosticar; hiperplasia endometrial; presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso, de enfermedad tromboembólica arterial, o de hepatopatía.
- Teniendo en cuenta todo lo anterior, puede concluirse que la asociación estrógenos conjugados/bazedoxifeno a dosis fijas **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de los síntomas de la menopausia.



**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

**Estrógenos
conjugados/
bazedoxifeno:
evidencia
limitada e
incertidumbre en
seguridad a largo
plazo**

QUÉ ES

La asociación a dosis fijas estrógenos conjugados/bazedoxifeno (EC/BA) se ha autorizado para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) **con útero** en las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos. Los estrógenos palián la deficiencia hormonal responsable de los síntomas vasomotores y vulvovaginales, pero también favorecen el crecimiento del endometrio aumentando el riesgo de hiperplasia endometrial. El BA es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos en el útero, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial que comporta el uso de estrógenos (1-3). Los comprimidos de liberación modificada, con 0,45 mg de EC y 20 mg de BA, se administran por vía oral una vez al día (1).

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE MENOPAUSIA

Los síntomas vasomotores (sofocos y sudoraciones nocturnas) y la atrofia y sequedad vaginal son característicos de la deficiencia de estrógenos. En caso de síntomas vasomotores leves-moderados el tratamiento de elección es la modificación del estilo de vida (ajustar vestido, regular temperatura ambiente, evitar factores desencadenantes, pérdida de peso, ejercicio, dejar de fumar) y generalmente no se precisa tratamiento farmacológico. En los casos moderados-graves, que afecten la calidad de vida, el **tratamiento de elección** es la terapia hormonal con **estrógenos solos en mujeres sin útero** y **estrógenos asociados a progestágenos en mujeres con útero** (se asocian para evitar la hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos). No deben prescribirse tratamientos a largo plazo (más de 5 años) porque los riesgos pueden superar los beneficios. Se debe prescribir la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible, haciendo evaluaciones periódicas (4,5). El tratamiento de elección de los síntomas vaginales son los estrógenos por vía tópica (4-6). [Ver algoritmo.](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

ESTRÓGENOS CONJUGADOS/BAZEDOXIFENO (EC/BA) FRENTE A SUS COMPARADORES EN SÍNTOMAS POSTMENOPAUSICOS EN MUJERES CON ÚTERO

Comparadores de referencia	Estrógenos +/- Progestágenos (progesterona o medroxiprogesterona) dosis fijas (I) o administración conjunta en preparados separados (+)
Eficacia	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	
Pauta	
Coste	
	Nueva asociación EC/BA más cara

EFICACIA

EC/BA no se ha evaluado frente a sus componentes administrados simultáneamente en preparados separados ni frente a otras asociaciones de estrógenos con progestágenos.

Cuatro ensayos clínicos (fase III, aleatorios, doble-ciego), con importantes deficiencias metodológicas, han evaluado frente a placebo, la eficacia y seguridad de EC/BA (75/25 mg) (7-10). En el único estudio (332 pacientes, de 12 semanas de duración), en el que se midió como variable principal la reducción del número de sofocos, con un nivel basal de 10 sofocos/día y puntuación de gravedad de 2,3 se observó una diferencia significativa en el número medio de sofocos moderados-graves (-7,63 vs. -4,92) y en la puntuación de su gravedad (-0,87 vs. -0,26) (7).

En otro estudio, también frente a placebo, a las 12 semanas de tratamiento se observó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de células vaginales superficiales y disminución significativa en las células parabasales en los tratados con EC/BA, sin diferencias estadísticamente significativas en el descenso del pH vaginal ni en la mejoría de otros síntomas vulvovaginales (9). No se han comparado los efectos vulvovaginales de EC/BA con estrógenos tópicos a bajas dosis que son el tratamiento de elección.

SEGURIDAD

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fue el dolor abdominal, que afectó a más del 10% de las pacientes. Otros efectos adversos frecuentes fueron candidiasis vulvovaginal, estreñimiento, diarrea, náuseas, espasmos musculares, elevación de triglicéridos, cefalea, artralgia, migraja, dolor de espalda y de extremidades, nasofaringitis y gripe (1).

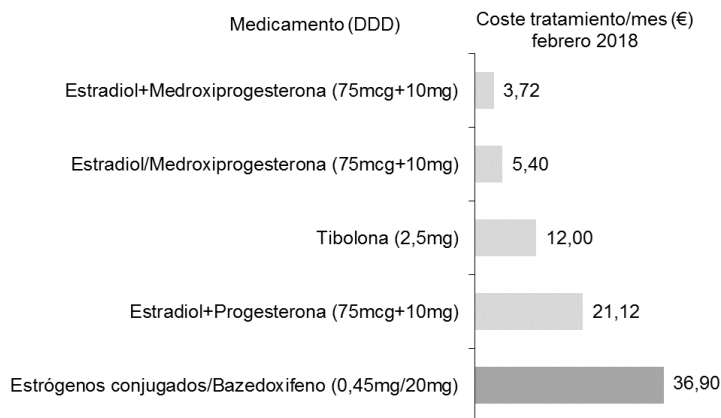
En dos de los estudios pivotaes se evaluó la seguridad endometrial de EC/BA observándose 2 casos de hiperplasia endometrial, pero no existen datos a largo plazo (8,10). La EMA incluyó la seguridad endometrial de EC/BA en el plan de gestión de riesgos (3).

En los ensayos clínicos no se observó incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, incidencia de cáncer de mama, endometrio u ovario, pero la corta duración de los estudios y el reducido número de pacientes incluidos hacen que los datos sean insuficientes para valorar estos efectos adversos a largo plazo, habiéndose incluido también en el plan de gestión de riesgos de la EMA (1,3).

La asociación EC/BA no ocasiona sangrado vaginal, lo que es una posible ventaja sobre la combinación de EC con progestágenos (1,3).

EC/BA está **contraindicada** en mujeres con antecedentes de cáncer de mama u otros tumores malignos vinculados a los estrógenos (cáncer endometrial); sangrado genital sin diagnóstico; hiperplasia endometrial sin tratar; presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso, de enfermedad tromboembólica arterial, o de hepatopatía; mujeres en edad fértil y porfiria (1-3).

COSTE



Fuente de datos: Sistema de Información FARMA. Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

EC/BA ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres <65 años, disminuyendo el número medio de sofocos moderados-graves y su gravedad. Respecto a la atrofia vulvovaginal, los estrógenos tópicos a bajas dosis son el tratamiento de elección y no se dispone de datos comparativos de EC/BA frente a éstos (2,3).

En los ensayos clínicos se observaron casos aislados de hiperplasia endometrial. La seguridad endometrial a largo plazo es desconocida. Los riesgos ya conocidos de EC y de BA se relacionan principalmente con tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y riesgo de neoplasias, sin que se haya podido establecer la seguridad a largo plazo de EC/BA en estos efectos adversos de especial interés (2,3).

Según el **Informe de Posicionamiento Terapéutico** la asociación EC/BA podría considerarse una opción terapéutica para el tratamiento de los **síntomas vasomotores** moderados-graves en mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas con intolerancia o contraindicación a progestágenos. Antes de iniciar el tratamiento con EC/BA debe sopesarse la necesidad de tratar los síntomas frente a las incertidumbres respecto a su seguridad (3).

Por todo lo anterior puede concluirse que la asociación a dosis fijas EC/BA **no supone un avance terapéutico**.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Duavive®](#). 2014.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico de estrógenos conjugados/bazedoxifeno (Duavive®) en el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero para las que no resulte apropiada una terapia con progestágenos IPT. 40/2017. V1. 2017.
- 3- [EMA](#). Assessment report Duavive: Estrogens Conjugated / Bazedoxifene. Procedure No. EMEA/H/C/002314/0000. 2014.
- 4- Vilaseca Canals J et al. Guía Terapéutica en Atención Primaria. 6ª ed. SEMFYC. 2016.
- 5- [NICE](#). Menopause: diagnosis and management. NG 23. 2015.
- 6- [AETSA](#). Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio. 2008.
- 7- Pinkerton JV et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009;16(6):1116-24.
- 8- Pinkerton JV et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189-98.
- 9- Kagan R et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(2):281-9.
- 10- Lindsay R et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1045-52.