

Cápsulas de estrógenos más progesterona ayudan a los SVM. Estudio REPLENISH

Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al 17-estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):161-70.

El estudio REPLENISH, un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, de 12 meses, evaluó la eficacia, la seguridad endometrial y la seguridad general de una sola cápsula de 17-estradiol más progesterona (E + P) para el tratamiento moderado a síntomas vasomotores severos (SVM).

Las mujeres de 40 a 65 años con SVMs y útero se asignaron al azar a E + P diario (1/100 mg, 0,5 / 100 mg, 0,5 / 50 mg, o 0,25 / 50 mg). Las mujeres en un subestudio con fogajes de moderados a graves (7/días o 50/semanas) también se asignaron al azar a las mismas dosis de E + P.

El REPLENISH inscribió a 1.845 mujeres, randomizadas de agosto de 2013 a octubre de 2015; 1.835 medicamentos recibidos (población de seguridad); 1.255 fueron elegibles para la población de seguridad endometrial; y 726 comprendieron el subestudio de SVM (edad media, 55 años; índice de masa corporal medio [IMC], 27). Un tercio eran afroamericanas.

La frecuencia y gravedad de los SVM disminuyeron significativamente desde el inicio con 1 mg de estradiol y 100 mg de progesterona y con 0,5 mg de estradiol y 100 mg de progesterona en comparación con placebo en la semana 4; 0,5 mg de estradiol y 50 mg de progesterona mejoraron la frecuencia y severidad en la semana 12, y 0,25 mg de estradiol y 50 mg de progesterona mejoraron la frecuencia pero no la gravedad en las semanas 4 y 12.

No se observó hiperplasia endometrial, y E + P de cápsula única proporcionó mejoras clínicamente significativas en SVM moderado a severo.

Comentario

Lobo y colegas informan los resultados del ensayo REPLENISH, un estudio que sigue los

informes farmacéuticos como un ensayo de fase 3. Un número significativo de personas se inscribieron y luego continuaron a lo largo de las diferentes fases de este ensayo complejo, lo que proporcionó una inferencia importante.

Las estimaciones de potencia y las determinaciones del tamaño de muestra se planificaron con una tasa de abandono del 20%; pero al cabo de un año, el 30% de las participantes abandonaron el estudio. No está claro si se produjo alguna cointervención o si alguna mujer asignada al azar al brazo placebo cruzó y tomó E + P. Los tamaños de muestra fueron aproximadamente los mismos en cada uno de los cuatro brazos activos, cada uno 2,8 veces mayor que en el brazo de placebo.

Como fase 3, aleatorizado, ensayo clínico farmacéutico, hubo una cantidad significativa de criterios de exclusión e inclusión claramente descritos para el ingreso, lo que permitió a los investigadores evaluar la eficacia pero no necesariamente la efectividad. Todas las mujeres estaban sanas y no tenían obesidad de clase 3 ni otras comorbilidades significativas.

Los laboratorios de referencia se informan como normales. No está claro qué porcentaje de participantes tenía algún elemento de síndrome metabólico o alguna forma de dislipidemia. El IMC promedio era menos de 27; sin embargo, el IMC tenía que ser de 34 o menos para ingresar al estudio.

El promedio fue de 5,9 años después de la menopausia al inicio del estudio. La cantidad semanal promedio de SVMs de moderado a severo varió de 72,1 a 77,0. La media de los puntajes semanales de severidad varió de 2,50 a 2,54 en el subestudio SVM al inicio del estudio.

El objetivo es ayudar a determinar cómo una sola cápsula de E + P, que usa estradiol puro y

progesterona pura, afecta a los puntos finales importantes en el manejo de la menopausia. De interés es qué dosis parece ser el punto óptimo que mejor protege el endometrio y, sin embargo, permite el máximo alivio de los SVMs con el menor número de efectos adversos (EA).

Los EA graves fueron afortunadamente poco comunes en cualquiera de los brazos.

Después de 12 semanas, todas las preparaciones parecían reducir la frecuencia de los sofocos, y cuanto mayor era la dosis de la medicación, más pronto la mejora para la mayoría de las mujeres.

Como siempre, el placebo mejoró la frecuencia y la gravedad de los fogajes; sin embargo, las mujeres en los brazos activos tuvieron aproximadamente 20 sofocos menos por semana y una reducción media en la gravedad de 0,6 más que la reducción de 0,4 con placebo.

El artículo se centró en la protección contra el cáncer de endometrio, y no se produjo ninguno durante este ensayo relativamente corto. Es de destacar que se observaron endometrios proliferativos o pólipos en los brazos activos pero no en el brazo de placebo, de nuevo con una incidencia baja. Las dosis más altas de estradiol se asociaron con menos tiempo para la amenorrea.

La combinación de E + P había sido desafiante previamente debido a las diferencias en su estructura y solubilidad. Un E + P combinado en una sola cápsula (en comparación con el cíclico) puede ser más conveniente para las mujeres que las cápsulas separadas. Esta preparación parece enfocarse en la preocupación de que muchas mujeres creen que su preparación no es natural. El medicamento contiene esteroides que se encuentran en una mujer que normalmente menstrúa, aunque se usan de forma continua aquí en varias preparaciones de dosis. Diversas progestinas pueden tener diferentes efectos sobre el riesgo tromboembólico. Por ejemplo, en el estudio de cohortes E3N de 80.308 mujeres posmenopáusicas, con un seguimiento promedio de 10,1 años, hubo un riesgo trombótico significativamente aumentado con progestinas de norpregnanos en comparación con progesterona, pregnanos y derivados

de 19-nortestosterona.¹ En general, la medroxi-progesterona, el uso de acetato (AMP), parece tener un mayor riesgo con respecto a los resultados múltiples, incluidos los efectos cardiovasculares, la presión arterial, la tromboembolia venosa (TEV), probablemente accidente cerebrovascular y cáncer de mama. El uso a corto plazo, de menos de 5 años, sin embargo, no parece estar asociado con un aumento significativo del riesgo.² La progesterona micronizada comparada con el AMP puede tener mejores resultados con respecto a los efectos cardiovasculares, presión arterial, TEV, probablemente apoplejía y cáncer de mama.

El artículo no aborda los problemas de costo ni compara los efectos de los productos transdérmicos o vaginales con el diseño, lo que puede evitar efectos de primer paso en el hígado. No se informan los efectos en otros criterios de valoración de interés, como la densidad mamaria, el cambio en el perfil de coagulación de la densidad ósea, los efectos vaginales y otros.

Las limitaciones de este estudio incluyen su duración más corta; el hecho de estudiar una población de mujeres más sanas que la población general, aunque esto es típico para los ensayos de eficacia de los SVMs y seguridad de fase 3; y la investigación solo de mujeres estadounidenses. La tasa de interrupción de aproximadamente 30% es otra limitación.

La disponibilidad de este medicamento ofrece otra opción para nuestras pacientes, particularmente aquellas preocupadas por el origen del uso o el riesgo definido incompleto con los preparados más comúnmente usados en el mercado hoy en día.

Es útil señalar que los objetivos de un ensayo aleatorizado y controlado de fase 3 para demostrar la eficacia son diferentes de los objetivos de otros estudios para abordar EA. De interés para el médico es qué tan bien la dosis y la preparación decidieron comercializarse con base en este ensayo de fase 3 que funciona en otras mujeres. También es de interés cuán seguro es este medicamento no solo para mujeres sanas sino también para aquellas que tienen otras comorbilidades médicas, pero sin contraindicaciones para el uso de estrógenos, que necesitan alivio de los síntomas de la menopausia.

Referencias

1. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
2. Stanczyk FZ, Bhavnani BR. Reprint of "Use of medroxyprogesterone acetate for hormone therapy in postmenopausal women: Is it safe" *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:151-9.

Robert Wild, MD, PhD, MPH,
NCMP
Professor and Vice Chair
for Research and Development Department of
Obstetrics
and Gynecology
University of Oklahoma Health
Sciences Center
Oklahoma City

Conflicto de intereses

El Dr. Wild reporta ser Consultante: Amgen, NHLBI through the University of Oklahoma.