

Estreva® GEL

ESTRADIOL HEMIHYDRATE 0,1%

EFICACIA EN EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

La menopausia se asocia con un descenso en la producción de estrógenos por parte de los ovarios, que conduce a un estado de deficiencia estrogénica. Esta deficiencia es causante de una serie de síntomas, entre ellos los síntomas vasomotores (SVM). Los bochornos y sudores nocturnos constituyen las molestias que se presentan con mayor frecuencia en este periodo de la vida. Aproximadamente 60% de las mujeres presentará SVM a los 3 meses de la menopausia natural o iatrogénica, con un subconjunto de mujeres que experimentan SVM durante varios años después de la menopausia.^{1,2}

La terapia estrogénica (TE) es el único tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) para el manejo de los SVM. Existen diferentes formulaciones de TE, incluyendo entre ellas estradiol (E2) en gel al 0.1% de administración transdérmica.²

Hedrick y colaboradores llevaron a cabo un ensayo en el cual se buscaba evaluar la eficacia y seguridad de E2 en gel al 0.1% en dosis bajas (0.25, 0.5 y 1.0 g de gel) en el manejo de los SVM asociados con la menopausia.¹

El estudio fue fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico y su objetivo fue evaluar el impacto de la edad, del estado uterino y del estado ovárico sobre la eficacia de E2 en gel al 0.1% [cambio

desde el inicio hasta la semana 12 en la frecuencia y severidad de los SVM moderados a severos (SVMMS)].¹

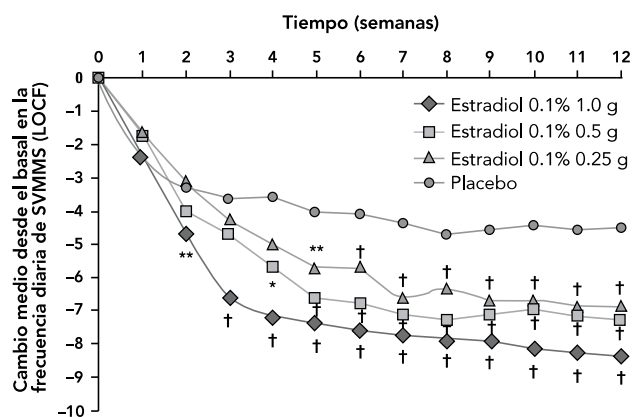
Se incluyó a mujeres mayores de 18 años con un índice de masa corporal (IMC) $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ que hubiesen tenido una menopausia natural (≥ 12 meses de amenorrea) o menopausia quirúrgica (≥ 6 semanas de una ooforectomía bilateral con o sin histerectomía) y que padecieran de 50 o más bochornos moderados a severos por semana.¹

Las mujeres que cumplían los criterios de selección fueron aleatorizadas a uno de cuatro grupos de tratamiento: E2 en gel al 0.1% en dosis de 0.25, 0.5, o 1.0 g de gel o al grupo placebo. Al finalizar el estudio, las mujeres con un útero intacto recibieron 10 mg/día de medroxi-progesterona oral, durante 14 días. Durante el período de tratamiento de 12 semanas se registró la severidad y la frecuencia de los SVM en un diario de autoevaluación.¹

Cada una de las tres dosis de E2 en gel al 0.1% demostró una reducción estadísticamente significativa en la mediana de la frecuencia diaria de SVMMS desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo ($p \leq 0.001$). La dosis de 1.0 g de E2 en gel al 0.1% mostró la mayor mejora en los SVMMS en la semana 12 con una reducción desde el inicio de -8.4. Las dosis de 1.0 g y 0.5 g de E2 en gel al 0.1% demostraron una reducción mayor en la frecuencia de inicio hasta la semana 4 en comparación con

placebo ($p \leq 0.05$), con una reducción significativa desde la semana 2 en el grupo tratado con 1.0 g del gel (-4.7; $p \leq 0.01$). Reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia de SVMMS en comparación con placebo se lograron en la semana 5 en el grupo tratado con 0.25 g de gel (-5.7; $p = 0.01$). Para cada dosis, las diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo se mantuvieron en cada punto de tiempo posterior del tratamiento hasta la semana 12.¹ (CUADRO 1)

Cambio medio desde el basal en la frecuencia diaria de SVMMS



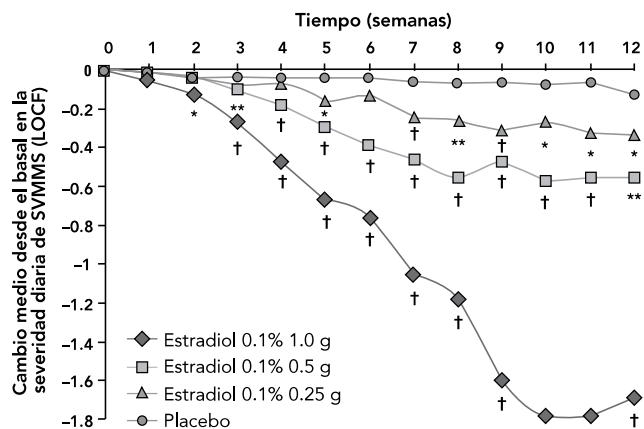
* $p \leq 0.05$ vs placebo; ** $p \leq 0.01$ vs placebo; † $p \leq 0.001$ vs placebo; Valor P del análisis de modelo de covarianza usando el grupo de tratamiento y basales como covariantes.

Hedrick RE et al. Menopause. 2009 Jan-Feb;16(1):132-40. doi: 10.1097/GME.0b013e31817d5372.

Cuadro 1

Se observaron reducciones en la severidad diaria de los SVMMS después del tratamiento con E2 en gel al 0.1%. Se evidenciaron mejorías estadísticamente significativas desde el inicio del estudio en la severidad media diaria de SVMMS en comparación con placebo en el grupo tratado con 1.0 g de gel en la semana 2 (-0.12; $p \leq 0.05$), en el grupo tratado con 0.5 g de gel en la semana 3 (-0.10; $p \leq 0.01$), y en el grupo tratado con 0.25 g de gel en la semana 5 (-0.16; $p \leq 0.05$). Las diferencias significativas con respecto a placebo se mantuvieron durante el resto del tratamiento hasta la semana 12 ($p \leq 0.01$) para las dosis de 1.0 g y 0.5 g de gel; una diferencia significativa respecto a placebo se mantuvo desde la semana 7 hasta la semana 12 ($p \leq 0.05$) en el grupo tratado con 0.25 g de gel.¹ (CUADRO 2)

Cambio medio desde el basal en la severidad de los SVMMS



* $p \leq 0.05$ vs placebo; ** $p \leq 0.01$ vs placebo; † $p \leq 0.001$ vs placebo; Valor P del análisis de modelo de covarianza usando el grupo de tratamiento y basales como covariantes.

Hedrick RE et al. Menopause. 2009 Jan-Feb;16(1):132-40. doi: 10.1097/GME.0b013e31817d5372.

Cuadro 2

METANÁLISIS

El mismo autor y su equipo condujeron un análisis *post hoc* del mismo estudio, el que evaluó el impacto de la edad, estado uterino y estado ovárico en relación con la eficacia del tratamiento con E2 en gel al 0.1% utilizado para el alivio de SVM relacionados con la menopausia. Adicionalmente, se investigó si los efectos de E2 en gel al 0.1% en la frecuencia y severidad de los SVM moderados a severos (SVMMS) eran dependientes de la edad, estado uterino o estado ovárico.²

EFICACIA GENERAL EN TODA LA POBLACIÓN, SIN ESTRATIFICACIÓN

Las dosis agrupadas de E2 en gel al 0.1% mejoraron significativamente la frecuencia diaria media y la gravedad de los SVMMS desde el inicio del estudio hasta la semana 12 en comparación con el placebo ($p \leq 0.001$) en toda la población de estudio. Cada dosis individual de E2 en gel al 0.1% (1.0, 0.5 y 0.25 g de gel) también redujo

significativamente la frecuencia diaria media y la gravedad de los SVMMS desde el inicio del estudio hasta la semana 12 en comparación con placebo ($p \leq 0.05$).²

EFICACIA ESTRATIFICADA POR EDAD

• E2 en gel al 0.1%, todas las dosis

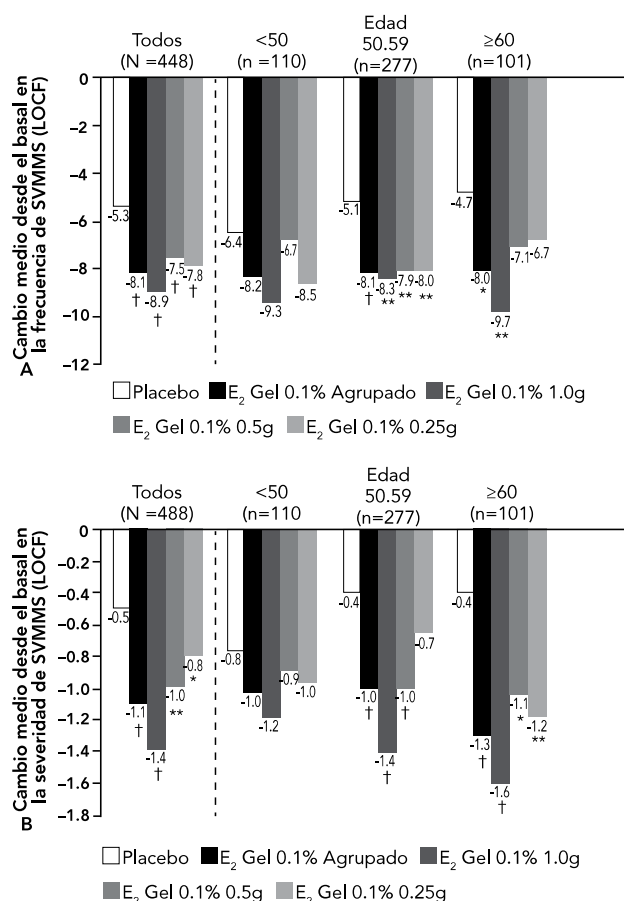
Cuando se combinaron los grupos de tratamiento, se evidenció que E2 en gel al 0.1% redujo tanto la frecuencia como la gravedad de los SVMMS desde el inicio del estudio en mujeres posmenopáusicas en cada grupo de edad. En comparación con los controles de placebo pareados por edad, la agrupación de E2 en gel al 0.1% mejoró significativamente tanto la frecuencia como la severidad de los SVMMS desde el inicio del estudio hasta la semana 12 ($p < 0.05$) en las mujeres de 50 años o mayores. No se detectó ninguna interacción significativa entre E2 en gel al 0.1% agrupado y la edad sobre la frecuencia ($p = 0.75$) y la severidad ($p = 0.19$) de los SVMMS.²

• Dosis individuales

El tratamiento con dosis individuales de E2 en gel al 0.1% mejoró numéricamente la frecuencia y la severidad de los SVMMS desde el inicio en mujeres de todas las edades. Las mujeres de 50 a 59 años que recibieron cualquier dosis de E2 en gel al 0.1 % presentaron una disminución significativa de los SVMMS en comparación con aquellas de la misma edad que recibieron placebo ($p \leq 0.01$). El tratamiento con 1.0 g de E2 en gel al 0.1% también redujo significativamente la frecuencia de SVMMS en mujeres de 60 años o más en comparación con aquellas de la misma edad que recibieron placebo ($p \leq 0.01$). Las mujeres de 50 a 59 años tratadas con 1.0 o 0.5 g de E2 en gel al 0.1% tuvieron una reducción significativa de la severidad de los SVMMS en comparación con los controles pareados por edad ($p \leq 0.001$). En comparación con aquellas de la misma edad que recibieron placebo, las mujeres mayores de 60 años tratadas con todas las dosis de E2 en gel al 0.1% mejoraron significativamente en cuanto a la severidad de los SVMMS ($p \leq 0.05$).² (CUADRO 3)

El porcentaje de mejora de placebo sobre la frecuencia de SVMMS varió de 4.7% a 106%. Del mismo modo, el porcentaje de mejora en la severidad de los SVMMS era más bajo en el grupo tratado con 0.5 g de E2 en gel al 0.1% en las mujeres menores de 50 años con una mejora de 12.5%. El grupo de mujeres ≥ 60 años tratada con 1.0 g de E2 en gel al 0.1% tubo una mejora de 300% sobre placebo en la gravedad media diaria de SVMMS. No se detectaron interacciones significativas entre dosis individuales E2 en gel al 0.1% y la edad sobre la frecuencia ni severidad de los SVMMS.² (CUADRO 3)

Cambio medio desde el basal en la frecuencia y severidad de los SVMMS estratificado por edad



* $p \leq 0.05$ vs placebo; ** $p \leq 0.01$ vs placebo; † $p \leq 0.001$ vs placebo; Valor P del análisis de modelo de covarianza

Hedrick RE et al. Menopause. 2010 Nov-Dec;17(6):1167-73. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e04b75.

Cuadro 3

EFICACIA ESTRATIFICADA POR EL ESTADO UTERINO

• E2 en gel al 0.1%, todas las dosis

La agrupación de los grupos de E2 en gel al 0.1% mostró una reducción significativa tanto de la frecuencia como de la severidad de los SVMMS en comparación con placebo independientemente del estado uterino ($p \leq 0.01$). No se observó ninguna interacción significativa entre el estado uterino y los grupos tratados con E2 en gel al 0.1% en la frecuencia o severidad de los SVMMS.²

• Dosis individuales

Cada dosis de E2 en gel al 0.1% redujo la frecuencia y la severidad de los SVMMS desde la línea basal en mujeres con y sin útero. El tratamiento con 1.0 o 0.5 g de E2 en gel al 0.1% redujo significativamente tanto la frecuencia ($p \leq 0.01$) como la severidad ($p \leq 0.001$) de los SVMMS en comparación con placebo, en mujeres con el útero intacto. En comparación con el grupo placebo el tratamiento con 0.25g de E2 en gel al 0.1% en mujeres con un útero intacto resultó en reducciones significativas en la severidad de los SVMMS ($p \leq 0.05$). Se encontró una mejora significativa en la frecuencia de SVMMS en mujeres sin útero intacto con el tratamiento con 1.0 y 0.25 g de E2 en gel al 0.1% en comparación con placebo ($p \leq 0.001$ y $p \leq 0,05$, respectivamente). En las mujeres sin un útero intacto, la severidad de los SVMMS mejoró significativamente en el grupo tratado con 1.0 g de gel ($p \leq 0.001$). Las mujeres con o sin un útero intacto mostraron 19% a 82% de mejora sobre placebo en la frecuencia de SVMMS y 60% a 250% de mejora sobre placebo en la severidad de SVMMS después de 12 semanas de trata-

miento con E2 en gel al 0.1%. No se identificó ninguna interacción significativa entre el estado del útero y las dosis individuales de E2 en gel al 0.1% en la frecuencia o severidad de los SVMMS.²

EFICACIA ESTRATIFICADA POR ESTADO OVÁRICO

• E2 en gel al 0.1%, todas las dosis

Al juntar los grupos de tratamiento, E2 en gel al 0.1% se redujo significativamente tanto la frecuencia como la severidad de los SVMMS en comparación con placebo en mujeres posmenopáusicas sin importar el estado ovárico ($p \leq 0.01$). No se observó una interacción significativa entre el estado ovárico y el E2 en gel al 0.1%, ya sea en la frecuencia o severidad de los SVMMS.²

• Dosis individuales

Cada dosis individual de E2 en gel al 0.1% redujo la frecuencia y la severidad de los SVMMS desde el inicio independientemente del estado ovárico. En las mujeres con ovarios intactos la frecuencia de los SVMMS se redujo significativamente en las dosis de 1.0 g ($p \leq 0.01$) y 0.5 g ($p \leq 0.05$) de E2 en gel al 0.1% en comparación con las mujeres que recibieron placebo. Todas las dosis de E2 en gel al 0.1% mejoraron significativamente la severidad de los SVMMS en comparación con placebo ($p \leq 0.01$) en mujeres con ovarios intactos. En comparación con placebo las dosis de 1.0 y 0.25 g de E2 en gel al 0.1% redujo significativamente la frecuencia de los SVMMS en las mujeres sin ovarios ($p \leq 0.01$). El tratamiento con 1.0 g de E2 en gel al 0.1% resultó en una reducción significativa en la severidad de los SVMMS en comparación con placebo ($p \leq 0.001$) en las mujeres sin ovarios.²

Conclusiones

- Las recomendaciones actuales para la TE sugieren que los estrógenos sean prescritos en la dosis mínima que sea efectiva durante el menor tiempo posible para alcanzar los objetivos terapéuticos.¹
- La TE debe ser individualizada, considerando que cada mujer tiene necesidades y perfiles de riesgo específicas.¹
- E2 en gel al 0.1% amplía las opciones disponibles para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.¹
- **El tratamiento con 0.5 g de gel de E2 al 0.1% es recomendado para el tratamiento de los SVM en mujeres posmenopáusicas sanas**, independientemente de la edad, del estado uterino o del estado ovárico. Las dosis de 0.25 y 1.0 g de gel mostraron resultado similares.²

REFERENCIAS

1. Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2009 Jan-Feb;16(1):132-40. doi: 10.1097/GME.0b013e31817d5372.
2. Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB. Estradiol gel 0.1% relieves vasomotor symptoms independent of age, ovarian status, or uterine status. Menopause. 2010 Nov-Dec;17(6):1167-73. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e04b75.

Las opiniones vertidas en este trabajo no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del laboratorio auspicante de la presente publicación.

7095_news1_
Est_CHI_VS_cvm

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Ariadna Méndez
COPYRIGHT 2014



LABORATORIO**CHILE**®

Estreva[®] GEL

ESTRADIOL HEMIHYDRATE 0,1%