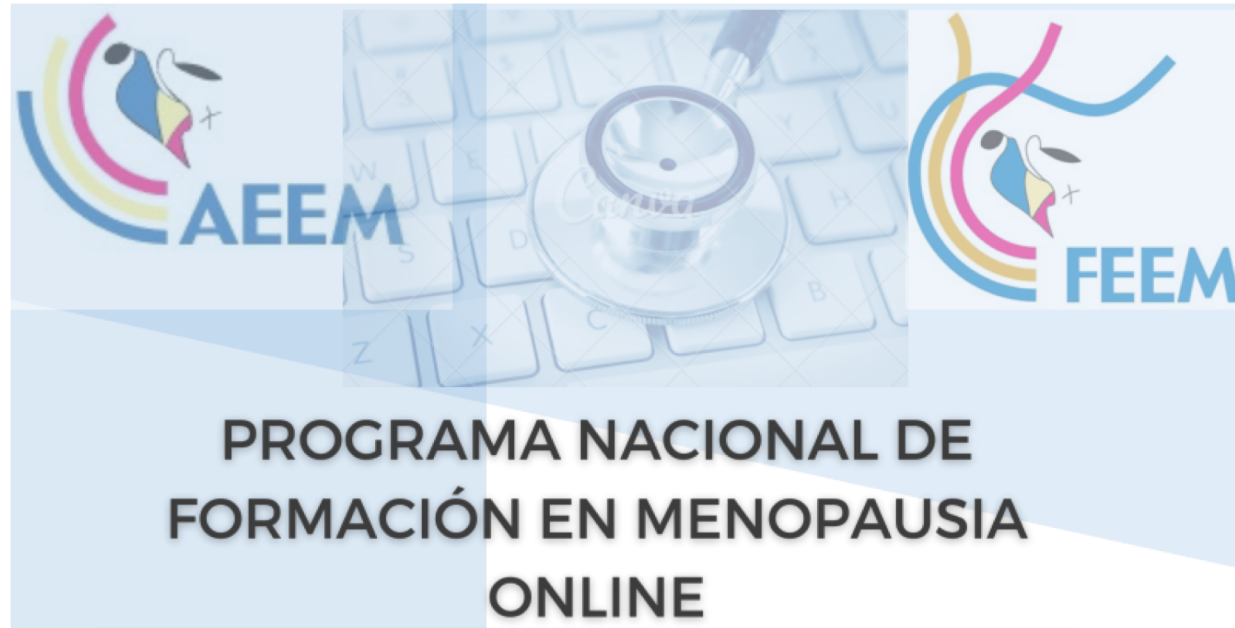




TEMA 20: SERM, TSEC Y OTRAS TERAPIAS

DRA. MILAGROS MARTÍNEZ

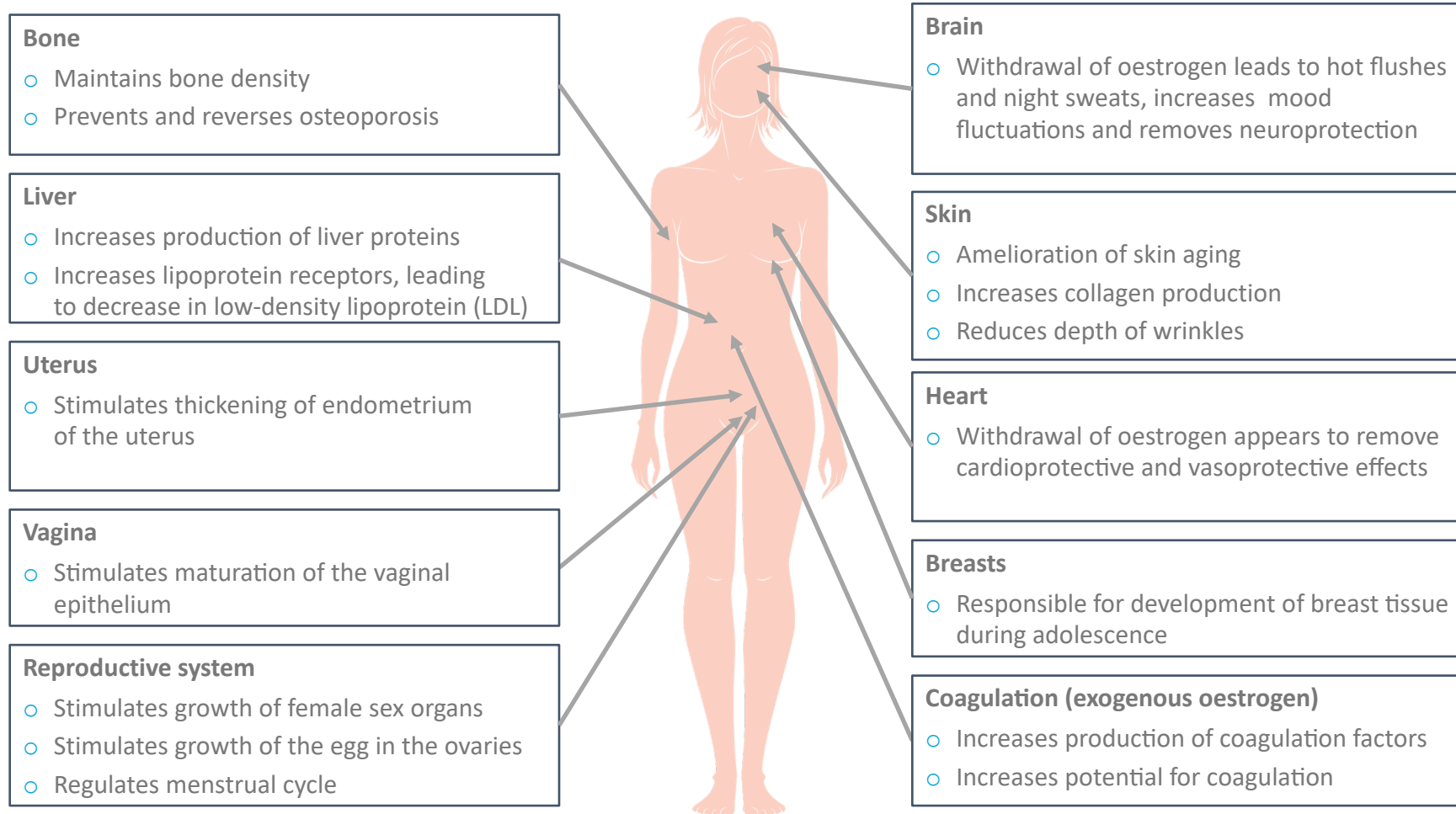
DRA. SONIA SÁNCHEZ

1.3.2022

Índice

- ¿Qué es un SERM?
- ¿Qué aportan los SERM a la Salud de la Mujer en el Climaterio?
- ¿Qué es un TSEC?
- Nuevas terapias:
 - Estetrol
 - Inhibidores del receptor de la neurokininas

El estrógeno tiene diferentes funciones, incluyendo el control del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos¹⁻⁴



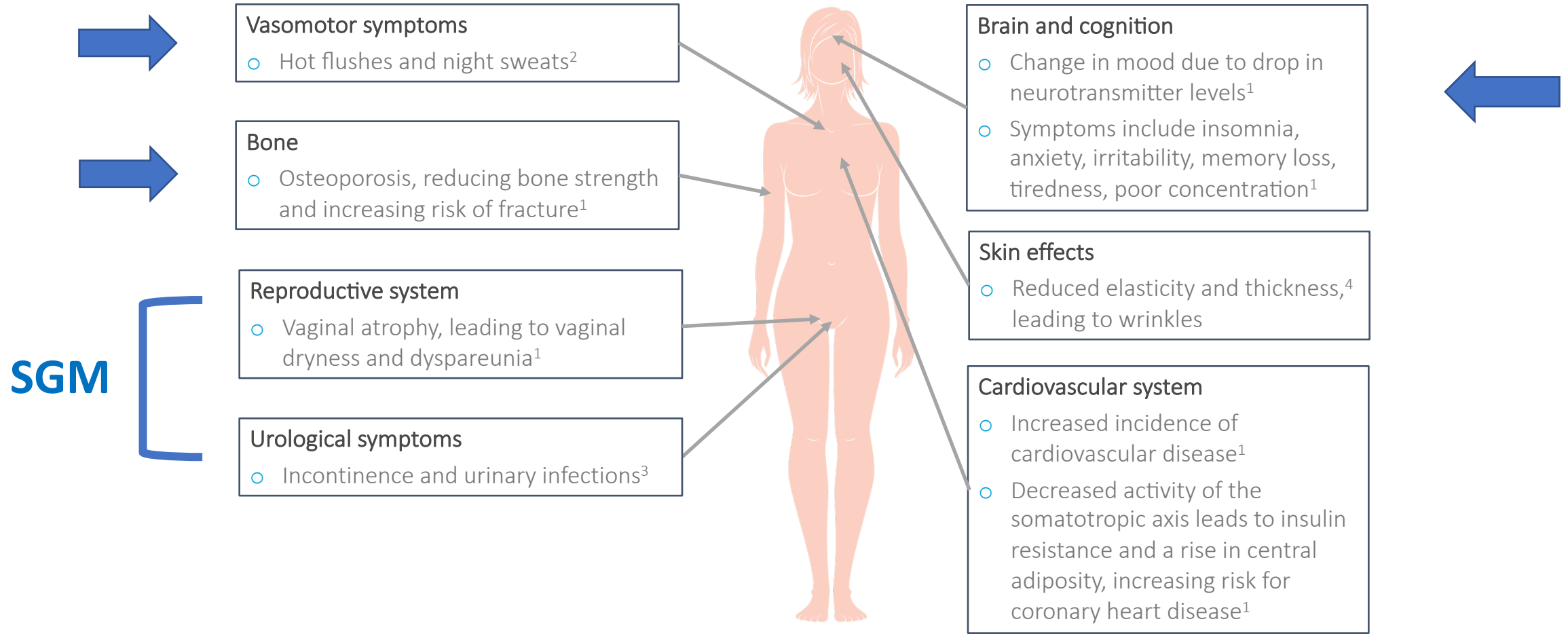
1 Gruber CJ, et al. New Engl J Med 2002; 346: 340-350

2 Sturdee DW & Panay N. Climacteric 2010; 13: 509-522.

3 Edmonds DK. Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology, 8th Edition. 2012. Wiley-Blackwell, Chichester, UK

4 Mutter GL & Prat J. Pathology of the female reproductive tract. Chapter 7. Vagina: histology and pathology. 3rd edition, 2014

Efecto de la bajada de estrógenos en la menopausia: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LA MUJER



1 Edmonds DK. Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology, 8th Edition. 2012. Wiley-Blackwell, Chichester, UK.

2 Thurston RC & Joffe H. Obstet Gynecol Clin North Am 2011; 38: 489-501.

3 Sampelle CM, et al. Obstet Gynecol 2002; 100: 1230-1238.

4 Sumino H, et al. Endocr J 2004; 51: 159-164.

Prevalencia sintomatología climatérica

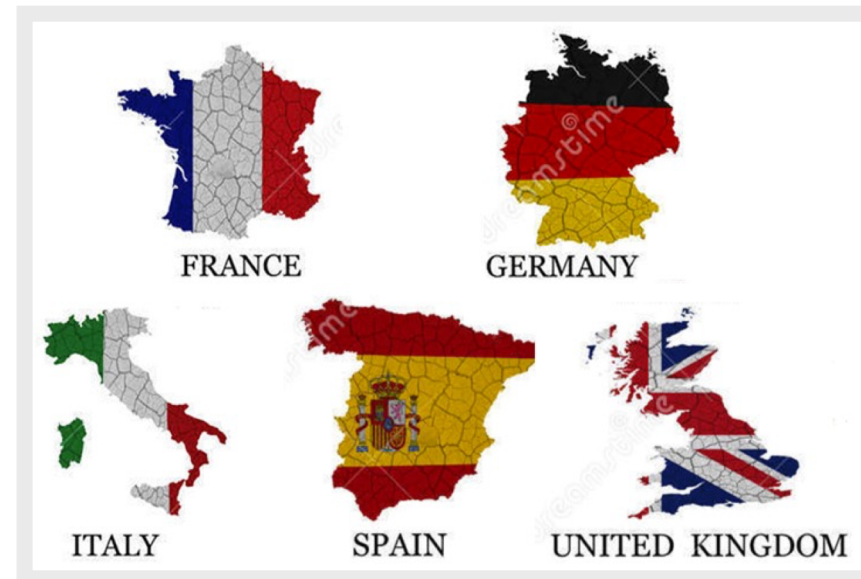
Mujer pre y posmenopaúsica

La sintomatología vasomotora es la más frecuente durante la menopausia.

Mujeres a partir de 45 años
N= 3890

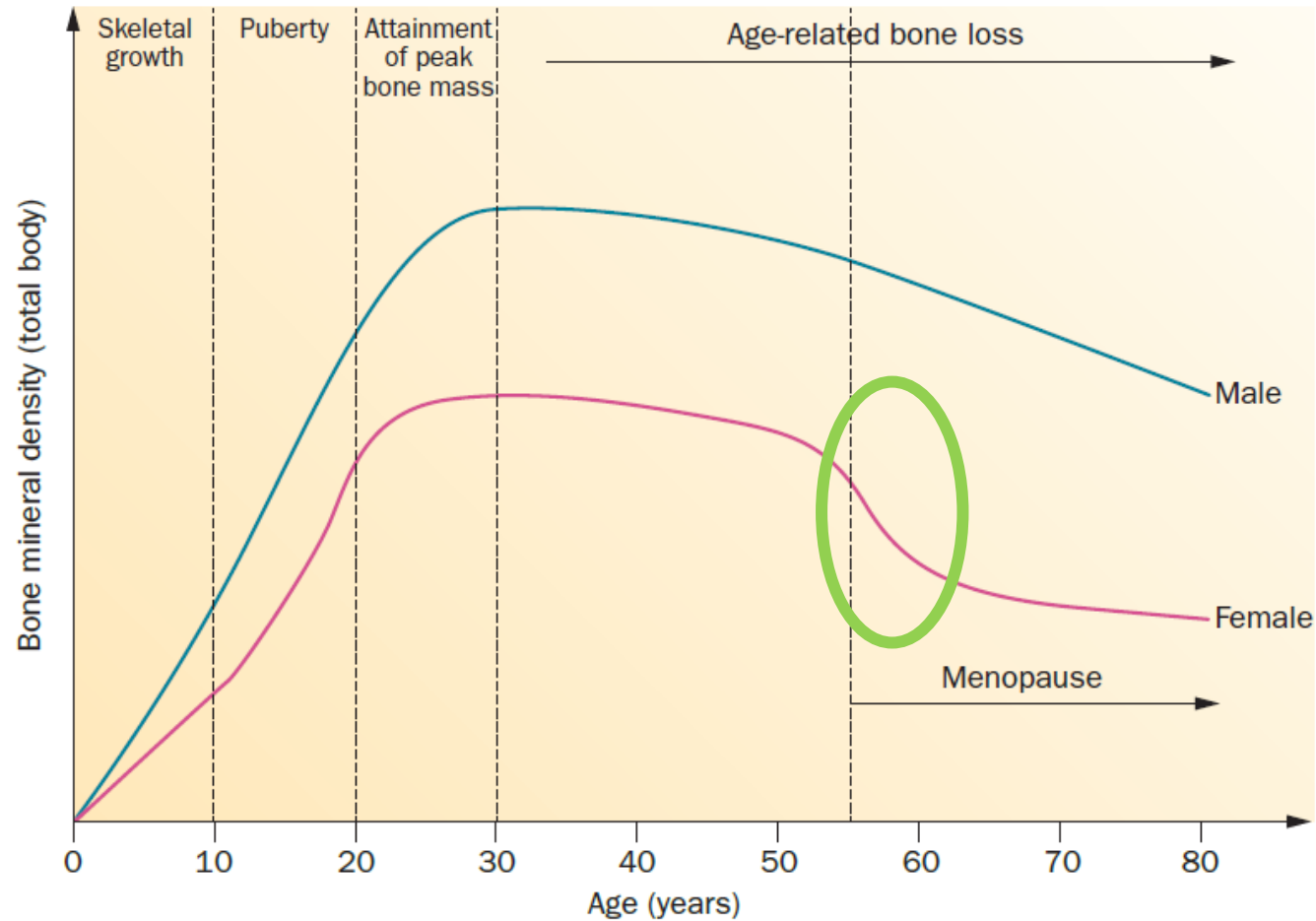


Sofocos	82% - 89%
Sudoraciones nocturnas	57% - 67%
Transtorno del sueño	54% - 65%
Sequedad vaginal	32% - 45%
Disfunción sexual	13% - 24%



Constantine GD et al (2016). Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post Reproductive Health* 22(3) 112-22.

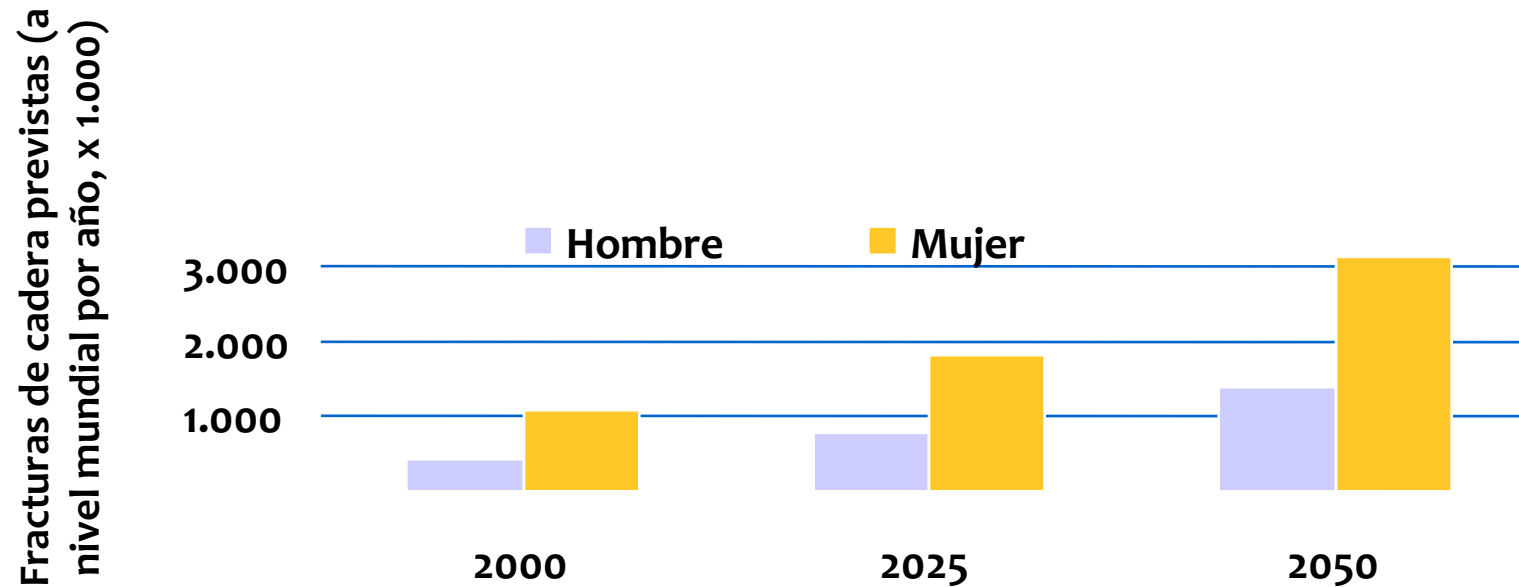
DMO y edad



- Pico de masa ósea
- Ritmo de pérdida
- Calidad ósea

La osteoporosis afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo

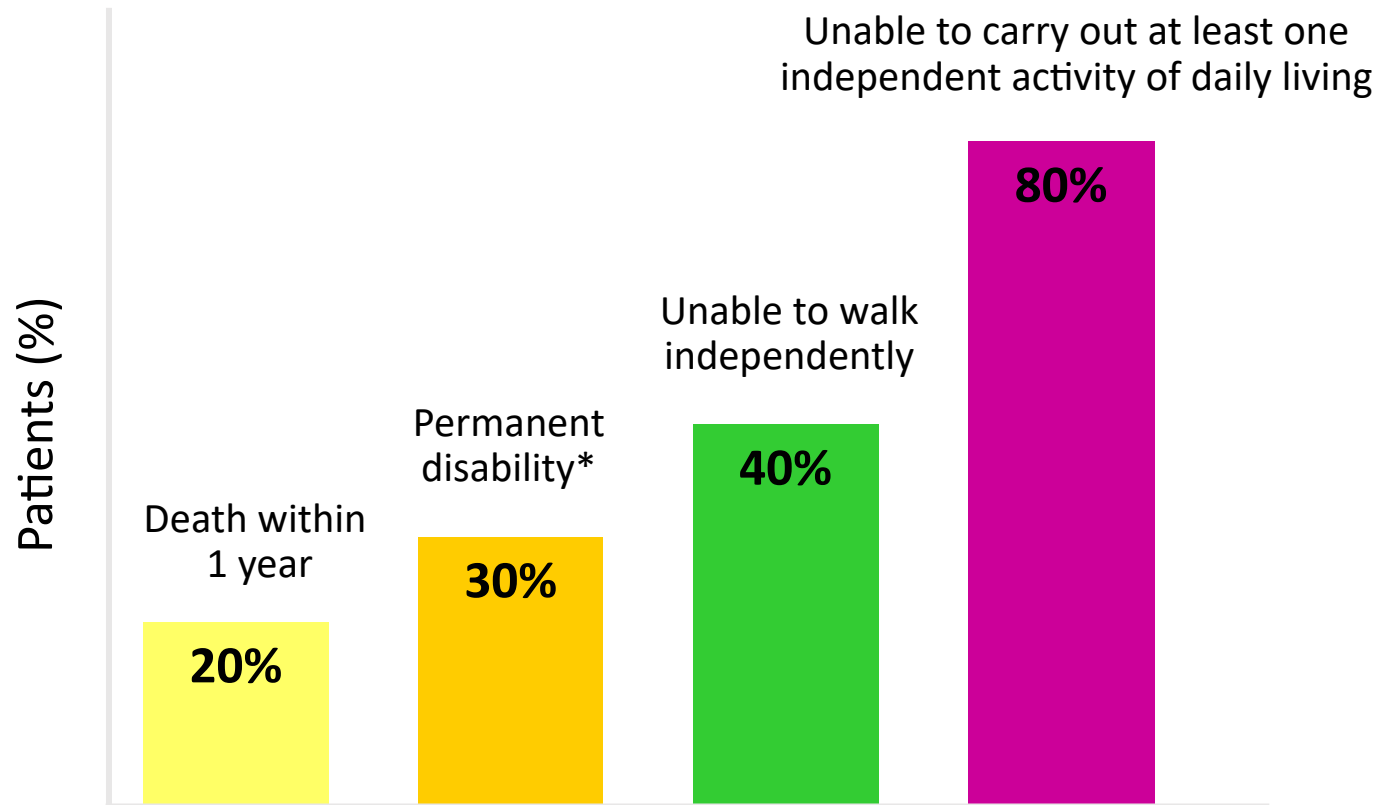
- El 30% de las mujeres posmenopáusicas padecen osteoporosis¹
- La complicación más importante de la osteoporosis es la fractura de cadera¹
- El riesgo de fractura de cadera, vertebral y de muñeca, estimado en un 40%, es similar al riesgo de cardiopatía coronaria².



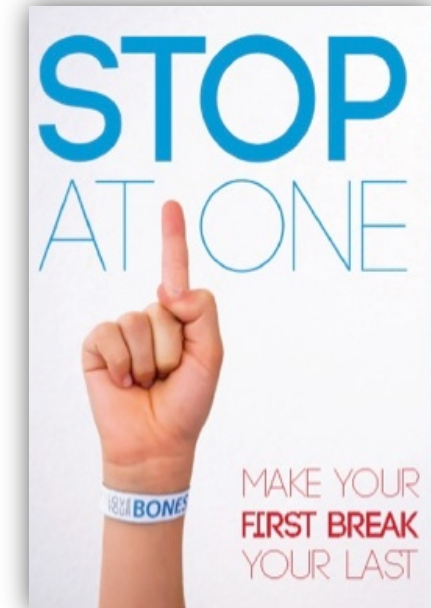
Reginster J-Y and Burlet N. *Bone*. 2006;38:S4-S9; 2. WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series: 921. 2003;1; National Osteoporosis Foundation. Disponible en: www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics. 3. Gullberg B, et al. *Osteoporos Int* 1997;7:407-413.

Todas las fracturas se asocian a morbilidad¹

1 year after a hip fracture



*Refers to patients becoming dependent on care or entering a nursing home for the first time





PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española
de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(3):232-236

AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy

Posicionamiento AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal de la menopausia



Criterios de elegibilidad
para el uso de la THM



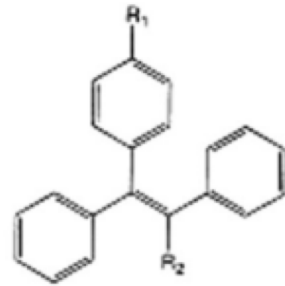
Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

¿QUÉ ES UN SERM?

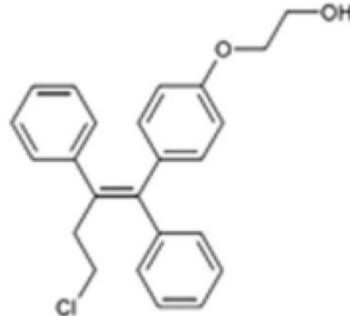


SERM: modulador selectivo del receptor de estrógeno

a. Triphenylethylenes

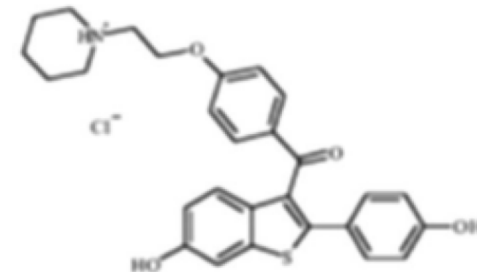


Tamoxifen



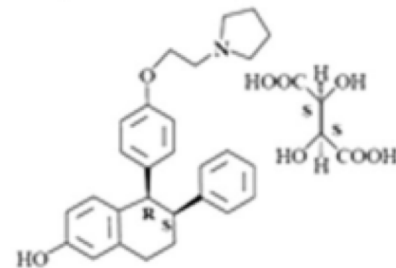
Ospemifene

b. Benzothiophene



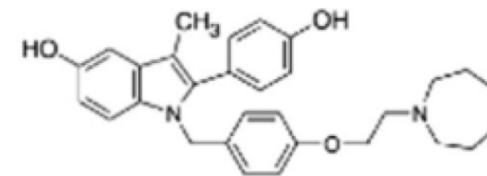
Raloxifene

c. Naphthalenols



Lasofoxifene

d. Indoles



Bazedoxifene

Fig. 1. Chemical structures of SERMs. $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$.

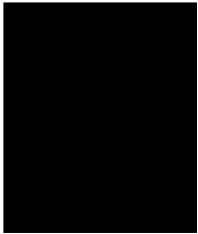
SERM: modulador selectivo del receptor de estrógeno



Raloxifeno 1997

Bazedoxifeno 2009

SERMS

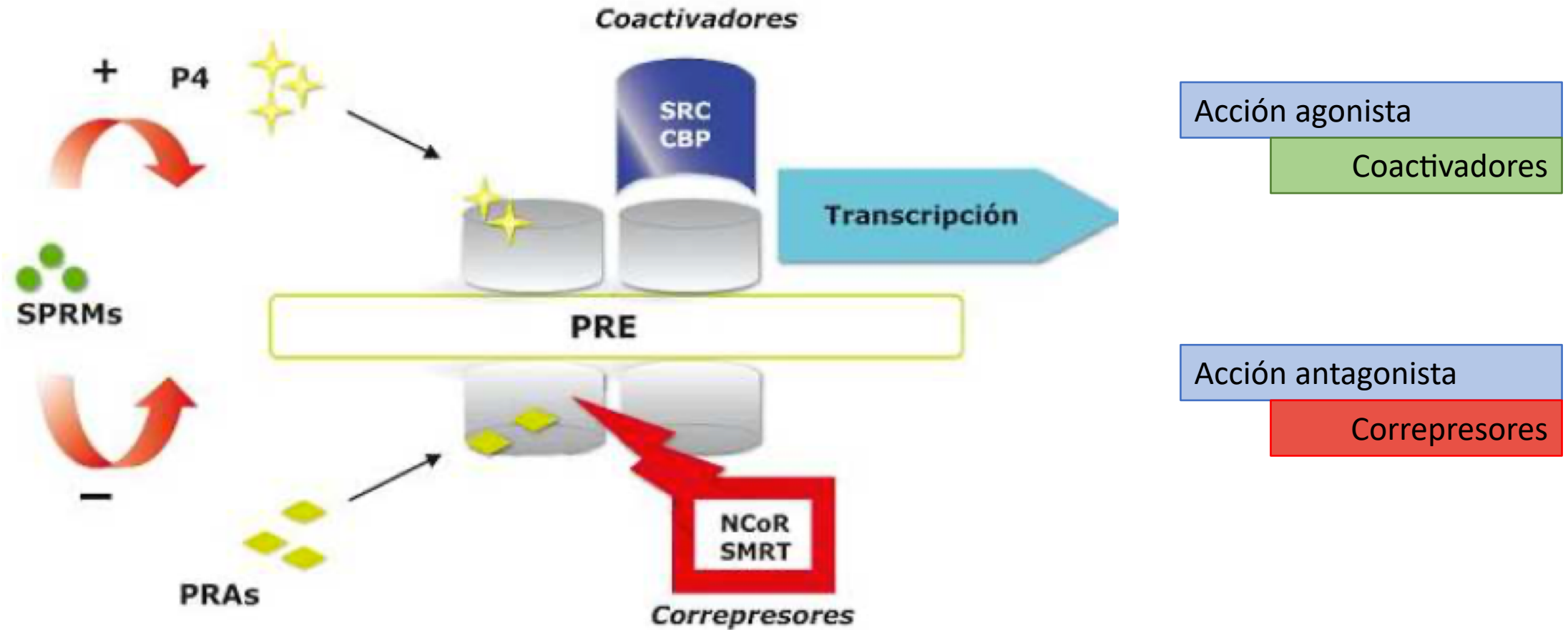


Tamoxifeno 1971



Ospemifeno 2013

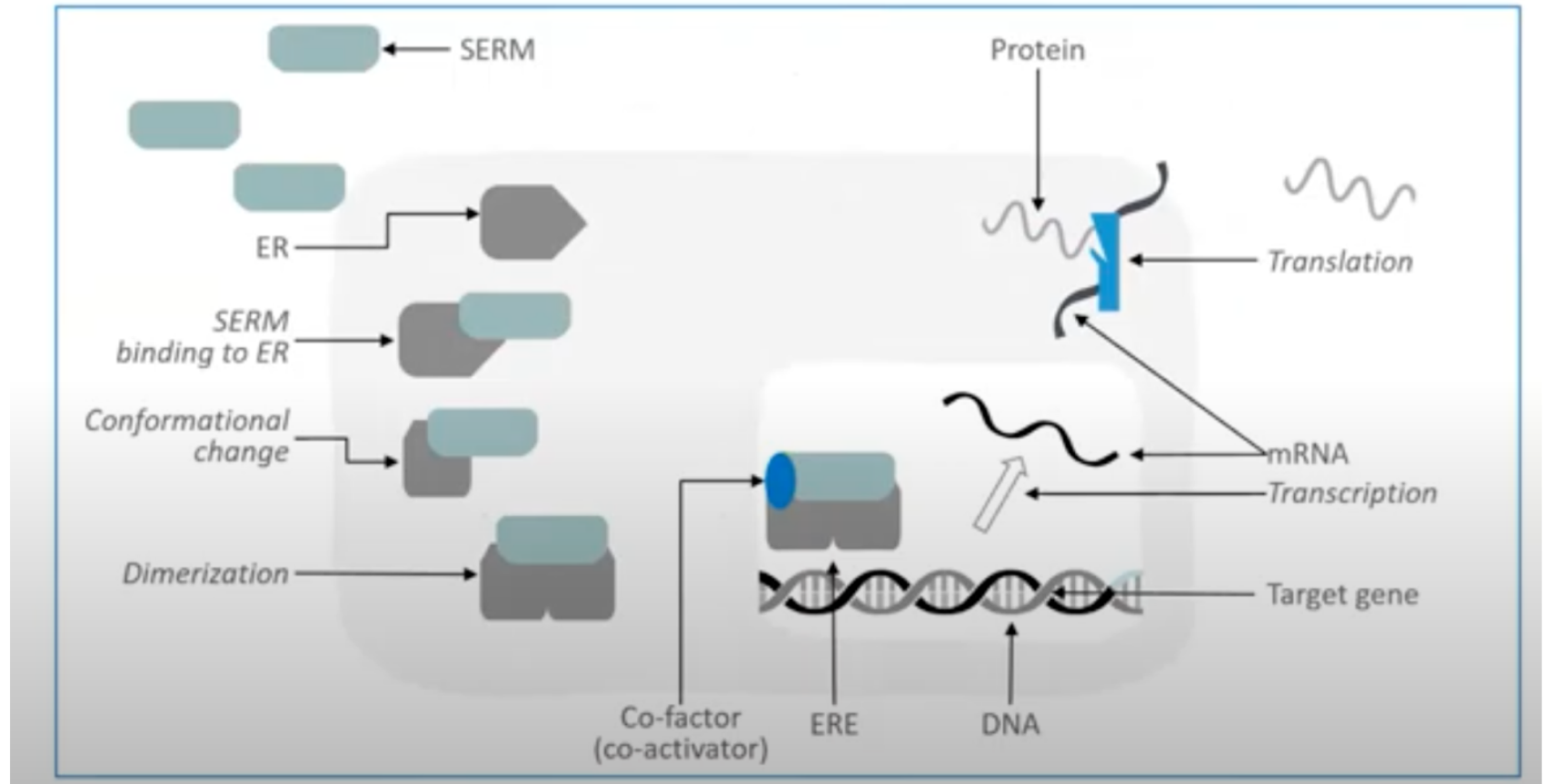
SERM: modulador selectivo del receptor de estrógeno



Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 28;9:1437-52. doi: 10.2147/CIA.S66690.

PMID: 25210448; PMCID: PMC4154886.

SERM: modulador selectivo del receptor de estrógeno

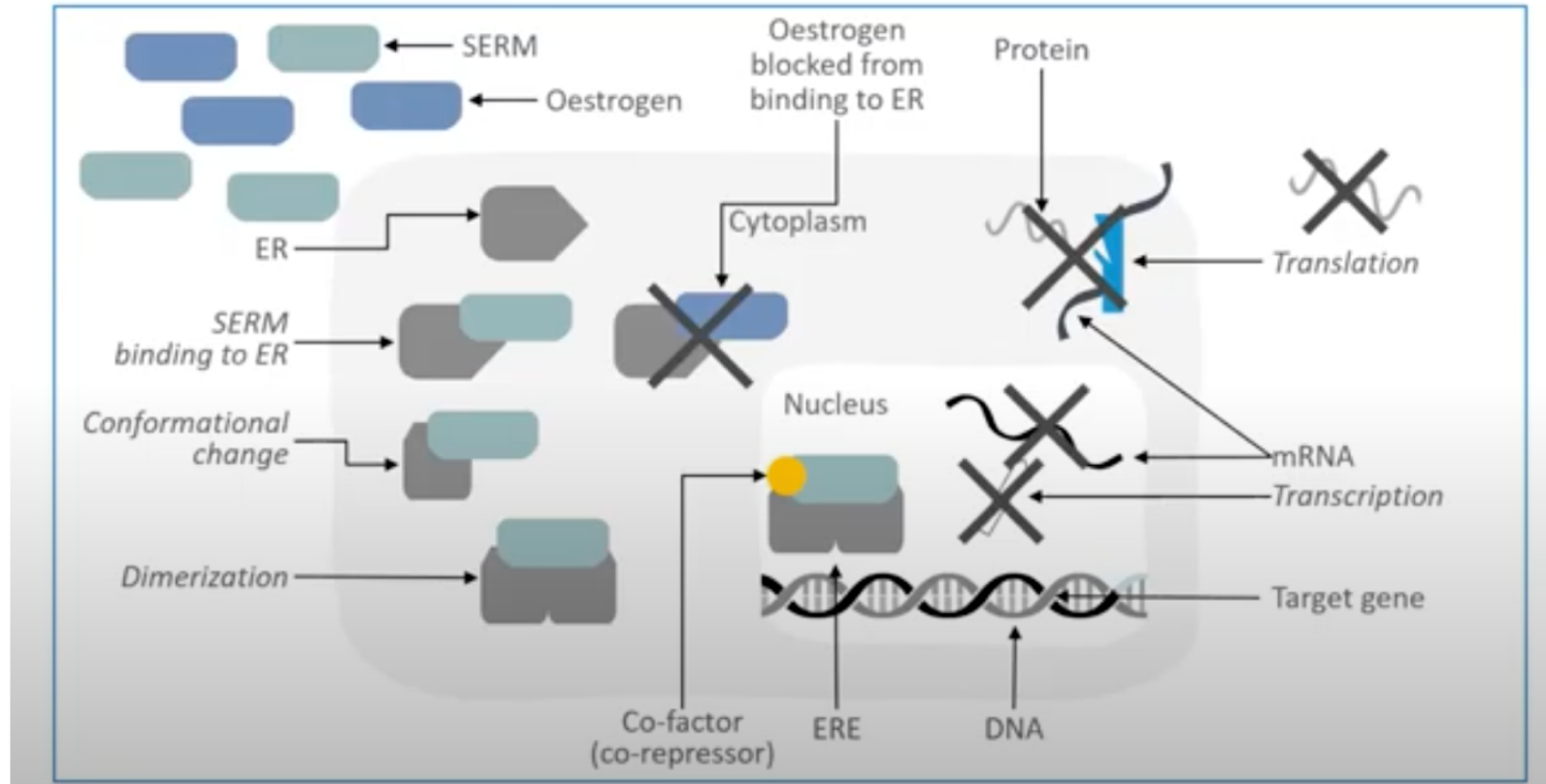


Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 28;9:1437-52. doi: 10.2147/CIA.S66690.

PMID: 25210448; PMCID: PMC4154886.

Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 May;8(2):135-55. doi: 10.2174/1574884711308020006. PMID: 23062036; PMCID: PMC3624793.

SERM: modulador selectivo del receptor de estrógeno

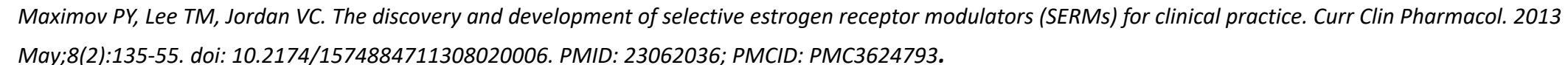


Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 28;9:1437-52. doi: 10.2147/CIA.S66690.

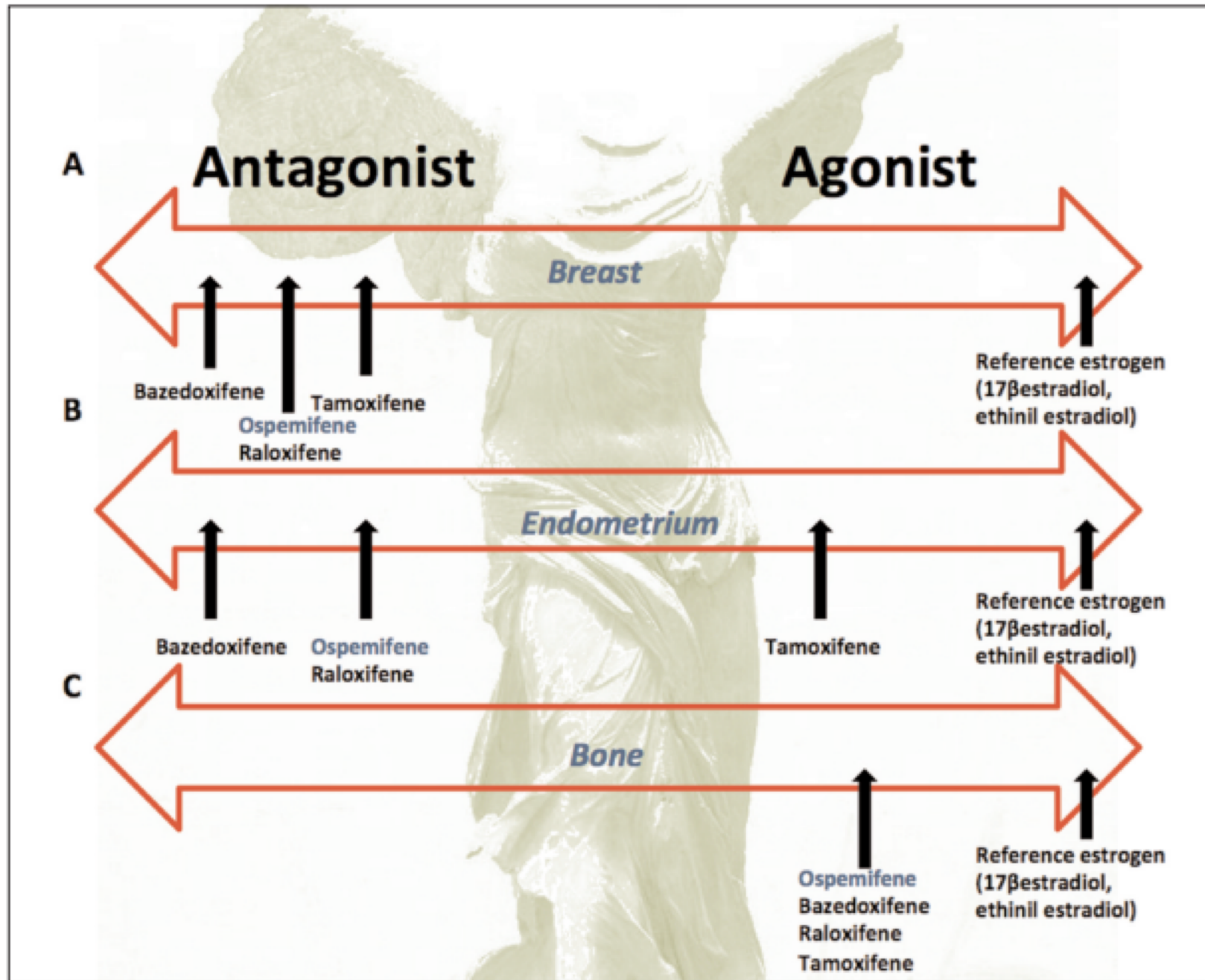
PMID: 25210448; PMCID: PMC4154886.

Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 May;8(2):135-55. doi: 10.2174/1574884711308020006. PMID: 23062036; PMCID: PMC3624793.

RECEPTOR ALFA / BETA

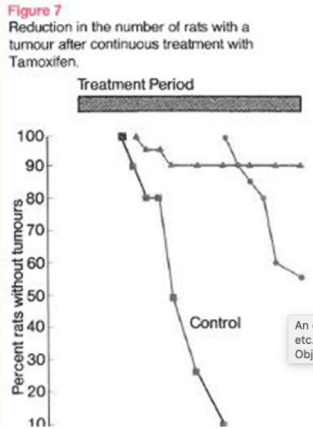


SERM ideal



SERM DE 1ª GENERACIÓN: Tamoxifeno

- Tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente.
- Eficaz en la reducción de la mortalidad
- Receptor Alfa del tejido mamario



	Vagina	Endometrium	Breast	Bone	Venous thromboembolism	Main indication
Ospemifene	+++	=	--	++	=	Vaginal Atrophy
Tamoxifen	=	++	---	++	++	Breast cancer Prevention
Raloxifene	=	=	--	+++	+	Osteoporosis
Bazedoxifene	=	=/-	--	++	+	Menopause (+ Conjugated Equine Estrogens)

Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(18):3934-3944. PMID: 27735020.

Jordan VC. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jan;28(1):R11-R30. doi: 10.1530/ERC-20-0335. PMID: 33151906; PMCID: PMC7780369.

SERM de 2ª Generación: Raloxifeno.

- El raloxifeno está indicado para el **tratamiento y la prevención** de la osteoporosis posmenopáusica y posee además el valioso efecto de reducir la incidencia de cáncer de mama invasivo. (FDA)
- En el estudio de referencia para su desarrollo, las pacientes tratadas con 60 o 120 mg de raloxifeno al día durante 4 años mostraron reducciones de 36% y 43% del riesgo de **fracturas vertebrales**.
- No se ha demostrado efecto sobre fracturas no vertebrales.

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75432/75432_ft.pdf

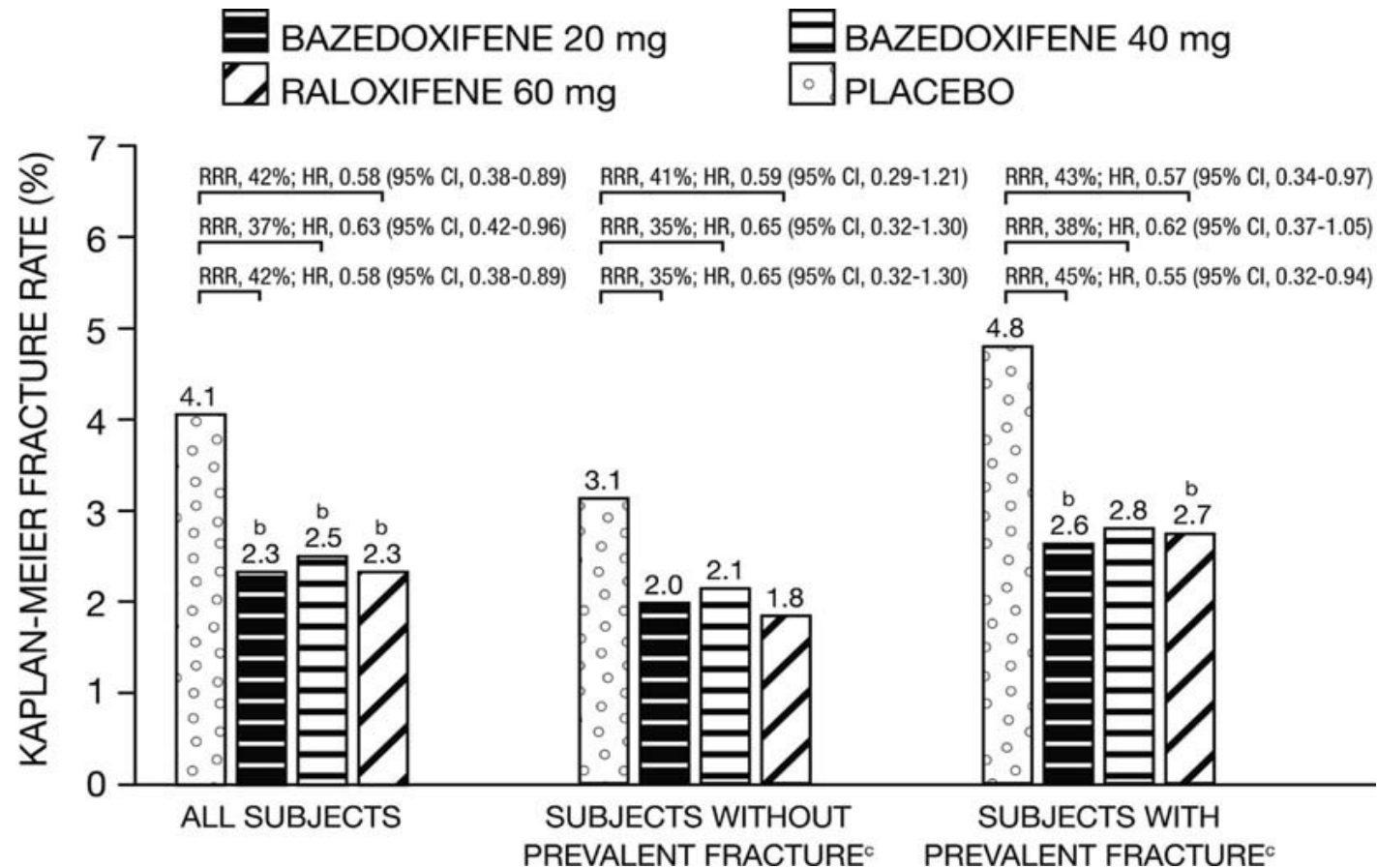
Presa Lorite JC, García Alfaro P, Martínez Medina M, Baró Mariné F, Fasero Laiz M, González Béjar M, González Rodríguez SP, Otero García-Ramos B, Peña León I, Blanch Rubió J, Cano Sánchez A, Pérez Castrillón JL, Mendoza Ladrón de Guevara N, Peris Bernal P. Osteoporosis, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.

Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Sep;20(18):3934-3944. PMID: 27735020.

SERM de 3ª Generación: Bazedoxifeno.

- Indicado para la **osteoporosis**, tiene efecto **antagonista estrogénico endometrial** (TSEC + EEC).

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[†]



En su principal estudio de referencia realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la incidencia acumulada de nuevas **fracturas vertebrales** fue significativamente menor en las mujeres asignadas al azar a bazedoxifeno (20 o 40 mg al día) o raloxifeno (60 mg al día) frente a placebo (tasa de fracturas del 2,3, 2,5 y 2,3 frente a 4,1%).

Stuart L et al. J B Min Res 2009; 23(12):1923

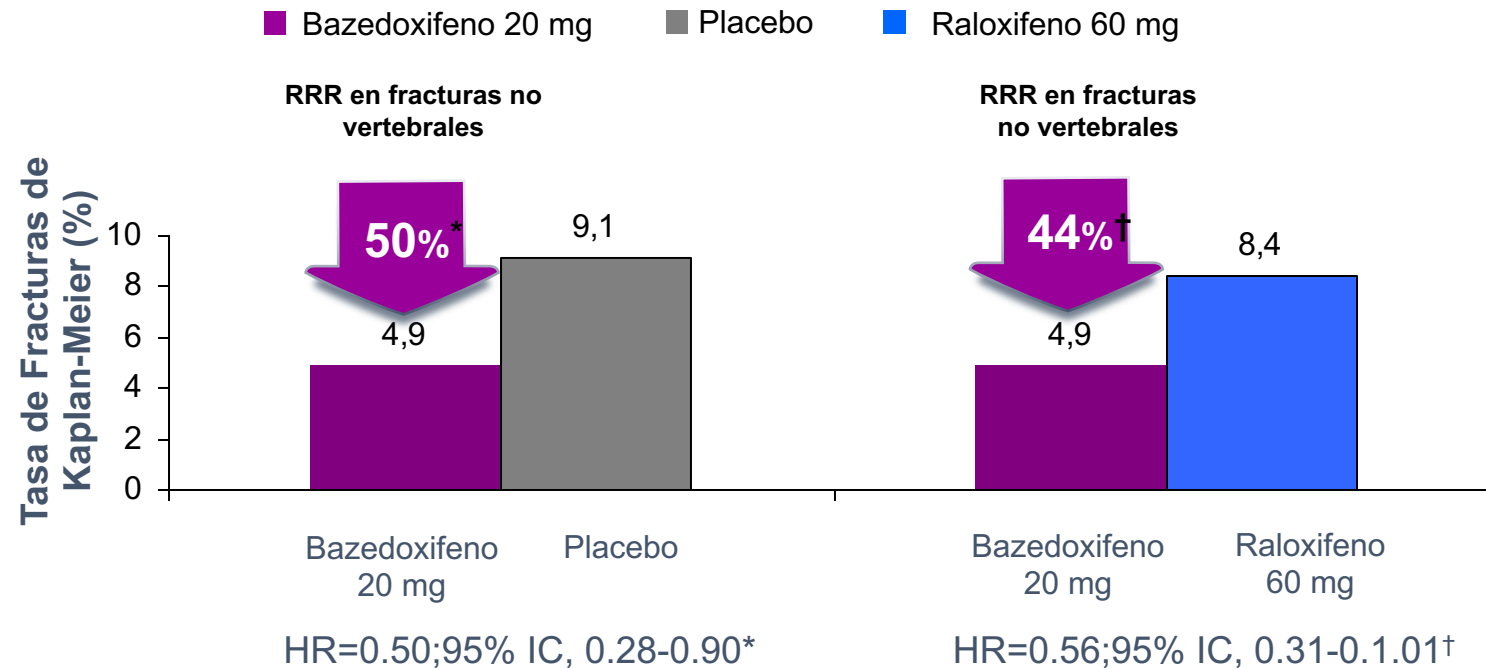


Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis

A systematic review and meta-analysis

Lihua Peng, PhD^a, Qian Luo, PhD^b, Hui Lu, PhD^{c,*}

Reducción en Fracturas No Vertebrales: Datos a 3 años¹



Las mujeres de alto-riesgo (n=1,772) presentaron un T-score en cuello femoral ≤ -3.0 y/o ≥ 1 fractura vertebral moderada o grave o múltiples fracturas vertebrales leves.

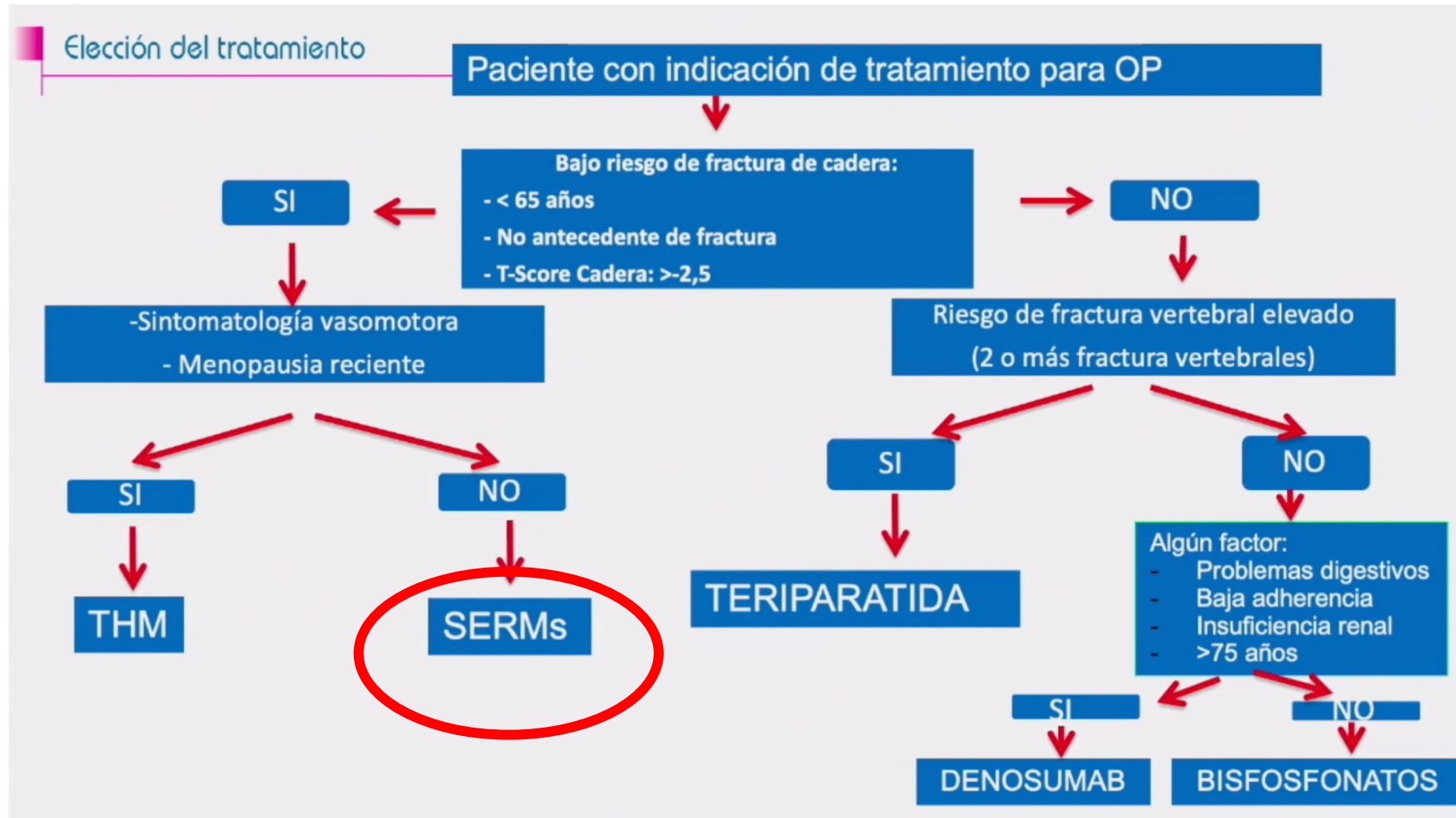
* $P=0.02$ vs. placebo; $^{\dagger}P=0.05$ vs. raloxifene. RRR = reducción relativa del riesgo.

1. Silverman SL, et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-1934.

Raloxifeno y bazedoxifeno.

	Vagina	Endometrium	Breast	Bone	Venous thromboembolism	Main indication
Ospemifene	+++	=	--	++	=	Vaginal Atrophy
Tamoxifen	=	++	---	++	++	Breast cancer Prevention
Raloxifene	=	=	--	+++	+	Osteoporosis
Bazedoxifene	=	=/-	--	++	+	Menopause (+ Conjugated Equine Estrogens)

SERMs Tratamiento de la OP

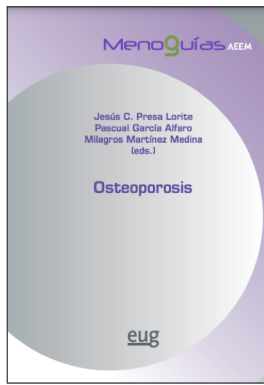


SERMS Tratamiento de la OP

Bazedoxifeno

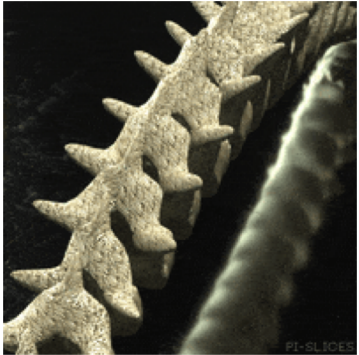
Raloxifeno

Tamoxifeno



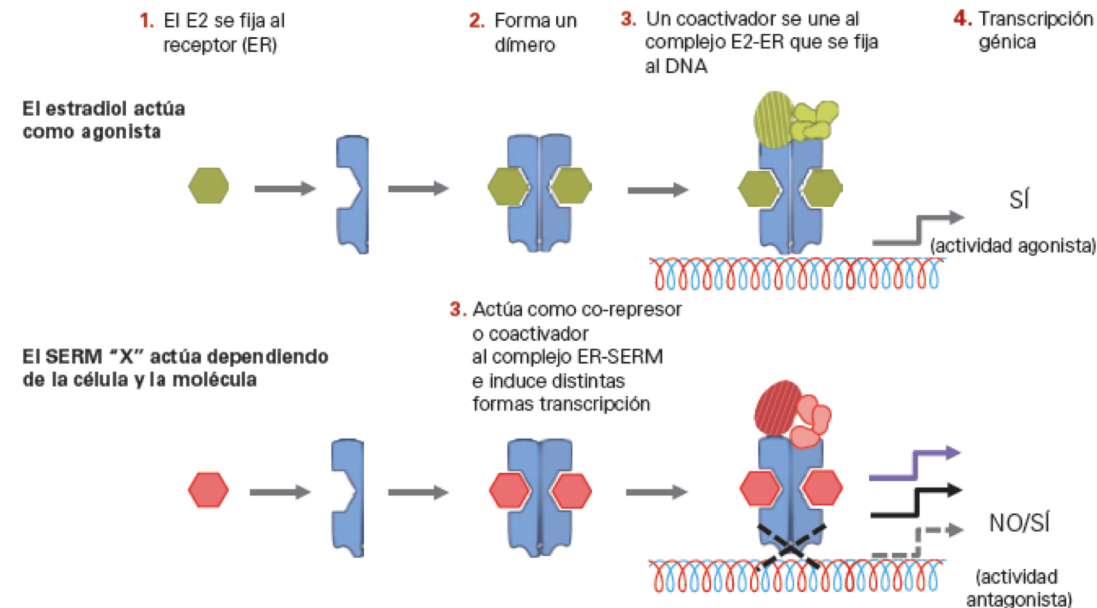
Sugerimos los SERMs en: (GR D//GC +++)

- Mujeres posmenopáusicas < 65 años
- Sin SVM ni riesgo de ETE
- Con osteoporosis
- Bajo riesgo de fractura de cadera
- Sin fracturas por fragilidad



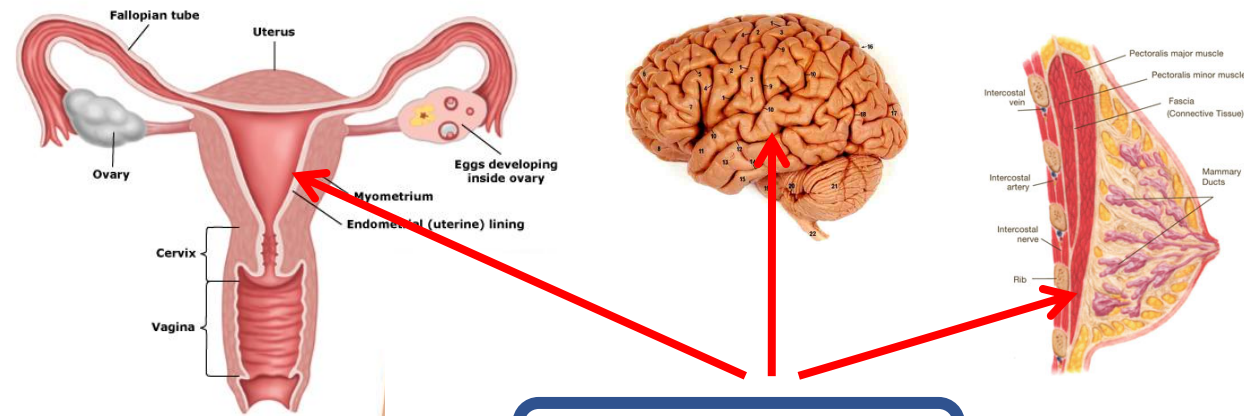
TSEC (Complejo estrogénico tejido-selectivo)

- . Bazedoxifeno unido a un estrógeno equino conjugado
- . Únicamente indicado para mujeres post-menopáusicas
- . Contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama o estrógeno dependiente y en mujeres con riesgo tromboembólico aumentado.



TSEC.

Protector en la mama
Neutro en endometrio
Estrogénico en SNC



BZD + EC

Estudios clínicos en todo el mundo, 7500 mujeres. BZA/CE 0,45 (Duavive 0,45) y BZA/CE 0,625 (Duavive 0,625) *



En el tratamiento de los **síntomas de la menopausia** por déficit estrogénico en **mujeres con útero** y que llevan al menos 12 meses desde la última regla... y cuya **terapia con progesterona no es apropiada**.

La progesterona no es apropiada en:

- Mujeres con intolerancia a los gestágenos:
- Mujeres con miedo al gestágeno.
- Mujeres con enfermedades que el gestágeno puede empeorar.

SERM de 3ª Generación: ospemifeno.



Primer tratamiento **no estrogénico por vía oral** del SGM.

Es un **modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM)** indicado para el tratamiento del SGM de moderado a grave.

Recomendado en casos de rechazo o contraindicación del TEL o THM o dificultad de aplicación del TEL.

Efectos evidentes a las **4 semanas** de tratamiento.

Mejora la sequedad vaginal y la dispareunia. Posible beneficio en **clínica urinaria** ^{1,2}

Mejora la **función sexual**, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en todos los items del cuestionario FSI a las 12 semanas de tratamiento ^{3,4}

El único tratamiento (con los productos OTC) para los síntomas del SGM en mujeres que han terminado el tratamiento adyuvante de un **cáncer de mama** recogido en ficha técnica.

¹ Di Donato V, et al. Maturitas. 2019

² Schiavi MC, et al. Gynecol Endocrinol. 2018

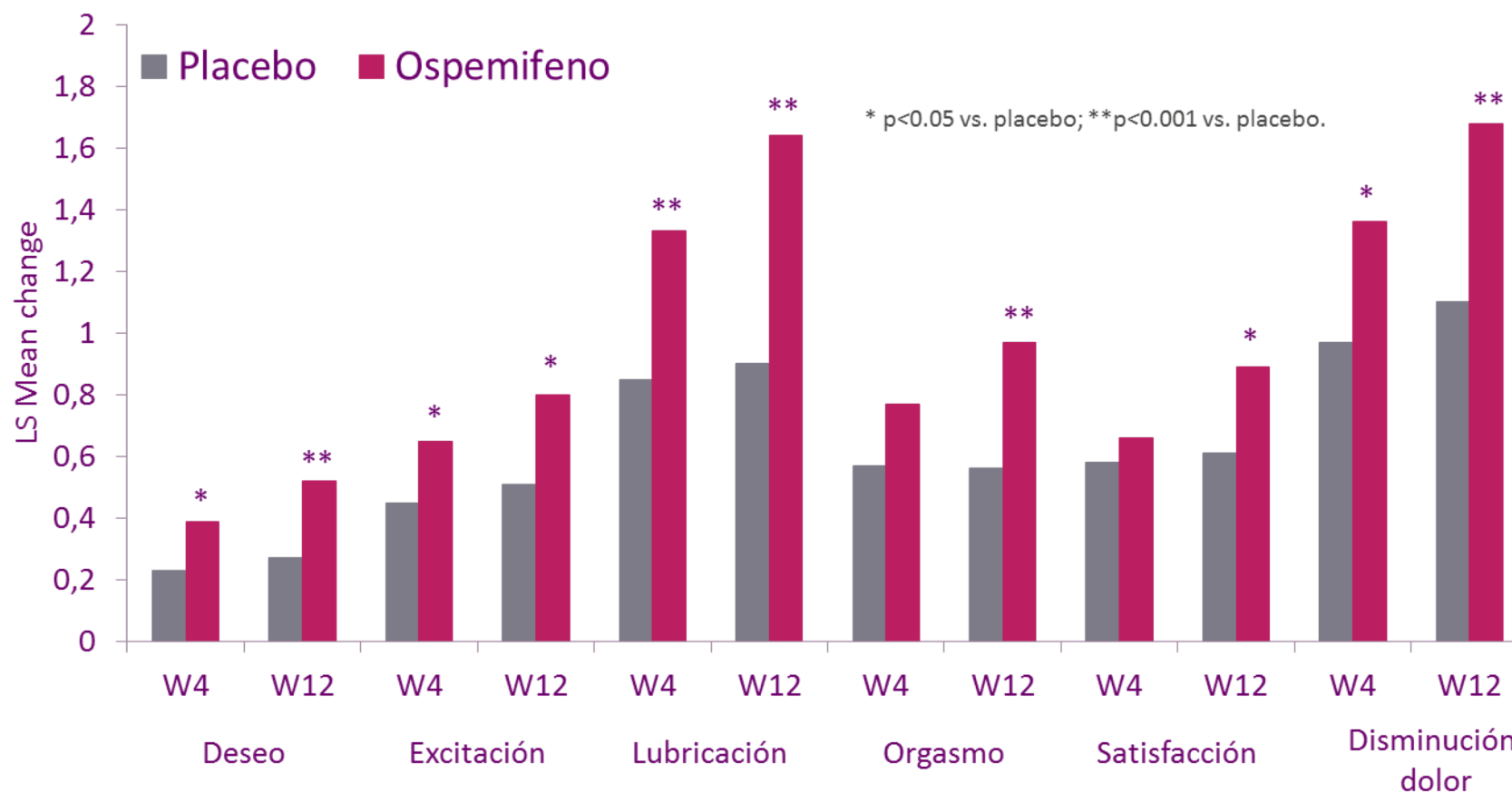
³ Constantine G, et al. Climacteric. 2015

⁴ Archer DF et al. Menopause. 2019

Ospemifeno mejora significativamente la disfunción sexual femenina en mujeres con AVV

A las 12 semanas se observaron efectos uniformes en todos los dominios del FSFI

Cambio desde la basal a la semana 4 y 12 (LOCF) en los dominios del FSFI en la población ITT



Diagnóstico del SGM: clínico



Anamnesis

- Completa y cuidadosa. Interrogar con delicadeza.
- Síntomas más prevalentes: sequedad y dispareunia.
- Preguntar por síntomas urinarios y problemas sexuales.
- **Actitud proactiva**

Exploración física. Índices de salud vaginal¹ y vulvar².

Pruebas complementarias: solo en caso de duda o para investigación (pH , índice de maduración celular).

¹Bachmann et al. Maturitas, 1995.

²Palacios et al. Climacteric, 2017.

Adherencia al tratamiento del SGM

Muy baja en el SGM

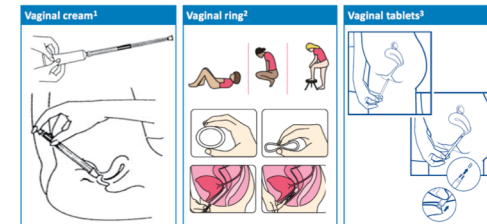


Adherencia / persistencia¹



Factores relacionados con:

- el paciente
- la enfermedad
- el personal sanitario
- el fármaco



Terapia secuencial empoderada del SGM

¹Vanho

²Menoguía. Síndrome genitourinario de la menopausia. AEEM, 2020

Tratamiento del SGM “terapia secuencial empoderada”

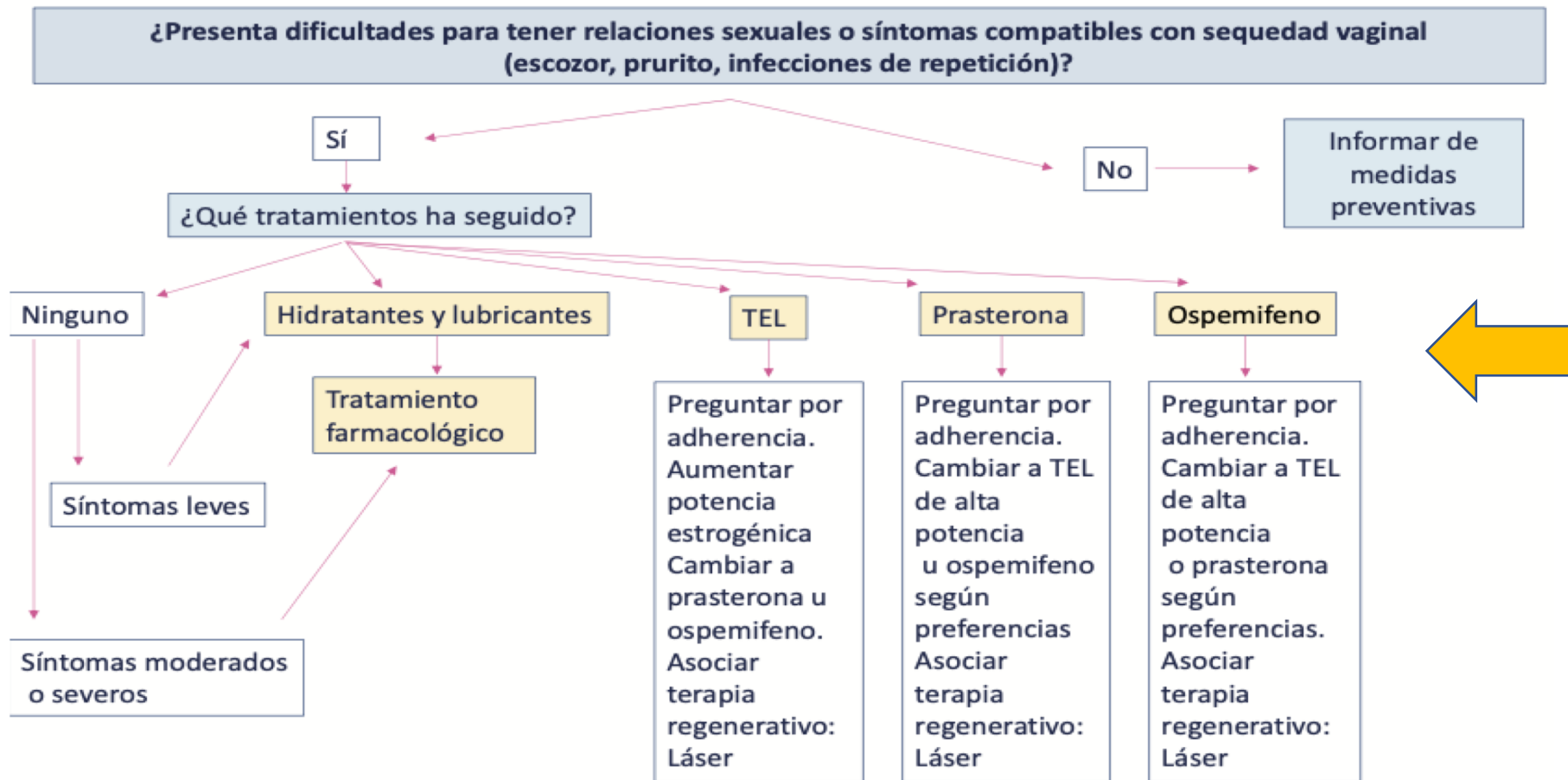
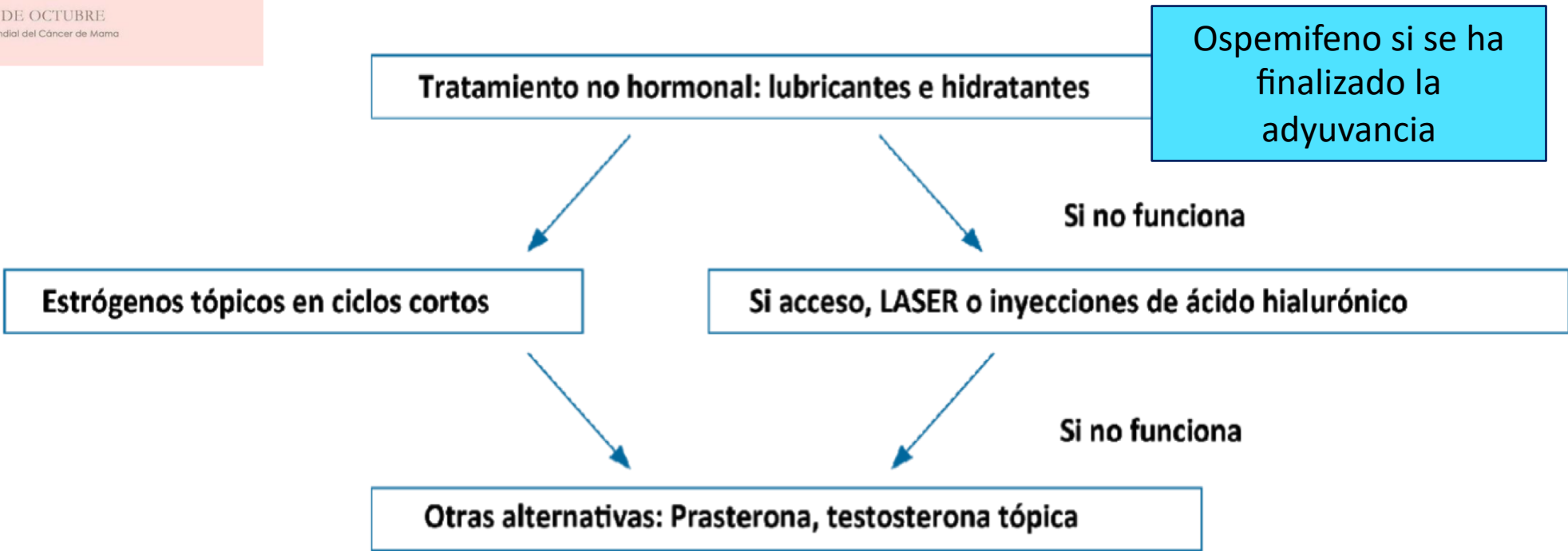


Figura 6. Algoritmo para el tratamiento del SGM sin síntomas vasomotores asociados: «Terapia secuencial empoderada del SGM» basado en el cuestionario SPPOTT. Fuente: elaboración propia

*Aumentar potencia estrogénica hace referencia a que si se está utilizando promestrieno o estriol, se puede aumentar la concentración de dosis del mismo TEL o cambiar a estradiol si no se estaba utilizando, ya que en nuestro medio no disponemos de otros estrógenos para administración local.

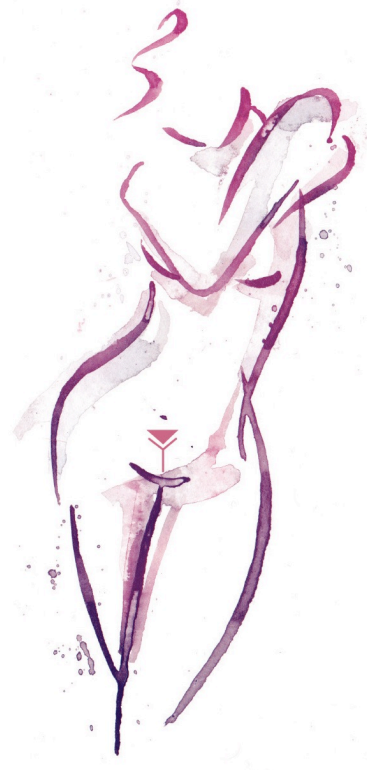


SGM en pacientes con cáncer de mama



No hay contraindicación en mujeres con antecedentes de cáncer de mama

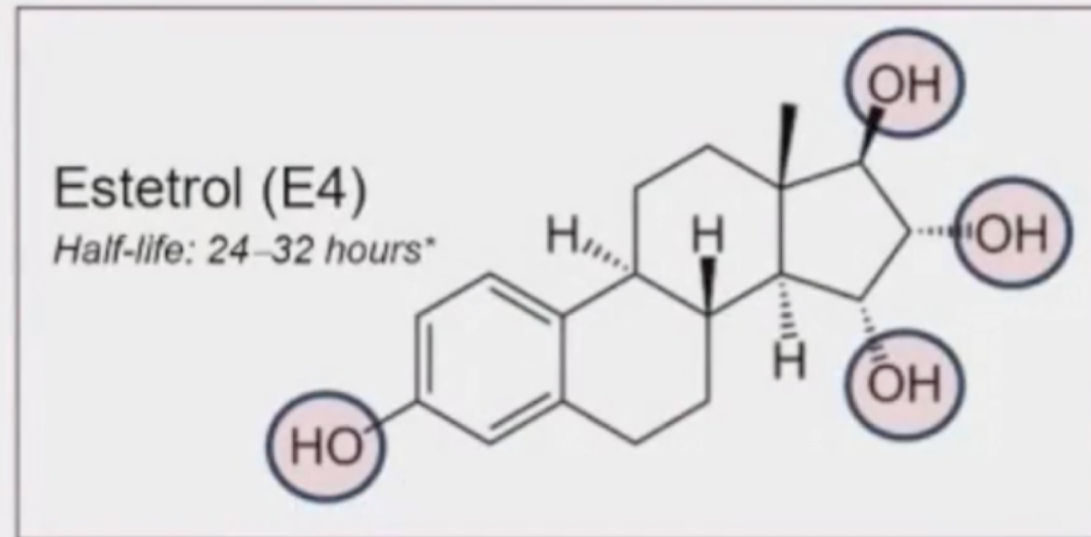
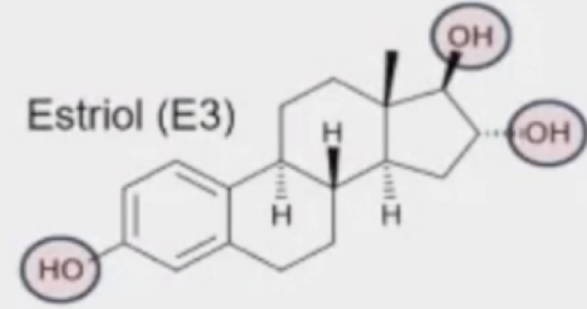
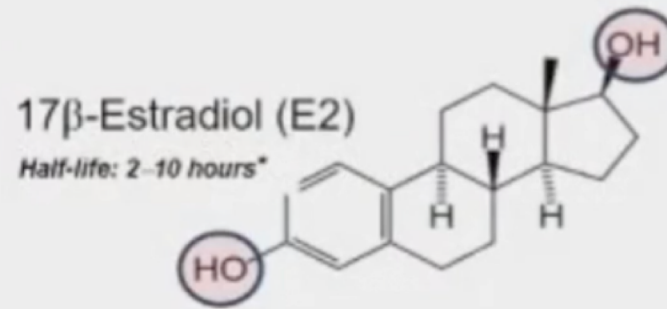
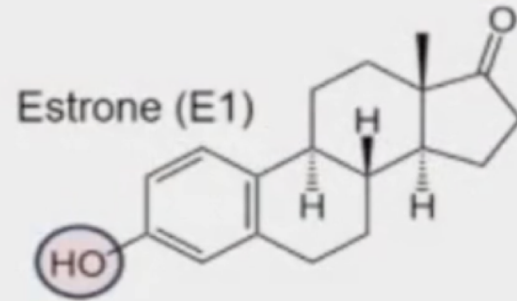
- La sexualidad debe ser abordada como **parte integral del tratamiento** de la paciente tratada por cáncer de mama



- Senshio® es el **primer fármaco** por vía oral actualmente disponible para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal, **sin contraindicación** en mujeres con antecedentes de cáncer de mama que han completado su tratamiento, incluyendo la terapia adyuvante

NUEVAS TERAPIAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LA MUJER EN LA POSTMENOPAUSIA

Estetrol: E4



E4 vs E2



Producido exclusivamente por el hígado fetal humano



Alta Biodisponibilidad por vía oral

No metabolitos activos

No unión SHBG



No se metaboliza por las enzimas del citocromo P450

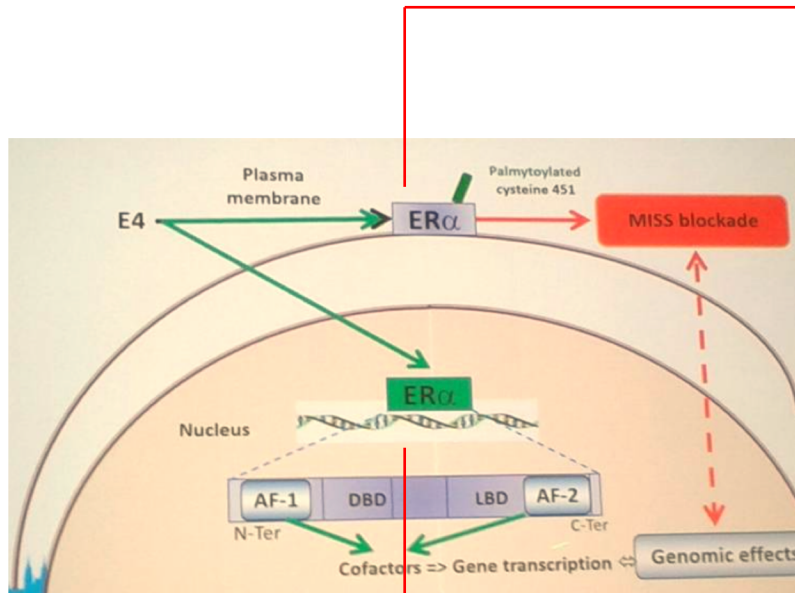
No aumenta la síntesis:

Factores de coagulación

SHBG

Angiotensinógeno

E4 acción tejido selectiva



Antagonista en ERα de membrana

E4 Bloquea el RE de membrana

E4 Efecto neutro a nivel hepático

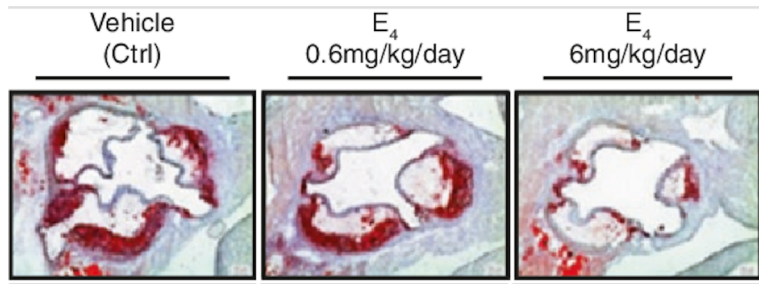
E4 Bajo efecto en tejido mamario normal o Ca de mama

Agonista en ERα nuclear

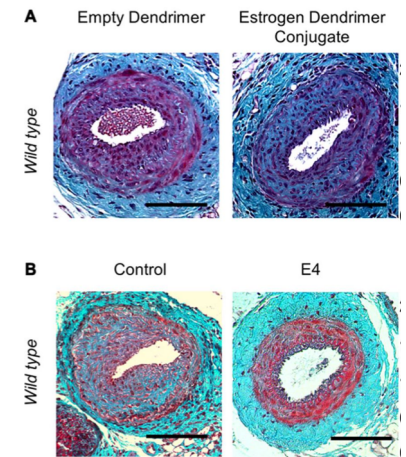
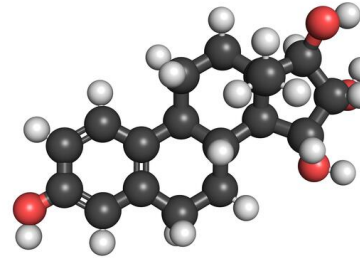
E4 Activa el RE nuclear

E4 Actividad estrogénica importante en vagina, endometrio, hueso y sistema cardiovascular con efectos beneficiosos.

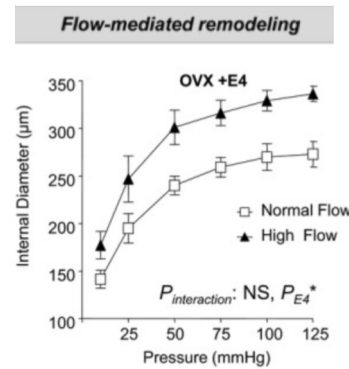
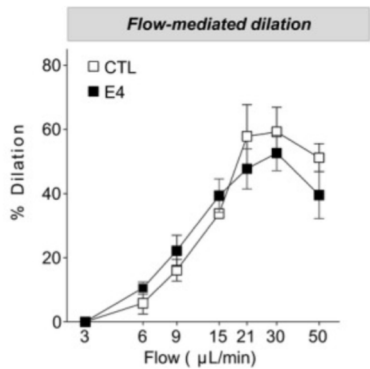
Efecto vascular



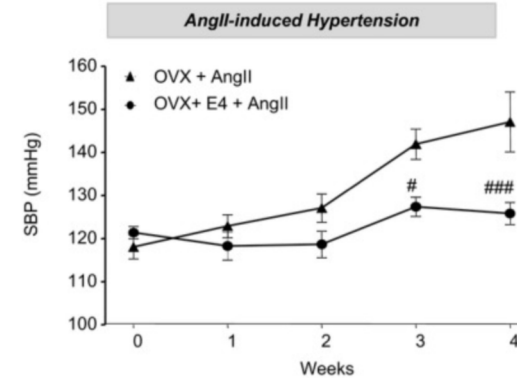
Prevención aterosclerosis
(Abot A et al 2014)



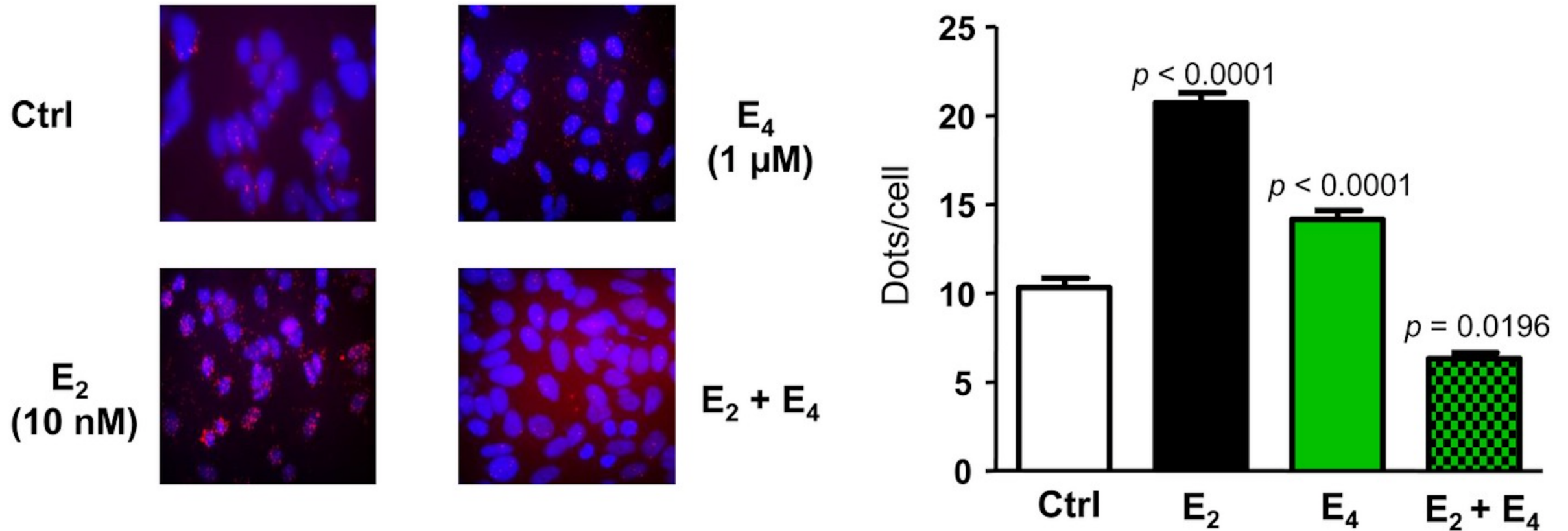
Prevención Hiperplasia intima
(Smirnova N et al 2015)



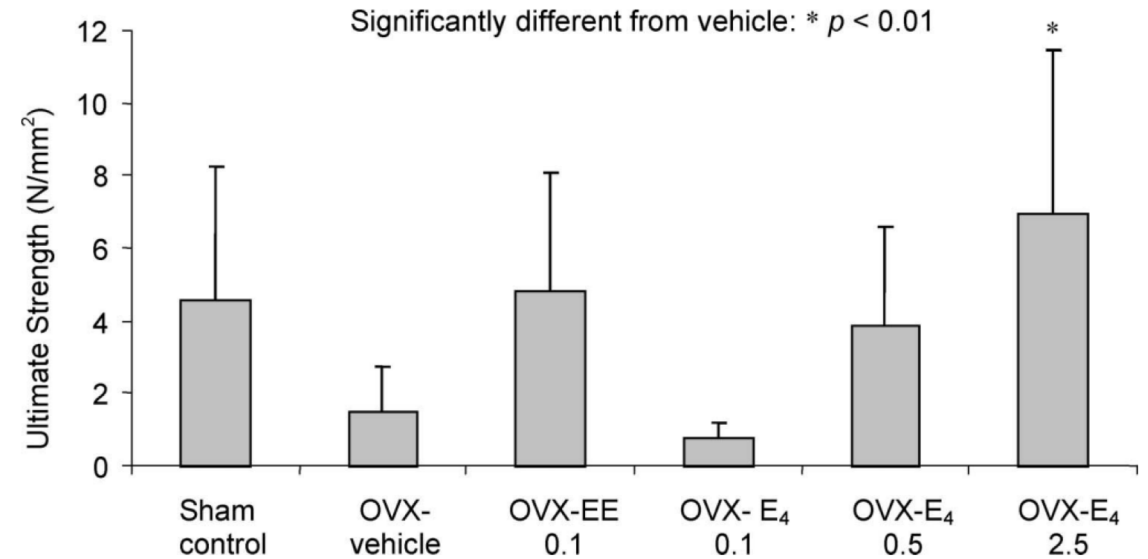
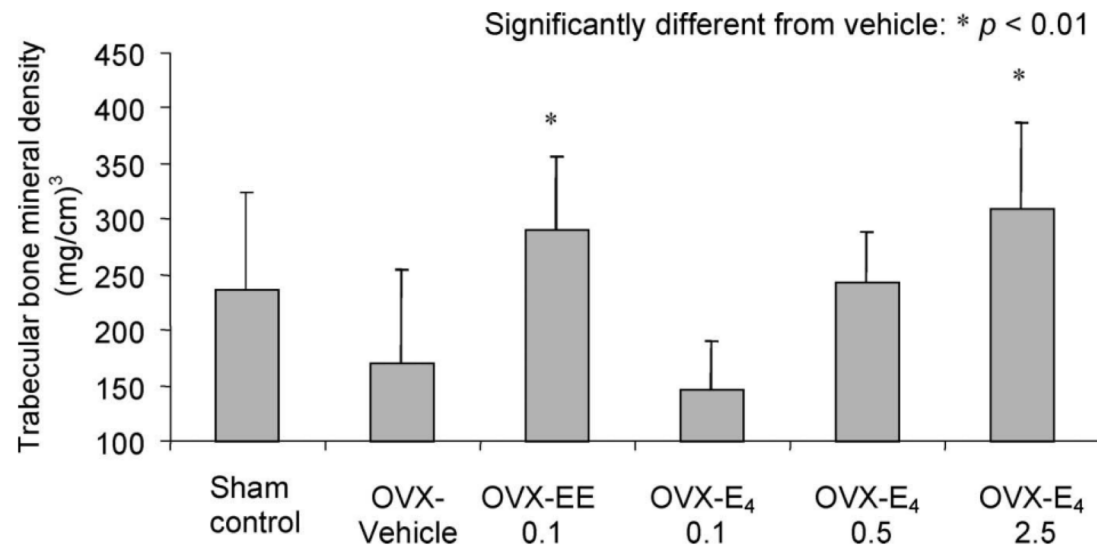
Prevención Hipertensión mediada por vasodilatación
(Guivarc'h E et al 2018)



Efecto en mama

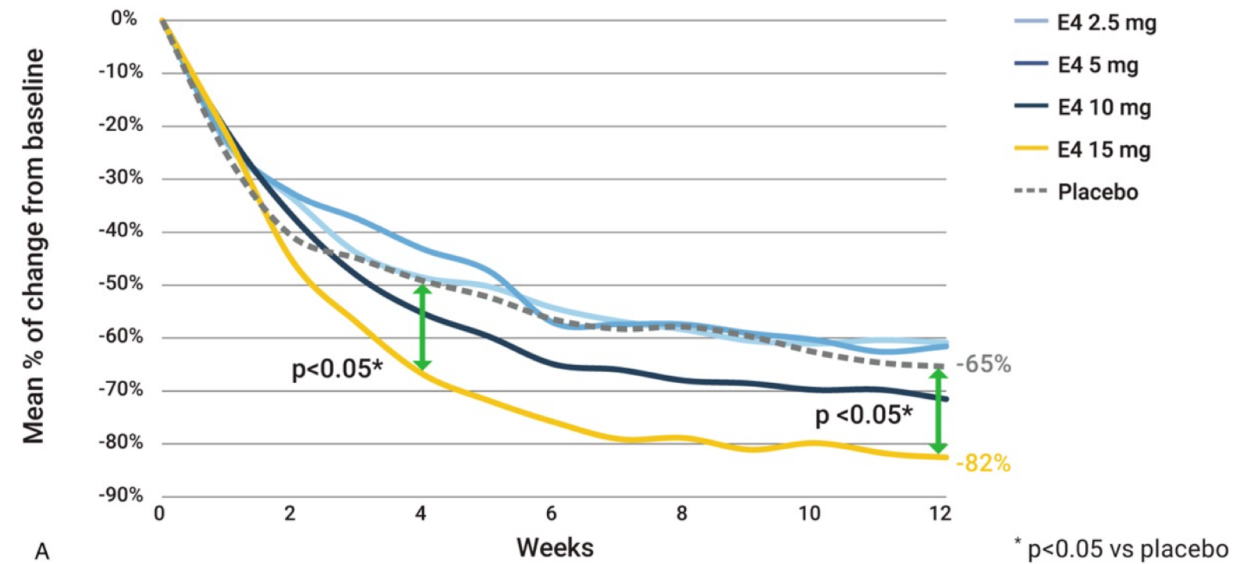


Efecto en Hueso

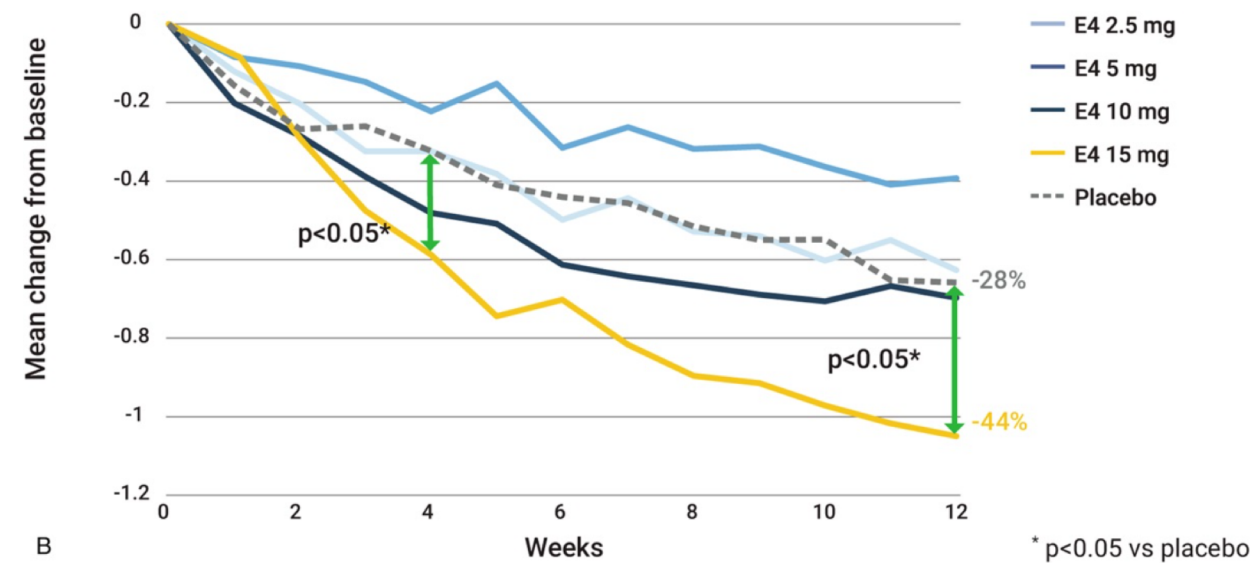


Efecto en SNC

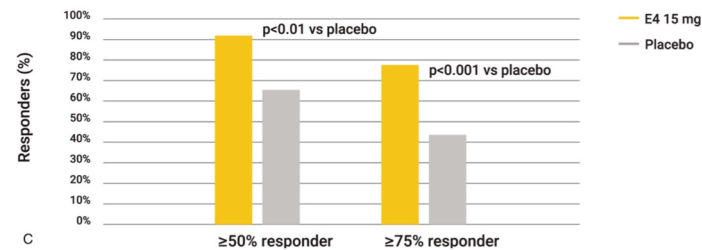
Frequency of VMS



Severity of VMS

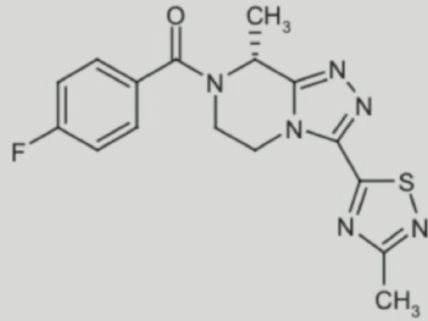


Responder analysis 15 mg E4



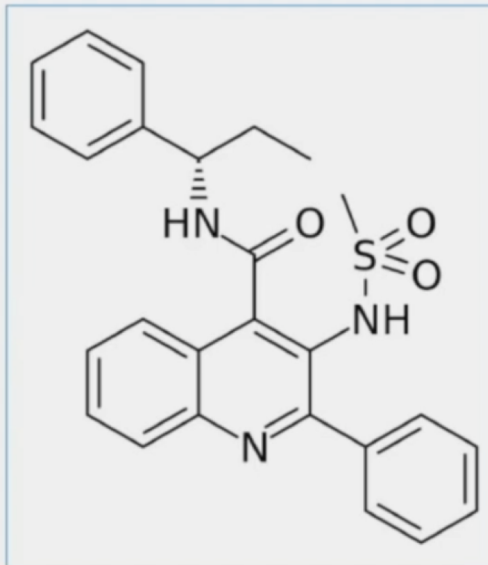
Bloqueantes reversibles del receptor de la neurokinina B

Fezolinetant ESN-364

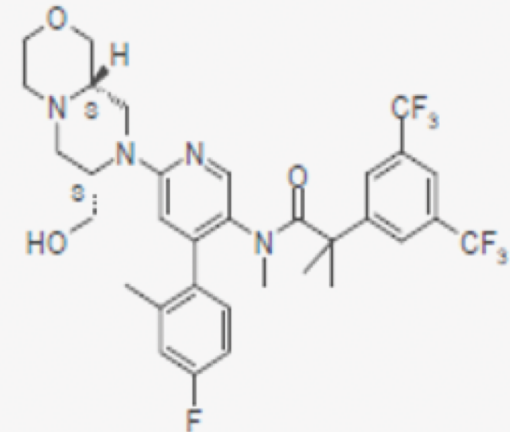


ESN-364

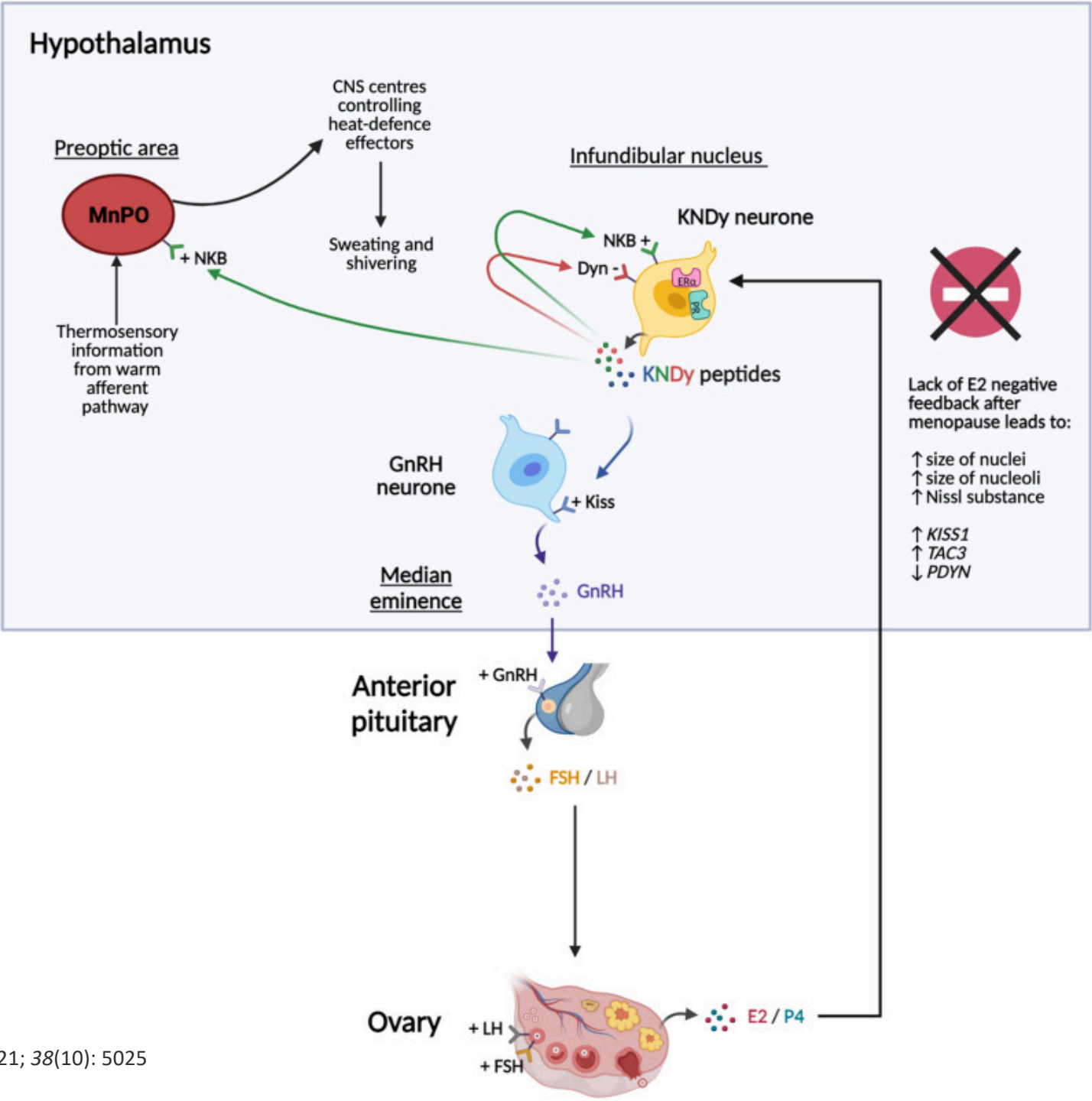
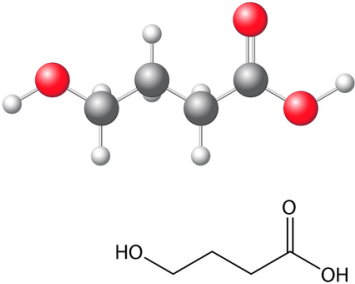
Pavinetant MLE-4901



Elinzanetant NT-814

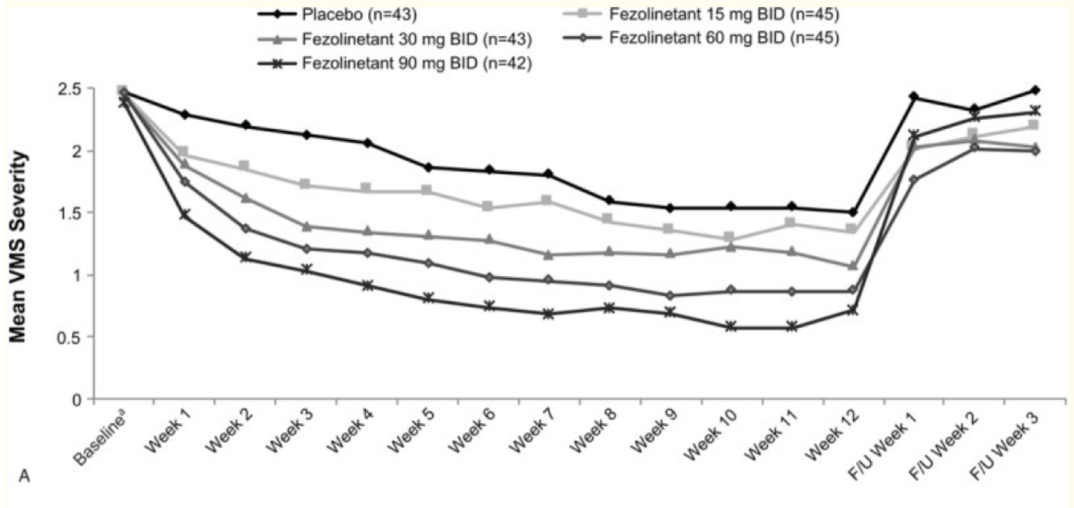
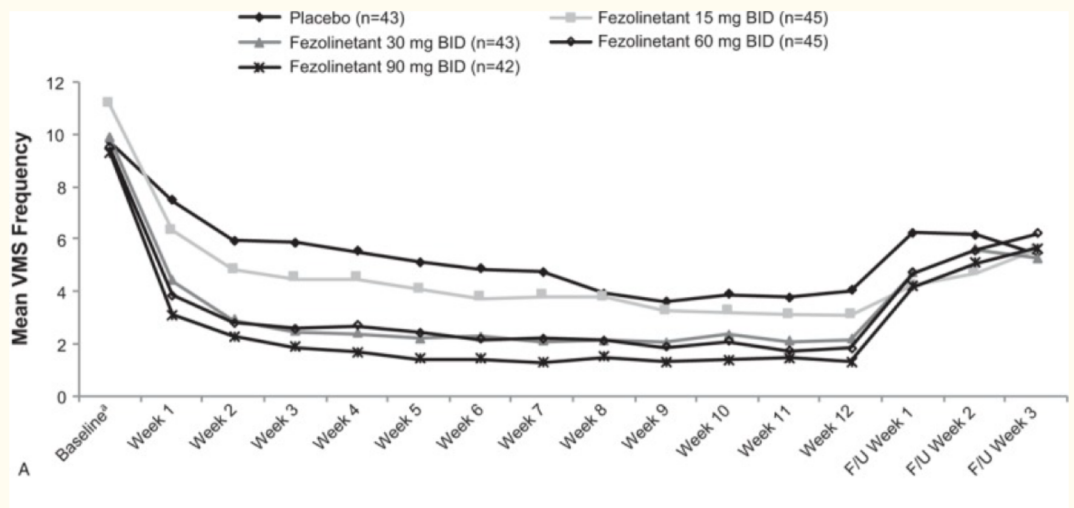


Neurokinina B y sofocos

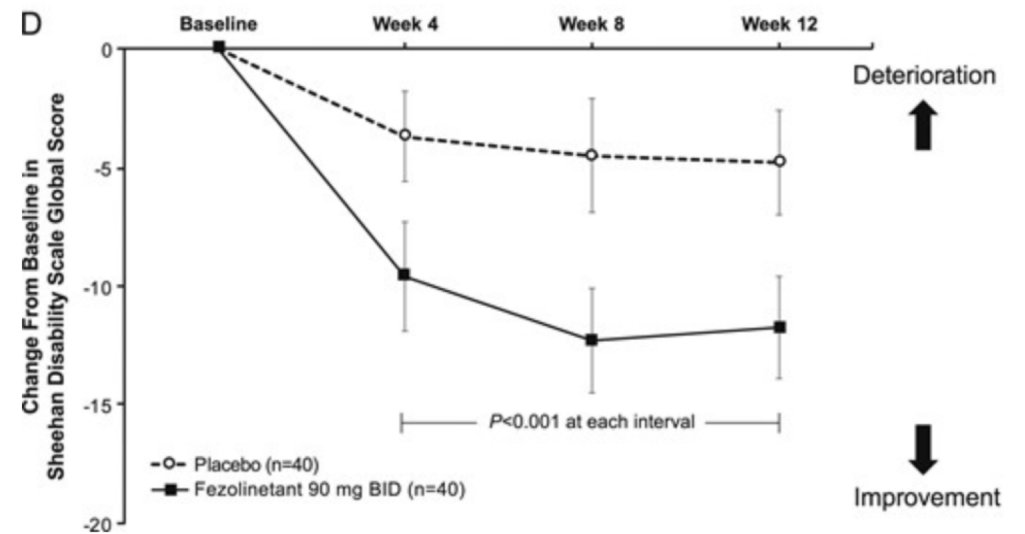
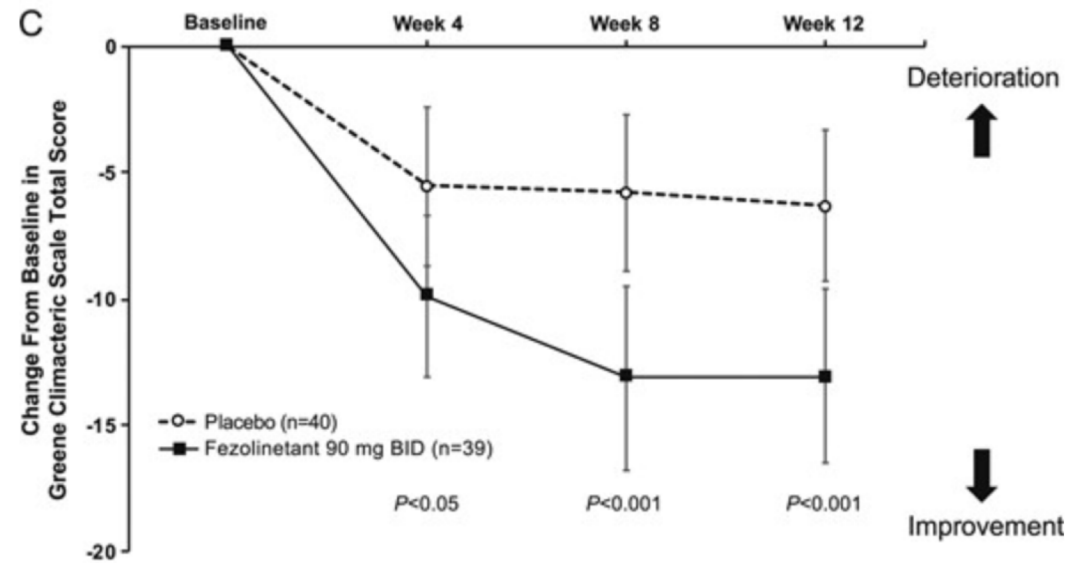
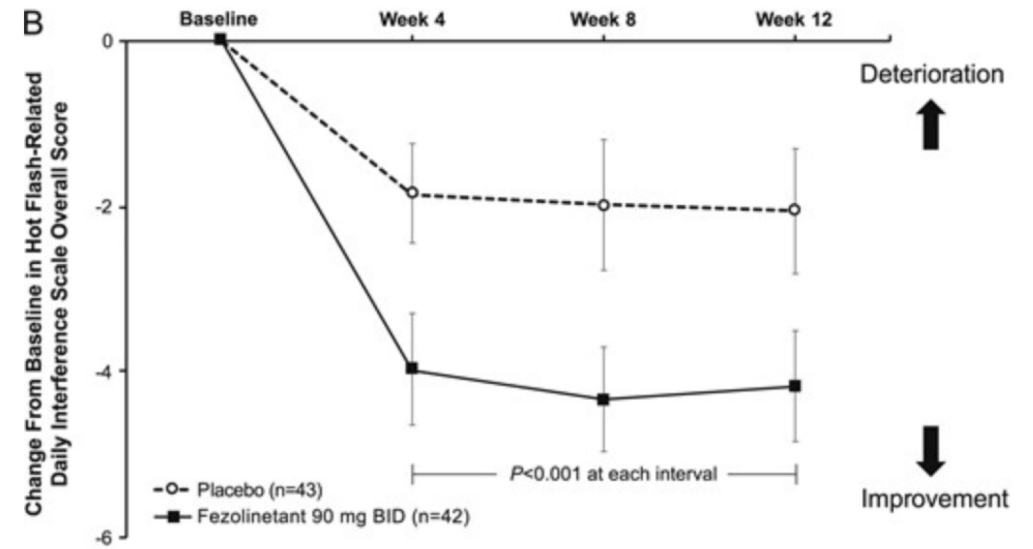
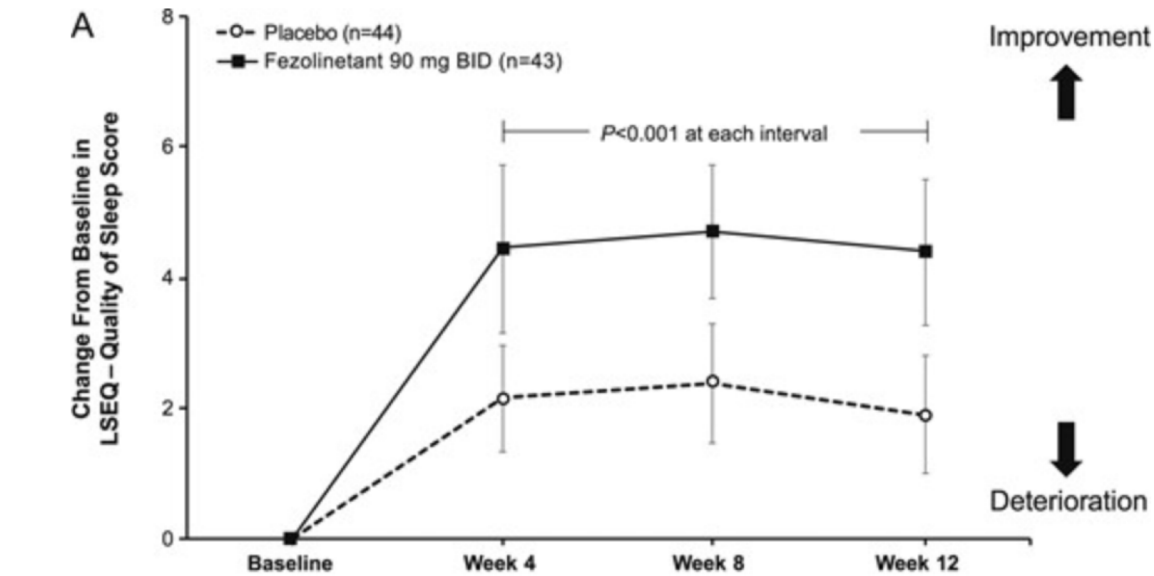


A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause

Fraser, Graeme L. PhD¹; Lederman, Samuel MD²; Waldbaum, Arthur MD³; Kroll, Robin MD⁴; Santoro, Nanette MD⁵; Lee, Misun PhD⁶; Skillern, Laurence MD⁷; Ramael, Steven MD¹



Calidad de vida



Conclusiones

- El climaterio puede afectar a varias áreas de la **salud de la mujer**: calidad de vida, salud ósea, salud sexual...
- **Herramientas útiles y seguras** para tratar cada uno de los problemas que puedan aparecer.
- La **THM** es una herramienta eficaz y segura para tratar los síntomas del climaterio pero no es la única.
- Los **SERMS también son alternativas terapéuticas eficaces**. Cada uno en su área y con su indicación.
- Las **nuevas moléculas** vienen para solucionar dificultades observadas con las terapias clásicas: riesgo cardiovascular y cáncer hormonodependiente.



“Cada guerra es una destrucción del espíritu humano”.

Henry Miller.

Gracias por vuestra atención.