

45. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3297-302.

46. Kasznicki J, Sliwinski A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med* 2014 Jun; 2(6): 57.

## ANÁLISIS CRÍTICO

# Análisis de los efectos de estrógenos conjugados/bazedoxifeno en parámetros lipídicos en mujeres postmenopáusicas del ensayo clínico SMART (Estrógenos Selectivos, Menopausia y Respuesta a la Terapia)

## *A pooled analysis of the effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid parameters in postmenopausal women from the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) trials*

John C Stevenson, Arkadi Chines, Kaijie Pan, Kelly A Ryan, Sebastian Mirkin

**Contexto:** los cambios en el perfil lipídico durante la menopausia pueden aumentar el riesgo cardiovascular. Los efectos de los estrógenos conjugados (CE)/bazedoxifeno (BZA), una terapia aprobada para la menopausia, no tienen un efecto plenamente identificado sobre los lípidos.

**Objetivo:** determinar los efectos de la CE/BZA sobre los lípidos en el trial SMART (Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy) durante un año o más.

**Diseño:** se realizó un análisis combinado de tres estudios aleatorios, doble ciego, placebo-control en fase 3 (SMART-1, -4, -5).

**Marco:** el estudio se llevó a cabo en América del Norte, Europa, Asia y el Pacífico, y América Latina.

**Participantes:** mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas de entre 40 y 75 años, que no tomaran hipolipemiantes (N 2796).

**Intervenciones:** los tratamientos fueron CE 0,45 mg/BZA 20 mg, CE 0,625 mg/BZA 20 mg y placebo.

**Principales medidas de resultado:** se midieron los cambios porcentuales medios desde el basal a los 12 y 24 meses, en el colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), lipoproteínas de alta densidad de colesterol (HDL-C), triglicéridos y la relación LDL-C/HDL-C.

**Resultados:** a los 12 meses el colesterol total (TC) con 0,45 mg CE/20 mg BZA y CE 0,625 mg/20 mg BZA produjo una mejora significativa ( $P < .001$ ) vs al placebo. Colesterol total (4,20% y 4,37% frente

a 0,88%), LDL-C (9,33% y 10,78% vs 1,08%), HDL-C (4,59% y 6,21% vs 1,30%) y la relación de LDL-C/HDL-C (11,59% y 14,00% vs 0,84%). Los triglicéridos aumentaron significativamente ( $P < .001$ ) en comparación con el basal, con ambas dosis vs placebo (15,13% y 15,74% vs 4,43%). Tendencias similares se observaron a los 24 meses cuando se agruparon SMART-1 y SMART-4 (en todos  $p < .001$ ) (TC: 3,25% y 3,13% vs 0,95%; LDL-C: 7,47% y 8,08% frente a 2,95%; HDL-C: 5,91% y 7,19% vs 1,72%; triglicéridos: 18,87% y 18,82% frente a 6,49%, y la relación C-HDL/LDL-C: (ratio: 10,05% y 12,82% vs 2,56%).

**Conclusiones:** CE/BZA se asoció con cambios mayormente favorables en los parámetros lipídicos hasta los dos años en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas.

### Comentario 1

*Dra. Susana Pilnik*

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de los estrógenos conjugados equino asociados al bazedoxifeno (CE/BZA) en dos dosis diferentes, sobre el perfil lipídico en la menopausia.

Esta formulación ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de los síntomas, tanto vasomotores como vaginales, además de proveer prevención en la pérdida de masa. Ha sido aprobada tanto en Europa como en Estados Unidos para esta finalidad.

Aquí se analizaron los parámetros lipídicos en

2.796 mujeres sobre datos recolectados en tres estudios previos (SMART-1, -4, -5). El diseño de estos estudios tenía como objetivo evaluar el riesgo de hiperplasia endometrial o el impacto óseo o el incremento en la densidad mamaria al utilizar la combinación de CE/BZA. Lamentablemente, a pesar de ser un número importante de mujeres, no fue recabada información relevante para el impacto en el perfil lipídico, como lo es, el sedentarismo, la dieta, el ejercicio o el consumo de alcohol. Estos datos podrían haber sido útiles al momento de evaluar los resultados. Tal es así que los mismos autores asumen esta falencia en la discusión.

Los resultados de ambas dosis evaluadas mostraron una disminución significativa tanto de los niveles del colesterol total como del colesterol LDL, con incremento significativo también del HDL colesterol. Sin embargo este beneficio se ve contrarrestado por el aumento significativo de los triglicéridos que se incrementaron un 15% al primer año y un 19% al segundo año.

A la luz de los resultados, el análisis de estos tres grandes estudios no aporta elementos suficientes y contundentes que permitan traducir un impacto beneficioso en la prevención del riesgo cardiovascular.

## Comentario 2

*Dra. Rosana Molina*

La menopausia genera síntomas vasomotores, atrofia vulvovaginal, pérdida de masa ósea y modificaciones en el perfil lipídico que puede conducir al aumento del riesgo cardiovascular en esta etapa de la vida de la mujer. En la terapia que combina estrógenos conjugados (EC) y bazedoxifeno (BZA), aprobada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (en octubre 2013 en Estados Unidos y en diciembre de 2014 en Europa), aún no se ha caracterizado el efecto de ésta sobre los parámetros lipídicos y el riesgo cardiovascular.

Un estudio comparativo, aleatorio, doble ciego (ensayo SMART) que se llevó a cabo en América del Norte, Europa, Asia y América Latina, que separó en tres grupos un total de 2.796 pacientes postmenopáusicas con útero, con una edad comprendida entre 40-75 años, a las que se las dividió al azar en: un grupo que recibió tratamiento hormonal con EC 0,45 mg/BZA 20 mg (n=968 pacientes), otro grupo que realizó EC 0,625 mg/BZA 20 mg (n=997 pacientes) y un tercer grupo control o placebo (PBO) que no recibió medicación (n=831 pacientes) durante dos años. A todas estas

pacientes se les extrajo muestras de sangre para determinar valores lipídicos en suero con 12 hs de ayuno previas a los 12 y 24 meses. Fueron excluidas del diseño aquellas mujeres que podrían estar recibiendo terapias hipolipemiantes y se ha tenido en cuenta, para la conformación de los grupos, la similitud en la población en lo que respecta a características demográficas y parámetros basales de lípidos (valores iniciales).

En el ensayo SMART se evalúa la seguridad y eficacia de la asociación de los estrógenos conjugados con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) como el bazedoxifeno, en mujeres postmenopáusicas sintomáticas, y se intenta analizar el efecto que tiene la terapia sobre los lípidos y, por ende, sobre el riesgo cardiovascular. Se midieron a los 12 y a los 24 meses del inicio del tratamiento, en los tres grupos, el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la relación LDL/HDL y los triglicéridos (TG). Los resultados se asociaron a cambios favorables estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) en la mayoría de los parámetros lipídicos en dos años en mujeres postmenopáusicas que recibieron EC/BZA en las dos dosis distintas de los grupos expuestos a la terapia hormonal en comparación con el grupo placebo (PBO). La reducción del colesterol total fue de 4,20% para el grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 4,37% para el grupo EC 0,625 mg/BZA 20 mg y sólo de 0,88% para PBO. La disminución del LDL colesterol fue de 9,33% para el grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 10,78% EC 0,625 mg/BZA 20 mg y 1,08% PBO. Mientras que el colesterol HDL se incrementó en 4,59% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 6,21% en EC 0,625 mg/BZA 20 mg y sólo aumentó 1,30% en PBO. La relación LDL/HDL se redujo un 11,59% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 14% en EC 0,625 mg/BZA 20 mg y 0,84% en PBO. Los triglicéridos se incrementaron en los tres grupos de estudio 15,13% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 15,74% en EC 0,625/BZA 20 mg y 4,43% en PBO a los 12 meses. En la misma línea se exponen los resultados obtenidos a los 24 meses del tratamiento para los tres grupo de trabajo, con una reducción del colesterol total en 3,25%, 3,13% y 0,95% para EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg y PBO respectivamente. El colesterol LDL fue menor en 7,47%, 8,08% y 2,95% para los tres grupos expuestos. El colesterol HDL aumentó 5,91%, 7,19% y 1,72. Los TG se incrementaron también a los dos años en 18,87%, 18,82% y 6,49%. La relación LDL/HDL fue menor en 10,05%, 12,82% y 2,56%.