

Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society.* Parte I

MARGERY L.S. GASS^{A1}, GLORIA A. BACHMANN^{A2}, SHERYL A. KINGSBERG^{A3}, JAMES H. LIU^{A4}, MARK G. MARTENS^{A5}, JOANN V. PINKERTON^{A6}, DIANE T.^{A7}, JAN L. SHIFREN^{A8}, JOANN E. MANSON^{A8}, PAULINE M. MAKI^{A9}, MICHELLE P. WARREN^{A10}, HOWARD N. HODIS^{A11}, ANDREW M. KAUNITZ^{A12}, GLORIA RICHARD-DAVIS^{A13}, PETER F. SCHNATZ^{A14}, MARLA SHAPIRO^{A15}, LYNNETTE LEIDY SIEVERT^{A16}, ISAAC SCHIFF^{A17}, WULF H. UTIAN^{A18}, PENNY ALLEN^{A19}

Resumen

Objetivos: Actualizar y ampliar el consenso previo de la North American Menopause Sociedad (NAMS) en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) en mujeres posmenopáusicas.

Métodos: La NAMS realizó búsquedas en PubMed para literatura médica de AVV, publicado desde su consenso de 2007, del papel de los estrógenos vaginales locales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Un jurado de reconocidos expertos en el campo de la salud genitourinaria revisó la literatura para evaluar nuevas pruebas en estrógenos locales.

- * Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 20, No. 9, pp. 888/902. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2. 2013 by The North American Menopause Society.
- ^{A1} MD, NCMP. Sociedad Norteamericana de Menopausia, Cleveland, OH.
- ^{A2} MD, NCMP. Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey. Escuela de Medicina Robert Wood Johnson, New Brunswick, NJ, Consejo Consultivo. Becas y ayuda a la investigación: Shionogi Steven R. Goldstein. Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Junta Consultiva: Bayer, Depomed, NovoNordisk, Shionogi.
- ^{A3} PhD. Psicóloga clínica y profesora asociado en los dos Departamentos de Biología de la Reproducción y de la Psiquiatría en la Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH. Actualmente es la investigadora principal de dos ensayos clínicos en el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo. Consultor/Consejo Asesor: Apricus, Biosante, Novo Nordisk, Palatin, Pfizer, Shionogi, Sprout, Trimel Biopharm, Vivevesor de la Declaración de Posición.
- ^{A4} MD. Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH. Junta Consultiva en: Noven, Shionogi, Teva Consultant: Noven. Becas/Apoyo a la investigación: ABVie.
- ^{A5} MD. Jersey Shore University Medical Center, Neptune, NJ
- ^{A6} MD, NCMP. Universidad de Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA. Consultor/Contratista: Pfizer, Depomed, Noven, Novogyne, Shionogi.
- ^{A7} PhD, FNP, FAANP, NCMP. Universidad de Tennessee Health Science Center College of Nursing, Memphis, TN.
- ^{A8} MD, NCMP. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.
- ^{A9} PhD. Universidad de Illinois, Chicago.
- ^{A10} MD, NCMP. Columbia Presbyterian Medical Center, New York. Consejo Asesor(Consultor: Agile Therapeutics, Depomed-Serada, Ferring, Pfizer, Yopla. Becas/Apoyo a la investigación: Pfizer Speakers bureau: Ascend Therapeutics.
- ^{A11} MD. Universidad del Sur de California, Los Angeles, CA.
- ^{A12} MD, FACOG, NCMP. University of Florida. Colegio de Medicina, Jacksonville, FL. Junta Consultiva/Consultor: Bayer, Merck. Becas/Apoyo a la investigación: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Noven, Teva.
- ^{A13} MD, FACOG. Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, Little Rock, AR. Consejo Asesor/Consultor: Bayer.
- ^{A14} DO, FACOG, FACP, NCMP. The Reading Hospital and Medical Center, Reading, PA.
- ^{A15} MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C). Universidad de Toronto, ON. Consejo Asesor/Consultor: Amgen, AstraZeneca, Merck, Novartis, Pfizer Becas/Apoyo a la investigación: Amgen, Pfizer, SIGMA Speakers bureau: Amgen, AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Pasteur, Warner Chilcott.
- ^{A16} PhD. Universidad de Massachusetts, Amherst, MA.
- ^{A17} MD. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.
- ^{A18} MD, PhD, DSc. Case Western Reserve University School of Medicine, The North American Menopause Society. Asesor/Consultor: Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia, Pharmavite, Seno SENSE, Inc., Shire Pharma, Therapeutics MD NAMS Staff Kathy Method.
- ^{A19} Médico y cirujano de retina vítreo-retiniana, Hospital Alfred. Oftalmólogo, Unidad Médica, Royal Victorian Eye y Ear Hospital (RVEEH).

Resultados: La AVV sintomática puede mermar de forma significativa la calidad de vida (CDV) de las mujeres posmenopáusicas y puede ser subdiagnosticada. En la mayoría de los casos, se logra manejar con éxito. Una serie de prescripciones disponibles libres y terapias aprobadas por el gobierno en los Estados Unidos y Canadá demuestran la eficacia, dependiendo de la gravedad de los síntomas AVV. Estas incluyen lubricantes y humectantes vaginales, terapia hormonal de estrógeno vaginal, y el modulador selectivo del receptor de estrógeno ospemifeno (indicado para la dispareunia). Faltan estudios a largo plazo sobre la seguridad endometrial de estrógeno local y ospemifeno. Los cambios en el microbioma de la vagina tienen diversos efectos sobre los síntomas.

Conclusiones: Los médicos pueden mejorar la salud sexual y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, educando a las mujeres acerca del diagnóstico, y el manejo apropiada de la AVV sintomática. La elección de la terapia depende de la gravedad de los síntomas, la efectividad y seguridad del tratamiento para cada paciente individual, y la preferencia del paciente. La terapia con estrógenos es el tratamiento más eficaz para los síntomas moderados a severos, aunque una comparación directa de estrógeno y ospemifeno no está disponible. Terapias no hormonales, disponibles sin receta, proporcionan alivio suficiente para la mayoría de las mujeres con síntomas leves. Cuando el estrógeno en dosis bajas se administra localmente, un progestágeno no está indicado para las mujeres sin útero y generalmente no está indicado para mujeres con el útero intacto. Sin embargo, la seguridad de endometrio no se ha estudiado en ensayos clínicos más allá de un año. No hay datos suficientes para confirmar la seguridad de los estrógenos locales en mujeres con cáncer de mama; el manejo de la AVV debe tomar en consideración las necesidades de la mujer y la recomendación de su oncólogo. La investigación sobre el microbioma vaginal puede dar lugar a otras terapias en el futuro.

Palabras clave: Menopausia, atrofia vulvovaginal, resequedad vaginal, estrógeno vaginal, ospemifeno, dispareunia.

Summary

Objectives: To update and expand the previous position statement of The North American Menopause Society (NAMS) on the management of symptomatic vulvovaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women.

Methods: NAMS searched PubMed for medical literature on VVA published since their 2007 position statement on the role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. A panel of acknowledged experts in the field of genitourinary health reviewed the literature to evaluate new evidence on local estrogen as well as on other management options available or in development for symptomatic VVA. The panels conclusions and recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Results: Symptomatic VVA can significantly impair the quality of life (QOL) of postmenopausal women and may be underdiagnosed. In most cases, it can be managed successfully. A number of over-the-counter and government-approved prescription therapies available in the United States and Canada demonstrate effectiveness, depending on the severity of VVA symptoms. These include vaginal lubricants and moisturizers, vaginal estrogen, hormone therapy, and the selective estrogen-receptor modulator ospemifene (indicated for dyspareunia). Longterm studies on the endometrial safety of local estrogen and ospemifene are lacking. Changes in the vaginal microbiome have various effects on symptoms.

Conclusions: Clinicians can improve the sexual health and QOL of postmenopausal women by educating women about, diagnosing, and appropriately managing symptomatic VVA. Choice of therapy depends on the severity of symptoms, the effectiveness and safety of therapy for the individual patient, and patient preference. Estrogen therapy is the most effective

treatment for moderate to severe symptoms, although a direct comparison of estrogen and ospemifene is not available. Nonhormonal therapies available without a prescription provide sufficient relief for most women with mild symptoms. When low-dose estrogen is administered locally, a progestogen is not indicated for women without a uterus and generally is not indicated for women with an intact uterus. However, endometrial safety has not been studied in clinical trials beyond 1 year. There are insufficient data to confirm the safety of local estrogen in women with breast cancer; management of VVA should take the woman's needs and the recommendation of her oncologist into consideration. Research on the vaginal microbiome may lead to other therapies in the future.

Key words: Menopause, vulvovaginal atrophy, vaginal dryness, vaginal estrogen, ospemifene, dyspareunia.

Los síntomas asociados con la atrofia vulvovaginal (AVV), tales como la falta de lubricación y dolor durante el coito, afecta entre un 20% y 45% de las mujeres de mediana edad,^{1,2} pero solo una minoría busca ayuda o se le ha ofrecido esta por parte de sus proveedores. En contraste con los síntomas vasomotores que generalmente mejoran con el tiempo, incluso sin tratamiento, la AVV puede ser progresiva y menos probable que se resuelva sin intervención. Puede tener un efecto significativo en la salud sexual de la mujer y en la calidad de vida (CDV).

Una serie de encuestas de mujeres posmenopáusicas (VIVA, REVELAR, HealthyWomen, CLOSER, REVIVE) han demostrado que la AVV afecta negativamente la salud sexual y la calidad de vida. En una encuesta en línea realizada en seis países, se estima que el 45% de las mujeres posmenopáusicas reportaron experimentar síntomas vaginales,³ pero solo el 4% pudo identificar estos síntomas como relacionados con la menopausia. Setenta y seis por ciento de las mujeres en Finlandia se mostraron satisfechas con la información disponible sobre AVV; sin embargo, en los otros cinco países, entre ellos Estados Unidos y Canadá, menos de la mitad (37% a 42%) estaban satisfechas. Entre las mujeres de EE. UU. (n = 500), el 63% asocia los síntomas vaginales con la menopausia, y solo el 41% de las encuestadas creyó que para ellas está disponible suficiente información acerca de la molestia vaginal.⁴

El VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) en encuesta en línea preguntó a las mujeres cómo el malestar vaginal afectó su vidas.⁴ Entre las mujeres estadounidenses que

respondieron, el 80% considera que esto afectó negativamente a sus vidas; el 75% informó de las consecuencias negativas en la vida sexual; el 68% informó que las hace sentir menos sexuales; el 36% informó que las hace sentir viejas; el 33% informó consecuencias negativas sobre la relación en el matrimonio; el 26% informó de un efecto negativo en la autoestima, y 25% informó que disminuye la calidad de vida. La encuesta más grande de las mujeres estadounidenses, REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), incluye 3.046 mujeres con síntomas de AVV.⁵ Sólo el 7% informó que su profesional de la salud haya iniciado una conversación sobre AVV y aun al 85% de las mujeres se asoció que tenían «alguna pérdida de intimidad». El 59% indicó que síntomas AVV perjudicaron el disfrute del sexo; 47% de las mujeres indicó que la AVV interfería su relación; 29% informaron que AVV tuvo un efecto negativo sobre el sueño, y 27% informaron que AVV tuvo un efecto negativo en su disfrute general de la vida.

En contraste con los estudios de las mujeres que se sabía que tenían AVV sintomática, un estudio de 98.705 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años, que no fueron reclutadas específicamente para una encuesta de la función sexual, encontró tasas más bajas de síntomas vaginales. Solo el 19% a 27% informaron sequedad, irritación o prurito.⁶

En respuesta a esta necesidad insatisfecha, The North American Menopause Society (NAMS) ha actualizado y ampliado su declaración de posición 2007: El Papel de los Estrógenos Vaginales Locales para el Tratamiento de la Atrofia

Vaginal.⁷ Esta declaración de posición actualizada examina la ciencia del envejecimiento vulvovaginal y evalúa la seguridad y eficacia de los productos para el tratamiento de la AVV sintomática en mujeres posmenopáusicas.

Métodos

NAMS investigó en la literatura sobre AVV «vaginitis atrófica» (así como la lubricación vaginal y la dispareunia en las mujeres posmenopáusicas). Un Panel de nueve personas compuesto por expertos clínicos e investigadores en el campo de la salud vulvovaginal revisó la literatura para evaluar la nueva evidencia sobre estrógenos locales, así como sobre otras opciones de tratamiento disponibles o en desarrollo para AVV sintomática. Si las evidencias eran contradictorias o insuficientes para llegar a una conclusión, se estableció opinión concesuada. Una vez que el Panel concluyó su proyecto, se presentó la Declaración de Posición a la Junta de Síndicos de NAMS para una revisión adicional, comentarios y modificaciones. La Junta estuvo integrada por clínicos e investigadores de múltiples especialidades y disciplinas. La Junta aprobó la Posición de Declaración de ediciones, y el Panel la revisó por última vez.

Anatomía y fisiología de la atrofia vulvovaginal

Las tres cuartas partes superiores de la vagina se derivan embrionariamente del mesodermo y el cuarto inferior distal se deriva del endodermo, que también forma el seno urogenital. La vagina se compone de un epitelio escamoso estratificado interior, una capa muscular media y una capa fibrosa externa. En la presencia de estrógeno-endógenos después de la pubertad y antes de la menopausia, el revestimiento de la vagina se caracteriza por una superficie engrosada, rugosa, que es bien vascularizada y lubricada en la mayoría de las mujeres. La vulva también se deriva del seno urogenital, pero el epitelio de los labios mayores es de origen ectodérmico.

El estrógeno es un regulador dominante de la fisiología vaginal. El receptor de estrógeno α está presente en los tejidos vaginales de

mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas, mientras que el receptor estrógeno β parece no tener ninguna o tener baja expresión en el tejido vaginal de mujeres posmenopáusicas. La terapia con estrógeno no parece afectar a la presencia de receptores de estrógeno β .^{8,9} La densidad del receptor de estrógeno es más alta en la vagina, con disminución de la densidad a través de la piel de los genitales externos. La densidad de los receptores de andrógenos es a la inversa. Hay niveles bajos en la vagina y más altos niveles en los genitales externos. El receptor de progesterona solo se encuentra en la vagina y el epitelio de transición de la unión vulvovaginal.¹⁰

Los receptores de estrógeno también se han encontrado en las neuronas sensoriales autónomas de la vagina y la vulva. La terapia con estrógenos se ha informado que disminuye la densidad de las neuronas nociceptores sensoriales en la vagina. Esta función puede servir para disminuir la molestias asociadas con AVV.¹¹ El término atrofia vulvovaginal se refiere específicamente a los cambios en las superficies vaginales y vulvares que en el examen son delgadas, pálidas y secas. La vagina se puede reducir y acortar, y el introito se puede constreñir, especialmente en ausencia de actividad sexual con penetración. El revestimiento vaginal puede presentar Petequias y se vuelve más delgado (a menudo solo unas pocas capas de células de espesor), menos elástico y progresivamente más suave, y los pliegues rugosos disminuyen. El flujo de sangre disminuye dentro de la vagina. A pesar de que las glándulas sebáceas permanecen prominentes, sus secreciones disminuyen, y la lubricación durante la estimulación sexual se reduce y se demora.¹² El término vaginitis atrófica se utiliza comúnmente cuando también se observa inflamación.

La fisiología del epitelio vaginal no está completamente entendida. Con base en un modelo de cultivo celular que utiliza células epiteliales vaginocervicales, el envejecimiento y la disminución de los niveles de estrógeno resultaron ser factores independientes de la disminución de permeabilidad paracelular vaginal y cervical, un cambio potencialmente relacionado con resequedad vaginal.¹³