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.

Efectos adversos y seguridad

Se considera que bajas dosis vaginales de estrógeno tienen un perfil de riesgo menor en comparación con las dosis de TE sistémicos comúnmente utilizados, ya que producen niveles séricos muy bajos.

En general, los niveles séricos de estrógenos reportados con el uso de estrógenos vaginales en dosis bajas se encuentran por debajo de la media del nivel de mujeres posmenopáusicas.[89] Los niveles de estradiol reportados con el uso del anillo vaginal (liberación de aproximadamente 7,5 kg / d) oscilaron entre 5 pg / mL a 10 pg/mL.[74, 90,91] Los niveles séricos con el uso de la tableta vaginal de 10 kg estaban en el rango de 3 pg/mL a 11 pg/mL.[92-94] El uso de 0,2 mg de crema de estradiol (200 kg) dio como resultado niveles séricos de 80 pg/mL.[95] La dosis de 0,3 mg de crema de estrógenos conjugados (EC) no produjo ningún cambio en los niveles en el suero.[96]

Los ensayos de terapia hormonal se han vuelto más sensibles a los niveles más bajos a lo largo de los años, los estudios más viejos pueden no haber detectado pequeñas cambios.[97] Además, los EC contienen un número significativo de compuestos, algunos estrogénicos y otros antiestrogénicos. Los niveles plasmáticos de estradiol después del uso de la EC pueden no reflejar la actividad estrogénica actual. Todos los productos de dosis bajas de TE vaginales aprobados por el gobierno en los Estados Unidos y Canadá difieren ligeramente en su perfiles de eventos adversos. Sin embargo, la dosificación y los síntomas reportados difieren entre los productos analizados. Se han reportado candidiasis vulvovaginal, sangrado vaginal, y dolor de pecho. La incidencia de la candidiasis vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas está en gran parte sin estudiar, pero los estudios indican que las mujeres que experimentan la menopausia espontánea y utilizan TE vaginal pueden estar en mayor riesgo.[98,99] La revisión Cochrane de 2006 no encontró ningún informe de un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV),[79] pero los datos de las mujeres con alto riesgo de TEV son insuficientes. En algunos estudios de estrógenos vaginales se han reportado sangrado vaginal, dolor en los senos y náuseas. Estos síntomas están relacionados con la dosis y sugieren que esta era lo suficientemente grande como para dar lugar a la absorción sistémica notable. La principal preocupación con respecto al uso de cualquier TE en mujeres que tienen el útero intacto es el riesgo de carcinoma endometrial asociado con estrógeno sin oposición. A pesar de que la evidencia disponible sugiere que las dosis bajas de estrógenos vaginales son generalmente seguras para el endometrio, los datos a largo plazo son limitados. Un estudio de la seguridad endometrial de la tableta 10-Kg de estradiol vaginal se evaluó en 336 mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas, después de 52 semanas de tratamiento.[100] Al final del estudio, no hubo evidencia de aumento de la proliferación endometrial o hiperplasia.

En otro estudio clínico de evaluación de la dosis de estradiol de 10-Kg por 52 semanas, hubo un caso de adenocarcinoma de endometrio estado II en una participante sin biopsia endometrial de base.

Los autores consideraron que era poco probable que se hubiera desarrollado y progresado a ese grado en ese espacio de tiempo.[101] La revisión Cochrane 2006, reafirmada en el 2010, informó que no hubo diferencias significativas entre los métodos de administración en términos de espesor de endometrio o hiperplasia o en la proporción de mujeres con eventos adversos.[79] Por lo tanto, aunque se ha visto hiperplasia endometrial con los estrógenos vaginales en dosis bajas, es raro, y el uso concomitante de un progestágeno no ha sido indicado.[92]

La preocupación por las mujeres en situación de riesgo de TEV o cáncer de mama es la absorción sistémica de estrógenos. La mayoría de los estudios de medición de estradiol sistémico en las usuarias de estrógenos vaginales fueron hechos antes del 2007.[7] Desde entonces, estudios de estradiol circulante también han informado de un aumento en la circulación de estrógenos, pero la relevancia clínica de los pequeños aumentos sigue siendo poco clara. Podría ser un efecto promotor del crecimiento o un efecto apoptótico sobre el cáncer de mama, dependiendo de las circunstancias, y podría incluso haber un pequeño efecto benéfico sobre el hueso.[102-104] Pequeños estudios han sugerido que la administración vaginal de estradiol o de progesterona, en particular en el tercio superior de la vagina, puede resultar en un efecto de primer paso en el útero.[105-109] Los estudios indican que la administración vaginal de hormonas da como resultado un efecto preferencial en el útero.

Síntomas de AVV son una queja común entre las mujeres sexualmente activas con cáncer de mama, particularmente aquellas en tratamientos endocrinos tales como inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno. Cabe señalar que en las mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en la vagina. En las mujeres posmenopáusicas, ejerce un débil efecto estrogénico sobre la vagina; pero algunas mujeres tratadas con tamoxifeno siguen experimentando síntomas de atrofia urogenital.[110] Los inhibidores de la aromatasa (IA) actúan mediante el bloqueo del 95% de la síntesis de los estrógenos, resultando por lo general en niveles circulantes de estradiol de menos de 1 pg/mL.[111]

Como era de esperar, a partir de estudios en mujeres por lo demás sanas, la administración vaginal de tabletas de estradiol de 25 kg causó un pequeño aumento en el estradiol sérico. En un estudio con mujeres que recibieron terapia IA[112] al día 14, el nivel de estradiol sérico promedio había aumentado de 0,82 pg/ml a 19,6 pg/ml. Aunque el incremento es pequeño, y los niveles se redujeron a menos de 10 pg/ml (mediana, G5 pg/ml) por el día 28, cualquier aumento por encima de los niveles de estradiol séricos basales puede tener un efecto sobre la eficacia de IA.

La seguridad del uso de TH en mujeres con cáncer de mama ha sido una preocupación constante. Un meta-análisis de TH sistémica informó de una notable diferencia en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama encontrada en dos estudios aleatorizados y controlados (riesgo relativo [RR] 3.41, IC del 95%: 1.59 a 7.33) en comparación con el riesgo encontrado en ocho estudios observacionales (RR, 0.64, IC del 95%: 0.50 a 0.82) [113] Incluso hay un menor número de informes acerca de la seguridad de los TE vaginales en las mujeres con cáncer de mama. En un estudio de casos y controles, las pacientes que recibieron tratamiento endocrino tales como inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno para el cáncer de mama no mostraron aumento de la recurrencia con el uso local de estrógenos en comparación con no usuarias.[114] El tratamiento con estrógeno vaginal por el anillo o tableta, sin embargo, dio lugar a elevados niveles circulantes de estrógeno inicialmente en esta población de sobrevivientes de cáncer de mama, aunque los niveles elevados no parecían ser sostenidos.[115] Se ha sido observado un aumento inicial en los niveles de estrógenos sistémicos durante las primeras semanas de uso de TE vaginal, con niveles disminuyendo después de un mes.[95] Debido a que la eficacia de los inhibidores de la aromatasa se basa en su capacidad para reducir el estrógeno a niveles inferiores de los que normalmente se observan en las mujeres posmenopáusicas, incluso los pequeños aumentos en los niveles circulantes de estrógeno vistos con terapias de estrógenos vaginales en dosis bajas pueden hacer que la terapia AI sea menos eficaz.

Se ha informado que sobrevivientes de cáncer de mama con la terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa y, en menor grado, el tamoxifeno, han aumentado los reportes de dispareunia.[47,48,51] Debido al efecto de síntomas moderados o graves de AVV en la calidad de vida, las pacientes con cáncer de mama que no responden a las terapias no hormonales pueden querer discutir los riesgos y beneficios de las dosis bajas de TE vaginal en consulta con el oncólogo. En algunos casos, un curso corto de TE vaginal a dosis bajas puede ser todo lo que se requiere para permitir la reanudación de la actividad sexual. La actividad sexual regular o la estimulación vaginal pueden prevenir la recurrencia de los síntomas y signos de atrofia. El manejo de AVV en mujeres que han recibido tratamiento para cánceres no hormono-dependientes es similar al de las mujeres sin antecedentes de cáncer. Para las mujeres tratadas con radiación pélvica, la TE vaginal en dosis bajas puede estar indicada después del tratamiento para estimular la regeneración epitelial, promover la curación, y mejorar la elasticidad y la lubricación vaginal. El uso de dilatadores vaginales con o sin derivación para terapia física de piso pélvico puede ser útil en este contexto.

Tipos de estrógeno vaginal. Productos de estrógenos vaginales han sido aprobados por el gobierno para su uso en los Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de AVV sintomático y vaginitis atrófica. Las dosis más bajas de los estudiados y aprobados se prefieren en la mayoría de los casos de AVV. Un producto de estrógeno vaginal es un anillo de acetato de estradiol (Femring) que suministra una dosis sistémica de estrógenos. Este producto está aprobado para el tratamiento de los síntomas vasomotores, además de la A VV. Femring no debe confundirse con Estring, que ofrece una dosis baja de estrógeno y está indicado solo para AVV.

El tratamiento con cremas con estrógeno o comprimidos puede ser individualizado. Cuando se alcanza una respuesta terapéutica, típicamente después de dos semanas de uso diario, la frecuencia de uso puede ser a menudo reducida. Un programa de mantenimiento de dos a tres dosis por semana es común, pero la dosis debe ajustarse a la dosis y la frecuencia más baja de estrógeno vaginal que proporciona el efecto deseado. No están disponibles datos de ensayos controlados aleatorios para la crema vaginal que contiene estradiol. Aunque la eficacia es similar para los productos disponibles, las cremas pueden ofrecer comodidad y confort más inmediato a la vulva, aunque algunas usuarias lo consideran un poco desordenado. Con el uso de la crema de estrógeno, el usuario tiene la responsabilidad de la preparación de la dosis, debido a que la cantidad de crema insertada no está en una unidad de dosificación pre envasada. Se recomienda la administración menos de 12 horas antes de la actividad coital para prevenir la absorción de estrógeno por la pareja sexual. Aunque dos dosis de la tableta vaginal mostraron ser efectivas cuando se usan como se recomienda, la dosis más baja (10 Kg) se prefiere y es actualmente la única dosis disponible en Estados Unidos y Canadá.[68, 69,74 -76,78,101] Después de dos semanas de dosificación diaria, la mujer puede utilizar el estándar de mantenimiento de dosis de dos veces por semana o con menor frecuencia si prefiere.

El anillo vaginal de estradiol de liberación sostenida proporciona hasta 90 días de tratamiento continuo, una característica que atrae a muchas mujeres. El alivio eficaz de los síntomas de atrofia urogenital, incluyendo dispareunia, disuria, e incontinencia de urgencia, ha sido documentado sistemáticamente en ensayos aleatorizados y controlados con la administración de estrógenos sistémicos.[66,67,70-74] El anillo de estradiol puede cambiar de posición o desplazarse con movimientos intestinales, maniobras de valsalva, duchas vaginales o relaciones sexuales vaginales. Se recomienda a las usuarias del anillo vaginal quitar y reemplazar sus propios anillos vaginales a menos que el malestar o destreza limitada dificulte tal autocuidado. El anillo puede permanecer en la vagina durante la actividad coital, aunque hay opiniones encontradas sobre el uso de tampones con el anillo. No hay datos que sugieran una reacción alérgica a la silicona del producto. Si hay estenosis significativa de la vagina, el uso regular de dilatadores vaginales en un enfoque gradual después de la iniciación de una crema o tableta de estrógenos puede ser necesario antes de que un anillo de estrógenos pueda ser inser-

tado. No existen datos que sugieran alguna ventaja para el uso inicial de estrógenos tanto sistémicos como locales vaginales en los casos de atrofia severa. En los casos de AVV complicados por otras condiciones, incluyendo problemas de la relación, o la remisión de la persona/pareja a un sexoterapeuta, puede ser muy benéfico.[123]

Duración de la terapia y seguimiento. La mejoría de los síntomas de la AVV por lo general se produce a las pocas semanas de haber comenzado la TE[124] vaginal; sin embargo, algunas mujeres pueden necesitar el uso vaginal de estrógenos durante 12 semanas para obtener el máximo beneficio. Los síntomas de la AVV que no responden a los estrógenos pueden ser por una dermatitis/dermatosis no diagnosticada, vulvodinia, o vaginismo, por lo que el fracaso de tratamiento garantiza posterior evaluación. Un examen vaginal de repetición completa, incluyendo la prueba de Q-tip para vestibulodinia si no lo ha hecho, está indicado para determinar la fuente de la incomodidad. Para las mujeres con AVV, se mantendrán dosis bajas de TE vaginal durante el tiempo que están estresadas por sus síntomas sin la intervención del estrógeno. No hay ensayos clínicos con datos de seguridad que se extienden más allá de 12 meses, pero no se ha establecido límite de tiempo para la duración de la terapia.

El progestágeno generalmente no se indica cuando una dosis baja de estrógenos vaginales se usa para AVV durante un año o menos. La revisión Cochrane del 2006 concluyó que los datos disponibles no pueden responder la pregunta de si las mujeres necesitan progestágeno para contrarrestar posibles efectos adversos en el endometrio por la absorción vaginal de estrógenos.[79] Otros han concluido que el uso de un progestágeno concomitante no está indicado.[92] Si una mujer está en alto riesgo de cáncer endometrial (por ejemplo, obesidad) o está utilizando una dosis de TE vaginal mayor que la normalmente recomendada, puede ser considerada la vigilancia mediante ecografía transvaginal anual o el retiro del progestágeno. Debido a que la hemorragia uterina es generalmente un signo de la proliferación endometrial, cualquier manchado o sangrado del útero requiere una evaluación completa, que puede incluir una ecografía transvaginal y/o biopsia del endometrio. Los datos son insuficientes para recomendar vigilancia endometrial anual en mujeres asintomáticas que reciben TE vaginal.[79,125,126]

Potenciales contraindicaciones de la TE vaginal. Aunque la mayoría de las mujeres sintomáticas son candidatas para TE vaginal, existen contraindicaciones. La TE vaginal no es apropiada para mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de sangrado vaginal/uterino sin diagnóstico y es controvérsico en mujeres con neoplasias dependientes de estrógeno (por ejemplo, de mama, de endometrio). El manejo conjunto de la mujer con el oncólogo puede ser considerado en el caso de neoplasia dependiente de estrógenos. El papel de las dosis bajas de TE vaginal en las mujeres con alto riesgo de trombosis no se ha estudiado.

Ospemifeno

El ospemifeno es el único SERM aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de dispareunia moderada a severa. Es un SERM con efectos únicos vaginales. Dos estudios de 12 semanas de duración mostraron mejoría en IMV, pH vaginal, y la mayoría de los síntomas molestos de la sequedad vaginal con el uso diario, oral, de 60 mg de ospemifeno .[127,128] Estudios de extensión de seguridad y eficacia de 52 semanas mostraron mejorías sostenidas en examen visual de la vagina sin casos de TEV, hiperplasia endometrial, o carcinoma en este pequeño grupo (n = 180) con edades entre 46 y 79 años.[129] Los síntomas vasomotores fueron el efecto adverso más frecuente, con tasas del 2% en el grupo placebo y 7,2% en el grupo que recibió 60 mg de ospemifeno.

La información de prescripción para ospemifeno contiene precauciones similares a las listadas para los estrógenos y otros SERM, como la clase de etiquetado para el riesgo de TEV.[130] Con respecto al cáncer, se indica que el ospemifeno no se debe utilizar en las mujeres con cáncer de mama o en alto riesgo de este cáncer debido a que la droga no se ha estudiado adecuadamente en ese grupo. Sin embargo, el ospemifeno ha demostrado actividad antiestro-