

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

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, Yoplait. 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, FRCPC(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.

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 hysterectomizadas, 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.