

Por qué deben cambiarse las recomendaciones en la indicación en los insertos de los estrógenos vaginales de bajas dosis

DOI: 10.1097/gme.0000000000000316 * 2014 by The North American Menopause Society

Este comentario resume las actividades de varios médicos e investigadores para fomentar modificaciones al etiquetado de bajas dosis de estrógeno vaginal. Motivados por la preocupación de la práctica de los médicos de consultar la advertencia en las etiquetas de la caja del medicamento y porque los prospectos de estos productos exageran riesgos potenciales y por lo tanto afectan negativamente a la atención al paciente, líderes en el campo están encabezando un esfuerzo por alentar la consideración de un etiquetado alternativo, como veremos a continuación. Los miembros del Grupo de Trabajo sobre Salud de la Mujer y Bienestar en la Menopausia tienen afiliaciones con varias sociedades médicas, incluyendo la Sociedad Norteamericana de Menopausia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad de Endocrinología, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer y otras organizaciones profesionales.

Apreciamos la oportunidad de compartir nuestras preocupaciones, la revisión de la literatura, y la propuesta de etiquetado alternativo con miembros de la Food and Drug Administration Division de los EE. UU. (FDA), División de hueso, Reproductor, y productos urológicos a través de una teleconferencia anterior este año. A continuación animamos al examen de nuestra razón de ser y la propuesta tanto de la FDA como de las compañías farmacéuticas que poseen estos productos.

Visión general de la propuesta de cambio en la etiqueta

La atrofia vulvovaginal (AVV; también conocida como el síndrome genitourinario de la

menopausia) es una condición común y progresiva que afecta negativamente a la salud y calidad de vida de muchas mujeres posmenopáusicas.

La alerta en la caja, lo que refleja el etiquetado de clase de estrógeno, menopáusica¹ en cuanto a la AVV sintomática es un problema creciente debido a la confluencia de varios factores, incluyendo la creciente población de mujeres de más edad posmenopáusica y el uso cada vez menor de la terapia hormonal sistémica en la menopausia debido al informe inicial de las mujeres del estudio Health Initiative (WHI)^{2,3}. Nuestra opinión es que un factor adicional de advertencia en la etiqueta del envase de dosis bajas de estrógenos vaginales aleja a los médicos de la prescripción del producto y a las mujeres de usarlo, incluso después de la compra, debido a contraindicaciones como cáncer endometrial, trastornos cardiovasculares, cáncer de mama, y probable demencia; (tales contraindicaciones se basan en extrapolaciones de los datos de los ensayos clínicos de la terapia hormonal sistémica, como el WHI, que involucró a niveles sustancialmente más altos de exposición. Creemos que el recuadro de advertencia no es basado en la evidencia y perjudica a las mujeres, al desalentar el uso de un tratamiento local y altamente eficaz para una condición común con riesgos médicos y efectos adversos sobre la calidad de vida. Nosotros sostenemos que el recuadro de advertencia para una dosis baja de productos de estrógenos vaginales es injustificado, pues se basa en varias líneas de razonamiento que se describen a continuación: (a) las grandes diferencias en los niveles hormonales en sangre alcanzados por estrógenos vaginales en dosis bajas (por ejemplo, las tabletas Vagifem [estradiol 10 ug], Estrinor [libera estradiol 7,5 ug/dl], o dosis bajas comparables de formulaciones de

crema de estrógeno vaginal) versus la terapia convencional de estrógeno sistémico; (b) la ausencia de pruebas de ensayos aleatorizados o pruebas de observación constante vinculando las bajas dosis de estrógeno vaginal con el cáncer, enfermedades cardiovasculares, demencia, o cualquiera de las otras condiciones destacadas en el recuadro de advertencia; y (c) la ausencia de evidencia de que cambios en pequeña magnitud en los niveles de la hormona en la sangre logrados con estos productos aumenten los riesgos de estas condiciones. Como resultado de la alerta en la caja, un gran número de mujeres de edad avanzada con AVV sintomático y síntomas genitourinarios están siendo no tratadas y no reciben los beneficios sustanciales que estos medicamentos podrían proporcionar.

Creemos que las mujeres estarían mejor servidas por una etiqueta modificada que refleje más estrechamente el perfil de seguridad de bajas dosis de estrógenos vaginales y en realidad mejorar la seguridad haciendo hincapié en la información clave que las mujeres y los médicos necesitan saber acerca de los productos. Nuestra propuesta es incluir en la etiqueta del envase, en texto normal y con la fuente, que el estrógeno y el estrógeno-progestina suministrados sistémicamente, en dosis más altas, se han relacionado con las condiciones de salud observadas actualmente en el recuadro de advertencia, pero que la relevancia de una dosis baja de estrógeno en la vagina sigue siendo desconocida dado su aumento mínimo de los niveles de estrógeno en el suero con dosis bajas de productos de estrógenos vaginales. Nosotros recomendamos poner en negrita la frase *«reporte cualquier sangrado vaginal o manchado de inmediato durante el uso de _____»*.

También recomendamos añadir en negrilla que mujeres con antecedentes de cáncer de la mama o útero (matriz), u otros cánceres sensibles a hormonas, se animen a consultar con su oncólogo antes del uso de este producto.

Creemos que estos cambios en la etiqueta serán mejores, paradójicamente, para la seguridad del paciente, ya que la información relevante y las precauciones se destacan y serían muy visibles, en lugar de ser oscurecidas por extrañas y alarmantes declaraciones en negrilla y en la caja que, además, carecen de relevancia,

pues no se han demostrado en cuanto al producto.

Por lo tanto, el cambio de etiqueta propuesto serviría al propósito de informar a las mujeres de investigaciones previas y las cuestiones de seguridad de direccionamiento al tiempo que afirmaría que la relevancia de los resultados de investigaciones anteriores sobre los efectos sistémicos de las bajas dosis de estrógenos vaginales es aún desconocida.

La redacción específica surgida de nuestra propuesta que ofrece el cambio de etiqueta se provee al final de este comentario.

Prevalencia de AVV (síndrome genito urinario de la menopausia) y el impacto en la salud de la mujer y calidad de vida

Los síntomas de AVV, como sequedad vaginal, falta de lubricación, dolor o manchado durante las relaciones sexuales, y ardor al orinar, afectan del 20% al 45% de las mujeres de mediana edad y de edad avanzada^{4,5}. En contraste con los síntomas vasomotores, que tienden a mejorar a través del tiempo independientemente del tratamiento, la AVV es generalmente progresiva y poco probable de resolver sin intervención. Los síntomas de AVV pueden tener un efecto significativamente adverso sobre la salud sexual de la mujer y la calidad de vida. En una encuesta *online* realizada en seis países, se estima que el 45% de las mujeres posmenopáusicas han reportado que han experimentado síntomas vaginales⁶. La mayor encuesta de mujeres en EUA, REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), incluyó 3.046 mujeres con síntomas de AVV⁷. En este estudio, el 85% de las mujeres con pareja ha reportado la pérdida de intimidad, 59% indicó que los síntomas de AVV han restado disfrute del sexo, el 47% de las mujeres con pareja informó que la AVV interfería con su relación, y el 27% informó que la AVV tuvo un efecto negativo en su disfrute general de la vida. Se encontraron resultados similares en el VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes)⁶.

El envejecimiento y la disminución de los niveles de estrógeno son los principales contribuyentes a la AVV, la vaginitis atrófica y las infecciones urinarias recurrentes^{1,8}.

La eficacia del tratamiento y el impacto del producto etiquetado/advertencia en caja

Como se destaca en el 2013 en la declaración de posición de la North American Menopause Society sobre AVV¹, el objetivo principal del tratamiento de la AVV sintomática es aliviar los síntomas. Terapias de primera línea incluyen lubricantes no hormonales y cremas hidratantes vaginales de acción prolongada, así como dosis bajas de estrógenos vaginales en aquellas mujeres que siguen sintomáticas, suponiendo que no hay contraindicaciones¹. Para mujeres con dispareunia moderada relacionada con AVV que prefieren la terapia no vaginal, transdérmica o sistémica por vía oral, la terapia hormonal y el estrógeno por vía oral agonista/antagonista ospemifene son opciones. Las mujeres con síntomas vasomotores significativos pueden elegir hormona sistémica (oral o transdérmica).

La terapia también tratará AVV si está presente. Sin embargo, la dosis baja de estrógeno vaginal es el modo preferido de tratamiento cuando los síntomas vaginales son la única queja¹.

Dosis bajas de estrógenos vaginales pueden proporcionar suficiente efecto local para aliviar los síntomas, disminuir el pH vaginal, y aumentar la maduración del epitelio vaginal y uretral, por medio de una absorción sistémica mínima^{1,9-11}. Estos productos han demostrado ser al menos tan eficaces como la terapia sistémica de estrógeno por vía oral para aliviar los síntomas de la AVV; pues un 80% a 90% de las mujeres que usan estrógenos vaginales reportaron una respuesta favorable en comparación con el 75% de las que usan estrógenos orales^{9,10}. En 2006 la revisión Cochrane de 19 ensayos de eficacia informó que todos los estrógenos locales probados tenían una eficacia similar en el alivio de los síntomas¹¹.

También se ha observado beneficio terapéutico del estrógeno vaginal en condiciones distintas de AVV, como infecciones urinarias recurrentes^{12,13} y vejiga hiperactiva^{14,15}. Aunque la terapia sistémica hormonal se ha asociado con un aumento del estrés de incontinencia^{8,16}, el anillo de estradiol en dosis bajas ha sido aprobado para el tratamiento de disuria y urgencia urinaria. La AVV ha sido vinculada a un considerable

deterioro de la calidad de vida; sin embargo, estudios clínicos demuestran que una proporción sustancial de las mujeres han sido mal tratadas¹.

Por otra parte, en nuestra experiencia clínica colectiva y en la de los colegas profesionales que representamos, entre las mujeres que buscan tratamiento y/o reciben recetas de dosis bajas de estrógeno vaginal, una proporción sustancial en última instancia elige no utilizar el producto o dejar de utilizarlo debido a la preocupación y alarma sobre el recuadro de advertencia en el prospecto.

Testimonios de los miembros del grupo de trabajo durante la teleconferencia con la FDA destacaron: el impacto adverso de la AVV en la vida de la mujer, incluido su desarrollo físico y sexual y su salud emocional; la experiencia clínica con la notable eficacia de tratamiento; y el efecto nocivo de la alerta en la caja sobre la salud de la mujer, al desalentar tanto a los colegas clínicos de la prescripción, como a las mujeres de hacer uso, de estas dosis bajas muy eficaces de productos de estrógeno vaginales. Específicamente, varios médicos informaron que muchas mujeres que han adquirido la dosis baja de productos de estrógenos vaginales, a menudo a un costo financiero significativo, finalmente no la utilizan después de leer el recuadro de advertencia.

Comparativos de concentraciones en sangre de estrógenos asociados con dosis bajas de estrógeno vaginal o estrógenos sistémicos versus ningún tratamiento

Nos referimos a dosis baja de estrógenos vaginales, es decir, de productos tales como Estring (anillo vaginal liberando estradiol 7,5 ug/d), Vagifem (10 ug tabletas dos veces a la semana), y a dosis bajas comparables de cremas vaginales (por ejemplo, estradiol) o Premarin [estrógenos conjugados]¹⁷. Se considera que estos productos tienen un perfil de riesgo más favorable que las dosis utilizadas de la terapia de estrógenos sistémicos porque conducen a un pequeño aumento en la concentración de estrógeno sérico^{1,18-23}. Cuando se usa dosis baja de estrógeno vaginal según las indicaciones, los niveles de estrógeno sérico reportado caen generalmente dentro del rango promedio posmenopáusico

(por debajo de 20 pg/ml)^{1,18}. Los niveles de estradiol reportadas oscilaron de 5 a 10 pg/ml con el uso del anillo vaginal (liberando estradiol aproximadamente 7,5 ug/d¹⁹⁻²¹ y de 3 a 11 pg/ml con el uso del tableta vaginal de 10 ug^{22,23}. En contraste, el uso de 0,2 mg (200 kg) de la crema de estradiol llevó a niveles séricos de 80 pg/ml²⁴. Sin embargo, un pequeño estudio piloto mostró que el uso de una vigésima de la dosis de la crema de estradiol (una dosis de 10 ug) se asoció con plena eficacia en los tejidos genitourinarios, mientras que los niveles circulantes de estradiol se midieron usando un ensayo altamente sensible manteniéndose dentro del rango posmenopáusico de 3 a 10 pg/ml²².

La crema de estrógenos conjugados en una dosis de 0,3 mg no produjo cambios en los niveles séricos de estradiol²⁵, pero los productos de estrógenos conjugados contienen varios compuestos estrogénicos, y los niveles plasmáticos de estradiol pueden no reflejar la actividad estrogénica total.

Entre las mujeres tratadas con 0,3 mg de estrógenos equinos conjugados vaginales tres veces a la semana durante 6 meses, los niveles en suero de estrona fueron 61,6 pg/ml en comparación con 55,6 pg/ml basales²⁵.

Es instructivo comparar las concentraciones de estrógeno en suero de las mujeres con dosis bajas de estrógenos vaginales con los niveles endógenos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas sin tratar, con las concentraciones de la hormona en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sistémicos. Entre las mujeres no tratadas del Melbourne Women's Midlife Health Project, los niveles medios de estradiol en suero eran 78 pg/ml (rango, 39-158 pg/ml) 4 años antes del período menstrual, 31 pg/ml (rango, 23 a 42 pg/ml) en el momento del último período menstrual y 10 pg/ml (rango, 8-11 pg/ml) 2 años después de la menopausia²⁶. Entre las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógeno sistémico, las concentraciones de estrógenos séricos aumentan notablemente.

Por ejemplo, en un ensayo de 12 semanas de estradiol oral de 1 mg/día, el nivel medio de estradiol en tratamiento fue 164 pg/ml (intervalo, 86-243 pg/ml), lo que representa un

aumento de 9,5 veces respecto al valor basal²⁷. Entre las mujeres en el Kronos Early Estrogen Prevention Study (edad media, 53 años; todo dentro de los 3 años de su último período menstrual), los niveles de estradiol después del tratamiento con un parche transdérmico que contiene estradiol 50 ug/día eran más de tres veces superiores a los niveles de referencia; entre las mujeres tratadas con estrógenos conjugados orales 0,45 mg/día, los niveles de estrona fueron más de dos veces superiores a la línea de base²⁸.

Por lo tanto, el tratamiento con estrógenos sistémicos conduce a un aumento sustancial en los niveles de hormonas en la sangre en comparación con la línea base, mientras que los niveles de hormonas en suero entre las mujeres tratadas con dosis bajas de estrógenos vaginales permanecen dentro de la referencia posmenopáusica.

Bajas dosis de estrógeno vaginal y el endometrio

La respuesta del tejido endometrial es un bioensayo extremadamente sensible para la acción estrogénica y refleja la integración de niveles de estrógeno del suero la con duración de la exposición estrogénica.

Tres dosis de terapias bajas de estrógenos vaginales diferentes han sido evaluadas, y sus efectos endometriales se han evaluado ya sea a través de ecografía transvaginal que mide el grosor del endometrio o biopsia endometrial. El ensayo más grande hasta la fecha es un estudio aleatorizado doble ciego controlado de 1.612 mujeres posmenopáusicas en el que se administraron comprimidos vaginales de estradiol a una dosis de 25 ug/día durante 2 semanas, seguidos de una dosis de 25 ug dos veces por semana durante 12 meses. Este estudio demostró aumentos en los niveles séricos de estradiol en 4 y 12 meses, en comparación con los niveles de referencia (media [DE], 15,7 [2,3] pg/ml {} basal vs. 15,5 [2,5] pg/ml {12} m).²⁹ La ecografía vaginal determinó que el espesor del endometrio se mantuvo esencialmente sin cambios después de 12 meses de tratamiento (media [DE], 3,1 [0,4] mm {} basal vs. 2,9 [0,5] mm {12} m).²⁹ No hubo cambios en el volumen

uterino o la ampliación de los miomas preexistentes a través de 12 meses.

En un estudio separado de un comprimido de estradiol vaginal 10 ug/día, las biopsias endometriales se realizaron en 297 mujeres después de 12 meses del tratamiento; 183 mujeres tenían tejido endometrial que era atrófico o inactivo, mientras que 111 mujeres no tenían tejido o lo tenían insuficiente para el diagnóstico. Hubo un caso de hiperplasia compleja sin atipia. Se han reportado hallazgos similares³⁰ en un ensayo de la crema vaginal de estradiol administrada a una dosis de 10 ug/día durante 3 semanas y luego 10 ug dos veces a la semana. El grosor endometrial se mantuvo estable en menos de 5 mm durante las 12 semanas de tratamiento²². Por otra parte, en un estudio aleatorio de un anillo de estradiol vaginal de dosis baja liberando estradiol 7,5 ug/día, los niveles de estradiol aumentaron menos de 1 pg/ml por encima de la línea de base ($P = 0,59$) y el espesor del revestimiento endometrial a los 12 meses fue similar al inicio del estudio, con una media (DE) de cambio 0,14 (0,53) mm ($P = 0,54$) 0,21. Si dosis bajas de estrógenos vaginales tienen efectos ya sea regionales o sistémicos más allá de su acción local, uno esperaría observar la proliferación endometrial, tal como se determina por cualquiera de los medios transvaginales de medir el grosor endometrial, ya sea por medición del endometrio por ultrasonido o por biopsia endometrial. En conjunto, estos estudios demuestran que la terapia con dosis bajas de estrógenos vaginales, incluyendo las evaluaciones de tres preparaciones de estradiol diferentes a los 12 meses de evaluación, no parece tener un impacto significativo endometrial más allá de los efectos estrogénicos vaginales locales. Una dosificación superior, el uso a largo plazo y el uso por las mujeres con comorbilidades pueden llevar a mayores riesgos.

Las dosis bajas de estrógenos vaginales y los resultados relacionados con la mama

La evaluación de los posibles efectos biológicos de las dosis bajas de estrógenos vaginales en el tejido mamario puede ser abordada considerando tres puntos finales distintos: la densidad mamaria mamográfica, el cáncer de mama y el dolor mamario. Aunque no

podríamos encontrar ningún estudio que examinara el punto final de la densidad mamaria en relación con dosis bajas de estrógenos vaginales, un ensayo a 2 años, aleatorizado, controlado con placebo, que examinó una preparación transdérmica que entrega estradiol 14 ug/día no mostró ninguna diferencia en la densidad de mama en 2 años en comparación con el placebo³¹. Respecto a cáncer de mama, un estudio de observación a gran escala de las mujeres finlandesas, incluyendo 18.314 usuarias de estrógenos vaginales, no indicó ningún aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos vaginales³². Por otra parte, no se espera ningún aumento del riesgo basado en los resultados del brazo de estrógenos sin oposición del WHI^{33,34}. Con 7,2 años de estrógenos equinos conjugados orales (0,625 mg/d), los cocientes de riesgo (95% IC) fueron 0,79 (0,61-1,02) para la fase de intervención y 0,79 (0,65 a 0,97) para la fase de seguimiento acumulativa de 13 años³⁴, sugiriendo ningún aumento del riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados sin oposición a través de este periodo de tiempo. La evidencia de que este hallazgo se aplica a otras formulaciones de estrógeno permanece inconclusa. Sin embargo, no se podría esperar que una dosis aún más baja de estrógeno sin oposición dada por vía vaginal, y con absorción sistémica mínima, tuviera un efecto adverso sobre el riesgo de cáncer de mama. Respecto del dolor de mama, este síntoma se ha reportado con dosis intermedias de estrógeno vaginal. Sin embargo, en un estudio de dosis bajas de estrógenos vaginales (Estring), solo una de 108 mujeres se quejó de dolor de mama, mientras que el anillo estaba en su lugar¹³. El reporte sobre el uso de 10 ug de dosis bajas de estrógenos vaginales no hace ninguna mención de dolor de mama³⁵. Basándose en estos hallazgos colectivos, es improbable que estos productos ejerzan importantes efectos biológicos en el pecho.

Consideraciones especiales para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama

A pesar de la evidencia tranquilizadora que se mencionó anteriormente, las mujeres con

antecedentes de cáncer de mama merecen consideración especial.

La relevancia clínica de muy pequeños aumentos en los niveles circulantes de estrógeno con productos de una dosis baja de estrógeno vaginal en las mujeres con cáncer de mama sigue siendo poco clara. Los inhibidores de aromatasas (AI), que bloquean el 95% de la síntesis de estrógenos, normalmente se asocian con niveles circulantes de estradiol inferior a 1 pg/ml³⁶. Por lo tanto, como sería de esperar, la administración vaginal de dosis bajas de estrógenos conducirá a niveles basales más altos de estradiol sérico en las mujeres que recibieron terapia con AI³⁷. Como cualquier aumento por encima de estradiol sérico basal puede afectar la eficacia de los AI, el uso de cualquier producto de terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama necesita precaución especial, especialmente en vista de la investigación escasa sobre la seguridad de estos productos en las pacientes con cáncer de mama. En un estudio caso-control, las mujeres que reciben tratamiento endocrino (como el tamoxifeno o AI) para el cáncer de mama no tienen tasas más altas de recurrencia con el uso local de estrógenos en comparación con el no uso³⁸, pero el tratamiento con estrógenos por el anillo o tableta hizo aumentar los niveles circulantes de estrógenos, por lo menos inicialmente³⁹. Para terapia hormonal sistémica, los resultados que se han encontrado en los ensayos aleatorios y observacionales⁴⁰ son inconsistentes para recurrencia del cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama que tienen AVV sintomática y no responden a terapia no hormonal se animan a discutir los riesgos y beneficios de terapia de estrógenos vaginales de dosis bajas con su oncólogo.

El ospemifeno oral no ha sido probado en mujeres con alto riesgo para cáncer de mama o con un historial de cáncer de mama. Por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones para su uso en esta población.

Bajas dosis de estrógeno vaginal y resultados cardiovasculares, cerebrovasculares, cognitivos y otros

En comparación con los estrógenos sistémicos orales, progestina estrógeno, tan estudiados

en el WHI y formando la base para la alerta de la caja, una dosis baja de estrógeno vaginal tiene menor absorción sistémica y similar a las formulaciones de estradiol transdérmico, y evita el primer paso metabólico del hígado y los efectos sobre las enzimas hepáticas^{1,41,42}. Baja dosis transdérmica de estradiol ha demostrado que tiene menos riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)⁴² y, posiblemente, ACV⁴³. Por lo tanto, la absorción sistémica significativamente menor de una dosis baja de estrógeno vaginal hace aún menos probable que aumente el riesgo de TEV y otros eventos cardiovasculares en comparación con el estrógeno sistémico oral^{42,43}. El riesgo aumentado de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso, que ha sido informado con la terapia hormonal sistémica oral^{1,42,43}, no se ha reportado con terapia de dosis bajas de estrógenos vaginales¹.

Por otra parte, el seguimiento a largo plazo de las mujeres con estrógenos sin oposición en el estudio WHI⁴⁴ no mostró mayor riesgo de eventos coronarios o mortalidad por cualquier causa, lo que indica que es poco probable que las dosis bajas de estrógeno vaginal afecten estos resultados. La revisión de AVV 2006 de Cochrane no encontró evidencia de un aumento del riesgo de TEV con estrógeno de dosis baja¹¹, pero los datos para las mujeres con alto riesgo de estos eventos son insuficientes. Se observó un aumento en la probable demencia en el WHI entre mujeres de 65 años o más que fueron tratadas con terapia sistémica estrógeno-progestina oral (resultados equívocos para estrógenos orales sistémicos solos); pero no hay evidencia de que la mínima absorción de preparaciones de estrógenos vaginales en dosis bajas tendría el potencial de afectar el riesgo de demencia entre mujeres en cualquier grupo de edad o que tenga plausibilidad biológica para hacerlo.

Efectos de las concentraciones de estrógenos endógenos dentro del rango de referencia posmenopáusico

La principal fuente de estrógeno endógeno en mujeres posmenopáusicas es la conversión periférica de precursores de esteroides a través de la enzima aromatasas ubicada principalmente

en el tejido adiposo periférico y el tejido muscular⁴⁵. La obesidad es un factor de riesgo del cáncer de mama, los cánceres endometriales y desórdenes cardiometabólicos^{45,46}. Vías implicadas en la asociación de la obesidad con estos trastornos incluyen resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, factores de crecimiento, y la inflamación^{45,46}, además de la elevación de hormonas esteroideas sexuales. La adiposidad central se asocia más con diabetes tipo 2, dislipidemia, y niveles más altos de citocinas inflamatorias, lo que probablemente contribuye también a la enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, los estudios observacionales que vinculan las concentraciones de estrógenos endógenos dentro del rango posmenopáusico a trastornos cardiometabólicos o cáncer tienen un potencial de confusión por los factores antes mencionados y no se ven como una preocupación por el uso de dosis bajas de productos de estrógeno vaginal.

Conclusiones y propuestas de cambios en la etiqueta

Basándonos en estos datos, consideramos que revisar el etiquetado de dosis bajas de estrógeno vaginal para incluir los cambios señalados a continuación mejoraría la seguridad de las mujeres en salud y bienestar. Como se mencionó anteriormente, la advertencia en la caja de estos productos se basa en extrapolaciones de datos de ensayos de estrógenos sistémicos o su combinación hormonal de estrógeno y progestina, que implican niveles sustancialmente más altos de exposición.

Es de destacar que existen diferencias dramáticas en niveles de estrógenos sanguíneos alcanzados con terapias de dosis bajas de estrógeno vaginal en comparación con la administración sistémica de estrógenos. Nuestro punto de vista es que el recuadro de advertencia altamente visible en dosis bajas de estrógeno vaginal es infundado y no se basa en la evidencia y que está perjudicando las mujeres, al desalentar el uso de un tratamiento efectivo que proporcionaría beneficios sustanciales a mujeres posmenopáusicas con AVV sintomática. Creemos que las mujeres estarían mejor servidas con una

etiqueta modificada que refleje de cerca el perfil de seguridad de las dosis bajas de estrógenos vaginales y, en última instancia, podría mejorar la seguridad, haciendo hincapié en la información clave que las mujeres y los médicos necesitan saber acerca de los productos.

Nuestra propuesta, como se señaló anteriormente, es mencionar en el producto etiquetado, en texto y fuente normal, que el estrógeno y el estrógeno-progestina suministrados sistémicamente, en dosis más altas, han sido vinculados a las condiciones de salud que actualmente participan en la advertencia de la caja, pero que la relevancia de una dosis baja de estrógeno vaginal sigue siendo desconocida dado el aumento mínimo de los niveles en suero de estrógeno con productos de dosis bajas de estrógeno vaginal.

Nosotros recomendamos colocar en negrilla la frase *«cualquier sangrado vaginal o manchado detectado de inmediato, mientras se esté usando _____»*.

También recomendamos añadir en negrilla, *«se anima a que mujeres con antecedentes de cáncer de mama o útero (matriz), u otros cánceres sensibles a hormonas, consulten con su oncólogo ante el uso de este producto»*. Este cambio en la etiqueta serviría para informar a las mujeres de las investigaciones anteriores y abordar cuestiones de seguridad, mientras que indica que la relevancia de la investigación del pasado sobre terapia hormonal sistémica a los productos vaginales actuales, es desconocido conclusiones sobre la terapia hormonal sistémica a la vaginal actual productos es desconocido.

En cuanto a otras declaraciones en el recuadro de advertencia, proponemos lo siguiente (todo se enumera en fuente regular y sin negrita, excepto como se indica; ninguno de los textos va en recuadro):

«¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre _____?»

Y en lugar de *«El uso de estrógeno solos puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de útero (matriz). Reporte cualquier sangrado vaginal inusual de forma inmediata mientras está usando_____». El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser*

una advertencia o signo de cáncer del útero (matriz). Su proveedor de cuidado de la salud debe comprobar la causa de cualquier sangrado vaginal inusual.»

Cambiar a «Utilizar dosis más altas de estrógenos solos se asocia con una mayor probabilidad de contraer cáncer del útero (matriz), pero la relevancia de estos hallazgos a dosis bajas de estrógeno vaginal es desconocida. No obstante, informe cualquier sangrado vaginal o manchado de inmediato, mientras esté usando _____. El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser una señal de advertencia de cáncer de útero (matriz).

Su médico debe revisar cualquier sangrado o manchado vaginal para encontrar la causa.»

E incluir: «No use estrógeno solo para prevenir las enfermedades del corazón, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, o la demencia (deterioro de la función del cerebro).»

Comentarios: Integrar esto en fuente regular sin negrilla; no poner en recuadro.

Y en lugar de «El uso de estrógeno solo puede aumentar sus posibilidades de tener accidentes cerebrovasculares o coágulos de sangre.»

Cambiar a «Utilizando dosis más altas de estrógenos puede aumentar sus posibilidades de tener accidentes cerebrovasculares o coágulos de sangre, pero la relevancia de estos hallazgos a una dosis baja de estrógeno vaginal, que conduce a un incremento mínimo en los niveles de estrógeno en la sangre, es desconocida.»

Y en lugar de «El uso de estrógenos solos puede aumentar su probabilidad de contraer demencia, basado en un estudio de mujeres de 65 años de edad o más.»

Cambiar a «Utilizando dosis más altas de estrógenos puede aumentar su probabilidad de contraer demencia, basado en un estudio de mujeres de 65 años o más, pero la relevancia de estos hallazgos a los estrógenos vaginales en dosis bajas, que conduce a aumento mínimo en los niveles de estrógeno en la sangre, es desconocida.»

Y en lugar de «El uso de estrógenos con progestinas puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de mama.»

Cambiar a «El uso de estrógenos con progestinas puede aumentar su probabilidad de contraer cáncer de mama, pero la relevancia de estos resultados a bajas dosis de estrógeno vaginal sin progestinas es desconocida.»

Añadir en negrita: «Las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o del útero (matriz), u otros cánceres sensibles a las hormonas, son alentadas a consultar con su oncólogo antes de usar este producto.»

Incluya la siguiente declaración en fuente regular sin negrilla:

«Usted y su médico deben hablar con regularidad acerca de si usted todavía necesita el tratamiento con _____.»

Creemos que estas modificaciones en la etiqueta mejorarán la salud de la mujer.

JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP1

Steven R. Goldstein, MD, NCMP2

Risa Kagan, MD, NCMP3

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP4

James H. Liu, MD5

JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP6

Robert W. Rebar, MD7

Peter F. Schnatz, DO, NCMP8

Jan L. Shifren, MD, NCMP1

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP9

Margery L.S. Gass, MD, NCMP5

Wulf H. Utian, MB Bch, PhD, DSc(Med)5

for the Working Group on Women's Health and Well-Being

in Menopause

From the (1) Harvard Medical School, Boston, MA; (2) New York University

School of Medicine, New York, NY; (3) University of California,

San Francisco, San Francisco, CA; (4) University of Florida College

of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, FL; (5) Case Western Reserve

University School of Medicine, Cleveland, OH; (6) University of Virginia,

Charlottesville, Charlottesville, VA; (7) University of Alabama, Birmingham,

Birmingham, AL; (8) Jefferson Medical College, Philadelphia, PA;

and (9) University of California, San Diego San Diego.

Referencias

1. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal

- atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
4. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson WO, Muirheartaigh CA, Waite IJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-774.
5. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 2133-2142.
6. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)V results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15: 36-44.
7. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey [published online ahead of print May 16, 2013]. *J Sex Med* 2013; 10: 1790-1799.
8. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 378.e1-378.e7.
9. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 737-743.
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92(pt 2): 722-727.
11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001500.
12. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-757.
13. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
14. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011; 18: 962-966.
15. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001405.
16. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-120.
17. Bachman GA, Santen R Treatment of vaginal atrophy up to date (updated March 15, 2013). Available at: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vaginal-atrophy?source=search_result&search=vaginal+atrophy&selectedTitle=1%7E49#subscribeMessage. Accessed June 14, 2014.
18. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, *et al.* Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3791-3797.
19. Weisberg E, Ayton R, Darling G, *et al.* Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
20. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-A-estradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 253-260.

21. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17A-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 944-947.
22. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, *et al.* Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-187.
23. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 Kg 17A-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219-227.
24. Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-197.
25. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 215-218.
26. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-389.
27. Veerananarapanich S, Bunyavejchevin S, Lumlertkittikul S. Serum estradiol level in Thai surgical menopausal women receiving oral micronized 17A-estradiol 1 mg. *J Med Assoc Thai* 2004; S1-S4.
28. Harman SM, Black DM, Naftolin F, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): a randomized controlled trial. [published online ahead of print July 29, 2014]. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-0353. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1891628>. Accessed July 29, 2014.
29. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic-Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 187-197.
30. Vagifem [package label]. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con078939.pdf>. Accessed July 25, 2014.
31. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, *et al.* Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(pt 1): 391-396.
32. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-1360.
33. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-486.
34. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-1368.
35. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013; 16(suppl 1): 37-43.
36. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, *et al.* Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 404-412.
37. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584-587.
38. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 603-609.
39. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, *et al.* Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 2012; 8: 144-148.
40. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R535-R540.

41. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17: 194-203.
42. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestins. *Circulation* 2007; 115: 840-845.
43. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
44. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-1314.
45. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61: