

Síndrome genitourinario menopáusico

Una mujer sana de 52 años de edad posmenopáusica (4 años) con antecedentes familiares de cáncer de mama se presenta para su examen anual de bienestar. Ella observa la dispareunia en curso a pesar del uso regular de cremas hidratantes y lubricantes de venta libre. Ha estado poco dispuesta a usar la terapia local de estrógeno vaginal (ET), pero entiende que la FDA ha aprobado recientemente deshidroepiandrosterona vaginal (DHEA). Le gustaría entender la diferencia entre la DHEA y el estrógeno y si esta es una opción apropiada para ella.

Comentario

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es un área de necesidad médica no satisfecha para muchas mujeres. Este afecta al 50% de las mujeres posmenopáusicas y se vuelve más severo con el tiempo desde la menopausia. Progresará si no se trata. Las estimaciones actuales son que 32 millones de mujeres estadounidenses sufren SGM, pero solo el 7% de las mujeres son tratadas.¹⁻²

El síndrome genitourinario de la menopausia se desarrolla como resultado de una caída en la menopausia del estrógeno y la disminución de los niveles de andrógenos. Estos cambios hormonales resultan en un aumento del pH vaginal; un aumento en las células parabasales vaginales y una reducción en las células superficiales.

Un pH vaginal más alto resulta en un microbioma vaginal alterado; los lactobacilos desaparecen y la vagina se coloniza con bacterias patógenas. Los cambios en el revestimiento epitelial dan lugar a una disminución de la lubricación y la friabilidad de los tejidos.

Los síntomas del SGM incluyen sequedad vaginal, irritación, dolor con relaciones sexuales e infecciones recurrentes del tracto urinario. Está bien establecido que en el SGM el malestar vaginal asociado afecta negativamente la salud sexual, la intimidad, las relaciones de pareja y la calidad de vida de la mujer.

Los hidratantes y lubricantes no hormonales de venta libre son terapias de primera línea para el SGM y pueden ser útiles para los síntomas, pero a menudo son inadecuados porque no corrigen los cambios fisiológicos subyacentes. La terapia de estrógeno, ya sea sistémica o local, trata eficazmente el SGM y los síntomas asociados mediante la restauración del pH vaginal y microbioma vaginal sano, y el engrosamiento del epitelio vaginal e incrementa la lubricación.

La TE sistémica, aunque eficaz para el tratamiento del SGM, resulta en un aumento sostenido de los niveles séricos de estradiol y está contraindicada en mujeres con antecedentes de cáncer de mama y otras afecciones médicas.

Los productos de estrógenos vaginales de dosis baja (cremas, anillos y tabletas) tratan eficazmente al SGM y producen una exposición anual acumulativa de magnitudes de estradiol inferiores a los productos sistémicos. Se cree que los productos vaginales de dosis baja ejercen sus efectos localmente, sin efectos sistémicos. Los productos de estrógeno vaginal no causan aumentos sostenidos en los niveles séricos de estradiol por encima de la posmenopausia, aunque en algunas mujeres puede haber un corto incremento transitorio en los niveles de estradiol con el uso inicial.³

Incluso con las diferencias en la dosificación y los niveles sistémicos, los productos de estrógeno tanto sistémicos como vaginales tienen el mismo etiquetado de envases y llevan la misma advertencia de caja negra. Todos los productos que contienen estrógenos, incluyendo los productos vaginales de dosis baja, citan un aumento en el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares y la demencia con el uso, a pesar de la falta de datos que respalden esta asociación con los productos vaginales.

Este paquete de etiquetado de los productos de estrógeno vaginal crea miedo en las mujeres y es uno de los factores que contribuye a que las

mujeres con SGM no sean tratadas. NAMS apoya un etiquetado modificado para los productos de estrógeno vaginal.⁴ En noviembre de 2015, después de recibir una petición patrocinada por NAMS solicitando otra mirada a la etiqueta, la FDA organizó un taller científico para revisar los datos y considerar un cambio de etiqueta. Se espera una decisión final de la FDA en 2017.

El uso de TE vaginal en sobrevivientes de cáncer de mama sigue siendo controvertido. A pesar de una reciente declaración del Congreso de Obstetras y Ginecólogos 2016 que respalda el uso de TE vaginal como una opción para los pacientes con cáncer de mama, citando la falta de datos que muestran un aumento en la recurrencia del cáncer en los usuarios de TE vaginal, dijeron que no estarán dispuestos a usar esta opción de tratamiento.⁵ Esta necesidad médica no satisfecha ha llevado al interés y a la investigación dirigida a encontrar terapias no estrógenas alternativas seguras y eficaces.

En 2013, el ospemiphene, un antagonista selectivo oral del receptor del estrógeno, fue aprobado para tratar la dispareunia asociada al SGM. Aunque los modelos animales y los cambios en la densidad mamaria sugieren una reducción en el riesgo de cáncer de mama con ospemiphene, el etiquetado del paquete indica por qué no se ha estudiado en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, y no debe ser utilizado en mujeres con esta historia.⁶

En noviembre de 2016, la FDA aprobó la DHEA vaginal, la más nueva opción para tratar la dispareunia moderada a grave asociada con la menopausia. En los ensayos de eficacia que condujeron a su aprobación, óvulos vaginales una vez al día de 6,5 mg de DHEA, insertados al acostarse, se asociaron con mejoría en los cuatro criterios de valoración coprimarios: mejoría de la dispareunia, aumento de las células superficiales, reducción de las células parabasales y reducción de la vagina pH⁷.

La DHEA vaginal resultó ser eficaz en ensayos que duraron hasta 12 meses.^{7,8} El evento adverso más común (EA), el flujo vaginal, observado en el 6% de las mujeres, se relacionó con la fusión del vehículo a temperatura corporal. No se observaron efectos adversos graves

relacionados con el tratamiento. La DHEA intravaginal administrada por hasta 52 semanas no tiene efecto estimulante en el endometrio.⁹

La dehidroepiandrosterona es una prohormona producida en las glándulas suprarrenales que no es biológicamente activa. En la posmenopausia en las mujeres, todos los estrógenos y andrógenos provienen de la conversión de DHEA intracelularmente en los tejidos periféricos.¹⁰ La conversión requiere aromatasas. La administración vaginal de DHEA es eficaz porque las células vaginales contienen aromatasas. Esta administración da como resultado la conversión intracrina de DHEA al estrógeno y la testosterona, y produce beneficios locales, incluyendo la mejora del pH vaginal y los cambios en las células epiteliales que dan lugar a un alivio en la dispareunia. La conversión de DHEA es seguida por la inactivación local; por lo tanto, los niveles circulantes de andrógenos están dentro de los valores posmenopáusicos normales después de la administración de DHEA vaginal.

El sangrado genital anormal no diagnosticado es una contraindicación a la DHEA vaginal. Una historia de cáncer de mama no es necesariamente una contraindicación, aunque el prospecto indica que no se ha estudiado en esta población, y hay una advertencia sobre el cáncer de mama sensible a los estrógenos y en mujeres menores de 40 años.¹¹ La DHEA vaginal se espera que esté disponible en las farmacias a más tardar en 2017.

La DHEA vaginal debe considerarse una opción alternativa eficaz y bien tolerada a la TE vaginal para mujeres mayores de 40 años con dispareunia asociada con SGM. La DHEA vaginal también puede ser una opción más aceptable para aquellas mujeres con dispareunia y SGM que temen el uso de estrógenos.

Referencias

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
2. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the

- European REVIVE Survey. *Climacteric*. 2016;19(2):188-197. Erratum in: *Climacteric* 2016. doi: 10.3109/13697137. 2016.1139299.
3. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with a history of breast cancer. *Breast J*. 2011;17(4):403-408.
 4. Manson JE, Goldstein SR, Kagan R, et al; Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause. Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014;21(9):911-916.
 5. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):e93-e96.
 6. Osphena [package insert]. Florham Park, NJ: Shionogi Inc; 2013.
 7. Labrie F, Archer DF, Koltun, W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-256.
 8. Ke Y, Gonthier R, Simard JN, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(3):117-129.
 9. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al; other participating members of VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(12):1289-1295.
 10. Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:133-138.
 11. Intrarosa [package insert]. Quebec City, Quebec, Canada: Endoceutics Inc; 2016.

Lisa Larkin, MD,
FACP, NCMP, IF
Lisa Larkin, MD, and Associates
Cincinnati, Ohio

Conflicto de intereses

No tiene relevantes conflictos financieros.