

Niveles séricos de estrógenos con dosis bajas vaginales

Comentario de NAMS

Taller sobre rangos de referencia normales para estradiol en mujeres posmenopáusicas: comentario de la North American Menopause Society sobre el etiquetado de la terapia de estrógenos vaginales de dosis baja

JoAnn V. Pinkerton, MD, FACOG, NCMP, James H. Liu, MD, NCMP, Nanette F. Santoro, MD, Rebecca C. Thurston, PhD, Hadine Joffe, MD, MSc, Stephanie S. Faubion, MD, MBA, FACP, NCMP, IF, y JoAnn E. Manson, MD, DrPH, FACP, NCMP

Un taller de medición de niveles de estradiol en mujeres posmenopáusicas se llevó a cabo desde el 23 hasta el 24 de septiembre de 2019, en Chicago, Illinois. Dicho taller fue organizado por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS, por sus siglas en inglés) para proporcionar una hoja de ruta para el establecimiento de rangos de referencia de estradiol en mujeres posmenopáusicas. El taller fue parte de los esfuerzos continuos de la NAMS para educar mujeres, proveedores y aseguradoras sobre la seguridad de los estrógenos vaginales cuando la absorción sistémica y los niveles circulantes hacen que no excedan el rango de referencia normal posmenopáusico; además, esto es parte de los esfuerzos de la NAMS y el Grupo de Trabajo sobre Salud y Bienestar de la Mujer en la Menopausia para abordar la necesidad de un etiquetado más apropiado y basado en pruebas de estrógeno vaginal en dosis bajas.¹

Una revisión detallada de la literatura por parte de los participantes del taller indicó que no existía un acuerdo universal sobre los rangos de referencia para los niveles de estradiol posmenopáusico y encontró una variación considerable en el límite superior citado, que va de 5 a 30 pg/ml en varios estudios presentados durante el taller. Además, estaba claro que los resultados informados dependieron de la sensibilidad y la especificidad de los diferentes ensayos usados. La cromatografía líquida de última generación junto con la espectrometría de masa en tándem proporciona una tecnología mejorada

para permitir la potencial determinación de rangos muy bajos de referencia de estradiol y estrona posmenopáusicos. Durante la discusión del taller, se pensó que el término rango normal era un descriptor inexacto porque algunas personas normales caerían fuera de este rango; en cambio, se prefirió el término rango de referencia.

Rango de referencia posmenopáusico para estradiol

Bases de datos revisadas durante el taller, detalladas en el informe del taller y en resúmenes de los conferencistas que aparecen en este problema,² sugieren que el rango normal de estradiol posmenopáusico es mucho más bajo que el posmenopáusico normal de niveles de estradiol que se usa actualmente. Usando medidas más precisas, es probable que la concentración de estradiol posmenopáusica sea menor de 10 pg/ml, lo que lleva a un rango de referencia posmenopáusico para estradiol por debajo del límite de detección para cromatografía líquida con ensayos de espectrometría de masas en tándem de hasta 10 pg/ml. El uso de ensayos sensibles armonizados de concentraciones sistémicas de estradiol y estrona permitirá a los investigadores comprender y evaluar las asociaciones de estrógenos, exógenos y endógenos con importantes resultados de salud en las mujeres posmenopáusicas, incluidos los efectos sobre los huesos, la mama, el sistema cardiovascular, el cerebro y el sistema genitourinario.

Seguridad de las terapias vaginales de baja dosis

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM, por sus siglas en inglés) es crónico y progresivo. Afecta las relaciones, la calidad de vida y el disfrute de las actividades sexuales y confiere riesgos médicos, incluyendo tasas más altas de infecciones vaginales y del tracto urinario.³

La NAMS considera que el tema de la seguridad de los medicamentos vaginales en dosis bajas como terapias hormonales (TH) es de importancia crítica porque estas terapias son altamente efectivas para el GSM.⁴ Miembros de la NAMS indican que muchas mujeres han informado estar asustadas de utilizar métodos seguros y eficaces para tratar el GSM por miedo a que el estradiol vaginal no sea seguro, basadas en la «casilla negra» de advertencia requerida por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Ellas están a menudo confundidas entre los riesgos de la terapia hormonal TH sistémica y los muy diferentes riesgos asociados con las bajas dosis de la terapia vaginal.

En la Declaración de posición de la NAMS 2017 sobre TH⁵ se destacaron las diferencias en los riesgos para la salud observadas entre la TH sistémica (estrógeno solo, estrógeno con progestágenos) y dosis bajas locales de terapias vaginales. Además de los menores riesgos con este último, algunas formas de TH sistémica pueden presentar menos riesgo que otras. Por ejemplo, se han demostrado menores riesgos con la TH sistémica caracterizada por dosis más bajas, regímenes de estrógeno solo, estrógeno combinado con progesterona en comparación con progestágenos sintéticos o bazedoxifeno, y con las vías de liberación transdérmica versus oral, especialmente en relación con los riesgos de tromboembolismo venoso y ACV.⁵⁻¹⁰ Se cree que la dosis baja vaginal tiene un mínimo riesgo debido a la absorción sistémica limitada.¹¹⁻¹³

Estudios observacionales, incluida la Women's Health Initiative (WHI), estudio prospectivo de cohorte observacional con mediana de seguimiento de 7,2 años, no encontraron aumento en enfermedades cardiovasculares, embolia pulmonar, trombosis venosa o accidente cerebrovascular, o cáncer.¹⁴ De manera similar, el Nurses' Health Study, con más de 18

años de seguimiento para mujeres que usan terapia de estrógenos vaginales en dosis bajas,¹⁵ no encontró riesgos significativamente mayores de cáncer o neoplasia endometrial ni mayores riesgos de enfermedades cardiovasculares, cáncer total o mortalidad por todas las causas. Un metaanálisis comprensivo de estudios observacionales prospectivos no encontró asociación de estos tratamientos vaginales con el cáncer de mama¹⁶.

Estos estudios apoyan la conclusión de la NAMS de que la administración vaginal de dosis bajas de estrógenos tiene efectos vaginales principalmente locales, sin efectos sistémicos importantes, diferenciándolos de la TH sistémica^{1,17,18}.

Se ha expresado preocupación por las mujeres posmenopáusicas en cuanto a inhibidores de la aromatasas, en los que los niveles séricos de estrógenos son marcadamente suprimidos e incluso pequeñas cantidades de absorción sistémica podrían potencialmente contrarrestar los efectos beneficiosos de dichos inhibidores para reducir el riesgo de cáncer de mama.¹⁹ En 2019, sin embargo, el metaanálisis de ocho estudios no encontró un aumento en niveles de estradiol después de 8 semanas de tratamiento hormonal local en mujeres que toman inhibidores de la aromatasas, y es tranquilizador que la absorción sistémica de estradiol no ocurre.²⁰

Se presentaron datos adicionales de ensayos clínicos durante el taller sobre concentraciones sistémicas de estradiol y estrona cuando se usó TH vaginal en dosis baja y ultrabaja. Dosificadas apropiadamente, estas terapias vaginales podrían utilizarse de forma segura en pacientes posmenopáusicas cuando el rango de las concentraciones séricas de estrógenos es mantenido dentro de la referencia posmenopáusica recién determinada.^{12,13} Durante el taller, los datos fueron revisados sobre el efecto del primer paso del estradiol vaginal en el útero a través de la circulación local, con la sugerencia de que el estradiol presente en el tercio superior de la vagina puede pasar directamente por vía venosa y canales linfáticos al útero.²¹ Este concepto, si es probado, puede tener implicaciones prácticas con respecto a la seguridad endometrial dependiendo de la ubicación de la administración vaginal de estradiol.

El etiquetado de clase para estrógeno incluye estrógeno vaginal de baja dosis

El etiquetado de clases para la terapia con estrógenos se instituyó después de los resultados iniciales del ensayo WHI, brazo estrógenos más progestinas. En 2002, la FDA emitió por primera vez el recuadro de advertencia, que incluía los riesgos cardiovasculares, de cáncer de mama y demencia asociados con el uso de estrógenos equinos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona visto en el WHI. La advertencia ampliada se ha aplicado a todas las terapias posmenopáusicas que contienen estrógenos, independientemente de la dosis, vía de administración o si se administran solos o en combinación con progestágenos o bazedoxifeno. El recuadro de advertencia requiere una lista de los riesgos vistos con estrógenos equinos conjugados de combinación de dosis estándar más acetato de medroxiprogesterona en los ensayos WHI, incluidos los de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, trombosis venosa, accidente cerebrovascular y demencia.²²⁻²⁴

La NAMS cree que la advertencia de recuadro negro para dosis bajas de estrógeno vaginal, definidas como adecuadas para mantener concentraciones séricas dentro del nuevo rango de referencia posmenopáusica, puede causar un miedo innecesario y disuadir a las mujeres de usar un tratamiento que es muy necesario.¹

Avanzando

Como se propuso en el taller, si en la referencia a la posmenopausia se determina que el rango de estradiol es inferior a 10 pg/ml y si los niveles de estrógeno de dosis bajas de estrógeno vaginal no exceden este rango de referencia, los riesgos enumerados en el recuadro de advertencia de cáncer de mama, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, trombosis venosa, embolia pulmonar y probable demencia, como se ve en los ensayos WHI de hormonas sistémicas, serán «raros e improbables». Por lo tanto, sugerimos que la FDA reconsidere su denegación de la petición ciudadana de 2016 para modificar el etiquetado y elimine la advertencia del recuadro sobre dosis bajas de estrógeno vaginal.

Recomendaciones de la NAMS tras el taller sobre rangos de referencia normales para estradiol en mujeres posmenopáusicas

La NAMS reconoce la necesidad de que la FDA proporcione a tiempo información de seguridad sobre terapias y para abordar posibles preocupaciones de seguridad para la TH vaginal. La NAMS sugiere que la FDA considere cambiar la advertencia de recuadro negro en formulaciones de dosis bajas vaginales de estrógenos. Estos tratamientos tienen bajo nivel de absorción sistémica, lo que lleva a concentraciones circulantes de estradiol en el rango de referencia posmenopáusico (<10 pg/ml). En vez de una advertencia en un recuadro, la FDA podría retener las advertencias en el texto con advertencias adicionales agregadas con respecto a la necesidad de evaluación si se produce sangrado posmenopáusico o manchado y para mujeres con cánceres sensibles al estrógeno, incluido el de mama, consultar con sus oncólogos antes de utilizar estas terapias.

Se propone

1. Eliminar la advertencia de recuadro negro en Advertencias y Sección de precauciones del etiquetado, pero conserve el texto sobre los riesgos identificados en los ensayos WHI de administración oral de TH sistémica (dosis más alta).
2. Resaltar en la sección Advertencias y Precauciones del etiquetado en lo que se refiere al uso de productos vaginales de dosis baja de estrógeno para el tratamiento de los síntomas del GSM que:
 - a. El sangrado vaginal es una preocupación porque puede ser un signo de cáncer de endometrio. Informe cualquier sangrado o manchado sin demora.
 - b. Mujeres con cánceres sensibles al estrógeno, que incluyen cáncer de mama, deben consultar con su oncólogo antes de usar el producto.

Discutir las terapias vaginales de baja dosis

Hasta que ocurran cambios en el recuadro de advertencia sobre dosis bajas de TH, la NAMS

recomienda que los médicos discutan con cada paciente dosis y rutas recomendadas, basados en evidencia de riesgos y beneficios para los productos. Las mujeres deben estar informadas de que, aunque la advertencia en el recuadro de todos los productos de estrógeno permanece debido al etiquetado de clase, los datos revisados en este taller indican que los riesgos de la dosis sistémica estándar del estrógeno y la progestina que se ven en el WHI son diferentes de los productos de estrógenos vaginales de dosis baja: los que se administran para mantener niveles sanguíneos dentro del rango de referencia de menos de 10 pg/ml de la posmenopáusica recién determinada.

Dosis vaginales más altas de las terapias pueden aumentar el riesgo de neoplasia uterina y provocar niveles sistémicos más altos asociados con diferentes riesgos²⁶.

Opciones de hormonas vaginales de dosis baja que han mostrado una mínima absorción sistémica detectable y están aprobadas por la FDA y disponibles en los Estados Unidos incluyen tabletas vaginales de estradiol de 10 mg, anillo de estradiol de 7,5 mg, inserciones de gel suave vaginal de 4 y 10 mg, cremas vaginales (estrógeno conjugado y estradiol) dosificadas a 0,5 g y la dehidroepiandrosterona intravaginal en supositorios de 6,5 mg/día.^{12,13}

Conclusiones

La NAMS continúa solicitando a la FDA que promulgue modificaciones en la advertencia de recuadro negro de la terapia con estrógenos para formulaciones de dosis bajas vaginales de estrógeno dosificadas dentro de rangos de referencia del estradiol posmenopáusico.

Tales modificaciones incluirían eliminación de la advertencia de caja negra y reemplazo con advertencias sobre la necesidad de una evaluación médica si es posmenopáusica, y se produce sangrado o manchado, y que las mujeres involucren a sus oncólogos en la toma de decisiones si tienen un cáncer previo sensible a los estrógenos.

Referencias

1. 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;21:911-16.

2. Santen RJ, Pinkerton JV, Liu JH, et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause*. 2020;27:614-24.
3. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21:1063-8.
4. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD001500.
5. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728-53.
6. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;13:220-31.
7. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11.
8. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E189-E198.
9. Canonico M, Scarabin PY. Oral versus transdermal estrogens and venous thromboembolism in postmenopausal women: what is new since 2003? *Menopause* 2016;23:587-8.
10. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
11. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Vaginal estrogen in the treatment of genitourinary syndrome of menopause and risk of endometrial cancer: an assessment of recent studies provides reassurance. *Menopause*. 2017;24:1329-32.

12. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause* 2020;27:361-70.
13. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015;18: 121-34.
14. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25:11-20.
15. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26:603-10.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394:1159-68.
17. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3647-3661.
18. 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:e93-e96.
19. 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;135:603-9.
20. Pavlovic' RT, Jankovic' SM, Milovanovic' JR, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19:e 731-e740.
21. Bulletti C, De Ziegler D, Giacomucci E, et al. Vaginal drug delivery: the first uterine pass effect. *Ann NY Acad Sci*. 1997;828:285-90.
22. Davis J. FDA approves new HRT warning label. *Medscape*, January 8, 2003. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/447629>. Accessed April 26, 2020.
23. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA*. 2003;289:537-8.
24. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Draft guidance for industry on noncontraceptive estrogen drug products for the treatment of vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommended prescribing information for health care providers and patient labeling; availability. *Federal Register* 2005; 69:578-9.
25. NAMS Citizen's Petition and FDA Response June 7, 2018. NAMS e-mail communication. Available from: www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/fda-responseacf7fd863a01675a99cbff00005-b8a07.pdf. Accessed February 3, 2020 .
26. European Medicines Agency. Four-week limit for use of high-strength estradiol creams. October 4, 2019. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/estradiol-containing-001-w/w-medicinal-products-topical-use-article-31-referral-four-week-limit-use-high-strength-estradiol_en.pdf. Accessed February 3, 2020.