

Artículo por Invitación

Atrofia urogenital: seguridad del tratamiento con estrógenos vaginales

Paulina Villaseca D.¹

Safety of vaginal estrogens for urogenital atrophy

¹Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Dra. Paulina Villaseca D.
Dpto. Endocrinología
Pontificia Universidad Católica de Chile
Fono: 3543095
E-mail: pvillase@med.puc.cl

Recibido: 14 de Junio de 2010
Aceptado: 15 de Junio de 2010

Urogenital atrophy is characterized by dryness, inflammation, and thinning of the epithelial lining of the vagina and lower urinary tract due to estrogen decline. Local estrogen therapy is effective to relieve signs and symptoms of vaginal atrophy without causing an elevation of serum estrogen levels. Although there are no big studies addressing the safety of this type of treatment, it can be maintained over long periods to avoid annoying symptoms. Special care must be taken with women with breast cancer in whom the effective dose must be titrated to avoid an increase in serum estrogens over the levels usually observed in postmenopausal women.

Key words: urogenital atrophy, vaginal estrogen, the female climacteric.

La sintomatología urogenital por atrofia es de gran prevalencia en la mujer postmenopáusica, es progresiva y no se resuelve en el tiempo¹; constituye la principal causa de consulta ginecológica en la mujer senescente.

Entre un 10 y 40% de las mujeres se quejan de síntomas relacionados a la atrofia urogenital, que son: sequedad vaginal, prurito vulvo vaginal, dispareunia, disuria e infecciones vaginales y urinarias recurrentes. En el proceso de atrofia urogenital ocurre pérdida de los pliegues vaginales, adelgazamiento de la mucosa y de la pared muscular, y pérdida de las terminaciones sensitivas de la mucosa y disminución de la vascularización, con la consecuente pérdida de la capacidad de respuesta excitatoria sexual. Por otro lado, la pérdida de glicógeno en la mucosa, sustrato de los bacilos de Doderlain, hace a ese tejido vulnerable a infecciones^{2,3}.

La salud y conservación urogenital es un factor determinante para la calidad de vida y la función sexual de la mujer. Este hecho fue objetivado en un estudio latinoamericano multicéntrico en 7.243 mujeres de edades entre 40 y 59 años, que reveló en ellas una alta prevalencia de disfunción sexual (56,8%), siendo el principal factor de riesgo la sequedad vaginal (OR 3,86; 95% IC 3,37 – 4,43)⁴. La terapia hormonal (TH) sistémica disminuye la sintomatología urogenital, si bien un 27% de mujeres en tratamiento sistémico se mantienen sintomáticas. Todos los preparados de estrógenos de uso local son efectivos para mejorar los signos y síntomas de atrofia urogenital⁵:

- Estradiol, en presentación de uso vaginal como tabletas de 25 ug y 10 ug o de anillo vaginal.

- Estrógenos conjugados de equino en la forma de crema 1,25 mg y 0,3 mg/d.
- Estriol: óvulos vaginales y crema.

La administración vaginal de estrógenos se indica en la atrofia urogenital sintomática cuando el efecto de la TH sistémica es insuficiente⁶ y en caso de existir alguna contraindicación para ésta: en la mujer añosa, antecedente de enfermedad cardiovascular, de tromboflebitis venosa profunda, de cáncer de mama.

No existen grandes estudios que establezcan la seguridad para el uso de estrógenos locales, pero una manera de acercarnos a esta respuesta es con el análisis de la absorción del estrógeno vaginal a la circulación sanguínea. Cabe hacer notar que la mucosa atrófica ha demostrado una mayor absorción sistémica de los estrógenos administrados vaginalmente, la que disminuye cuando mejora el trofismo vaginal⁷.

Estradiol vaginal en tabletas

La frecuencia de administración sugerida de la tableta vaginal es de 1 tableta diaria durante 2 semanas, para luego seguir en un ritmo bisemanal, frecuencia con la que se han hecho los estudios fármaco-cinéticos. La tableta que entrega 10 ug de estradiol ha demostrado alcanzar concentraciones plasmáticas de nivel postmenopáusico desde el inicio de la administración, con una mediana de 10,28 pg/mL de estradiol en el día 1 de administración, y 4,31 pg/mL en el día 83

Artículo por Invitación

(y un máximo de 16,61 pg/mL en el día 1)⁸. Con este régimen los efectos colaterales fueron iguales a los del grupo placebo. En Chile aún no se dispone de la tableta de 10 ug.

La tableta de 25 ug, disponible en nuestro país, alcanza alrededor de un 50% más en la concentración de estradiol plasmático, excediendo el rango postmenopáusico en las primeras 2 semanas, con una mediana de 20,2 pg/mL en el día 1 de administración, y similar en el día 14 (y un máximo de 35,8 pg/mL en el día 14). Sin embargo, a los 83 días de tratamiento la mediana es 9,82 pg/mL con 26,67 de máximo⁸.

Estrógenos conjugados de equino (ECE) en crema

La dosificación sugerida clásicamente ha sido 2 g/día de crema (equivalente a 1,25 mg de ECE) durante 21 días, alternando con 7 días de descanso cada mes. Con este régimen de tratamiento se ha demostrado obtener concentraciones plasmáticas de estradiol más altas que las que ocurren en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento estrogénico, en alrededor de un 65% de las pacientes en la segunda semana de tratamiento, y en un 40% de ellas a las 12 y 24 semanas de iniciada la terapia⁹. En 6 meses de seguimiento, el 34% de las pacientes presentó con este régimen sangrado uterino y/o mastalgia, *versus* 9% en las usuarias de tableta vaginal de 25 ug. La mayor actividad sistémica observada puede deberse por un lado a la frecuencia de administración de la crema, como también a la alta dosis diaria de ésta.

Recién el 2009 se publicó un estudio con dosis bajas de 0,3 mg ECE/día (0,5 g de crema) administrada 2/sem, lográndose un buen efecto clínico sobre la atrofia, y con efectos colaterales similares a las del grupo placebo¹⁰. Este estudio no evaluó las concentraciones plasmáticas de estrógenos. Por otro lado, por primera vez se sugiere la administración de estrógenos locales en forma bisemanal desde el inicio y no diaria, lográndose un efecto igualmente eficaz, sin el estímulo inicial tan significativo.

¿Qué significan estos valores de concentración plasmática de estrógenos en mujeres con cáncer de mama?

Las mujeres con cáncer de mama constituyen un grupo con especial necesidad de tratamiento de la atrofia urogenital debido a que las terapias adyuvantes para el cáncer de mama (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa) tienen un impacto negativo sobre la salud urogenital. Sin embargo, existen escasos estudios que analicen la seguridad del uso local de estrógenos en estas pacientes.

Un estudio de cohorte en 1.472 mujeres previamente tratadas por cáncer de mama, no mostró diferencia en el intervalo libre de enfermedad con respecto a un subgrupo de 69 mujeres que usaron diversas formas de estrógenos vaginales¹¹. Sin embargo, la pequeña muestra de usuarias de estrógenos no permite conclusiones definitivas.

Por otro lado, existen estudios de "The Endogenous Hor-

mones and Breast Cancer Collaborative Group", que señalan que mujeres postmenopáusicas sanas con estrógenos endógenos en concentraciones plasmáticas en el quintil superior, tuvieron un riesgo significativamente más alto de desarrollar un cáncer de mama en los años siguientes¹². Los márgenes extremos de las concentraciones plasmáticas de estradiol en las mujeres analizadas fueron 15,6 y 172,5 pmol/l (36,7 pmol/l = 10 pg/mL de estradiol).

Sin embargo, el estudio en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (historia familiar, factores reproductivos de riesgo, número de biopsias, antecedente de presencia de atipias), no mostró relación entre los niveles plasmáticos de estradiol endógeno y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ni tampoco interferencia con la protección mamaria otorgada por el tratamiento profiláctico con tamoxifeno¹³.

De todas maneras, sería prudente en el caso de mujeres con cáncer de mama y atrofia vaginal, el mantener concentraciones plasmáticas mínimas si se requiere terapia estrogénica local.

Atención especial merecen las pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima aromatasa. Aquéllos de última generación inhiben la actividad de la aromatasa en más del 97%, y son más efectivos en el tratamiento del cáncer de mama que los que la logran inhibir sólo en un 90%, sugiriendo que en estas pacientes, un aumento discreto en los estrógenos sistémicos sería nocivo para el curso de la enfermedad. Existe una comunicación de 7 mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa, que recibían en forma concomitante estradiol como tableta vaginal de 25 ug para tratar su atrofia urogenital. Se encontró en ellas aumento inicial de la concentración plasmática de estradiol, con disminución de la misma luego del mes de tratamiento, y además con gran variabilidad de absorción intersujeto¹⁴. Los autores de este reporte sugieren que las pacientes en tratamiento con inhibidores de aromatasa no debieran tratarse con estrógenos vaginales, excepto en casos muy especiales en que deben controlarse midiendo el estradiol plasmático.

Estriol y cáncer de mama

La contribución del estriol al cáncer de mama debe evaluarse por completo. El estriol tiene un comportamiento biológico diferente a los otros estrógenos. En primer lugar tiene un 10% de la actividad biológica del estradiol, no se convierte a estradiol, y su tiempo de unión al receptor de estrógenos es breve. Además, en su interacción con el receptor estrogénico posee un efecto dual agonista/antagonista: ocurre una acción inhibitoria sobre la dimerización del complejo Estradiol/RE, y además la formación de dímeros de conformación distorsionada Estradiol-Estriol/RE, incapaces de actuar como respondedores estrogénicos¹⁵. Estos y otros efectos biológicos inhibitorios de la proliferación de células mamarias cancerosas, permiten la hipótesis que el estriol pudiera ser una alternativa estrogénica más segura en pacientes con cáncer de mama¹⁶, pero aún no hay estudios clínicos que avalen esta hipótesis.

Artículo por Invitación

Referencias

1. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. 2004. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 10: 292-303.
2. Bachman GA, Ebert GA. 1999. Burd ID: Vulvovaginal complaints. En: Lobo RA, Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 195-201.
3. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, et al. 1993. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72: 286-291.
4. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, et al. 2009. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 16: 1139-1148.
5. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4): CD001500.
6. Palacios S, Castelo-Branco C, Canelo MJ, Vásquez F. 2005. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 14: 98-104.
7. Nilsson K, Heimer G. 1992. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency-a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 15: 121-127.
8. Eugster-Hausmann, Waitzinger J, Lehnick D. 2010. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 ug 17 β -estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 13: 219-227.
9. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, et al. 2000. 17 β -estradiol vaginal tablet *versus* conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 7: 156-161.
10. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. 2009. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 16: 719-727.
11. Dew JE, Wren BG, Eden JA. 2003. A cohort study of vaginal topical estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 6: 45-52.
12. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94: 606-616.
13. Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, et al. 2006. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response; an ancillary study in the NSABP breast cancer prevention trial (P-1). *J Natl Cancer Inst* 98: 110-115.
14. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. 2006. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated on postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Onc* 17: 584-587.
15. Melamed M, Castaño E, Notides AC, Sasson S. 1997. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estradiol. *Mol Endocrinol* 11: 1868-1878.
16. Lappano R, Rosano C, de Marco P, et al. 2010. Estradiol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 320: 162-170.