



**Prof.Dra. Blanca.M.Campostrini**

**Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP.**

**Maestro de la Medicina.**

**Especialista Consultor en Ginecología.**

**Especialista Consultor en Climaterio.**

**Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.**

**Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.**

**Fellow American College of Obstetrician and Gynecologist. FACOG.**

**Un tabú femenino: la atrofia genitourinaria**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**Facultad de Ciencias Médicas**



**Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini**

**Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP.**

**Maestro de la Medicina.**

**Especialista Consultor en Ginecología.**

**Especialista Consultor en Climaterio.**

**Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.**

**Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.**

**Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata.**

**SOGLAP.2012-2014.**

**Presidente de la Asociación Argentina de Estudios para el Climaterio.AAPEC.  
2013-2015.**

**Miembro Delegado zona C. de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia. FLASCYM.**

**Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.AAPEC.**

**Directora del Entorno Educativo de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio .AAPEC.**

**Miembro de International Menopause Society. IMS.**

**Fellow of the American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG.**

**Declaro no poseer conflicto de interés.**





**Año 2025  mil millones de mujeres posmenopáusicas en todo el mundo...**



**NAMS**



**Menopausia componente inevitable del envejecimiento**

## **Retos en el manejo clínico de la menopausia**

### **Déficit hormonal de larga duración.**

#### **CONSECUENCIAS**

- ★ **Alteración del sistema orgánico .**
- ★ **Compromiso de la homeostasis.**
- ★ **Manifestaciones clínico-metabólicas. Obesidad.**
- ★ **Deterioro de la de la salud.**
- ★ **Prevalencia de patologías crónicas.**
- ★ **Disminución de la calidad de vida.**





# CHANGE your MENOPAUSE!

Why one size does not fit all

A doctor's authoritative guide to menopause,  
healthy aging, and the path to enhanced  
quality of life for today's women

**DR. WULF UTIAN**  
MD, PhD, DSc (Med), FRCOG, FACOG, FICS

**...Separar efectos producto  
del “aging”  
de los efectos por  
disminución  
de producción de  
esteroides sexuales  
por el ovario....**

**First Edition. September 2011**





**La sintomatología y problemas de la menopausia van a estar condicionados por la visión y vivencia que tengan las mujeres y la sociedad que las rodea.**



**Valoraciones y cuidados para un climatario saludable. Una revisión bibliográfica.**  
**Pareja Ruiz Carmen M. Universidad de Jaen. 24 de junio 2015.**



**...aunque es probable que los sofocos disminuyan con el tiempo, (independientemente del uso o no de del TE.)... los síntomas de la atrofia urogenital son progresivos y no tienden a resolverse sin tratamiento.**

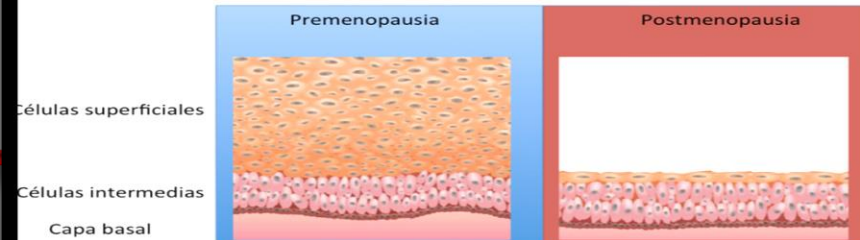
# posmenopausia:

- ◆ 20 desarrollarán ECV. (1%)
- ◆ 11 perderán significativamente hueso. (0,5%)
- ◆ 6 tendrán Ca. Mamario y 2 morirán . (0,3%)
- ◆ 3 Ca. Endometrio y 1 morirá. (0,15%)
- ◆ **100% tendrá atrofia urogenital !**



## B.Bush 1990 (2000 mujeres)

EPITELIO VAGINAL





# ATROFIA UROGENITAL

## Encuesta a 700 mujeres

- ◆ **36%** no habían comentado su problema urinario con nadie
- ◆ **68%** no consultó por miedo a ser operada
- ◆ **25 %** no sabía que existían especialistas

**Am. Urol. Assoc 2007.**

- **30% de las mujeres mayores de 55 años presenta síntomas urinarios**
- **20% o menos busca ayuda**

- **prevalencia enorme**
- **deterioro de la calidad de vida**
  - ✓ vergüenza
  - ✓ aislamiento

# Dificultades de las pacientes para la consulta

- ◆ **1/3** no comentan estos problemas ni con su médico ni con su pareja ni con amigas.
- ◆ **Estudio realizado por la asociación internacional “Women’s Voices in the Menopause” 4.246 mujeres entre 55–65 años (Canada, Finlandia, Suecio, Reino Unido, y USA)**  
las razones para no consultar fueron las siguientes:
  - **No me siento a gusto o me da vergüenza contarlo (60%).**
  - **No creo que le interesen a nadie mis problemas vaginales (52%).**
  - **Es algo privado no le importa a otros (52%).**
  - **Es algo que llega con la edad (46%).**





# Dificultades de los médicos para la consulta

## quejas de las pacientes:

◆ *el médico no pregunta* por esta clase de problemas o no le da respuestas a sus inquietudes.



## ◆ Estudio REVEAL (Revealing Vaginal Effects At mid-Life) USA.

- 1.006 mujeres:
- 54% habían hablado del problema con su médico
- ....pero **sólo en el 10%** .....había sido el médico el que inició la conversación.
- 26% de las mujeres decían no consultar sobre el tema por que *piensan que no existen tratamientos médicos* que puedan paliar este problema.
- idea errónea, de que la TH local o tópica puede producir cáncer de mama o ginecológicos así como problemas tromboembólicos.

**NAMS como IMS consideran que bajas dosis de estrógenos locales (vaginal) es la 1ra. línea de tratamiento cuando hay síntomas moderados a severos.**





# Atrofia vulvovaginal (VVA)



## Encuesta Revive

- **confirmó que los síntomas VVA son frecuentes en las mujeres posmenopáusicas y demuestra un impacto significativo en la calidad de vida y la vida sexual.**
- **Sin embargo, la condición sigue siendo infradiagnosticada y poco tratada.**

◆ **3/4 de las mujeres norteamericanas de 57-74 años de edad, son sexualmente activas.**

**Importante!!!**

**reconocer y tratar el síndrome genitourinario de la menopausia.**

**Stavropoulos A, et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*. 2015 Nov 19:1-10. Epub ahead of print.**

## En posmenopausia



**50 % de mujeres  
tiene síntomas  
relacionados con  
atrofia.**



**sólo el 25% de  
estas mujeres  
solicita  
tratamiento**



- ◆ **Conjunto de síntomas y signos asociados a *disminución de E. y otros esteroides sexuales* que implican cambios en:**
  - **labios mayores y menores.**
  - **clitoris**
  - **vestíbulo**
  - **introito**
  - **vagina**
  - **uretra**
  - **y vejiga.**
- ◆ **puede incluir:**
  - **Síntomas genitales :** sequedad, ardor e irritación.
  - **Síntomas sexuales:** falta de lubricación, molestia o dolor, y deterioro de la función;
  - **Síntomas urinarios:** urgencia, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario.



# ATROFIA UROGENITAL

## TRASTORNOS GENITALES

- **SEQUEDAD VAGINAL**
- **ARDOR VAGINAL**
- **PRURITO**
- **DISPAREUNIA**
- **PROLAPSO**

### **Estradiol :**

- rol esencial en el mantenimiento de la elasticidad y la salud de los tejidos genitales
- los efectos de la insuficiencia estrogénica, aparecen dentro de los 12 meses de la menopausia natural o quirúrgica.
- o de haber interrumpido el TE en la posmenopausia.

## TRASTORNOS GENITALES

- **Acortamiento de la vagina y pérdida de la elasticidad.**
- **Aplanamiento y pérdida de la rugosidad vaginal.**
- **El epitelio vaginal delgado y transparente con disminución del flujo sanguíneo.**
- **Clítoris se hace más pequeño**
- **Disminución de las secreciones vaginales.**
- **Aumento de infecciones vaginales por cambios en el pH vaginal**
- **Los labios más delgados y planos produciendo una menor rapidez en la excitación sexual**
- **Prurito vulvar**

**“Estrógenos regulan la apoptosis de la mucosa vaginal ”**

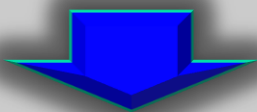
# ATROFIA UROGENITAL

## Receptores estrogénicos:

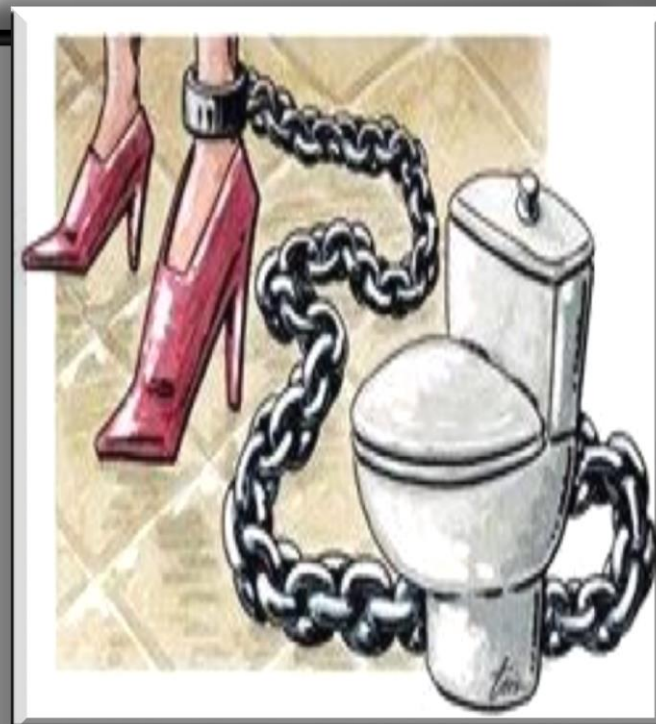
- ◆ Uretra
- ◆ Trígono
- ◆ Ligamentos redondos
- ◆ Elevadores del ano

## Disminución de estrógenos:

- Atrofia de mucosa uretral y vesical
- Atrofia muscular < colágeno



**Incontinencia y prolapso!!!**





## SÍNTOMAS TRACTO URINARIO INFERIOR

### ◆ De la fase de almacenamiento vesical:

Frecuencia – Nicturia- Urgencia miccional-Incontinencia

### ◆ De la fase de vaciado vesical:

Dificultad iniciar micción- Esfuerzo adicional- Chorro débil

### ◆ Síntomas postmiccionales:

Tenesmo vesical- Pérdida involuntaria al finalizar

### ◆ Asociados a relaciones sexuales:

Incontinencia post relaciones sexuales

### ◆ Asociados a prolapsos:

Sensación de peso-Dolor en hipogastrio- Sensación de fricción

### ◆ Dolor en genitales externos y tracto urinario inferior

Disuria-Dolor suprapúbico en llenado y vaciado vesical + dolor perineal indefinido

## Carencia de Estrógenos



**Lactobacillus**  
**Glucógeno**  
**Celulas escamosas**  
**vascularización**



**pH vaginal**

**acortamiento y estrechamiento vaginal**



**Alt. eje del meato uretral +Colonización de bacterias**  
**Infección urinaria**



# ATROFIA UROGENITAL



## REPERCUSIONES EN LA SEXUALIDAD!!!

- **menor reacción clitorideana a la excitación , disminuye tumefacción.**
- **detumescencia clitorideana más rápida.**
- **orgasmo más lento, menos intenso y en menor frecuencia múltiple.**
- **contracciones vaginales: disminuyen en cantidad**
- **contracciones uterinas pueden causar molestias.**





## REPERCUSIONES EN LA SEXUALIDAD



- ◆ **Sequedad vaginal**
- ◆ **Dispareunia**
- ◆ **< Libido**



# The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women

Jan L. Shifren, MD, NCMP, Margery L.S. Gass, MD, NCMP,

for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group



**NAMS**

## **CAMBIOS vulvovaginales en Post menopausia: Puntos clave**

- 1. La pérdida de Es. en postmenopausia y el envejecimiento acompañados por cambios fisiológicos, vasculares, neurológicos, e histológicos, puede dar lugar a síntomas vulvovaginales, incluyendo irritación, ardor, picazón, flujo vaginal, sangrado postcoital y dispareunia.**
- 2. síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), un síndrome que engloba atrofia vulvovaginal sintomática (VVA), puede tener impacto significativo en la calidad de vida, con efectos sobre la f. sexual y las relaciones interpersonales.**
- 3. Las mujeres de cualquier edad con bajos niveles de estrógeno, INCLUYENDO mujeres con insuficiencia ovárica primaria, menopausia prematura, amenorrea hipotalámica o hiperprolactinemia; durante la lactancia; o después del tratamiento con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) / antagonistas o inhibidores de la aromatasa, pueden experimentar síntomas de GSM / VVA.**
- 4. La presentación, el diagnóstico y tratamiento de vulvovaginitis causadas por Candida, vaginosis bacteriana o tricomoniasis en las mujeres posmenopáusicas son los mismos que en las mujeres premenopáusicas.**
- 5. distrofias vulvares (incluyendo liquen escleroso, liquen plano, hiperplasia de células escamosas / liquen simple crónico) y displasia vulvar o el cáncer pueden presentarse con síntomas vulvovaginales, el examen pélvico revela lesiones focales, placas blancas, áreas desnudas, o engrosamiento de la piel.**

Menopause: Vol. 21, No. 10, pp.

000/000.0000000000000319

\* 2014 by The North American Menopause Society

SPECIAL FEATURE



## **The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women**

**Jan L. Shifren, MD, NCMP, Margery L.S. Gass, MD, NCMP,  
for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women**

**Working Group**



**NAMS**

### **Recommendations para la atención clínica en peri y postmenopausicas:**

- 1. A todas las mujeres se les debe pedir información completa sobre los síntomas vulvovaginales y urinarios en cada visita. (Nivel II)**
- 2. El examen de la vulva y la vagina debe incluir la inspección visual, evaluar grosor de la piel, decoloración, lesiones blancas, pigmentadas o engrosamientos. Evaluar si hay lesiones vaginales. De ser necesario hacer biopsia para obtener un diagnóstico preciso y para descartar lesión premaligna o maligna. (Nivel I)**
- 3. Cualquier hemorragia en una mujer posmenopáusica, incluyendo sangrado postcoital, requiere evaluación profunda.**

**Menopause: Vol. 21, No. 10, pp.**

**000/000.0000000000000319**

**\* 2014 by The North American Menopause Society  
SPECIAL FEATURE**

## CONDUCTA:

- ◆ **Interrogatorio !**
  - ◆ **Examen genital**
  - ◆ **Reconocimiento precoz de la atrofia**
  - ◆ **Lubricantes.**
  - ◆ **Hidratantes.**
- 1ra. línea de tratamiento evidencia IA**
- ◆ **TE Local (a pesar del TH sistémico si es necesario)**
- Falta de respuesta a 1ª línea  
Síntomas moderados a intensos  
evidencia IA**



# ATROFIA UROGENITAL



## Posmenopausia:

- ◆ **Disminución acelerada de Estrógenos**



**ventaja**

- ◆ **Tracto Urogenital: muy sensible a bajas concentraciones estrogénicas**
  - ◆ **Atrofia Urogenital comienza: con niveles de Es. mucho  $<$  a aquellos requeridos para proliferación del endometrio**
- 
- ◆ **Es posible TRATAR LA ATROFIA UROGENITAL minimizando el R. de proliferación endometrial.**

## Terapia hormonal local vaginal

COMPUESTO	FORMA GALENICA	DOSIS
Estriol*	Óvulos	Dosis de iniciación: 0,5 mg/24 h durante 14 días  Dosis de mantenimiento: 0,5 mg/72h
	Crema vaginal	
Promestrieno	Crema vaginal	10 mg/8,12 ó 24horas
17-β-estradiol**	Comprimidos vaginales	Dosis de iniciación: 10µg -25µg /24 h durante 14 días  Dosis de mantenimiento 10µg - 25µg /72h

\*También en la forma galénica de pesario, comercializada en otros países

\*\*También en la forma galénica de anillo vaginal, comercializada en otros países



**Ventaja de la crema : se puede aplicar no solamente en forma intravaginal, sino también en forma digital en el introito y tejidos vestibulares.**

## Anillo vaginal liberador de estrógenos

- **anillo de silicona flexible: contiene 2 mg de hemihidrato de E2.**
- **liberación de 6,5 a 9,5 µg/día durante, al menos, 90 días.**
- **Efectivo**
- **El anillo muestra los mismos efectos secundarios que otros tipos de estrógenos locales**
- **Facilidad de su uso.**
- **Aprobado para IU y disuria.**

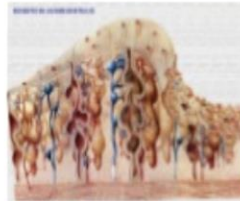


Treatment of vaginal atrophy through a low-dose estradiol-releasing vaginal ring



## Efectos adversos de la TH local: seguridad y tolerabilidad

- ✓ Los efectos adversos son poco comunes y de carácter leve
- ✓ Dada las bajas dosis usadas, aunque exista absorción, los efectos sistémicos son muy limitados
- ✓ No es necesario el uso de gestágenos (endometrio)
- ✓ No existen evidencias ni de eventos tromboembólicos, ni de metástasis o recidivas en pacientes con cáncer de mama



**No se identificaron Rs. sistémicos con estrógenos de baja potencia / bajas dosis locales.**

**2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.** R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group. *Climacteric* Volume 19, Issue 2, 2016. pages 109-150  
Published online: 12 Feb 2016





## Tratamientos hormonales : Locales



### International Menopause Society

- Los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo demuestran que las dosis bajas de estrógenos por vía vaginal son eficaces, bien toleradas y con escasos efectos adversos
- Las preferencias de las pacientes son claves en la selección de la forma galénica del tratamiento

La longitud del tratamiento es variable, pero se debe continuar en tanto los síntomas estén presentes

IMS. *Climacteric*. 2010 Dec;13(6):509-22

position statement of the NAMS . *Menopause* . 2007;14:355-369

## Recomendaciones SEGO



- ✓ Los estrógenos es el tratamiento más efectivo ( Evidencia I-A)
- ✓ En ausencia de síntomas vasomotores, la elección será la terapia con estrógenos locales
- ✓ Todos los estrógenos tópicos ( tabletas de estradiol, óvulos y cremas de estriol y promestrieno), han demostrado ser eficaces y seguros ( Evidencia IA)



**THM sistémica  
no parece  
prevenir  
la IU.  
Se prefieren  
dosis bajas de  
Es locales  
en trat. de  
atrofia  
urogenital,  
e Infecciones  
recurrentes del  
TGI.**

**2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group. Climacteric Volume 19, Issue 2, 2016. pages 109-150  
Published online: 12 Feb 2016**



**Aumentan trofismo vaginal**

**Reducen pH vaginal**

**Incrementan contenido de colágeno**

**Producen mayor vascularización**

**Aumentan fibras musculares periuretrales**

**Reducen adherencia de los gérmenes a la mucosa**

**Mejoran el trofismo de los ligamentos**

**O. Al-Baghdadi and A. A. A. Ewies. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview, Climacteric 2009;12:91-105**



# Tratamiento “racional” en la urgencia miccional:

- Estrógenos
- Anticolinérgicos

**Es. mejoran o curan la incontinencia y la evidencia sugiere que hay un mayor efecto en la IU (Vejiga Hiperactiva)**

***Oestrogens for urinary incontinence in women [Review] Moehrer, B; Hextall, A; Jackson, S. Cochrane Incontinence Group.***

- Mayor efecto si se los usa asociados a drogas anticolinérgicas
- De preferencia LOCAL

***Dudley Robinson, Linda Cardozo. Oestrogens and the lower urinary tract BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. December 2004, Vol. 111, Supplement 1, pp. 10-14***

**“Los estrógenos locales han sido superiores a la estrogenterapia sistémica en las pacientes con urgencia sensorial”**

***Robinson / Cardozo. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology December 2004, Vol. 111, Supplement 1, pp. 10-14***



## THE LOCAL EN EL CLIMATERIO: ventajas

### Estudios con Promestriene:

- **Mejoría en trofismo vaginal**
- **Alivio sintomático marcado**
- **Mejor alivio sintomático que placebo**
- **Resultados equivalentes a estrógenos conjugados**
- **Sin efecto sistémico a diferencia de estrógenos conjugados**

*Robinson / Cardozo. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology  
December 2004, Vol. 111, Supplement 1, pp. 10-14*

## PROMESTRIENE USE IS SAFE EVEN IN ONCOLOGY PATIENTS

Del Pup L.

Oncological Gynecology, National Cancer Institute, Aviano, PN, Italy

Vaginal hypoestrogenism not only causes vaginal dryness and dyspareunia, but it may increase ASCUS ratio and it makes the Squamo-Columnar Junction (SCJ) difficult or impossible to be seen. Diagnosis of ASCUS in hypoestrogenic women is less likely to be associated with dysplasia. A correct diagnosis and an efficient treatment seem to be obtained with a short-time promestriene treatment before cytological and colposcopic follow-up. (1, 2) A limit to vaginal estrogen use in cancer patients is the potential reactivation of any residual cancer cells or stimulation of neoplastic or preneoplastic tissue which may be susceptible to malignant transformation. (3-5)

Recently Labrie F et al 2009 (6) reported a relevant increase in serum estrogen in postmenopausal women after a week of daily treatment with vaginal estrogen applications. In the 20 patients investigated the E2 mean fold increase was 5.4-fold after daily application of 1 g (0.625 mg) CEE (conjugated equine estrogens) cream or 25 mcg E2 tablets while the E1 fold increase resulted of about 500% and 150% for CEE and with E2 tablets. Promestriene is a stable estradiol diether derivative that is incapable of crossing the vaginal malpighian epithelium and with an efficient action that is limited to the vaginal atrophy without stimulating the endometrium or affecting the gonadotrophins or estrogen plasma levels. (7-9) The aim of the present study is to evaluate the local estrogenic effect of the promestriene treatment in women referred to a gynecological oncological department and its contribution to systemic estrogen pool.

**Material and Methods:** Patients suffering from severe vaginal dryness and dyspareunia referred to the gynecological endocrine- oncological service of the Gynecological Oncology department of the National Cancer Institute of Aviano, Pordenone, Italy were informed of the aim of the study and of benefits and risks of promestriene. Five of them accepted to use the 10 mg soft vaginal capsules daily for one month and completed all the treatment and the assessments. Patients median age was 62 years (range 57-66). They were evaluated before and after the treatment with visual scales, vaginal pH, colposcopy and transvaginal ultrasound. Plasma concentration of estrone sulfate (E1S) before and after the one month promestriene treatment by very sensitive and precise liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

**Results:** All patients improved with the one month promestriene treatment both subjectively and objectively and there were no signs of hyperestrogenization. Vaginal lubrication evaluation changed from a median of 3 (2-4) to 5.6 (4-8) and the difference was significant ( $p=0.008$ ). Sexual activity because of no dyspareunia score improved from 3.6 (2-5) to 6.4 (6-8), which was highly significant ( $p=0.007$ ). Mean vaginal pH at the beginning of the study was 5.52 (4.8-6.2) and after a month it was 4.48 (4.2-5.4). The difference was significant ( $p=0.043$ ).

ASCUS was found at the vaginal cytology during the initial assessment and the three non hysterectomized patients had cervical atrophy an invisible squamocellular junction (SCJ) at colposcopy. Four ASCUS regressed due to the estrogenic treatment. In two out of three patients SCJ was visible after promestriene use and there was less cervical stenosis which permitted intracervical procedures and evacuation of a hematometra. One patient had a vaginal candidiasis during estrogen treatment which was cured with oral fluconazole 150 mg, repeated after three days, and ASCUS reverted to normal cytology after that. Endometrial thickness did not change in the 3 non hysterectomized patients 2 (1.7-2.5) to 1.96 (1.6-2.6). There was a wide basal and post treatment interindividual variation of plasma estrone sulfate. The E1S coefficient of variation ( $CV\% = \text{media}/SD \cdot 100$ ) was 91.6 and 37.1 for basal and post treatment respectively. Mean E1S values increased slightly from 530.20 to 583.07 pg/ml however such differences resulted not statistically significant ( $p=0.5$ ). (Table 1)

**Discussion:** One month only promestriene treatment significantly relieved all subjective and objective parameters assessed in these highly symptomatic patients. At the same time endometrial

# Estudio : Del Pup y col.

- 17 ptes oncológicas
- Sequedad vaginal y dispareunia severas
- 1 mes: 10 mg cáps. Promestriene
- Dosaje plasmático de E1.

## Conclusión:

- E1 plasmática no modificó significativamente
- Efectivo para la atrofia.

## Y EN LAS PACIENTES SOBREVIVIENTES DE CA. MAMARIO??...

- El uso de productos vaginales hormonales, perfiles de seguridad, niveles de biodisponibilidad y la absorción sistémica *sigue siendo poco estudiada.*
- No se han realizado grandes, estudios controlados aleatorios prospectivos* que midan la seguridad de la TE vaginal.
- Si se toma la decisión de utilizarlos:* dosificar plenamente a la mujer en el inicio con el fin de curar los tejidos vaginales (Ej., por lo menos tres meses)
- proporcionar terapia de *mantenimiento con la más baja la dosis posible* después de la reducción de la dosis inicial .

## ***modificaciones de estilo de vida***

- Prevención de VA puede no ser una meta realista, pero si del grado de los cambios físicos.**
- Dejar de fumar disminuye efectos atróficos por aumento de llenado capilar**
- Coito regular y otras activs sexuales como caricias y masturbación: mejoran flujo sanguíneo y pH vaginal.**
- Penetración vaginal con dedos lubricados o dilatadores vaginales puede evitar cambios fibróticos .**
- Manejo del estrés asociado con la inserción incómoda y el miedo a las relaciones sexuales dolorosas.**
- Evitar productos de higiene perfumados: reducen flora vaginal normal.**

## **Síndrome genitourinario de Menopausia en sobrevivientes de cáncer de mama : ¿Estamos ante esperanzas nuevas y seguras?**

Nicoletta Bigliacorrespondenceemail, Valentina E. Bounous, Luca G. Sgro, Marta D'Alonzo, Silvia Pecchio, Rossella Nappi E.

Clinical  
Breast Cancer

**Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se ha convertido en un problema principal para BCSS.**

- ◆ **Desafortunadamente THS dosis estándar podría influir en el R. de recurrencia debido a que causan un aumento significativo de los Es. circulantes.**
- ◆ **Cremas hidratantes o lubricantes vaginales no hormonales son la 1er.opción para BCSS pero sólo tienen eficacia limitada a corto plazo.**
- ◆ **Nuevas estrategias para GSM disponibles:**
  - (1) baja dosis o de dosis ultra baja Es.vaginales.**
  - (2) moduladores selectivos de receptores de estrógenos orales (ospemifene)**
  - (3) andrógenos**
  - (4) tratamiento físico con láser vaginal**
  - (5) intervenciones psicosociales**





## Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials

Sasha Mazzarello<sup>1</sup> · Brian Hutton<sup>2</sup> · Mohammed F. K. Ibrahim<sup>3</sup> · Carmel Jacobs<sup>3</sup> · Risa Shorr<sup>4</sup> · Stephanie Smith<sup>1</sup> · Terry Ng<sup>3</sup> · Mark Clemons<sup>1,3</sup>

Received: 14 May 2015 / Accepted: 18 May 2015 / Published online: 24 May 2015  
© Springer Science+Business Media New York 2015

**Abstract** Symptoms of urogenital atrophy are common in breast cancer survivors. Its optimal management is currently unknown. A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) evaluating treatments for urogenital atrophy in breast cancer patients was performed. EMBASE, Ovid Medline and the Cochrane Library were searched from 1946 to November 2014. Outcomes included improvements in both vaginal symptoms (e.g., dryness, pain, dyspareunia and itching) and vaginal hormone response measured by validated scales [e.g., Vaginal Health Index (VHI) and Vaginal Maturation Index (VMI)]. Of 430 unique citations identified, 4 studies ( $n = 196$ ) met inclusion criteria. Interventions included pH-balanced gel, Replens<sup>®</sup>, lidocaine, Estring<sup>®</sup> and Vagifem<sup>®</sup>. Sample sizes ranged from 7 to 98 patients. Given the heterogeneity of the studies, a narrative synthesis of results was performed. One study of 98 patients suggested that vaginal pH-balanced gel (mean VHI  $5.00 \pm 0.816$ , mean VMI  $51.18 \pm 3.753$ ) was more efficient than placebo (VHI  $16.98 \pm 3.875$ ,  $p < 0.001$ , VMI  $47.87 \pm 2.728$ ,

$p < 0.001$ ) at 12 weeks in providing vaginal symptom relief. In patients who used lidocaine, 90 % had reduced dyspareunia compared to saline in a study of 46 patients. Although increased serum estradiol occurred, Estring<sup>®</sup> and Vagifem<sup>®</sup> were shown to improve quality of life and VMI in a study of seven patients. Treatment of urogenital atrophy remains a challenging issue and there is a paucity of RCT evidence addressing this knowledge gap. It is evident that more prospective trials are needed.

**Keywords** Urogenital atrophy · Topical moisturizers · Topical estrogen · Intra-vaginal estrogens

### Background

Urogenital symptoms such as vaginal dryness, dyspareunia, itching, discharge, urinary incontinence, urinary tract infections and discharge are common in healthy post-menopausal women [1]. These symptoms can have a considerable negative impact on a woman's quality of life [2]. As a consequence of cancer and its therapy, up to 75 % of breast cancer survivors experience at least one urogenital symptom [3, 4]. As both tamoxifen and aromatase inhibitors are frequently associated with urogenital symptoms, urogenital atrophy has become an increasingly important and challenging clinical issue given the improved longevity of breast cancer patients and increasing recommendations for extended endocrine therapy [5].

In a non-breast cancer population, while a range of preparations such as vaginal moisturizers (e.g., Replens<sup>®</sup>, Emerita<sup>®</sup>, RepHresh<sup>®</sup>) and lubricants (e.g., Astroglide<sup>®</sup>, K-Y jelly<sup>®</sup>) are commonly used, it is intravaginal estrogen preparations that offer the most effective treatment in alleviating symptoms of urogenital atrophy [6]. However, in

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10549-015-3434-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Mark Clemons  
mclemons@toh.on.ca

<sup>1</sup> Cancer Therapeutics Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada

<sup>2</sup> Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada

<sup>3</sup> Division of Medical Oncology and Department of Medicine, The Ottawa Hospital Cancer Centre, University of Ottawa, 501 Smyth Road, Box 912, Ottawa, ON K1H 8L6, Canada

<sup>4</sup> The Ottawa Hospital, Ottawa, Canada

**Review**  
**Breast Cancer Research and Treatment**  
**July 2015, Volume 152, Issue 1, pp 1-8**  
**First online: 24 May 2015**

**Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA).**

**Evaluaron los tratamientos para la atrofia urogenital en pacientes con Ca. de mama.**

**se realizaron búsquedas de 1946 a noviembre de 2014**

**EMBASE, Ovid Medline y Cochrane Library**

# Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials

Sasha Mazzarello, Brian Hutton, Mohammed F. K. Ibrahim, Carmel Jacobs, Risa Shorr, Stephanie Smith, Terry Ng, Mark Clemons

- ❑ **De 430 citas identificadas: 4 estudios (n = 196) cumplieron los criterios de inclusión.**
- ❑ **Las intervenciones incluyeron:**
  - **gel con pH balanceado**
  - **Gel hidratante vaginal.**
  - **lidocaína**
  - **E2 10 mg comp vaginales.**
  - **Anillo vaginal E2: 2mg de hemihidrato. 7,5 mcg/día. ( 90 días)**
- **Los tamaños de muestra variaron entre 7 a 98 pacientes.**
- **Un estudio de 98 pacientes sugiere que el gel de pH balanceado vaginal fue más eficaz que el placebo en 12 semanas.**
- **Lidocaína:** en un estudio de 46 pacientes: 90% redujo dispareunia .
- **Aunque se produjo el aumento de E2. sérico : el anillo vaginal y comp de E2 vaginal, demostraron mejorar calidad de vida y VMI. en un estudio de 7 pacientes.**

**Conclusiones:** hay escasez de pruebas ECA. Frente a este vacío de conocimiento es evidente que **se necesitan más ensayos prospectivos.**



## ***Dehidroepiandrosterona (DHEA)***

- ❑ Se une a los Rs.de A y Es.
- ❑ **Estudio en fase III** (N = 218) mide el efecto de tres dosis diferentes intravaginal al día durante 12 semanas: 0,25, 0,50, o 1,0% .

**Labrie *et al.*** : DHEA ejerce efectos beneficios sobre todas las capas de la vagina.

Fortalecen pared vaginal y revierten la atrofia vaginal sin aumento de los niveles circulantes de esteroides sexuales .

DHEA 0,5% : dosis más eficaz.

Resultados consistentes con un estudio previo de fase II de una semana de tratamiento.

**La preocupación es que DHEA y testosterona son precursores de compuestos estrogénicos a través de la aromatización .**

**Efectos DA de estrógenos vaginales en los niveles séricos de estradiol en posmenopáusicas y mujeres sobrevivientes de cáncer de mama en riesgo de cáncer de mama que toman un inhibidor de aromatasa o un modulador selectivo del receptor estrogénico.** Testamentos, S .; Ravipati, A .; Venuturumilli, P .; Kresge, C .; Folkerd, E .; Dowsett, M .; Hayes, DF; Decker, ***J. Oncol. . Pract* 2012, 8, 144-148.**

**EN LAS PACIENTES SOBREVIVIENTES DE CA. MAMARIO,  
tratadas con inhibidores de aromatasa.**



## **Andrógenos**

**Faltan más estudios!!!**

### **□ Testosterona vaginal:**

**vulva y la vagina tienen Rs. de andrógenos.**

**□ Testosterona puede inducir proliferación del epit. vaginal.**

**La conversión de testosterona a Es. está  
bloqueada por inhibición de la aromatasa ,  
por lo tanto puede ser eficaz en la reversión  
de cambios atróficos sin elevar los niveles  
circulantes de estrógeno y no comprometer  
la terapia de inhibidor de la aromatasa**

Testosterona tópica para pacientes con cáncer de mama con atrofia vaginal relacionada con inhibidores de la aromatasa: fase I / II de estudio. Witherby, S .; Johnson, J .; Demers, L .; Monte, S .; Littenberg, B .; Maclean, CD; Madera, M .; Muss, H. ***Oncólog. 2011, 16, 424-431.***

# guía NICE

Instituto Nacional del  
Reino Unido para la  
Salud y Atención de  
Excelencia (NICE)



La guía se centra en el manejo clínico de los síntomas relacionados con la menopausia y considera tanto farmacéutica y los tratamientos no farmacológicos.

## ***atrofia urogenital:***

- ◆ **“Ofrecer una dosis baja de E. vaginal para las mujeres con atrofia urogenital”** (incluidas pacientes en THM sistémica) y ***continuar el tratamiento durante todo el tiempo que sea necesario para aliviar los síntomas.***
- ◆ **Asesorar a las mujeres con sequedad vaginal que las cremas hidratantes y lubricantes se pueden usar solas o junto con E. vaginal.**

## Terapia Estrógenica Local:

facilita la regeneración del epitelio y favorece el trofismo y vascularización.

- **Estriol 50 µg:** diariamente 3 semanas y posteriormente 2 veces a la semana hasta la semana 12.
- **Estrógenos conjugados:** [0,625 mg de ingrediente activo/g] o 0,3 mg .
- **Promestriene:** (análogo del E2 ) capsulas blandas: 10 mg, crema : 1 g/100g . Se absorbe menos del 1%.
- ✓ efectivo y seguro.
- ✓ actividad anti-atrónica en tracto genitourinario, sin inducir cambios en los niveles séricos de E2, FSH y LH.
- ✓ Santos: comparó ECE con promestriene en crema vaginal: ambos mejoraron la sintomatología , teniendo promestriene menor impacto en la actividad sistémica.



# EMAS position statement: The ten point guide

to the integral management of menopausal health

EUROPEAN  
MENOPAUSE  
AND  
ANDROPAUSE  
SOCIETY



- **Pueden ser utilizados: Estrógenos tópicos, lubricantes y humectantes u ospemifene.**
- **Estrógenos tópicos: E2. en tabletas y anillos, pesarios estriol, cremas, geles y óvulos; Promestriene y estrógenos conjugados .**
- **Utilizar solos o combinados con THM sistémica.**
- **No hay necesidad de añadir progestágeno para la protección endometrial *cuando se utilizan en las dosis recomendadas.***
- **Duración de su uso: las recomendaciones varían entre los preparados, pero... la atrofia vaginal es una “condición crónica” y se repetirá con el cese del tratamiento.**
- **Datos escasos en mujeres con Ca. de mama con una dosis baja de Es. Tópicos. **Primera línea:** en vista de estas preocupaciones: considerar lubricantes y humectantes .**

# EMAS position statement: The ten point guide

the integral management of menopausal health

EUROPEAN  
MENOPAUSE  
AND  
ANDROPAUSE  
SOCIETY



## Ospemifene:

- Aprobado en 2013 por FDA, y en 2014 en Europa.
- *Modulador selectivo del receptor estrogénico (vía oral)*
- **60 mg/día**
- **Evidencia de eficacia** basada en los ensayos controlados aleatorios (ECA) y los datos de seguridad a largo plazo que están disponibles .
- Indicación aprobada en Europa: *'tratamiento atrofia vaginal (VVA) moderada a severa en postmenopáusicas no candidatas para la TE local'*.
- **Sobrevivientes de Ca.mamario y Enf. tromboembólica :** datos publicados: **no abordaron la seguridad de ospemifeno en esta población de pacientes.**
- **Efectos 2rios más frecs: sofocos .**

Maturitas

81 (2015) 88–92



## **Estrógenos vaginales uso y efectos sobre calidad de vida y morbilidad urogenital en mujeres post menopáusicas después de la publicación del Women's Health Initiative en la ciudad de Nueva York.**

Setty P, Redekal L, Warren MP.

- **grupo 1:** mujeres que han permanecido en HT / ET;
- **Grupo 2:** las que han reanudado HT / ET después de dejar por lo menos 6 meses
- **grupo 3:** las que han dejado de HT / ET y no han reanudado.

**NAMS**

## **Conclusiones :**

- ◆ **Las mujeres que reportaron dispareunia y sequedad vaginal fueron más proclives a utilizar Es. vaginales.**
- ◆ **Las mujeres que no utilizaron THS , pero si local: tuvieron **1 score signif. más alto en la escala de calidad de vida sexual, que las que no usaron Es. locales.****

**Menopause:**

**01- 2016 - Volumen 23 - Número 1 - p 7-1**



Communi cation

## CONCLUSIONES

- ◆ Interrogatorio !
- ◆ Examen genital
- ◆ Reconocimiento precoz de la atrofia
- ◆ tratamiento

## Tratamiento

... respetar las indicaciones correctas y una elección pensada y personalizada en función de las características y condiciones de salud personales y la edad de las pacientes.

**Tratamiento preventivo obligatorio !**



# Tratamiento no hormonal del síndrome genitourinario de la menopausia

- los clínicos deben advertir a las mujeres que sin manejo activo, habitualmente empeora a través del tiempo.
- En mujeres sin síntomas graves, recomendar de lubricantes vaginales a base de agua o silicona, de venta libre, para la actividad sexual y el uso regular de humidificadores vaginales de acción prolongada.
- El uso de lubricantes vaginales reduce las molestias relacionadas con la fricción, que las mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia experimentan durante la actividad sexual.
- No deben usarse lubricantes oleosos con preservativos de látex.
- El uso consistente de humidificadores vaginales de acción prolongada puede reducir el pH vaginal a niveles premenopáusicos.
- Advertir a las mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia que la actividad sexual regular puede ayudar a abordar los síntomas e impedir la progresión.
- Vaginismo : el uso de dilatadores vaginales graduados, que algunas veces se indican , permite que estas mujeres retomen o inicien una actividad sexual confortable.
- En este escenario, el inicio de tratamiento con estrógenos vaginales en bajas dosis puede acelerar el progreso.



**2014, un grupo que incluyó miembros de NAMS y del “ACOG”, publicó un editorial solicitando la modificación en el prospecto...**

### **Fundamentado en varias observaciones:**

- ) Los niveles de Es.en sangre son **sustancialmente menores** con formulaciones de Es. vaginales en dosis bajas que con el tratamiento TE Sistémica.
- ) Ni estudios clínicos ni observacionales consistentes sugieren un aumento del R. de afecciones señaladas en la advertencia.
- ) La ausencia de evidencia que sugiera que los pequeños cambios en los niveles hormonales en sangre con el uso de formulaciones de dosis bajas vaginales, aumentan el R. de Ca. de endometrio o de mama, tromboembolia venosa, enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular.
- ) Se propone modificar el texto del rótulo **para reflejar mejor el perfil de seguridad del Es. vaginal en dosis bajas y potencialmente aumentar la seguridad enfocándose en información crucial con respecto a estas formulaciones : beneficiaría a las mujeres y clínicos.**
- ) **FDA está revisando y considerando la propuesta.**



**...muchas gracias!!!...**



**“...el resto de tu vida... es lo mejor de tu vida...”  
D. Brown**