



Menoguía

Ospemifeno

Este documento debe ser citado como:

Palacios S, Cancelo M.ºJ, Castelo-Branco C, Llana P, Molero F, Mendoza N, Sánchez Borrego R.
Ospemifeno. MenoGuía AEEM. Primera edición: Abril 2019. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2019. ISBN: 978-84-943222-6-6.

Primera edición: Abril 2019

ISBN: 978-84-943222-6-6

Edición, realización y producción:
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

Ospemifeno

■ Editor invitado

Santiago Palacios Gil de Antuñano, *Madrid*

■ Autores

M.^a Jesús Cancelo Hidalgo, *Guadalajara*

Camil Castelo-Branco Flores, *Barcelona*

Plácido Llanea Coto, *Oviedo*

Francisca Molero Rodríguez, *Barcelona*

■ Revisores

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, *Granada*

Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*



Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres en la posmenopausia, debido a la carga global de enfermedad en ese grupo de edad.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)* considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio.	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1).
Moderada		Inconsistencia importante (-1). Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa.	Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2).
Baja	Estudio observacional	Datos escasos o imprecisos (-1).	Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1).
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1).	Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación.	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación.	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación.	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación.	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación.	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación.	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

Índice

Ospemifeno: Información del fármaco	5
Introducción	7
Ospemifeno: farmacocinética y mecanismo de acción	9
Estudios clínicos	12
Eficacia	13
– Acciones sobre el epitelio vaginal	14
– Acciones en el endometrio	18
– Sangrado vaginal	21
– Acciones sobre el tejido mamario	22
– Acción sobre el hueso	24
Seguridad	25
– Eventos adversos	25
– Eventos adversos graves	27
– Síntomas vasomotores	27
– Tromboembolismo venoso	28
– Seguridad post-comercialización	29
Sumario y recomendaciones	31
Anexos	35
– Repercusión de la AVV sobre la sexualidad y calidad de vida	37
– Conversación con la paciente antes de prescribir. Información relevante que se le aconseja transmitir	42
Bibliografía	46
Información para las mujeres: Tratamiento No-hormonal oral para la sequedad vaginal y dolor durante las relaciones sexuales	49

Ospemifeno: Información del fármaco

■ Nombres comerciales

Senshio® 60 mg comprimidos recubiertos con película.

■ Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ospemifeno. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 1,82 mg de lactosa en forma de monohidrato.

■ Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos con película ovalados biconvexos, blancos o blanquecinos, de 12 mm × 6,45 mm, grabados con "60" por una cara.

■ Indicaciones terapéuticas

Senshio está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) de moderada a grave en mujeres posmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

■ Posología y forma de administración

La dosis recomendada es un comprimido de 60 mg una vez al día tomado con alimentos, a la misma hora cada día. Si se omite una dosis, el comprimido se debe tomar con alimentos tan pronto como se acuerde la paciente. No se debe tomar una dosis doble en el mismo día.

■ Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Medicamento no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Introducción

Numerosos remedios se han utilizado para tratar los síntomas de la atrofia vulvo-vaginal (AVV) y se recomienda que el tratamiento se inicie antes de que se llegue a estados muy severos de AVV. Tradicionalmente, los tratamientos se han basado en el uso de estrógenos. Pero debido a percepciones adversas o contraindicaciones médicas para el empleo de estrógenos muchas pacientes no están recibiendo ningún tipo de terapia.

Ospemifeno (Osp), Z-2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-but-1-enil) fenoxi]-etanol, es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) no-esteroideo. Se ha hipotetizado que el mecanismo primario de acción del Osp está mediado a través de receptores de estrógeno. Osp es un metabolito débil/inactivo del toremifeno. Esta característica condujo a la hipótesis de que el desarrollo de un agente hormonal menos potente pudiera conducir a un beneficio terapéutico con menos efectos adversos. Tras definir la relación dosis-respuesta preclínica de Osp, se inició un programa de desarrollo clínico completo para la osteoporosis y la AVV posmenopáusica, que finalmente llevó a la aprobación de Osp (60 mg/día por vía oral) como el primer preparado no-hormonal, no-estrogénico, indicado en la AVV sintomática de moderada a grave, para mujeres posmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

Ospemifeno: farmacocinética y mecanismo de acción

Entre los SERMs comercializados, Osp tiene una actividad agonista estrogénica sobre el epitelio vaginal que ya se observó en los primeros estudios preclínicos y clínicos, una singular selectividad tisular que parece estar relacionada con su estructura molecular. A diferencia de otros SERM, ejerce además una función antagonista en los tejidos endometrial y mamario (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto de los SERM en los tejidos diana humanos.

SERM	Indicación	Efecto en tejido diana			
		Hueso	Mama	Endometrio	Vagina
Bazedoxifeno	Tratamiento de la osteoporosis.	Agonista	Neutro o antagonista	Antagonista	Antagonista [§]
Ospemifeno	Atrofia vulvovaginal moderada a grave.	Agonista [‡] (marcadores óseos)	Antagonista	Neutro o agonista / antagonista parcial débil	Agonista
Raloxifeno	Tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o en alto riesgo de cáncer de mama invasivo.*	Agonista	Antagonista	Neutro o antagonista	Neutro [¶]
Tamoxifeno	Tratar o reducir el riesgo de varios tipos de cáncer de mama.	Agonista (Post-M) Antagonista (Pre-M)	Antagonista	Agonista	Agonista variable

[‡]datos limitados; [§]se puede combinar con estrógenos conjugados; [¶]se puede combinar con estrógenos vaginales pero NO con estrógenos sistémicos; *Aprobado por la FDA pero no por la EMA; SERM, modulador selectivo de los receptores estrogénicos.

SERMs

Los *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos* (SERMs, por sus siglas en inglés) constituyen un grupo diverso de compuestos no esteroideos que actúan como ligandos de los receptores estrogénicos (RE). Tienen la peculiaridad de que el mismo compuesto ejerce diferentes acciones, agonista o antagonista, en función del tejido diana donde actúa, en contraposición al efecto puramente agonista de los estrógenos. Esta actividad tejido-específica viene en parte determinada por una afinidad diferencial y específica por los subtipos de los receptores estrogénicos α o β , teniendo estos un patrón de expresión diferencial tisular. Además, este efecto tejido específico se debe a la formación de *complejos ligando-receptor* que presenta efectos diferenciales en la regulación génica según la unión sea a RE α o RE β .

El concepto SERM nace con el desarrollo de sustancias que originalmente surgieron como antagonistas de los estrógenos investigados para su utilización en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama receptor estrogénico positivo como el tamoxifeno, descubierto a principios de 1960, pero se observó que, además, poseían efectos agonistas en otros tejidos como hueso, endometrio y el sistema cardiovascular.

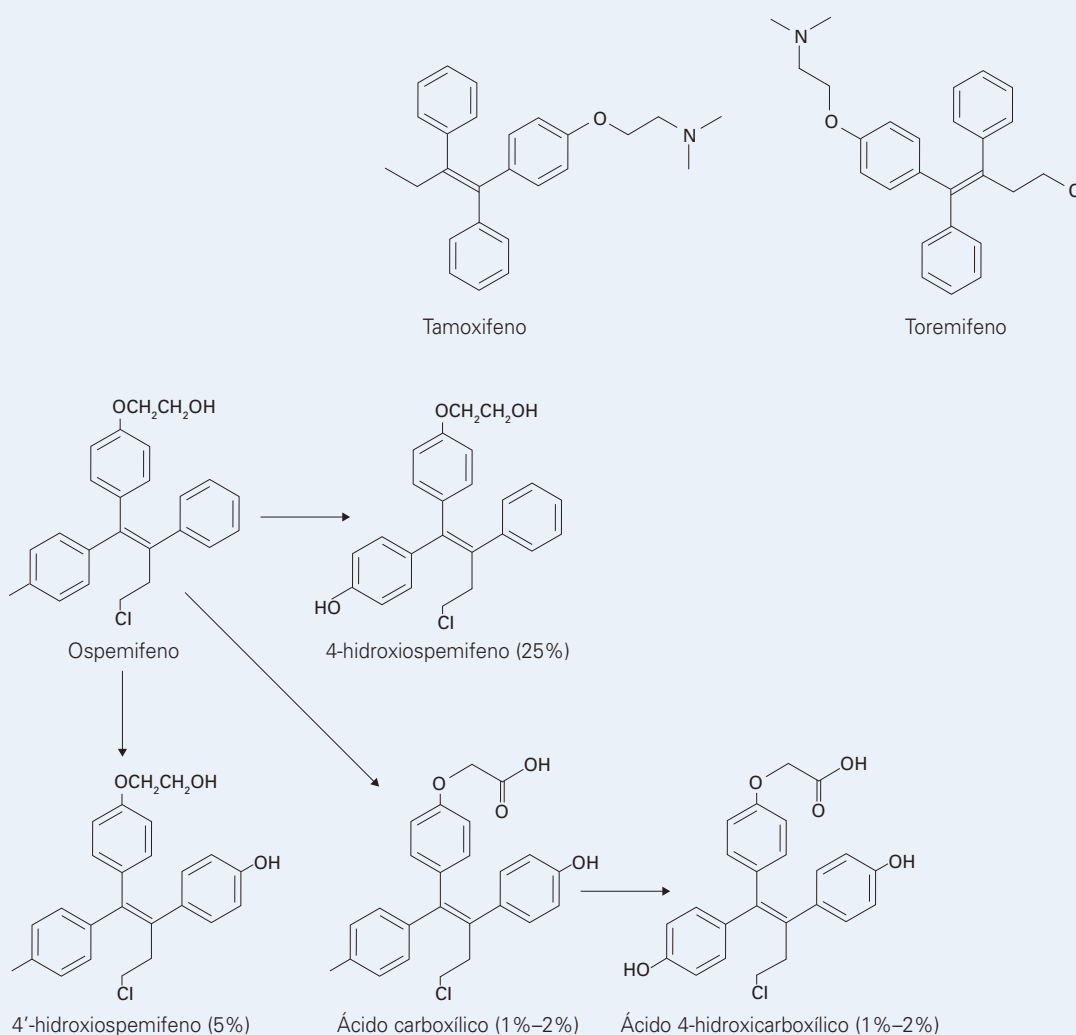
El mecanismo de acción del Osp está mediado a través de su interacción con los REs. La afinidad de unión relativa del Osp a RE α y RE β en comparación con 17 β -estradiol es de 0,82% y 0,59%, respectivamente. Esta diferencia de afinidades para los diferentes receptores puede contribuir a la selectividad tisular del Osp. Como SERM, el Osp tiene su propio conjunto de efectos estrogénicos (agonistas) y antiestrogénicos (antagonistas) tejido-específicos. La actividad específica del Osp en cada tejido depende de la distribución de RE en ese tejido, así como de la disponibilidad de cofactores (co-activadores y co-represores). El Osp induce un cambio conformacional único en los RE, que afecta a cuáles co-factores pueden unirse, dando como resultado un efecto agonista o antagonista.

Osp y tamoxifeno, ambos trifeniletlenos, están estructuralmente relacionados (Figura 1). Difieren en la cadena lateral, con Osp que contiene un grupo hidroxilo en lugar de la amina terciaria de tamoxifeno. Al igual que el toremifeno, el Osp también contiene un átomo de cloro.

El Osp puede administrarse por vía oral, transdérmica o parenteral. La ingesta de alimentos aumenta su absorción por 2-3 veces, y el contenido de calorías o grasa de la comida no afecta significativamente el aumento de la biodisponibilidad. Se metaboliza principalmente en el hígado, se excreta sobre todo en la bilis y se elimina en las heces.

QUÍMICA Y FARMACODINAMIA

Figura 1. Estructuras químicas de los SERM trifeniletlenos aprobados: tamoxifeno, toremifeno y ospemifeno.



El *pico medio* de las concentraciones séricas de ospemifeno se alcanza aproximadamente a las 2 horas en mujeres posmenopáusicas en ayunas.

- Los alimentos aumentan su biodisponibilidad de dos a tres veces.
- Las concentraciones en *estado estacionario* se alcanzan en el día 7.
- Ospemifeno está altamente ligado (>99 %) a las proteínas séricas y es metabolizado en el hígado.
- Tiene una vida-media de 26 horas y es metabolizado por enzimas CYP450 a 4-hidroxi-ospemifeno, su principal metabolito.
- Aproximadamente el 75% y el 7% de la dosis se excreta en heces y orina, respectivamente.

Koskimies P, Katila K, Lammintausta R, Aaltonen AM, Vuorinen J, Saarni O, Scheinin M. Oral bioavailability of ospemifene improves with food intake. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013; **51**(10):787-94

Ospemifene (Osphena) for dyspareunia. *Med Lett Drugs Ther.* 2013; **55**(1420):55-56.

Qu Q, Zheng H, Dahllund J, et al. Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, FC1271a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2000; **141**(2):809-820.

McCall JL, DeGregorio MW. Pharmacologic evaluation of ospemifene. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010; **6**(6):773-779.

Estudios clínicos

Tabla 2. Ospemifeno. Diseño de los estudios.

	15-50310	15-50821	15-50718	15-50310x	15-50312	
	NCT00276094	NCT00729469	NCT00566982	NCT01585558	NCT01586364	
Tipo de estudio	Referencia de eficacia	Referencia de eficacia	Referencia de seguridad	Extensión de seguridad		
	Doble ciego, aleatorizado, fase III de grupos paralelos en 76 centros de EEUU	Doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, fase III de grupos paralelos	Doble-cego, aleatorizado de fase III con grupos paralelos, en 23 centros europeos	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-cego de extensión del estudio 15-50310	Estudio multicéntrico abierto de extensión del estudio 15-50310	
n	826	919	426	180	301	
Participantes	Mujeres sanas posmenopáusicas con útero				Sin útero	
	Entre 40-80 años ≥1 síntomas AVV moderada a severa Mx negativa últimos 9 meses. SF <5%.					
		≥7 sofocos/día moderado a severos o ≥50/semana		≥7 sofocos/día moderado a severos o ≥50/semana		
			- pH vaginal >5 - Histología endometrial normal sin sangrado uterino de origen incierto.			
30 mg	282 (225)	-	-	62 (49)	-	
Tto. (completados)	60 mg	276 (234)	sequedad: 160 (138) / dispareunia: 303 (278)	363 (294)	69 (57)	301 (184)
	placebo	268 (230)	sequedad: 154 (137) / dispareunia: 302 (266)	63 (55)	49 (34)	-
Duración del estudio	12 semanas		52 semanas	40 semanas	52 semanas	
Publicación	Bachman GA, et al. Menopause. 2010; 17:480-486	- Portman D, et al. Maturitas. 2014; 78:91-98 - Portman D, et al. Menopause. 2013; 20:623-630	Goldstein SR, et al. Climacteric. 2014; 17:173-182	Simon JA, et al. Menopause. 2013; 20(4):418-27	Simon JA, et al. Menopause. 2014; 77(3):274-81	

Se consideran los estudios 15-50310x y 15-50312 como subestudios del estudio 15-50310.

MBS = síntoma más molesto, PB = células parabasales, SF = células superficiales, TEV = tromboembolismo venoso, AVV = atrofia vulvovaginal, Mx = mamografía

* Población por intención de tratar

Eficacia

Tabla 3. Resumen de la Eficacia y Seguridad del tratamiento con Ospemifeno de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas.

Estudio	Duración de estudio	Grupos de tratamiento	Resultados de eficacia	Efectos adversos
Bachman, et al.	12 sem.	Osp 30 Osp 60 Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - pH vaginal ↓0,67 vs ↓1,01 vs ↓0,1 ($p < 0,001$ para ambos grupos Osp vs placebo) - SF ↑7,8% vs ↑10,8% vs ↑2,2% ($p < 0,001$ para ambos grupos Osp vs placebo) - PB ↓21,9% vs ↓30,1% vs ↓3,98% ($p < 0,001$ para ambos grupos Osp vs placebo) - MBS puntuación para sequedad vaginal ↓1,22 ($p = 0,04$) vs ↓1,26 ($p = 0,021$) vs ↓0,84 - MBS puntuación para dispareunia ↓1,02 (no significativo) vs ↓1,19 ($p = 0,023$) vs ↓0,89 	Sofocos 9,6% vs 8,3% vs 3,4% ITU 4,6% vs 7,2% vs 2,2%
Portman, et al.	12 sem.	Osp 60 Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - pH vaginal ↓0,94 vs ↓0,07 ($p < 0,0001$) - SF ↑12,3% vs ↑1,7% ($p < 0,0001$) - PB ↓40,2% vs 0% ($p < 0,0001$) - MBS puntuación para dispareunia ↓1,5 vs ↓1,2 ($p < 0,0001$) 	
Portman, et al.	12 sem.	Osp 60 Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - pH vaginal ↓ 0,95 vs ↓↓ 0,25 ($p < 0,001$) - SF 7,0 vs 0,0 ($p < 0,001$) - PB ↓ -31,7 vs ↓ 3,9 ($p < 0,001$) - MBS puntuación para sequedad vaginal ↓1,3 vs ↓1,1 ($p = 0,080$) (PP population: ↓1,4 vs ↓1,1 ($p = 0,014$)) 	Sofocos 6,6% vs 4,3%
Goldstein, et al.	1 año	Osp 60 (n=365) Placebo (n=63)	<ul style="list-style-type: none"> - Semana 12 pH vaginal ↓ 1,22 vs ↓ 0,16 ($p < 0,0001$) SF ↑ 5 vs 0 ($p < 0,0001$) PB ↓ 40 vs 0 ($p < 0,0001$) - Semana 52 pH vaginal ↓ 1,30 vs ↓ 0,07 ($p < 0,0001$) SF ↑ 2 vs 0 ($p < 0,0001$) PB ↓ 45 vs ↑ 4 ($p < 0,0001$) 	Candidiasis vaginal 9,6% vs 3,2% Cistitis 5,2% vs 0% Flujo vaginal 5,5% vs 0% Sofocos 12,6% vs 6,5% TEV 1 vs 0
Simon, et al.	40 sem. (extensión del estudio a 12 sem.)	Osp 30 (n=62) Osp 60 (n=69) Placebo (n=49)	No aplicable	Tasa discontinuación: 21% vs 17,4% vs 30,6% Sofocos: 3,2% vs 7,2% vs 4,1% ITU: 6,5% vs 8,7% vs 8,2%

MBS = síntoma más molesto ; PB = células parabasales; SF = células superficiales; TEV = tromboembolismo venoso; AVV = atrofia vulvovaginal; ITU = infección tracto urinario; Mx = mamografía
Modificado de: McLendon AN, et al. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(10):1050-60.

Acciones sobre el epitelio vaginal

Se han realizado diversos estudios preclínicos *in vitro* con muestras biológicas humanas para el estudio de Osp. El desarrollo clínico del fármaco para la indicación con la que fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento incluye 21 estudios en fase I y 9 estudios en fase II/III.

- En un estudio fase II, 160 mujeres recibieron de forma aleatoria durante 12 semanas Osp a dosis de 30, 60 y 90 mg/d o placebo, observándose significativa mayor presencia de células vaginales y intermedias así como disminución de las células parabasales en los frotis de Papanicolaou.
- En un segundo estudio, 118 mujeres fueron evaluadas para comparar el efecto de Osp con respecto a Raloxifeno, apreciándose de nuevo una mejoría en la proporción de células vaginales parabasales, intermedias y superficiales en los frotis de Papanicolaou en el grupo de Osp mientras que no se observaban dichos cambios en el brazo de Raloxifeno.

Estudios fase III que resultaron esenciales para la autorización del fármaco (Tabla 4).

- En el estudio 15-50310 se reclutaron 826 pacientes (268 sujetos en el grupo placebo, 282 en el grupo Osp 30 mg y 276 en el grupo Osp 60 mg) durante un período de 12 semanas, observándose un aumento significativo de las células del epitelio vaginal y un descenso de las células parabasales en ambos grupos de Osp con respecto al grupo placebo. Además se registró un aumento del índice de maduración vaginal al cabo de 4 semanas de tratamiento y un descenso del pH vaginal que era más acusado en el grupo de 60 mg/d.
- Portman et al. en un estudio multicéntrico reclutaron 919 pacientes con AVV entre 40 y 80 años, distinguiéndolas en función de su

síntoma más molesto de atrofia vaginal (dispareunia y sequedad vaginal). Con dispareunia como *síntoma más molesto* fueron reclutadas 605 pacientes (302 en el grupo placebo y 303 en el grupo de ospemifeno 60 mg) y 314 con sequedad vaginal como *síntoma más molesto* (154 en el grupo placebo y 160 en el grupo Osp 60 mg) valorándose la eficacia a las 12 semanas.

En las pacientes con dispareunia como *síntoma más molesto* se observó un aumento significativo del porcentaje de células superficiales del epitelio vaginal, descenso del porcentaje de las células parabasales y del pH vaginal con la consiguiente mejora del índice de maduración en las tratadas con Osp 60 mg/día respecto al grupo placebo. Además las tratadas con ospemifeno presentaron una mejora también estadísticamente significativa de la dispareunia percibida por la mujer.

En las pacientes con sequedad vaginal como *síntoma más molesto* también se observó un aumento significativo del porcentaje de células superficiales del epitelio vaginal, descenso del porcentaje de las células parabasales y del pH vaginal con la consiguiente mejora del índice de maduración en las tratadas con Osp 60 mg/día respecto al grupo placebo. Sin embargo, en las mujeres tratadas con Osp si bien se observó una mejora en la severidad de la sequedad vaginal respecto al placebo, ésta no fue estadísticamente significativa en la población *intención de tratar* (ITT); la diferencia sí fue estadísticamente significativa en la *población por protocolo* (PP).

- Otro estudio fase III, que incluyó 605 mujeres posmenopáusicas en 110 centros de USA, comparó el efecto de Osp 60 mg a 12 semanas y observó un aumento significativo del

porcentaje de células epiteliales vaginales y una disminución del porcentaje de células parabasales y del pH vaginal.

- Goldstein et al evaluó el perfil de seguridad endometrial a 52 semanas en otra muestra de 426 mujeres entre 40 y 80 años con atrofia vulvovaginal y con útero, randomizadas en una proporción 6:1 a 60 mg/d o placebo. El objetivo principal fue estudiar la seguridad del fármaco a nivel endometrial y valorar la eficacia del fármaco respecto a la basal al cabo de 12 semanas, evaluando los cambios en el porcentaje de células vagi-

nales superficiales y parabasales así como en el pH vaginal. Los resultados del estudio evidenciaron una mejora significativa de Osp 60 mg respecto al placebo. Además, tras el año de tratamiento aproximadamente el 80% de las mujeres no presentaba ningún signo de AVV (Figura 2).

- Finalmente en dos *estudios de extensión de seguridad* en fase III se recogieron también datos sobre la eficacia sobre los porcentajes de células vaginales superficiales y parabasales así como sobre el pH vaginal.

Tabla 4. Eficacia en estudios fase III pivotaes y de seguridad de Osp.

Publicación	Bachman et al. Menopause 2010		Portman et al. Maturitas 2014 [†]		Portman et al. Menopause 2013 [†]		Goldstein et al. Climacteric 2014	
Estudio	15-50310		15-50821 – grupo sequedad		15-50821 – grupo dispareunia		15-50718	
	Osp 60 mg	Placebo	Osp 60 mg	Placebo	Osp 60 mg	Placebo	Osp 60 mg	Placebo
N	276	268	160	154	303	302	363	63
Cambio en las células parabasales (%) Media ± desviación estándar	-30,1**	3,98	-31,7 ± 2,11 [‡] **	-3,9 ± 2,18 [‡]	-40,2 ± 38,8***	0,0 ± 30,0	40 (IC 95% -55,0 a -30,0) (Rango -100 a 75) [§] ***	0 (IC 95% 0,0 a 5,0) (Rango -90 a 98) [§]
Cambio en las células superficiales (%) Media ± desviación estándar	10,8**	2,2	7,0 (-4 a 65) [§]	0,0 (-11 a 57) [§]	12,3 ± 14,8***	1,7 ± 6,9	5 (IC 95% 5,0 a 7,0) (Rango -5 a 60) [§] ***	0 (IC 95% 0,0 a 0,0) (Rango -5 a 28) [§]
Cambio en el pH vaginal Media ± desviación estándar	-1,01**	-0,10	-0,95 ± 0,067***	-0,25 ± 0,068 [‡]	-0,94 ± 1,0***	-0,07 ± 0,8	-1,21 ± 0,912***	-0,16 ± 0,945
Cambio en el MBS-sequedad vaginal Media ± desviación estándar	-1,26*	-0,84	-1,3 ± 1,08	-1,1 ± 1,02	–	–	–	–
Cambio en el MBS-dispareunia Media ± desviación estándar	-1,19*	-0,89	–	–	-1,5 ± 1,1***	-1,2 ± 1,1	–	–

MBS: Síntoma más molesto. Osp: Ospemifeno. Datos expresados en media ± desviación standard si no se especifica lo contrario.

* $p < 0,05$ vs placebo; ** $p < 0,001$ vs placebo; *** $p < 0,0001$ vs placebo

[†] Población con intención de tratar

[‡] Media LS ± error estándar

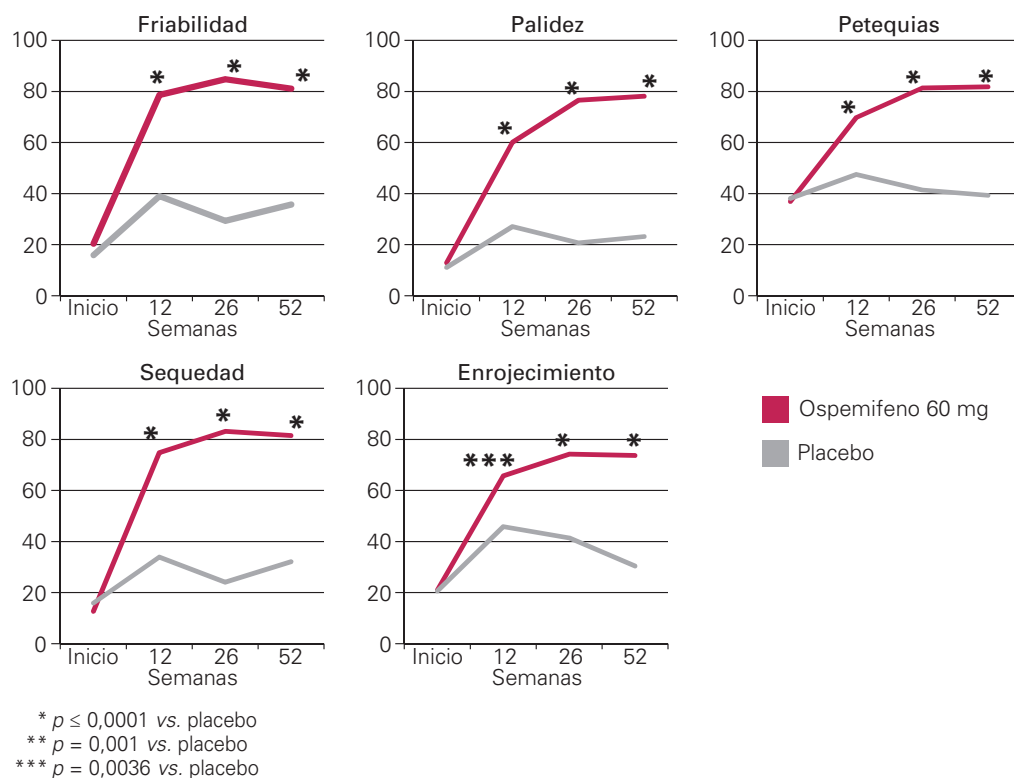
[§] Mediana (min; max)

Signos

El examen visual de la vagina debe incluir la observación de Petequias, palidez, friabilidad, sequedad y enrojecimiento en la mucosa. Las calificaciones se basan en una escala de 4 puntos (0, ninguno; 1, leve; 2, moderado; 3, grave).

- Los signos de AVV mejoraron de forma significativa a partir de las 12 semanas de tratamiento con Osp, y se mantuvieron o continuaron durante 52 semanas de uso.

Figura 2. Porcentaje de mujeres sin signos de AVV desde el periodo inicial hasta la semana 52.



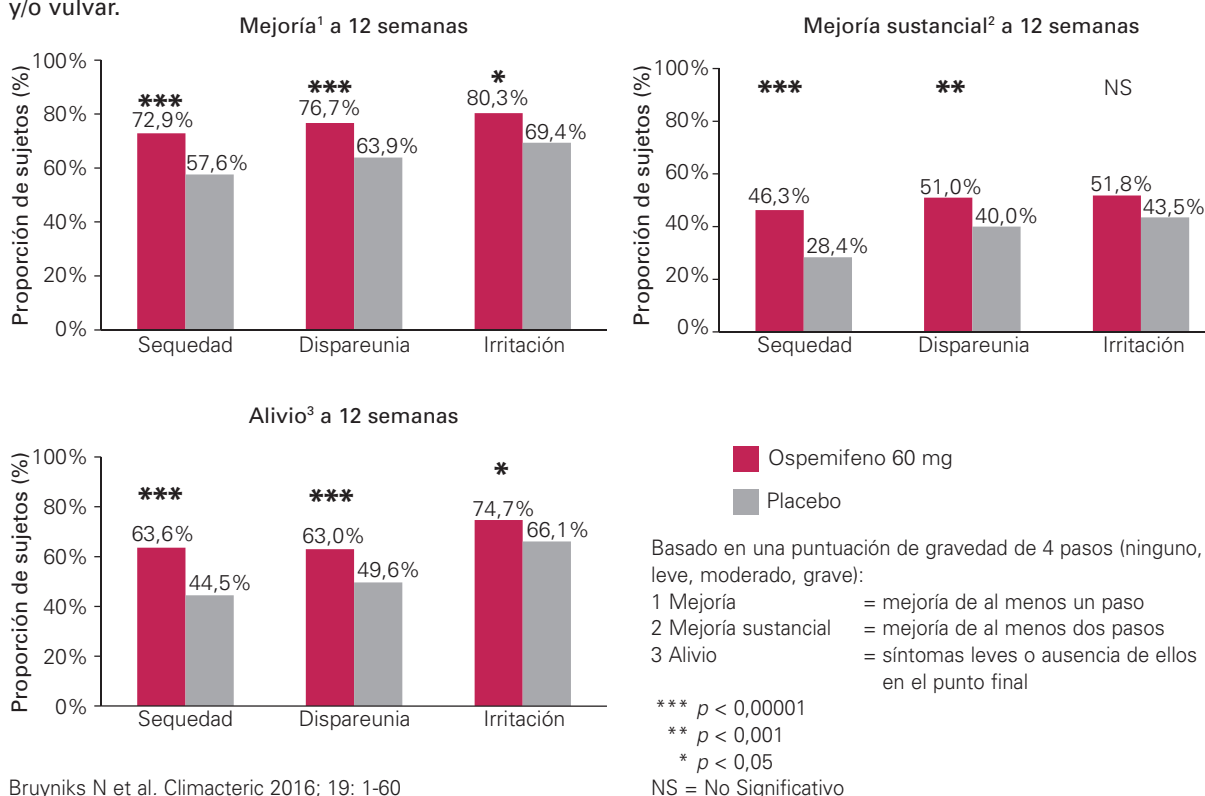
Goldstein SR, et al; Ospemifene Study Group. *Climacteric*. 2014; 17(2):173-182

Mejora de síntomas

Los síntomas de AVV, que incluyen dispareunia, sequedad vaginal, picor y irritación vaginal y vulvar, y disuria, pueden volverse más pronunciados con el envejecimiento y es poco probable que se resuelvan espontáneamente. Sin tratamiento, la AVV es un problema que puede afectar negativamente la salud urogenital, función sexual, calidad de vida, bienestar psico-social y relaciones de pareja en muchas mujeres posmenopáusicas.

- Se combinaron los datos de los 2 ensayos clínicos fase III 15-50310 y 15-50821. Se realizó un análisis que describía la mejoría de todos los síntomas de sequedad vaginal, dispareunia o irritación/picor vaginal/vulvar.

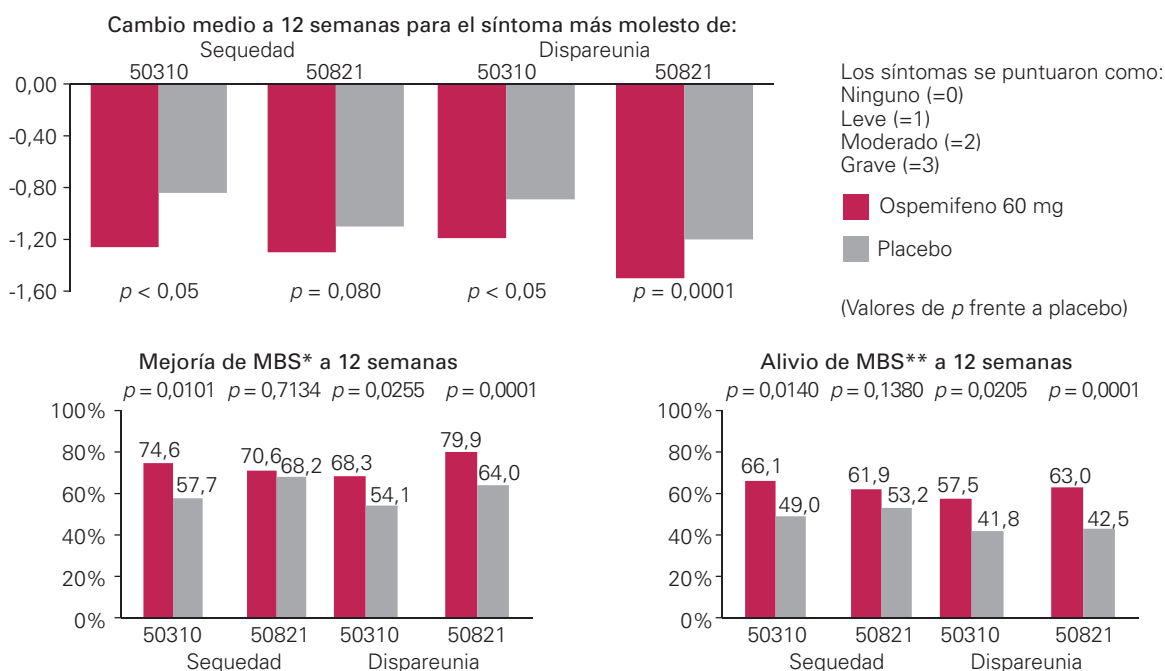
Figura 3. Todos los síntomas moderados o graves de sequedad vaginal, dispareunia o irritación/picor vaginal y/o vulvar.



Bruyniks N et al. Climacteric 2016; 19: 1-60

En los dos estudios de eficacia de 12 semanas, el *síntomas más molesto* (MBS) fue el criterio de valoración coprimario.

Figura 4. El síntoma más molesto (MBS).



* Mejoría = cambio de puntuación ≥ 1

** Alivio = sin síntomas o síntomas leves

MBS: Síntoma más molesto

Bachman GA, et al. *Menopause*. 2010; 17:480-486; Portman D, et al. *Maturitas*. 2014; 78:91-98; Portman D, et al. *Menopause*. 2013; 20:623-630; Nappi RE, et al. *Climacteric*. 2015; 18(2):233-40.

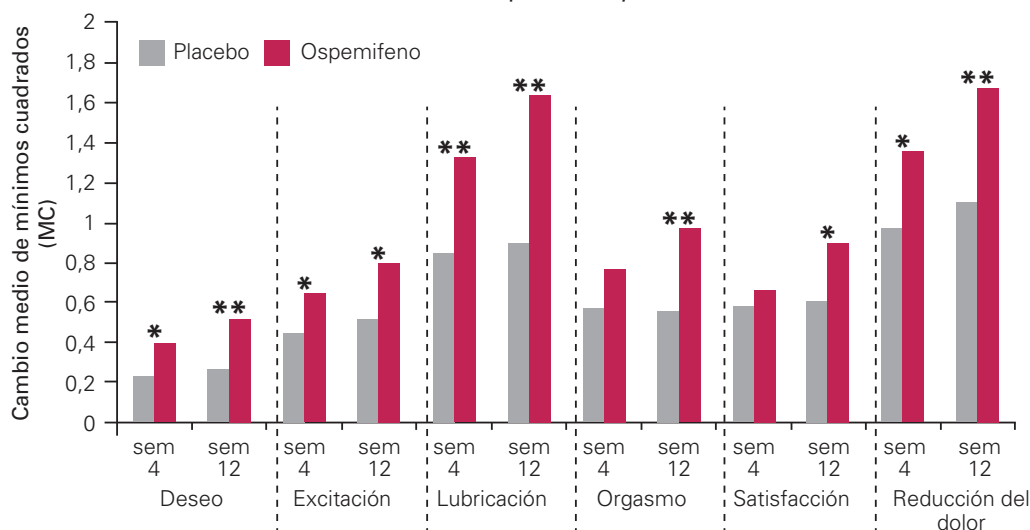
Función sexual

El *Female Sexual Function Index* (FSFI) se incluyó en uno de los estudios pivotaes de eficacia. Es importante recordar que tanto la población a la que se le administró placebo como a la que se administró Osp 60 tuvieron acceso libre a lubricantes vaginales. Tan pronto como a las 4 sem, se produjeron mejoras significativas en la sequedad vaginal y la dispa-

reunia. Además, se produjeron mejoras significativas en el deseo y la excitación. A las 12 sem, los seis dominios de la FSFI, incluidos el orgasmo y la satisfacción, mejoraron significativamente (Figura 5). Dichas mejoras no se pueden achacar a cambios hormonales, ya que estos no fueron diferentes entre ambas poblaciones de estudio.

Figura 5. Mejoría significativa en 4/6 dominios de la función sexual en la semana 4 y en todos los dominios en la semana 12 frente al placebo.

Cambio del periodo inicial a la semana 4 y 12 (última observación realizada (UOR) en los resultados del dominio del Índice de la Función Sexual Femenina (FSFI) en la población *por intención de tratar* (ITT).



* $p < 0,04$ vs. placebo

** $p < 0,001$ vs. placebo

Constantine G, et al. *Climacteric* 2014;18:226-232

Acciones en el endometrio

Más de uno de cada 20 cánceres femeninos en Europa es del endometrio. El riesgo general de cáncer de endometrio varía entre países. En España es de <30 por 100.000 mujeres.

El riesgo está fuertemente asociado con la edad de la mujer, con el mayor riesgo en mujeres posmenopáusicas. La incidencia de cáncer endometrial está aumentando, posiblemente debido a una disminución en la edad de la menarquia, cambios en los patrones de comporta-

miento reproductivo (reducción en el número de embarazos), aumento de la obesidad y al aumento de TH con estrógenos sin uso de gestágenos.

Es evidente un incremento del riesgo de 2-4 veces con el uso de estrógenos. También se ha observado un aumento de 1,3-7,5 veces en el cáncer de endometrio con el tratamiento a largo plazo con tamoxifeno, pero no con el tratamiento con raloxifeno, bazedoxifeno u ospemifeno.

Espesor endometrial

En los ECAs de referencia para autorización del fármaco, la seguridad uterina fue monitorizada por ecografía transvaginal al inicio, durante el tratamiento y al final del estudio para evaluar el espesor endometrial. Además, se realizaron biopsias endometriales al inicio y al final del estudio para evaluar la histología endometrial, así como durante el tratamiento en mujeres cuyo espesor endometrial fuera ≥ 4 mm o con síntomas de sangrado vaginal. Se determinó la histopatología de los pólipos endometriales y se realizó una revisión centralizada de la histopatología del pólipo.

- Se observó un aumento del espesor endometrial a 12 semanas para el grupo Osp ($0,474 \pm 1,4292$ mm) con pocos cambios en el grupo placebo ($0,040 \pm 1,1500$ mm). Los cambios medios fueron similares en todas las dosis de Osp, con la excepción de ≤ 15 mg/día, en los que no se observó un cambio medio respecto al valor basal ($0,000 \pm 0,6281$ mm). A los 6 meses, el cambio medio en el grupo Osp fue $0,568 \pm 1,6434$ mm; si bien, también se observó

un pequeño cambio en el grupo placebo ($0,045 \pm 1,2625$ mm) para este intervalo. Los cambios medios fueron similares en el grupo Osp 60 mg/día ($0,561 \pm 1,6092$ mm) y en el grupo Osp 30 mg/día ($0,620 \pm 1,9000$ mm). A los 12 meses, el cambio medio desde la línea de base en el grupo Osp fue de $0,800 \pm 1,6893$ mm y de $0,069 \pm 1,2290$ mm en el grupo placebo. Los cambios medios fueron de $0,814 \pm 1,5405$ mm en el grupo Osp 60 mg/día y de $0,696 \pm 2,5628$ mm en el grupo de 30 mg/día.

Además en la última observación a las 52 semanas, la incidencia de mujeres con un espesor endometrial ≥ 5 mm fue mayor en el grupo de Osp 60 mg comparado con el grupo placebo si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa, (Tabla 5).

Este aumento de espesor también se observa con otros SERMs, como lasofoxifeno 0,5 mg, para los que el espesor promedio aumentó de 0,61-1,44 mm. Los datos de Osp no indujeron a una preocupación acerca del uso de Osp sobre la seguridad endometrial.

Tabla 5. Grosor endometrial en participantes que conservan el útero.

≥ 5 mm en la visita final	Ospemifeno 60 mg/día	Placebo
n de N (%)	51 de 771 (6,6)	12 de 458 (2,6)
Tasa de incidencia (95% CI) ^a	11,3 (8,4 - 14,8)	7,1 (3,7 - 12,5)
Hazard ratio		1,58
P		0,2 ^b

^aTasa de incidencia por 100 pacientes-año basado en la duración total de la terapia aleatorizada. En este análisis, una participante en el grupo Osp 60 mg/día fue retirada porque no se calculó la duración de la dosificación.

^bP = 0,0021 para porcentajes cuando la duración de la terapia no fue representada

Constantine GD, et al. *Menopause* 2015; 22, 1: 36-43

Histología endometrial

Además del espesor endometrial, se evaluó la histología endometrial y se informaron los hallazgos al inicio, 12 semanas y 12 meses para los hallazgos de la biopsia y a los 12 meses para la incidencia de hiperplasia y carcinoma endometrial.

- A 12 meses, en 317 biopsias no se detectaron casos de hiperplasia endometrial o carcinoma en ninguna mujer que recibió Osp o placebo (Tabla 6). Esto equivale a una incidencia de 0,32%, con un límite superior para el IC del 95% de 1,74%. A diferencia de otros SERMs, no se detectaron cambios quísticos en el endometrio con Osp (Tabla 6).

Entre las mujeres con útero intacto, 5 de 851 (0,6%) en el grupo Osp 60 mg y 1 de 543 participantes (0,2%) en el grupo placebo fueron diagnosticadas de pólipo uterino.

- La evaluación *post-hoc* puso de manifiesto que el diagnóstico histológico de pólipo en ausencia de un pólipo visible en ecografía podría relacionarse con la forma del curetaje, originando una impresión de pólipo incluso en ausencia de patología.

Tabla 6. Estudio seguridad endometrial: Histopatología endometrial.

	Ospemifeno 60 mg N=773		Placebo N = 469	
	Basal N = 770	12 meses N = 342	Basal N = 466	12 meses N = 83
Ausencia de tejido	1 (0,1)	0	0	0
Tejido insuficiente para diagnóstico	261 (33,9)	49 (14,3)	196 (42,1)	31 (37,4)
Atrofia	484 (62,9)	273 (79,8)	245 (52,6)	51 (61,5)
Inactivo	9 (1,2)	8 (2,3)	6 (1,3)	1 (1,2)
Débilmente proliferativo	9 (1,2)	7 (2,1)	15 (3,2)	0
Proliferativo activo	2 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Patron proliferativo desordenado	0	1 (0,3)	1 (0,2)	0
Patron secretor progestacional	0	0	1 (0,2)	0
Hiperplasia simple*	0	0*	0	0
Hiperplasia compleja	0	0	0	0
Carcinoma	0	0	0	0
Otros	4 (0,5)	3 (0,9)	2 (0,4)	0

* 1 caso de hiperplasia simple en el grupo de Osp a los tres meses de dejar el tratamiento.

Modificado de: Constantine GD, et al. *Menopause*. 2015; 22(1):36-43.

Sangrado vaginal

Un total de 22 mujeres con útero intacto en los ECAs doble ciego, controlados con placebo experimentaron un sangrado vaginal: 17 mujeres que recibieron tratamiento con Osp (1,5%) y cinco con placebo (0,9%). Todos los episodios de sangrado se resolvieron sin secuelas ni necesidad de intervenciones adicionales.

- En un análisis *post-hoc* de los datos de seguridad endometrial de los ensayos clínicos Fase II y III de las mujeres con útero, las incidencias en los grupos Osp y placebo fueron bajas y comparables (Tabla 7).
- En el grupo de pacientes histerectomizadas, 9 mujeres refirieron sangrado vaginal y en ninguno de los casos se detectó una posible causa (en 1 mujer la exploración ginecológica el día anterior pudo ser la causa del sangrado). Algunas de estas mujeres habían referido sangrado en relación con el coito previamente.

Tabla 7. Incidencia de sangrado en pacientes bajo tratamiento con ospemifeno.

	Casos de sangrado	Mujeres con útero	Indicencia (%)	Exposición (en años)	Incidencia /100 mujeres año (95% IC)	Hazard ratio	P vs. placebo
Placebo	5	543	0,9	183,82	2,72 (0,9-6,4)	0,80	0,7
Osp 60 mg	10	851	1,2	460,83	2,17 (1,0-4,0)		

Modificado de: Constantine GD, et al. *Menopause*. 2015; 22(1):36-43.

Acciones sobre el tejido mamario

De modo similar al desarrollo de tamoxifeno y toremifeno, ospemifeno se ha estudiado extensamente como agente antiestrogénico en diferentes modelos preclínicos de cáncer de mama (células MCF-7 y células ZR-75-1). Los resultados observados han sido consistentes, observándose un efecto neutro o un efecto inhibitor del crecimiento de células de cáncer de mama,

dando soporte a la seguridad de este SERM en la mama (ver Tabla 8). Estos resultados en modelos celulares son consistentes con los resultados de carcinogenicidad en modelos de ratones, presentando una baja incidencia de tumores mamarios. La seguridad mamaria a largo plazo de Osp también ha sido evaluada en humanos.

ESTUDIO PRECLÍNICOS

Tabla 8. Revisión de los datos Preclínicos para Ospemifeno en Tejido Mamario.*

ESTUDIO	MODELO EXPERIMENTAL	PRINCIPALES RESULTADOS
Qu et al ¹	Células de cáncer de mama MCF-7 ERαβ cultivadas <i>in vivo</i> en ratones desnudos	Osp suprimió la expresión de pS2, un marcador estrogénico
Taras et al ²	Células de cáncer de mama MCF-7 ERαβ cultivadas <i>in vivo</i> en ratones desnudos	Osp inhibió el crecimiento de células MCF-7 dependientes de RE; no tuvo efecto en las células MDA-MB-231 RE-independientes
Qu et al ³	Carcinoma mamario inducido por DMBA en ratas intactas y ovariectomizadas	Osp inhibió el crecimiento tumoral de forma dosis-dependiente (en un 12%, 59% y 79% -88% en los grupos de 1, 10 y 50 mg/kg, respectivamente)
Wurz et al ⁴	Carcinoma de mama inducido por DMBA en ratones Sencar	Osp redujo de forma significativa los carcinomas mamarios inducidos por DMBA, similar a tamoxifeno
Namba et al ⁵	DCIS en modelo ratón	El crecimiento de las células trasplantadas y la incidencia de tumores se redujeron significativamente en los ratones tratados
Burich et al ⁶	Cáncer de mama en modelo ratón MTag.Tg	Osp retrasó el desarrollo de tumores de mama, y los volúmenes tumorales promedio fueron más pequeños

DMBA, dimetilbenzantraceno; DCIS, carcinoma ductal *in situ*; RE, receptor de estrógeno.

1. Qu Q, Härkönen PL, Väänänen HK. Comparative effects of estrogen and antiestrogens on differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *J Cell Biochem.* 1999; **73**(4):500-7.
2. Taras TL, Wurz GT, DeGregorio MW. *In vitro* and *in vivo* biologic effects of Ospemifene (FC-1271a) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; **77**(4-5):271-9.
3. Qu Q, Zheng H, Dahllund J, Laine A, Cockcroft N, Peng Z, et al. Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, FC1271a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats. *Endocrinology* 2000; **141**(2):809-20.
4. Wurz GT, Read KC, Marchisano-Karpman C, Gregg JP, Beckett LA, Yu Q, et al. Ospemifene inhibits the growth of dimethylbenzanthracene-induced mammary tumors in Sencar mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; **97**(3):230-40.
5. Namba R, Young LJT, Maglione JE, McGoldrick ET, Liu S, Wurz GT, et al. Selective estrogen receptor modulators inhibit growth and progression of premalignant lesions in a mouse model of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2005; **7**(6):R881-9.
6. Burich RA, Mehta NR, Wurz GT, McCall JL, Greenberg BE, Bell KE, et al. Ospemifene and 4-hydroxyospemifene effectively prevent and treat breast cancer in the MTag.Tg transgenic mouse model. *Menopause* 2012; **19**(1):96-103.

* Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, Kauko T, Erkkola R, Härkönen P. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo. *Menopause* 2016; **23**(7):719-30.

Los hallazgos de mamografía y palpación mamaria se informaron en los ECAs controlados con placebo. Si bien debe destacarse que las mujeres con una sospecha de malignidad en la mamografía o una historia familiar de cáncer de mama de dos parientes cercanos fueron excluidas de los ensayos clínicos.

- El estudio 15-50310 a 12 semanas evaluó la eficacia y tolerabilidad de Osp 30 mg y 60 mg en 826 mujeres. Después de completar el estudio inicial, las mujeres con útero fueron elegibles para continuar un ECA doble ciego durante un total de 52 semanas (estudio 15-50310X). Las evaluaciones de seguridad mamaria incluyeron mamografías y palpación en un examen físico realizado a la semana 52 o en la interrupción del estudio.

La mayoría de las palpaciones de la mama en la semana 52 tuvieron resultados normales y los hallazgos fueron similares para todos los grupos de estudio. Además, los resultados de las mamografías realizadas a la semana 52 fueron normales para todos los sujetos en todos los grupos de estudio, con la excepción de una mujer en el grupo de 60 mg de Osp que tuvo una mamografía anormal que posteriormente se resolvió durante el seguimiento tras completar el estudio.

Se detectaron 2 casos de cáncer de mama en mujeres del grupo placebo (1 cáncer de mama y 1 carcinoma *in situ*) con una incidencia de aproximadamente 1 caso/300 años de pacientes con placebo. En comparación, no hubo casos de cáncer de mama en el grupo Osp 60 mg, con una incidencia de 1/805 años de exposición.

En 6 mujeres se detectó un evento no grave relacionado con la mama. Todos se resolvieron durante el seguimiento o después de finalizado el estudio.

Tabla 9. Datos de seguridad mamaria con Ospemifeno 60 mg.

Examen	Resultado	60 mg ospemifeno		Cambio	Placebo		Cambio
		Basal	12 meses		Basal	12 meses	
Mamografía	Normal	88,2%	91,9%	↑	93,5%	91,7%	↓
	Anormal, NCS	11,8%	8,1%	↓	6,5%	8,3%	↑
Palpación	Normal	98,4%	99,4%	↑	100%	100%	=
	Anormal, NCS	1,6%	0,6%	↓	0%	0%	=

La determinación de normalidad se realizó mediante la escala BIRADS (*de las siglas en inglés Breast imaging reporting and data system*), establecida por la *American College of Radiology*.

NCS = No Clínicamente Significativo.

European Public Assessment Report, CHMP 2014
Ficha Técnica de Senshio®

Acción sobre el hueso

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

El efecto de Osp sobre los osteoblastos y los osteoclastos es similar al de los estrógenos, habiéndose observado en cultivos celulares que es capaz de inducir la diferenciación a osteoblastos desde células de médula ósea y siendo capaz de inhibir la diferenciación de los osteoclastos y su acción resabsortiva sobre el hueso, al igual que hacen tamoxifeno o raloxifeno, aunque otros estudios *in vitro* mostraron algunas diferencias en el modo de acción con el raloxifeno. Estudios en animales observaron que en ratas ovariectomizadas el Osp prevenía de la pérdida de hueso y mantenía la calidad ósea.

Qu Q, Zheng H, Dahllund J, et al. Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, FC127a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2000; **141**(2):809-820.

Kangas L, Unkila M. Tissue selectivity of ospemifene: pharmacologic profile and clinical implications. *Steroids*. 2013; **78**:1273-1280.

En humanos, ensayos clínicos en fase II han mostrado un efecto de Osp sobre los marcadores de remodelado óseo en mujeres posmenopáusicas.

- Se comparó la acción del tratamiento con Osp a dosis de 30, 60 y 90 mg/d en una muestra de 159 mujeres posmenopáusicas sanas durante 12 semanas, apreciándose un efecto positivo significativo sobre los marcadores de remodelado óseo.
- La reducción de los marcadores de resorción a 12 semanas fue similar entre los grupos de tratamiento (Osp a dosis de 30, 60 y 90 mg/d respecto a raloxifeno 60 mg/d) en una muestra de 118 mujeres posmenopáusicas, pero se observó una superioridad significativa en el procolágeno tipo I N propéptido en el grupo de Osp 90 mg.

Tabla 10. Efectos de Ospemifeno en Marcadore Óseos Bioquímicos.

Estudio	Población	Duración	Grupos Tratamiento	Resultados	
				Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Komi et al. 2004	159 mujeres posmenopáusicas saludables (con o sin útero); edad media 57 ± 5 años; media 8 años desde la menopausia	12 sem.	Osp 30 mg/día (n=40) vs Osp 60 mg/día (n=40) vs Osp 90 mg/día (n=40) vs placebo (n=39)	- ↓ PINP	- ↓ NTX Urinario - ↓ CTX Urinario
Komi et al. 2006	118 mujeres posmenopáusicas saludables (con o sin útero); edad media 57 ± 4 años	12 sem.	Osp 30 mg/día (n=29) vs Osp 60 mg/día (n=30) vs Osp 90 mg/día (n=60) vs placebo (n=29)	- ↑ PICP - ↑ FA ósea - ↑ Osteocalcina	- ↓ NTX Urinario - ↓ CTX Urinario

CTX: Telopéptido C terminal del colágeno tipo I; FA: fosfatasa alcalina, NS: no estadísticamente significativo;

NTX: Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I;

PINP: propéptido N-terminal del procolágeno tipo I;

PICP, propéptido C-terminal del procolágeno tipo I

Komi J, et al. *Gynecol Endocrinol* 2004; **18**(3):152-8.

Komi J, et al. *J Bone Miner Metab* 2006; **24**(4):314-8.

Seguridad

Los datos se agrupan a partir de los estudios de referencia de Osp 60 mg fase 2/3, (Tabla 11) y de los 21 estudios en fase I.

Tabla 11. Estudios fase III de seguridad.

	Número de pacientes (%) Todos los estudios fase 2/3*	
	OSP 60 mg (n=1242)	Placebo (n=958)
Nº de pacientes que completaron el estudio	1061 (85,4)	835 (87,2)
Nº de pacientes que abandonaron el estudio	181 (14,6)	123 (12,8)
– Efectos adversos	95 (7,6)	35 (3,7)
– Pérdida de seguimiento	17 (1,4)	16 (1,7)
– Incumplimiento del protocolo	13 (1,0)	12 (1,3)
– Otras situaciones (retirada del consentimiento, falta de eficacia o cumplimiento)	56 (4,5)	60 (6,3)

* tiempos totales de exposición a Osp 547,5 años y a placebo 272,7 años (los diferentes estudios fase 2/3 incluyen periodos de seguimiento de 12 a 52 semanas). Los grupos placebo y Osp al inicio del estudio presentaban características similares, la edad promedio de inclusión fue de 59 años y el índice de masa corporal medio fue de 26 kg/m² para ambos grupos. La mayoría de las mujeres conservaban el útero.

Modificada de European Public Assessment Report. London (UK): European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMEA/H/C/002780/0000. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf

Eventos adversos

Un total de 1.291/1.892 pacientes (68,2%) tratados con Osp incluidos en todos los estudios Fase II/III refirieron al menos 1 *efecto adverso surgido durante el tratamiento* (EAST) en comparación con 1.118/1.696 (65,9%) con Osp en los estudios doble ciego controlados con placebo y 518/958 pacientes (54,1%) en el grupo placebo (Tabla 12). Esta diferencia de incidencia entre los grupos pudo haber sido en parte debido a la mayor duración de la exposición de los pacientes tratados con Osp (Tabla 12).

No se ha demostrado un aumento evidente de los EAST con relación a las dosis para ninguno de los EAST más comunes considerados

relacionados con el tratamiento, con porcentajes similares de sujetos que informaron de EAST con Osp a dosis diarias de ≤15 mg, 30 mg, 60 mg o 90 mg (Tabla 12). No hubo diferencias en las reacciones adversas al fármaco reportadas en los grupos de Osp de 30 mg y 60 mg. Los EAST relacionados con el tratamiento más comunes notificados por los pacientes que recibieron Osp incluidos en los ECA a doble ciego controlados con placebo en fase 2/3 fueron los sofocos (7,5% para Osp vs 2,6% para placebo); secreción vaginal (3,7% para Osp vs 0,3% para placebo); y cefalea (3,1% para Osp vs 2,4% para placebo). (Tabla 12).

Tabla 12. Efectos adversos en los estudios fase 2/3. Resultados por dosis.

EA	Placebo (n=958)	Osp ≤15 mg (n=62)	Osp 30 mg (n=352)	Osp 60 mg (n=1242)	Osp 90 mg (n=40)	Total DBPC Osp (n=1.696)	Total Osp (n=1.892)
N de sujetos con EAST según causalidad							
Sin causalidad	214 (22,3)	5 (8,1)	73 (20,7)	267 (21,5)	1 (2,5)	346 (20,4)	–
Improbable	147 (15,3)	4 (6,5)	51 (14,5)	195 (15,79)	6 (15,0)	256 (15,1)	–
Posible	129 (13,5)	16 (25,6)	83 (23,6)	259 (20,9)	8 (20,9)	366 (21,6)	–
Probable	26 (2,7)	3 (4,8)	23 (6,5)	107 (8,6)	–	133 (7,8)	–
Definida	1 (0,1)	0 (0,0)	5 (1,4)	12 (1,0)	–	17 (1,0)	–
N de sujetos con EAST							
Todos los EAST	518 (54,1)	28 (45,2)	235 (66,8)	840 (67,6)	15 (37,5)	1.118 (65,9)	–
EAST relacionados con el tratamiento	156 (16,3)	19 (30,6)	111 (31,5)	377 (30,4)	8 (20,0)	515 (30,4)	–
Intensidad de los EAST relacionados con el tratamiento							
Leve	90 (9,4)	11 (17,7)	55 (15,6)	178 (14,3)	4 (10,0)	248 (14,6)	–
Moderado	50 (5,2)	7 (11,3)	40 (11,4)	160 (12,9)	4 (10,0)	211 (12,4)	–
Grave	16 (1,7)	16 (1,7)	16 (4,5)	39 (3,1)	0	56 (3,3)	–
Investigaciones	17 (1,8)	1 (1,6)	13 (3,7)	34 (2,7)	0 (0,0)	48 (2,8)	59 (3,1)
Aumento de peso	5 (0,5)	0 (0,0)	7 (2,0)	11 (0,9)	0 (0,0)	18 (1,1)	22 (1,2)
Musculoesquelético y conectivo	21 (2,2)	0 (0,0)	9 (2,6)	64 (5,2)	0 (0,0)	73 (4,3)	90 (4,8)
Espasmos musculares	9 (0,9)	0 (0,0)	7 (2,0)	40 (3,2)	0 (0,0)	47 (2,8)	59 (3,1)
Desórdenes del sistema nervioso	33 (3,4)	5 (8,1)	23 (6,5)	48 (3,9)	4 (10,0)	80 (4,7)	93 (4,9)
Dolor de cabeza	23 (2,4)	4 (6,5)	15 (4,3)	30 (2,4)	4 (10,0)	53 (3,1)	63 (3,3)
Sistema reproductivo y mama	34 (3,5)	5 (8,1)	34 (9,7)	114 (9,2)	2 (5,0)	155 (9,1)	179 (9,5)
Flujo vaginal	3 (0,3)	2 (3,2)	13 (3,7)	47 (3,8)	0 (0,0)	62 (3,7)	67 (3,5)
Flujo genital	1 (0,1)	2 (3,2)	9 (2,6)	16 (1,3)	2 (5,0)	29 (1,7)	38 (2,0)
Piel y tejidos subcutáneos	18 (1,9)	2 (3,2)	11 (3,1)	57 (4,6)	3 (7,5)	73 (4,3)	87 (4,6)
Hiperhidrosis	6 (0,6)	0 (0,0)	4 (1,1)	20 (1,6)	2 (5,0)	29 (1,7)	34 (1,8)
Desórdenes vasculares	27 (2,8)	7 (11,3)	28 (8,0)	95 (7,6)	1 (2,5)	131 (7,7)	169 (8,9)
Sofocos	25 (2,6)	6 (9,7)	28 (8,0)	93 (7,5)	1 (2,5)	128 (7,5)	166 (8,8)

DBPC: Ensayo clínico doble ciego con control de placebo. Osp: Ospemifeno. EA: Efecto adverso. EAST: Efectos adversos surgidos durante el tratamiento. Se consideran EAST relacionados con el tratamiento aquellos definidos con causalidad posible, probable y definida.

Modificada de European Public Assessment Report. London (UK): European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMEA/H/C/002780/0000. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf

Eventos adversos graves

Un 2,3% (39 casos) de las mujeres que recibieron Osp 60 mg en los ECAs controlados con placebo presentaron un evento adverso grave en comparación con el 1,8% (17 mujeres) en el grupo placebo, lo que representa una tasa corregida de exposición de 57 EAs graves/1000 mujeres año con Osp y 62,3/1000 mujeres año de exposición con placebo.

Los efectos adversos graves en el grupo Osp fueron coronariopatía aguda, hiperplasia endo-

metrial, quiste ovárico, trombosis venosa profunda (TVP) (dos sujetos), amnesia global y náuseas. Las incidencias de coronariopatía, TVP e hiperplasia endometrial no fueron mayores que la incidencia esperada. A pesar de no demostrarse en los estudios de seguridad, como un mayor riesgo de eventos tromboembólicos al ser un efecto de clase de los SERMs, no se puede excluir un potencial riesgo aumentado de este evento.

Síntomas vasomotores

En la población conjunta de Osp 60 de todos los estudios de referencia, los sofocos fueron los EA más comunes, y fueron más severos y frecuentes que en el grupo placebo (Tabla 12). Además, los sofocos fueron los EA más frecuentemente notificados que llevaron a la interrupción del tratamiento (1% y 0,3% de los sujetos en los grupos Osp 60 mg y placebo, respectivamente). Los datos sobre sintomatología vasomotora obtenidos a partir del subestudio en pacientes histerectomizadas son equiparables.

La incidencia de hiperhidrosis fue baja y sólo marginalmente mayor en los grupos Osp. Sin embargo, no se observó un aumento en la incidencia de sofocos o hiperhidrosis con dosis de Osp hasta 60 mg, ni para las incidencias no ajustadas ni después del ajustarlas para el tiempo de toma (Tabla 12).

- Un análisis *post-hoc* de datos agrupados de incidencia de EAST de cinco ensayos fase 2 y fase 3 halló que las mujeres que tomaban Osp 60 informaron de sofocos con mayor frecuencia que las que tomaron placebo (Figura 6). La mayoría de los sofocos como

EAST fueron reportados dentro de las 4 semanas tras el inicio del tratamiento, pero no condujeron a la interrupción.

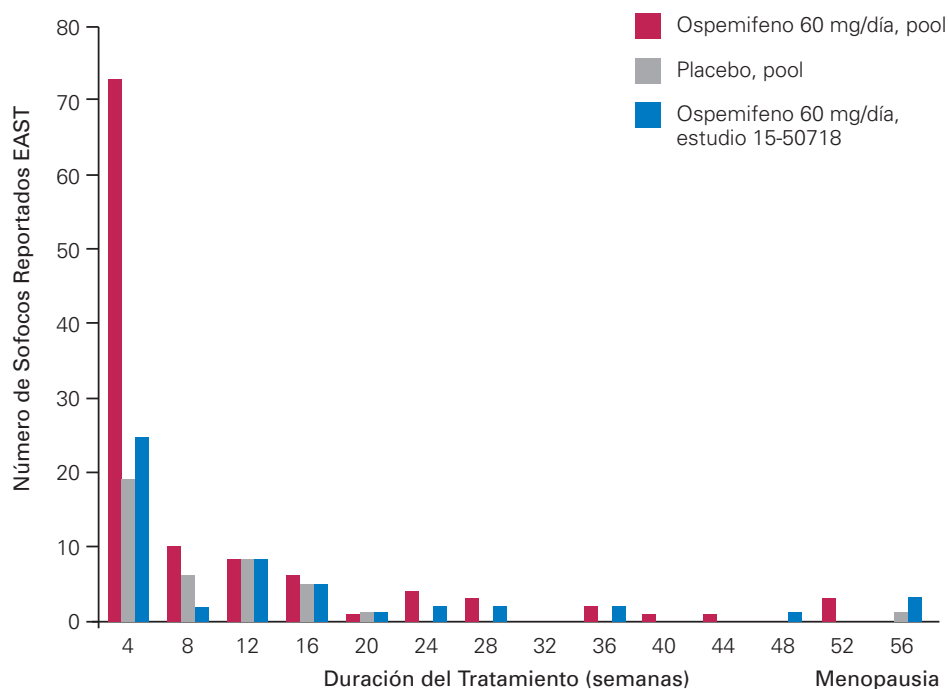
El análisis de los datos combinados de sofocos como EAST de 2.166 mujeres mostró una incidencia de sofocos del 8,5% para Osp y del 3,2% para el placebo ($P < 0,0001$). Los sofocos fueron más frecuentes durante las primeras 4 semanas de tratamiento con ospemifeno y luego disminuyeron en frecuencia.

Osp 60 mg/d no empeoró la frecuencia y la gravedad de los sofocos existentes en un ensayo de 6 semanas controlado con placebo de 198 mujeres posmenopáusicas que experimentaban sofocos moderados a muy intensos.

En ensayos aleatorizados, los EAST de sofocos fueron más frecuentes con Osp 60 mg/día que con placebo, especialmente en mujeres con antecedentes de uso de terapia hormonal de la menopausia (TH). La mayoría de los sofocos, sin embargo, disminuyeron después de 4 semanas de tratamiento con Osp.

Osp no empeoró los sofocos existentes en las mujeres que experimentaban sofocos moderados a muy intensos.

Figura 6. Análisis post-hoc de datos clínicos de fase II y III.



EAST: Efectos adversos surgidos durante el tratamiento. Se consideran EAST relacionados con el tratamiento aquellos definidos con causalidad posible, probable y definida.

Constantine GD, et al. *Menopause*. 2016; 23(9):957-964.

Tromboembolismo venoso

El Osp parece ser neutro o agonista parcial en referencia al tromboembolismo venoso. Sólo se ha observado un caso de tromboembolismo venoso en estudios de seguridad a largo plazo, no suponiendo un aumento respecto a la incidencia poblacional.

En general, las tasas de prevalencia por mil mujeres de episodios tromboembólicos con 60 mg de Osp en ensayos clínicos (duración del tratamiento de hasta 15 meses) han sido de 0,72 (ictus tromboembólico, 1 caso), 0,72 (ictus hemorrágico, 1 caso), y 1,45 [TVP], 2 casos), mientras que para el placebo estas tasas fueron 1,04

(1 caso), 0 (sin casos) y 1,04 (1 caso), respectivamente. Los números absolutos son muy pequeños y comparables a placebo (Tabla 13).*

La mayoría de los SERMs presentan un riesgo de tromboembolismo venoso, pero que este se presenta durante el primer año y después disminuye con el tiempo, mientras que para ospemifeno no se ha visto este aumento del riesgo de TEV durante la exposición del fármaco. Esto claramente sugiere que no existe el efecto de clase para TEV del resto de SERMs a pesar que no se hayan realizado estudios de larga duración para confirmar este hallazgo.

* Con ospemifeno 30 mg hubo 1 caso de ictus tromboembólico

Tabla 13. Incidencia de eventos cardiovasculares (por 1000 mujeres/año) en los estudios de referencia fase II/III.

	Ospemifeno 60 mg n=1241 547,89 mujeres-año		Placebo n=958272,95 mujeres-año		IRR
	Casos	RR (95% IC)	Casos	RR (95% IC)	
TEV	2	3.65 (0,44-13,9)	1	3,66 (0,09-20,41)	1 (0,052 - 58,783)
ACV	1	1.83 (0,05-10,17)	1	3,66 (0,09-20,41)	0,5 (0,006 - 39,102)

TEV: trombosis venosa profunda; ACV: Accidente cerebrovascular; RR: Riesgo relativo, IRR: Proporción de Riesgos relativos; 95% IC: Intervalo de confianza del 95%

Seguridad post-comercialización

El estudio de Seguridad Post-comercialización (*Post-Approval Safety Study*; PASS) es un estudio retrospectivo a 5 años que analizan las bases de datos, comparando a la población de mujeres con Osp con aquellas que usan otros SERMs (excluyendo el uso en cáncer de mama) y con pacientes con AVV sin ningún tratamiento. Anualmente, y hasta la conclusión del estudio en 2021, se elaboran informes parciales.

Aunque se basen en declaraciones voluntarias espontáneas, y por tanto sujetas a un cierto sesgo, las tasas de incidencia basadas en los

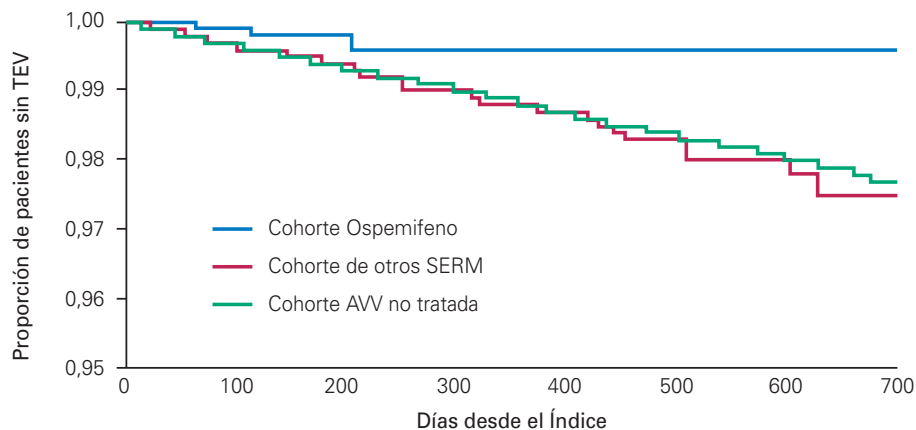
casos reportados se han comparado con la incidencia basal tomada de la población de referencia para este propósito. Con una tasa 10 veces más baja en la población de Osp (aunque esto no signifique necesariamente que el riesgo sea 10 veces menor), no indica que haya un aumento del riesgo. Por otra parte, siendo poco probable que ningún caso grave haya escapado a las bases de datos usadas en el PASS, las tasas encontradas en ellas son bastante fiables, aunque todavía sujetas a algún sesgo al tratarse de un estudio retrospectivo (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados de seguridad del estudio post-comercialización.

Riesgo potencial importante	Vigilancia post-comercialización (hasta el 26 de agosto de 2017)			Estudio de Seguridad Post-Autorización de comercialización, resultados tras el primer año		
	Tasa Osp 60 mg /1000 mujeres-año	Tasa referencia /1000 mujeres-año	Aumento de riesgo con Osp	Tasa Osp 60 mg de incidente/ 1000 mujeres-año (95% IC)	Comparador (SERMs) Tasa de incidencia/1000 mujeres-año (95% IC)	Tasa AVV no tratada/1000 mujeres-año (95% IC)
TEV	0,34	3,33	No	3,61 (1,17 - 8,43)	12,03 (8,90 - 15,91)	12,06 (11,53 - 12,61)
ACV	0,15	60,3	No	18,86 (12,32 - 27,63)	31,35 (26,11 - 37,32)	36,31 (35,37 - 37,26)
Hiperplasia endometrial	0	Hasta 2%	No	5,06 (2,03 - 10,43)	1,71 (0,69 - 3,53)	6,38 (6,00 - 6,79)
Cáncer de endometrio	0	0,3 - 0,4	No	0 (0,00 - 2,16)	0,98 (0,27 - 2,51)	3,29 (3,01 - 3,58)
Sangrado vaginal	1,39	30,39	No	5,81 (2,51 - 11,45)	4,44 (2,63 - 7,01)	9,53 (9,06 - 10,03)

TEV: trombosis venosa profunda, ACV: Accidente cerebrovascular, AVV: Atrofia vulvovaginal, SERM: Modulador Selectivo del Receptor Estrogénico; 95% IC: Intervalo de confianza del 95%

Figura 7. Curva Kaplan-Meier de tiempo desde el día índice hasta el primer TEV durante el primer episodio de tratamiento continuado.



TEV, tromboembolismo venoso.

Bruynics N et al. J Gynecol Women's Health 2018; 9(3): 555762

La reciente aprobación de Osp 60 mg para el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal (AVV) sintomática moderada a grave en mujeres posmenopáusicas que no sean candidatas para el tratamiento con estrógenos vaginales locales¹ es una valiosa adición al arsenal de los médicos para tratar la atrofia vulvovaginal.

Las recientes aprobaciones regulatorias en Europa han introducido limitaciones en el uso de nuevos medicamentos.

La adición de "mujeres posmenopáusicas que no son candidatas para la terapia de estrógenos vaginales locales" en la indicación de ospemifeno para AVV les pide a los médicos que decidan cuáles de sus pacientes no son candidatas para los estrógenos locales. En algunas pacientes, esto puede ser relativamente fácil, por ejemplo, aquellas que tienen contraindicaciones para los estrógenos locales, como antecedentes de cáncer de mama o antecedentes a otro cáncer dependiente de estrógenos (cáncer de endometrio, etc.), padecen porfiria o enfermedad hepática leve o moderada. Estas no son contraindicaciones para ospemifeno, siempre que el tratamiento del cáncer de mama, incluida la terapia adyuvante, se haya completado¹. La mayoría de los médicos también evitarán la administración de estrógenos a nuevas pacientes menopáusicas que tengan antecedentes de endometriosis².

Sin embargo, hay muchas más situaciones en las que los médicos pueden considerar que las pacientes "no son candidatas para los estrógenos locales".

La inserción de varios tipos de tratamiento local de estrógenos en la vagina (tabletas, crema, anillos) requiere un grado de destreza que no todas las mujeres pueden conseguir, como pacientes con enfermedad de Parkinson, obesidad, etc. También hay mujeres que no desean el tratamiento local por diferentes motivos, como son, el considerarlo poco discreto (11%), interfiere con la espontaneidad (23%), (incomodo de poner (19%) y por posible contaminación con estrógenos a la pareja (11%)³. Hasta hace poco, la mujer que no deseaba un tratamiento vaginal, y no quería hormonas por temor, no tenía alternativa. Con la opción de ospemifeno se ha abierto esta nueva posibilidad, el uso de tratamiento oral no hormonal para la atrofia vulvo-vaginal.

1. SmPC Senshio®, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002780/WC500182775.pdf [acceso 01.07.18].

2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005997.pub2/pdf> [acceso 01.07.18].

3. 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. *J Sex Med* 2013; 10: pp. 1790-1799

Modificado de: Palacios S. *Maturitas* 2015; 88(3):323

Sumario y recomendaciones

- La disminución de los estrógenos circulantes durante la menopausia produce cambios estructurales, que incluyen el adelgazamiento del epitelio vaginal y la atrofia de la vulva, la vagina y el tracto urinario.
- La atrofia vulvovaginal (AVV) es una afección común que afecta hasta al 60% de las mujeres posmenopáusicas. Puede presentar síntomas de sequedad vaginal, ardor, picor, irritación y dispareunia. Estos síntomas generalmente no se resuelven de forma espontánea, o incluso pueden empeorar, sin tratamientos efectivos.

Ospemifeno

- La administración con alimentos mejora y estandariza la biodisponibilidad oral del Osp. Por lo tanto, se recomienda que los comprimidos de Osp se deban tomar con los alimentos y aproximadamente a la misma hora del día.
- El efecto más distintivo de Osp es su significativo efecto agonista sobre el epitelio vaginal. Esto se evidencia por un aumento en las células intermedias y superficiales asociado a la disminución de las células parabasales en los test de Papanicolaou repetidos.

Síntomas sequedad vaginal

- La dispareunia debido a la atrofia vaginal hipoestrogénica se trata eficazmente con lubricantes y humectantes vaginales, terapia de estrógenos vaginales u ospemifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno por vía oral.
- La dispareunia por AVV, está influenciada por aspectos, cognitivos, afectivos y diádicos, por ello el abordaje debe realizarse de manera integral incluyendo, si es posible, a la pareja; hay evidencias de que el conocimiento e implicación por parte de la pareja ayuda a mejorar el problema.
- Existe una mejoría del *síntoma más molesto* asociado con la atrofia vaginal así como de la sensación de sequedad vaginal al cabo de 12 semanas de tratamiento con ospemifeno 60 mg en comparación con placebo.
- En las pacientes con dispareunia también se observó una reducción significativa del grado de severidad de ésta y un aumento del porcentaje de pacientes con mejoría o alivio de los síntomas con respecto al grupo en tratamiento con placebo.
- Se constatan mejoras aparentes de la sequedad, enrojecimiento, Petequias, palidez y friabilidad de la mucosa vaginal que se mantuvieron hasta la 52 semana.

Acción sobre el tejido mamario

- Ensayos clínicos, que incluyen tres estudios a largo plazo de seguridad, muestran efectos antagónicos en la mama.
- La duración de la exposición a Osp en los ECAs fase II/III fue corta y el número de sujetos tratados es limitado con respecto al retraso de aparición del cáncer de mama. Además, es escasa la infor-

mación de seguridad en pacientes con cáncer preexistente (debido a las mujeres con una sospecha de malignidad en la mamografía o una historia familiar de cáncer de mama fueron excluidos de los ensayos de referencia).

- Estos hechos han implicado la incorporación de la siguiente contraindicación: "Pacientes con cáncer de mama conocido o sospechado o en tratamiento activo (incluyendo terapia adyuvante) para el cáncer de mama".

Acción sobre el endometrio

- El perfil de seguridad endometrial se basó en diferentes estudios con un periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de un uso prolongado mayor.
- Para las mujeres usuarias de Osp con cualquier sangrado, manchado, o flujo vaginal con sangre, se requiere una evaluación del endometrio. Se recomienda la práctica inicial de ecografía vaginal y la toma de una muestra endometrial ambulatoria.

Acción sobre el hueso

Estos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el Osp tiene un efecto estrogénico sobre el hueso.

- La actividad de Osp sobre los marcadores óseos es comparable a la del Raloxifeno. (Grade 2A).

Efectos secundarios

- Los sofocos son los efectos secundarios más frecuentes del Osp, con una incidencia informada del 2% en el grupo placebo y del 7,5% en el grupo Osp. Sin embargo, no fue lo suficientemente grave como para llevar a la interrupción (Grade 2B).
 - Debe asesorarse a las mujeres que inicien Osp de la posibilidad que experimenten sofocaciones al inicio del tratamiento, pero es probable que estos sofocos decaigan después de 4 semanas.
 - La interrupción reciente de Terapia Hormonal de la menopausia y la frecuencia de sofocos ya existentes pueden contribuir a aumentar los sofocos con ospemifeno.
- Osp no tiene un efecto adverso en el perfil lipídico (Grade 2B).
- No debe utilizarse de forma concomitante con preparados de estrógenos ni con otros SERMs. Así mismo, deben evitarse el uso conjunto con rifampina, ketoconazol o fluconazol. La administración concomitante de Osp con medicamentos que inhiben el citocromo CYP₄₅₀ también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.
- La advertencia de la trombosis venosa potencial en la ficha técnica de ospemifeno debe considerarse sólo un efecto de clase.
- Osp está contraindicado en mujeres con enfermedad tromboembólica venosa activa o antecedentes de estas afecciones (Grade 2C). Si es posible, el Osp debe interrumpirse durante al menos 4 a 6 semanas antes de la cirugía, y antes de cualquier procedimiento con un mayor riesgo de tromboembolismo o durante períodos de inmovilización prolongada.
- Los datos de eficacia de tres ensayos clínicos sugieren colectivamente que Osp 60 mg/día no empeorará los sofocos en mujeres posmenopáusicas sanas ni aún en aquellas con síntomas vasomotores (sofocos moderado a muy graves) o AVV.

Sexualidad

- La dispareunia debida a la atrofia vaginal hipoestrogénica se trata eficazmente con lubricantes y humectantes vaginales, terapia de estrógenos vaginales u Osp por vía oral.
- Con respecto a la terapia con estrógenos, para las mujeres posmenopáusicas con problemas sexuales no asociados con síntomas vasomotores, recomendamos NO usar la terapia sistémica con estrógenos (Grado 1A).

Conclusiones

- Existe un desconocimiento importante de la AVV en las mujeres españolas a pesar del impacto negativo sobre su calidad de vida, relaciones sexuales y de pareja.
- Este desconocimiento tiene consecuencias negativas para el manejo clínico y terapéutico eficaz de la AVV.
- Es necesario que el profesional tenga una actitud proactiva en el diagnóstico y tratamiento de la dispareunia.
- El tratamiento debe ser individualizado y precoz.
- La seguridad de Osp no se ha demostrado en mujeres con antecedentes o un mayor riesgo de cáncer de mama o en mujeres con un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Para las mujeres con AVV sintomática que no se alivia con terapia no farmacológica, sugerimos Osp en lugar de estrógenos vaginales para aquellas que no pueden (por ejemplo: artritis severa, obesidad, vulvodinia, contraindicación al uso de estrógenos) o prefieren no usar un producto vaginal (Grade 2B).
- Es necesario abordar el tema de la dispareunia en las consultas de ginecología. Cada profesional ha de buscar su propio estilo de comunicación, aquel que le resulte más cómodo y sea más resolutivo. El hecho de que exista una comunicación adecuada entre el médico y la paciente permite que las mujeres puedan comentar sus síntomas y esto tenga un impacto considerable sobre el diagnóstico de la AVV la aplicación de un tratamiento eficaz y la calidad de vida y sexual de la paciente.
- El programa de desarrollo clínico de Osp no ha mostrado un incremento en eventos adversos graves como los que comúnmente se asocian con otros SERMs, como son el TEV, ictus y los efectos adversos endometriales.

PERFIL DE USUARIA, GRUPOS A CONSIDERAR...

Insatisfacción con los estrógenos vaginales debida a:

- Falta de efecto beneficioso.
- Régimen de tratamiento complejo.
- Efectos secundarios.

Baja aceptación de los estrógenos vaginales debida a:

- Preocupación por la seguridad de los tratamientos hormonales.
- Elección de no utilizar tratamientos locales a causa de:
 - Incomodidad.
 - Interferencia en la espontaneidad sexual.
 - Contaminación cruzada a la pareja.
 - Pérdida de la intimidad.

Contraindicaciones de los estrógenos vaginales como:

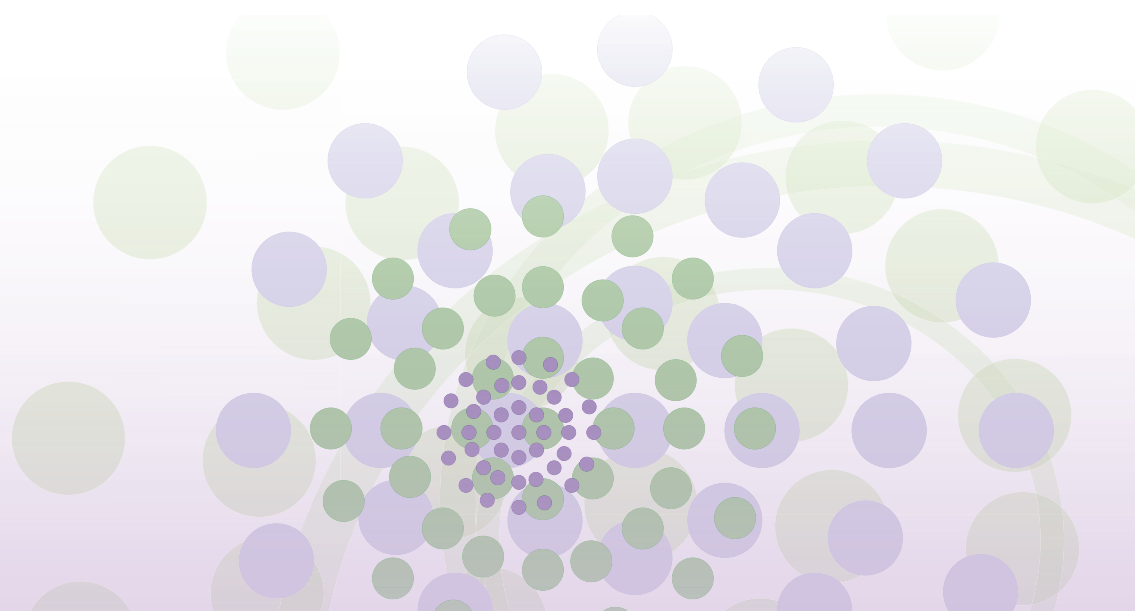
- Antecedentes de cáncer hormono-dependiente.
- Enfermedades hepáticas agudas, o antecedentes tanto de hepatopatía como de pruebas de función hepática fuera del intervalo normal.
- Porfiria.
- Endometriosis (contraindicación con algunos estrógenos locales).

Incapacidad física como:

- Problemas articulares.
- Obesidad.
- Enfermedad de Parkinson.
- Pacientes con ictus y discapacidad residual.

Anexos

Sequedad vaginal y Sexualidad



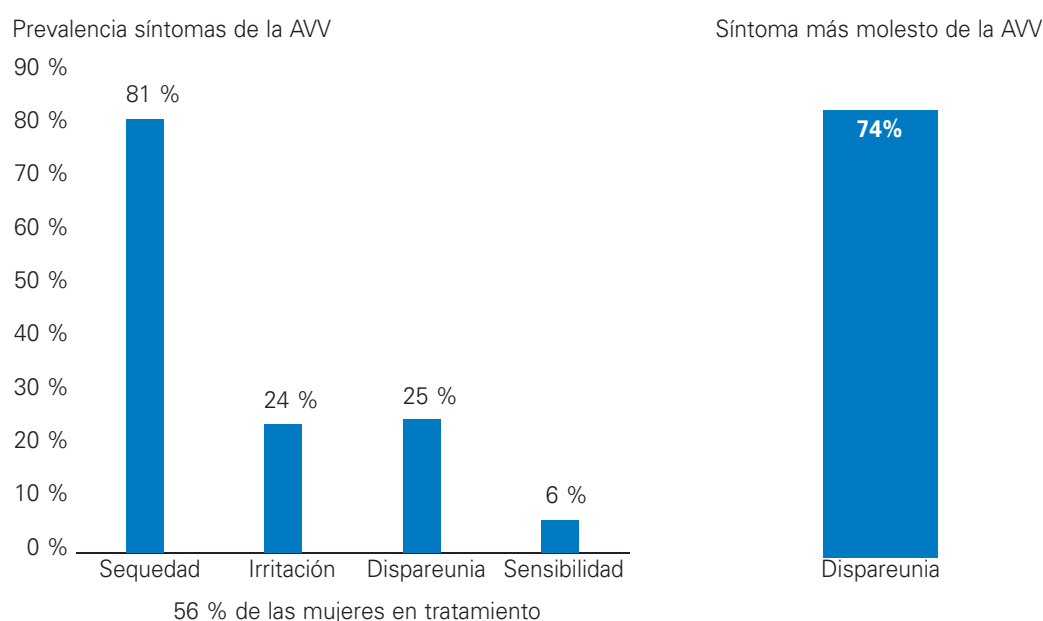
Repercusión de la AVV sobre la sexualidad y calidad de vida

La dispareunia por AVV no se puede considerar como un síntoma aislado, sino como un problema de salud que disminuye la calidad de vida de la mujer. Se define como dolor persistente y recurrente asociado a las relaciones sexuales, que produce malestar personal e interfiere de manera negativa en las relaciones interpersonales de la paciente.

Por las características propias de la patología y sus consecuencias adversas, el tratamiento es esencial para muchas mujeres, no solamente para el alivio de los síntomas, sino también para los problemas personales o disfunciones sexuales que la acompañan. La dispareunia es una de las causas más importantes de evitación de las relaciones sexuales y de aparición de otras disfunciones sexuales.

- Los datos del estudio REVIVE español, que representa la mayor cohorte estudiada respecto a la sintomatología de la AVV.
 - Las mujeres españolas refieren con mayor frecuencia la sequedad vaginal (81%), dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia) (25%), irritación vaginal (24%) y la sensibilidad vaginal (6%). Siendo el *síntoma más molesto* la dispareunia (74%).
 - El 63% de las participantes indicaron que los síntomas se habían iniciado en el periodo posmenopáusico. Pero la aparición de un síntoma concreto varió de forma considerable en las diferentes fases de la menopausia: la irritación

Figura 1. Prevalencia de los síntomas de AVV y síntoma más molesto.



vaginal fue el síntoma más frecuente antes de la desaparición de la menstruación (13%); la sequedad y la sensibilidad vaginal fueron los que debutaron con mayor frecuencia dentro de los 12 primeros meses después de la menopausia (28% cada uno). Sin embargo, la dispareunia podía aparecer en cualquier momento, aunque su mayor frecuencia se notificó en el momento exacto de producirse la menopausia (22%) o en el año posterior (23%) (Figura 2).

Estos datos son relevantes ya que la dispareunia tiene repercusiones en las relaciones erótico-sexuales de la mujer y en sus relaciones de pareja. En el estudio, un 71% de las mujeres participantes habían sido sexualmente activas en los últimos 12 años. El 83% tenían pareja y el 87% convivían con ella.

El impacto más significativo de los síntomas de la AVV fue en relación con la capacidad de las participantes para disfrutar del sexo.

El 75% de las mujeres comunicaron que interfería en su satisfacción sexual y un 67% en la relación de pareja; afectándose con mayor fre-

cuencia la espontaneidad sexual (66%) y la intimidad (53%).

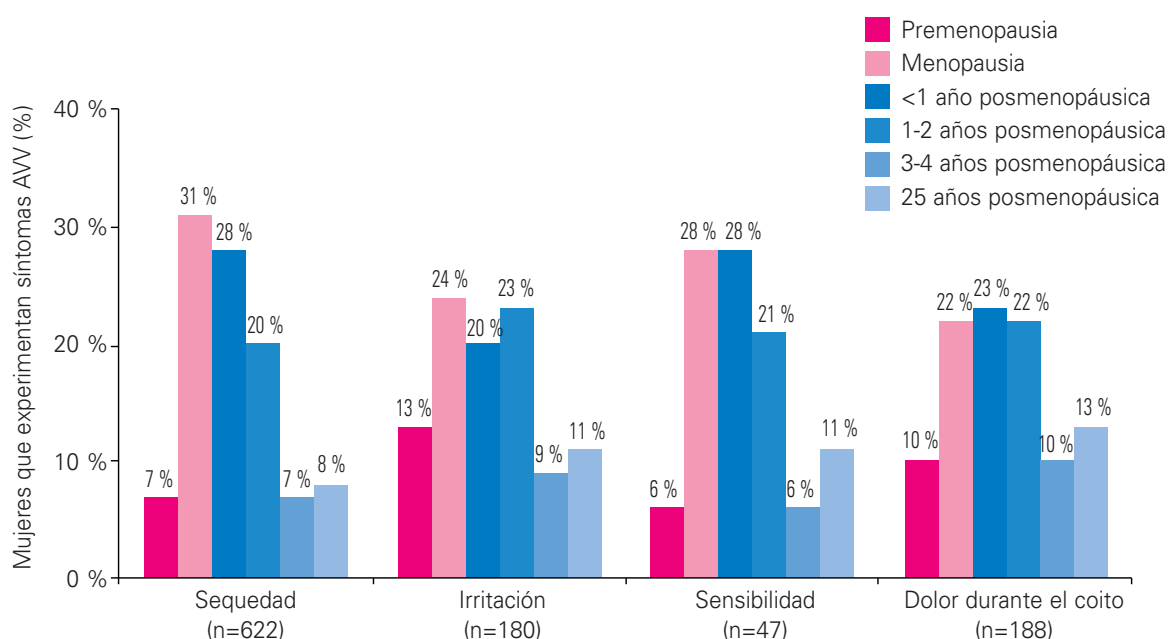
2/3 de estas mujeres manifestaron que los síntomas en la actualidad eran iguales o peores que al inicio del trastorno de AVV, especialmente la dispareunia (80%), pero todas las participantes estuvieron de acuerdo en que la dispareunia era el *síntoma más molesto* (Figura 1).

La dispareunia crónica acaba afectando a todas las fases de la respuesta sexual de la mujer. El deseo sexual de las participantes disminuyó globalmente alrededor de un 41% como consecuencia directa de los síntomas de AVV (un 39% en las mujeres con pareja y un 50% en las mujeres sin ella, respectivamente). También se afecta la sensación subjetiva de excitación y la lubricación vaginal (Figura 3).

- Según el estudio CLOSER, la reducción de la satisfacción sexual y malestar que provoca la dispareunia por AVV son causas muy relevantes en el abandono y evitación de la actividad sexual (Figura 4).

Si bien los síntomas con más impacto son los relativos a la esfera sexual, también reper-

Figura 2. Inicio de los síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV) en las mujeres españolas que presentan AVV.



Modificado de: Palacios S, Cancelo M.J, Castelo Branco C, Llana P, Molero F, Sanchez-Borrego R. *Climacteric* 2017 Feb; 20(1):55-61.

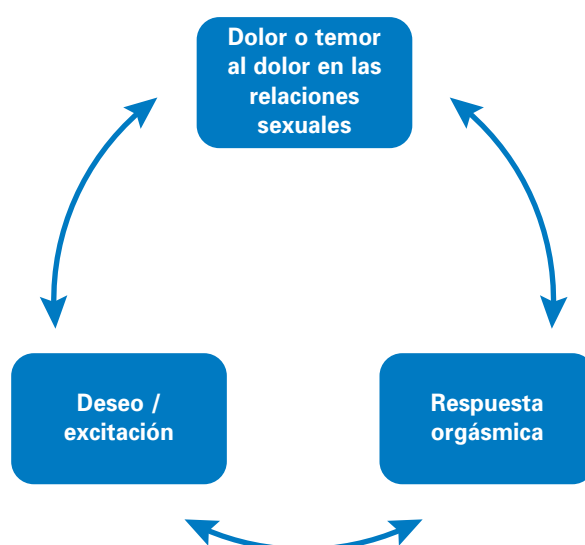
cuten de manera negativa en otros indicadores de calidad de vida.

- En el estudio REVIVE español el 53% de las mujeres consideraron que los síntomas de AVV las hacían sentir incómodas, el 20% sentían que estaban envejeciendo, les provocaban una sensación de rendición (20%), de preocupación (19%) y/o de sobrellevar la situación (17%) (Figura 5).

Otros estudios relevantes también avalan estos datos, describiendo en estas pacientes un mayor desajuste emocional, mayores niveles de ansiedad y depresión, y con frecuencia baja autoestima y autovaloración negativa.

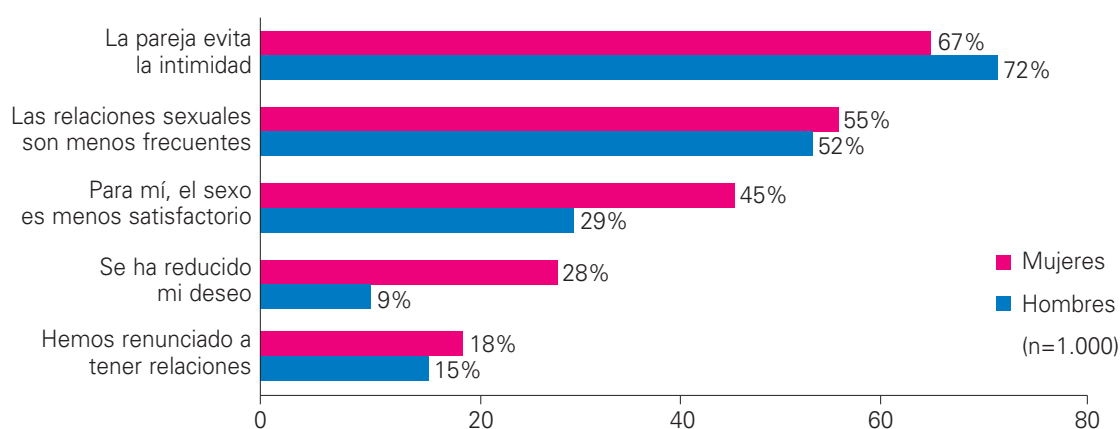
Se ha mencionado anteriormente la afectación de la dispareunia en la esfera sexual, pero también pueden afectar la relación de pareja, un 67% de las entrevistadas reconocían que la

Figura 3. Efecto del dolor en el resto de las fases de la respuesta sexual.



Modificado de: SOGC Clinical Practice Guideline No 279, August 2012

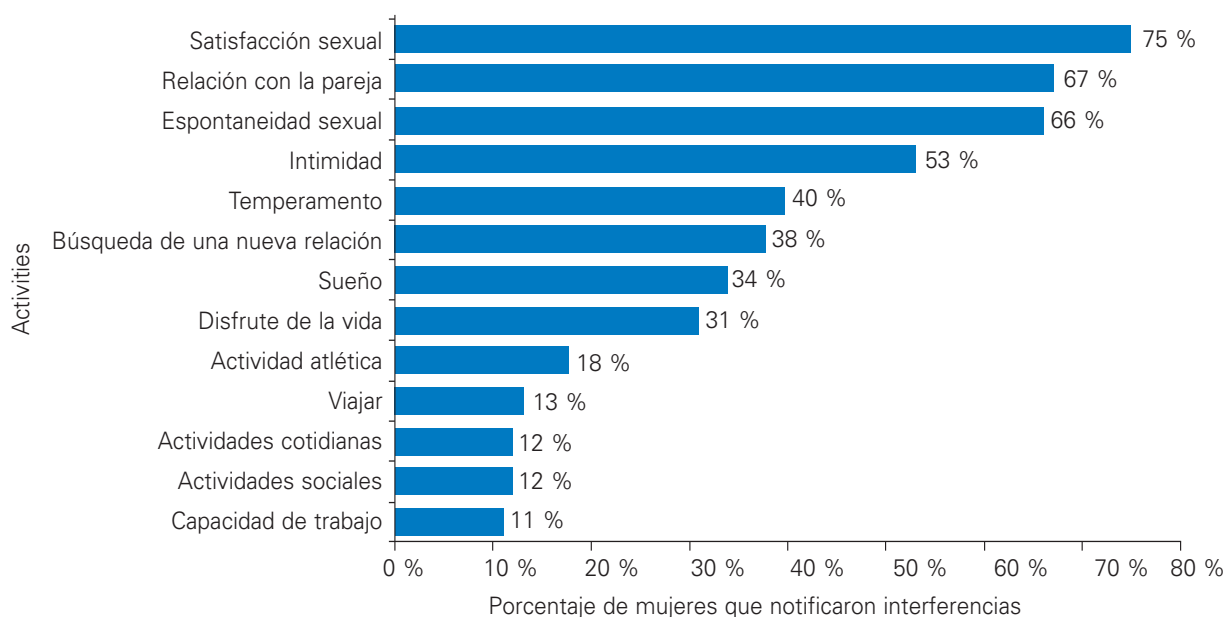
Figura 4. Efecto de la AVV en mujeres y hombres.



Estudio CLOSER: encuesta realizada a 2.600 mujeres posmenopáusicas de 55-65 años de edad con molestias vaginales y a sus parejas en Europa del Sur.

Modificado de: Nappi RE, et al. *Maturitas* 2013; 75:373-379.

Figura 5. Interferencia de los síntomas de AVV con la vida sexual y otras actividades de las mujeres de España.



Modificado de: Palacios S, Cancelo M.J, Castelo Branco C, Llana P, Molero F, Sanchez-Borrego R. *Climacteric* 2017; 20(1):55-61.

dispareunia afectaba de manera negativa su relación de pareja.

La dispareunia se ve influida en la posmenopausia por factores cognitivos, afectivos y diádicos y estos parecen ser especialmente importantes en el dolor vestibular, la localización más frecuente de la dispareunia posmenopáusica.

De la misma manera que la dispareunia afecta la relación de pareja, la percepción de la dispareunia se ve afectada por factores afectivos y de ajuste diádico. El ajuste diádico en la pareja se relaciona con el bienestar personal y la salud y se define como el proceso cuyo resultado se determina por el grado de resolución que tiene la pareja, respecto a diferencias ante situaciones problemáticas, tensiones interpersonales y ansiedad.

La comunicación entre la pareja es un elemento de gran ayuda para afrontar la dispareunia.

La falta de comunicación sexual adecuada podría conducir a un empeoramiento de la función sexual ya deteriorada, sobretudo en mujeres. Las parejas que no hablan sobre la dispareunia y la búsqueda de soluciones, pueden terminar en una mutua evitación de las relacio-

nes sexuales y en una conspiración de silencio sobre el tema sexual.

Sin embargo, las mujeres que pueden hablar con sus parejas de su sexualidad presentan un mejor ajuste diádico de la pareja, así como un mejor funcionamiento sexual, niveles más altos de satisfacción sexual y niveles más bajos de angustia personal.

La comunicación puede servir como una buena estrategia para fortalecer la relación, reconstruir la intimidad y mejorar las interacciones positivas entre ellos.

La comunicación abierta de un tema doloroso como es la dispareunia, protege la relación de pareja, y puede ser visto como una oportunidad para mejorar las habilidades eróticas y la satisfacción sexual.

La dispareunia debido a la AVV todavía es una patología clínicamente poco reconocida en nuestro país. A pesar del impacto de la AVV, en muchos casos no se diagnostica ni se trata.

España posee la menor tasa de diagnóstico de AVV de Europa. Sólo el 10% de las participantes habían sido diagnosticadas por un profesional sanitario, observándose la mayor

proporción en el Sur (11,9%) y la menor en la región Mediterránea (8,9%).

Este hecho, junto con el patrón común en las mujeres españolas de esperar más de 6 meses hasta comentar los síntomas con un profesional sanitario, y los datos de impacto de los síntomas, que son mayores que en otros países europeos (31% de las españolas presentan el menor porcentaje de impacto de ausencia de molestias relevantes de la AVV vs el 41-47% de la europeas) evidencian el poco reconocimiento clínico de esta patología.

Una de las fortalezas más importantes de la encuesta REVIVE fue la constatación del impacto en el diagnóstico y tratamiento que tiene el hecho de comentar los síntomas y la existencia de una comunicación adecuada con el profesional sanitario.

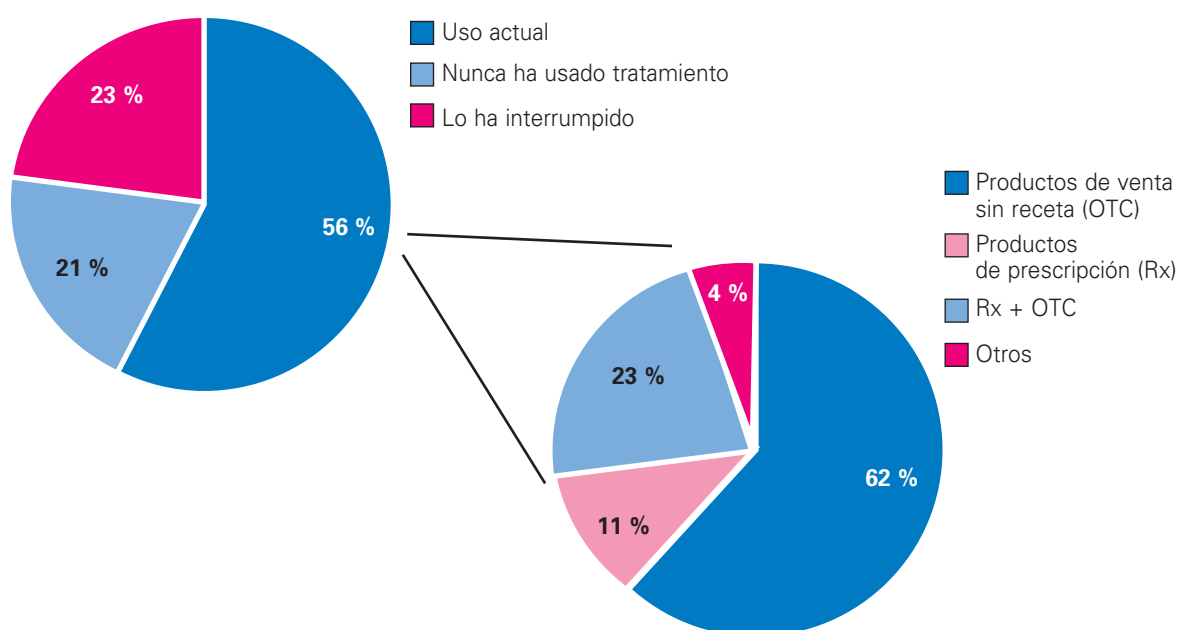
Los hallazgos concretos sobre la aplicación de tratamientos de la AVV en este estudio revelan una mayor prioridad respecto a la administración de productos vaginales sin prescripción

médica (OTC). Los estrógenos locales en un 11% y un 23% lo combinaban con productos OTC.

El porcentaje de pacientes con AVV que no ha recibido nunca tratamiento es relativamente bajo en España (20%) en comparación con otros países europeos y con EE.UU. No obstante, el cumplimiento del tratamiento es bajo, posiblemente influido por los factores culturales, las creencias escépticas sobre su eficacia y la falta de satisfacción relacionada con la vía de administración.

Las principales preocupaciones de las mujeres tratadas con productos de prescripción por vía vaginal para los síntomas de la AVV eran la incapacidad de los tratamientos para restaurar el estado natural de la vagina (33,3%), seguido de la seguridad a largo plazo (22,7%), el largo periodo de tiempo necesario para que la medicación actuase adecuadamente (20,0%), los efectos secundarios indeseados (17,3%) y las implicaciones en cuanto a la espontaneidad en las relaciones sexuales (17,3%) (Figura 6).

Figura 6. Utilización de tratamiento por parte de las participantes.



Modificado de: Palacios S, Cancelo M.J, Castelo Branco C, Llana P, Molero F, Sanchez-Borrego R. *Climacteric* 2017 Feb; 20(1):55-61.

Conversación con la paciente antes de prescribir.

Información relevante que se le aconseja transmitir

Importancia de la información sanitaria

Muchas de las personas que experimentan un problema de salud no consultan al médico. Ocurre con mayor frecuencia cuando el problema se relaciona con aspectos que implican al tema sexual.

El que el paciente no consulte cuando tiene un problema de salud tiene que ver con una necesidad sentida y no expresada, y el hecho de no expresarla condiciona que no se beneficie de una intervención sanitaria efectiva.

La calidad en la práctica asistencial, incluye la comunicación médico-paciente. Comunicación necesaria para dar respuestas a las necesidades expresadas pero también para detectar otras necesidades no expresadas pero que disminuyen la calidad de vida del paciente.

La realidad es que los profesionales sanitarios preguntan en pocas ocasiones a sus pacientes sobre su salud sexual y las repercusiones de las patologías en ella.

Según datos del estudio REVIVE español, de las mujeres que habían consultado a un médico para su seguimiento ginecológico, en el último año, solamente un 35% fue preguntada de manera rutinaria sobre su actividad sexual.

En el caso de las mujeres menopáusicas hay suficiente evidencia científica para saber que la atrofia vulvovaginal es una condición frecuente, que aumenta a medida que pasan los años después de la menopausia y que tiene una relación directa con la dispareunia, la evitación de las relaciones sexuales y la disminución de la calidad de vida.

También hay suficiente evidencia para saber que es una patología infradiagnosticada e infratratada, como consecuencia de que las pacientes consultan poco y los profesionales no realizan una detección proactiva.

Sorprendentemente, España posee la menor tasa de diagnóstico de AVV de Europa. habiéndose observado que solamente una décima parte de las participantes en la encuesta habían sido diagnosticadas de manera formal (una tasa similar a la observada en los EE.UU).

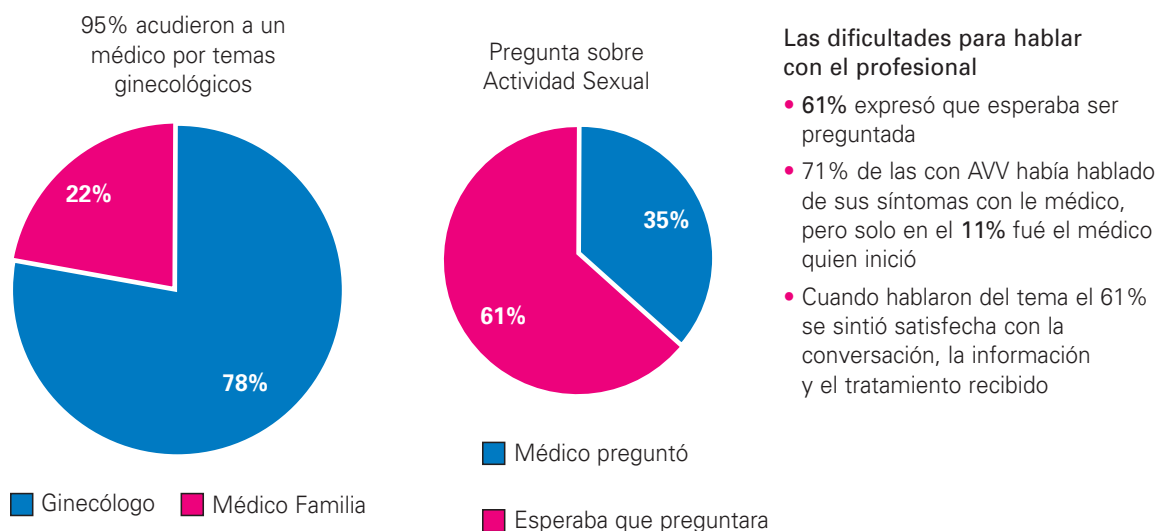
Según datos de este mismo estudio, la mayoría de las participantes (95%) había visitado a un médico para su seguimiento ginecológico, de ellas el 61% manifestaron que esperaban que el profesional iniciase la conversación sobre la AVV y los síntomas relacionados con la menopausia.

El 71% de las mujeres participantes en la encuesta había comentado los síntomas de AVV con su médico, aunque solo un 11% de ellas confirmaron que el facultativo había iniciado la conversación.

Cuando el facultativo había iniciado la conversación, el 61% de las mujeres declararon estar en general satisfechas sobre la forma de enfocar la primera conversación y un 58% mostraron satisfacción con la información recibida.

Un dato muy relevante es que las mujeres que habían recibido información por iniciativa del facultativo, tenían más del doble de posibilidades, de estar siendo tratadas en la actualidad (66% vs. 30%); mientras que aquellas que no habían comentado el problema tenían cinco veces más posibilidades de no haberse tratado nunca (55% vs. 11%) y habían abandonado la terapia con mayor frecuencia (53% vs. 37%). Figura 7.

Figura 7. Dificultades para hablar sobre AVV con el profesional.



Modificado de: Palacios S, Cancelo M.J, Castelo Branco C, Llana P, Molero F, Sanchez-Borrego R. *Climacteric* 2017 Feb; 20(1):55-61.

Estos datos confirman que los profesionales preguntan muy poco sobre estos temas, mientras que las pacientes esperan ser preguntadas.

Los motivos más frecuentes para no iniciar la conversación son variados tanto por parte de la paciente como por la del profesional:

Las creencias erróneas de que los problemas relacionados con la esfera sexual no son problemas de salud, que la sexualidad se acaba con la vejez y/o el desconocimiento de tratamientos eficaces se encuentran entre los motivos referidos por las mujeres.

El 33% de las mujeres no consideraron que los síntomas fueran lo suficientemente graves como para consultar y el 26% pensaban que formaban parte del proceso de envejecimiento

Sin embargo estos síntomas preocupan a las mujeres y por ello buscan soluciones. El 59% de las participantes indicó recibir apoyo por parte de su pareja y el 56% estaba utilizando algún tipo de tratamiento para la AVV.

Sentirse bien informados es, cada día más, una necesidad y una expectativa irrenunciable de los pacientes y de los profesionales.

La formación médica es continua y selectiva. En ocasiones los profesionales se sienten

poco capacitados en campos que no han formado parte de su formación, como es el caso de la formación en modelos de interacción y comunicación médico-paciente, enfoque bio-psicosocial de las patologías o aspectos sexuales. La capacitación en estos temas es fundamental para enfocar la actividad terapéutica desde un modelo participativo y adaptado a las necesidades del paciente.

Los profesionales necesitan estar motivados e interiorizar a la sexualidad como una dimensión positiva y fundamental del ser humano, y a la educación sexual como el recurso necesario para los pacientes.

Cada profesional ha de buscar su propio estilo, aquel que le hace sentirse cómodo. Generar confianza y favorecer que se hable. Saber que no tiene todas las respuestas y reconocer en que gradiente de motivación, en este tema, se encuentra para saber resolver o derivar.

También es importante ser realistas y conocer las dificultades que puede comportar una actividad de estas características.

Las dificultades más frecuentes con las que se encuentran los profesionales para abordar estos temas tienen que ver con:

1. *Falta de formación específica.* Los profesionales necesitan comprender mejor los problemas sexuales. Aunque no es necesario ser terapeuta sexual para dar respuesta a un problema sexual, si lo es tener conocimientos sobre información sexual científica y habilidades terapéuticas.
2. *Tiempo de consulta.* La evidente falta de tiempo dificulta la creación de un clima terapéutico necesario para abordar esta problemática.
3. *La propia dificultad del paciente para consultar por vergüenza o desinformación.*

■ ¿Qué ayuda al profesional?

Estar dispuesto a escuchar sin prejuicios, sin emitir juicios de valor y recurriendo a la asertividad para vencer las resistencias, tener sentido de la oportunidad, preservar la confidencial del encuentro y manifestar empatía.

El **counseling** o asesoramiento individualizado es un modelo sencillo que permite desarrollar un modelo eficiente de comunicación médico-paciente participativa y dirigida a la detección y tratamiento de patologías que por sus características requieran un abordaje más integrador.

Es un proceso dinámico que se adapta y se reevalúa según se vaya desarrollando la visita.

Para realizar counseling se necesita.

1. Ser proactivo: Preguntar y saber escuchar.
2. Disponer de información objetiva y científica sobre la temática
3. Realizar asesoramiento. Poseer habilidades terapéuticas sencillas para poder orientar
4. Derivar a otros profesionales cuando sea necesario

La atrofia vulvovaginal, el síndrome genitourinario de la menopausia y la dispareunia se contemplan dentro de estas patologías que requieren un abordaje más integral.

En dicho abordaje el elemento fundamental es saber escuchar y ser *proactivo preguntando*.

En ocasiones el profesional no se siente cómodo porque no sabe cómo iniciar la conversación y sobre todo le preocupa si será resolutivo ante la posible demanda.

¿Qué preguntar y cuándo?

30.000 mujeres han respondido a encuestas on line y han expuesto lo que les preocupa del tema. En estas respuestas encontramos las bases para formular las preguntas.

Les preocupa:

- Impacto en sus relaciones sexuales y de pareja.
- Falta de información sobre la patología.
- Dificultades para hablar del tema con su médico.
- Seguridad y efectividad de los tratamientos.

Una duda que le puede surgir al profesional es saber en qué momento de la visita ginecológica es mejor preguntar sobre estas cuestiones. ¿Al inicio, durante la exploración, después de ella?

Normalmente, y si no se ha abordado el tema en visitas anteriores, realizar una mención casual a mitad de la visita después de la exploración puede ser el momento más oportuno.

La formulación de preguntas se ha de basar en estas preocupaciones

Empezar con preguntas claras y sencillas como:

¿Nota sequedad vaginal?

Es el síntoma más común

¿Le molestan las relaciones sexuales?

La dispareunia, es el síntoma más molesto.

Simplemente con estas preguntas la paciente explicará si tiene molestias o no, en el supuesto de tener molestias pero no expresarlo, la paciente sabrá que la próxima vez puede consultar porque ha comprobado que el profesional es receptivo al tema

Si ha respondido afirmativamente a alguna de las respuestas anteriores se pueden realizar las siguientes preguntas.

¿Está utilizando algún producto para mejorar estos síntomas?

¿Está satisfecha con los productos o tiene alguna preocupación con los tratamientos que utiliza?

Si la paciente informa que tiene molestias de sequedad o dispareunia, después de realizar la exploración ginecológica y con la posibilidad de apoyarse en el test del síntoma más molesto o en el índice de salud vaginal para obtener el diagnóstico de síndrome genitourinario de la menopausia, es importante ofrecer **la siguiente información**:

- Explicación del síndrome genitourinario de la menopausia, sus repercusiones en la calidad de vida y en sus relaciones sexua-

les y de pareja. (Dicha información se puede ampliar a otros aspectos como la respuesta sexual, satisfacción, etc. dependiendo como se desarrolle la intervención terapéutica).

- La existencia de tratamientos personalizados.

Después de esta primera fase de preguntar y ofrecer información, se puede realizar **Aseesoramiento**, ofreciendo orientaciones prácticas adaptadas a cada caso en particular.

Actividades para aumentar el tiempo de ocio compartido

Actividades para acercarse a la interacción erótica sin presión ni ansiedad: sexualidad lúdica, masajes, caricias, etc.

Bibliografía

- Alvisi S, Baldassarre M, Martelli V, Gava G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Effects of ospemifene on vaginal epithelium of post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Dec; 33(12):946-950.
- Archer DF, Carr BR, Pinkerton JV, Taylor HS, Constantine GD. Effects of ospemifene on the female reproductive and urinary tracts: translation from preclinical models into clinical evidence. *Menopause*. 2015; 22(7):786-96.
- Archer DF, Altomare C, Jiang W, Cort S. Ospemifene's effects on lipids and coagulation factors: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical trial data. *Menopause* 2017 October; 24(10):1167-1174.
- Bachmann GA, Komi JO, Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010; 17(3):480-486.
* **Estudio Fase III a 12 semanas evaluando la eficacia clínica del Osp en mujeres con AVV.**
- Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, Mueck AO. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2017 June; 20(3):195-204.
- Bruyniks N, De Gregorio F, Gibbs T, Carroll R, Fraeman KH, Nordstrom BL. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. *J Gynecol Women's Health* 2018; 9(3):555762.
- Cancelo MJ, Castelo-Branco C, Sánchez Borrego R, LLaneza P, Palacios S, Molero F, Caballero I, Gallego R. Papel de ospemifeno en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en la mujer posmenopáusica. *Progr Obstet Ginecol*. 2016; 59(3):141-150.
- Constantine G, Graham S, Koltun WD, Kingsberg SA. Assessment of ospemifene or lubricants on clinical signs of VVA. *J Sex Med*. 2014; 11(4):1033-1041.
- Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause*. 2015; 22(1):36-43
* **Análisis post-hoc de los datos de seguridad endometrial de Fase II y III**
- Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2015; 18(2):226-232.
- Constantine GD, Archer DF, Pollycove R, Jiang W, Altomare C, Pinkerton JV. Ospemifene's effect on vasomotor symptoms: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical data. *Menopause*. 2016 Sept; 23(9):957-64.
- Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014; 11(2):487-97.
- DeGregorio MW, Zerbe RL, Wurz GT. Ospemifene: a first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. *Steroids*. 2014; 90:82-93.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019 Mar; 121:86-92.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas*. 2019 Mar; 121:93-100.
- Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, Kauko T, Erkkola R, Härkönen P. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue *ex vivo*. *Menopause* 2016; 23(7):719-30.
- Ettinger B, Hait H, Reape KZ, Shu H. Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: The most bothersome symptom approach. *Menopause*. 2008; 15(5):885-889.
- Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014; 17(2):173-82
* **Estudio de referencia a 52 semanas que evaluó la eficacia clínica y la seguridad del Osp**
- Kao A, Binik YM, Amsel R, Funaro D, Leroux N, Khalifé S. Biopsychosocial predictors of postmenopausal dyspareunia: The role of steroid hormones, vulvovaginal atrophy, cognitive-emotional factors, and dyadic adjustment. *J Sex Med* 2012; 9:2066-2076.
- 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. *J Sex Med*. 2013 ;10(7):1790-9.
- Komi J, Heikkinen J, Rutanen EM, Halonen K, Lammintausta R, Ylikorkala O. Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;18(3):152-8.
- Komi J, Lankinen KS, DeGregorio M, Heikkinen J, Saarikoski S, Tuppurainen M, et al. Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006;24(4):314-8.
- Komm B., Mirkin S. The Tissue Selective Estrogen Complex: A Promising New Menopausal Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012; 5(9): 899-924.
- Koskimies P, Katila K, Lammintausta R, Aaltonen AM, Vuorinen J, Saarni O, Scheinin M. Oral bioavailability of ospemifene improves with food intake. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51 (10); 787-94
- McCall JL, DeGregorio MW. Pharmacologic evaluation of ospemifene. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010; 6:773-779.

26. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas*. 2015; **80**(1):52-7.
27. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J, The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of Vaginal Discomfort in Postmenopausal Women and in Male Partners. *J Sex Med* 2013; **9**:2232-2241
28. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, De Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2015; **18**(2):233-240.
29. Nappi RE, Murina F, Perrone G, Villa P, Biglia N. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecol*. 2017 August; **69**(4):370-380.
30. Palacios S. Which of your patients are "not candidates for local oestrogens"? *Maturitas*, 2015; **82**(3):323.
31. Palacios S, Cancelo MJ. Clinical update on the use of ospemifene in the treatment of severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2016; **8**: 617-626.
32. Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, Llana P, Molero F, Sanchez-Borrego R. Vulvar and vaginal atrophy as viewed by the Spanish REVIVE participants: symptoms, management and treatment perceptions. *Climacteric*. 2017 Feb; **20**(1):55-61.
33. Pazamany MA, Bergeron S, Verhaeghe J. Dyadic Sexual Communication in premenopausal women with Self-Reported Dyspareunia and Their partners: Associations with Sexual function, Sexual Distress and Dyadic Adjustment. *J Sex Med* 2015; **12**:516-528
34. Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2014; **21**:309-319
35. Pinkerton JV, Kagan R. Ospemifene for the treatment of postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: recommendations for clinical use. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; **16**(17):2703-14.
36. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013; **20**:623-630.
* Estudio Fase III a 64 semanas que describe la eficacia en el estrato de dispareunia en mujeres tratadas con Osp
37. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference PanelSO. 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. *J Sex Med*. 2014; **11**(12): 2865-72.
38. Portman DJ, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014; **78**(2):91-8.
* Describe la eficacia clínica del Osp en el estrato de sequedad vaginal en un estudio Fase III a 12 semanas
39. Preston RA, Marbury TC, Wajima T, Graham S. The effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of ospemifene, a tissue-selective estrogen agonist/antagonist. *Am J Ther*. 2015; **22**(3): 171-81.
40. Rivera Rey A, Veres Ojea E, Rego González F, Tüñez López J.M. Análisis de la formación en comunicación y relación médico-paciente en los grados de Medicina en España. *Index.comunicación*. 2016; **6**(1):27-51
41. Ruiz Moral R, García de Leonardo C, Caballero Martínez F. Comunicación clínica: por qué, cómo, cuándo y qué (núcleo curricular) enseñar. *Educ Med*. 2016;**17** (Supl 1):7-13
42. Sanchez-Borrego R, Mendoza N, Beltran E, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*. 2013; **75**(3):294-300.
43. Simon J, Bachmann G, Goldstein S, Lin V, Portman D, Phelps M. Evaluation of the safety of daily ospemifene 60 mg for up to 1 year when used in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in post-menopausal women (abstract). *Climacteric* 2011;**14** (suppl. 1): 87.
44. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause*. 2013;**20**(4):418-427.
* Extensión de seguridad a 52 semanas en mujeres con útero tratadas con Osp
45. Simon J, Portman D, Mabey RG, Ospemifene Study Group. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas* 2014; **77**(3):274-81.
* Extensión de seguridad a 64 semanas en mujeres histerectomizadas tratadas con Osp
46. Shin JJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS. Ospemifene: A Novel Option for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *J Menopausal Med*. 2017 Aug; **23**(2):79-84.
47. Soe LH, Wurz GT, Kao CJ, DeGregorio MW. Ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy: potential benefits in bone and breast. *Int J Womens Health*. 2013; **5**:605-611.
48. Tolonen A, Koskimies P, Turpeinen M, Uusitalo J, Lammintausta R, Pelkonen O. Ospemifene metabolism in humans in vitro and in vivo: metabolite identification, quantitation, and CYP assignment of major hydroxylations. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; **28**(3):153-161.
49. Wurz GT, Soe LH, DeGregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas* 2013; **74** (3):220-5.
50. Wurz GT, Kao CJ, DeGregorio MW. Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause. *Clin Interv Aging*. 2014; **9**:1939-50.

Webs

European Medicines Agency. Senshio Summary of Product Characteristics. EMA; 2015. Available from:

http://www.ema.europa.eu/sci/hub/cc/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002780/WC50018277.pdf

Acceso Junio 2018

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Senshio. International non-proprietary name: ospemifene.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf

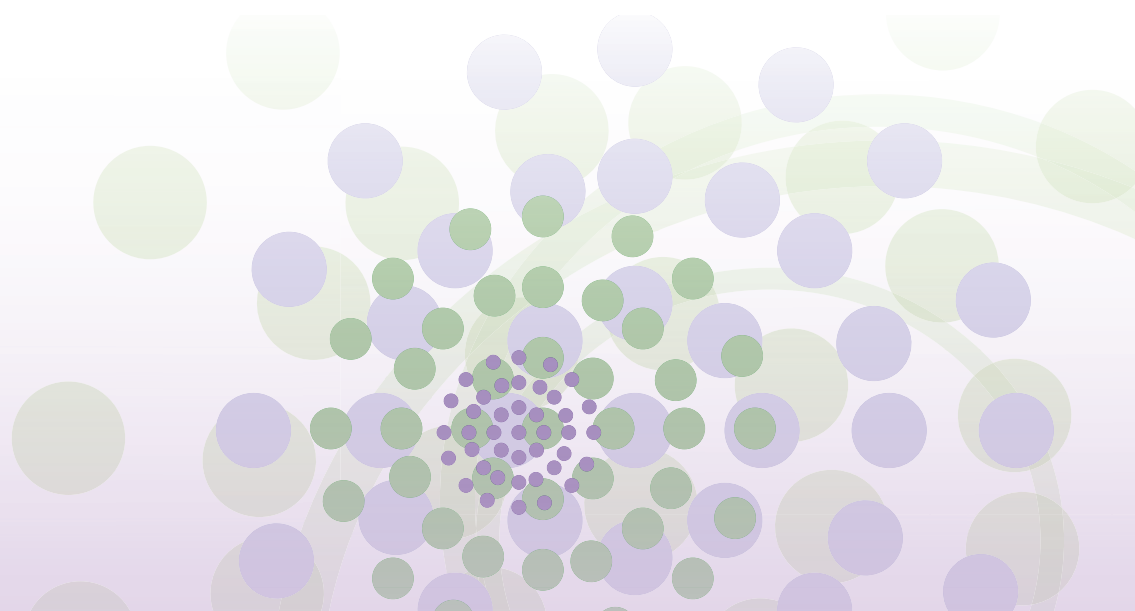
Acceso Junio 2018

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/203505Orig1s000ltr.pdf

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130408/dec_130408_en.pdf

Información para las mujeres:

Tratamiento No-hormonal oral
para la sequedad vaginal y
dolor durante las relaciones sexuales



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle
del contenido de la MenoGuía para pacientes

Información para las mujeres

Tratamiento No-hormonal oral para la sequedad vaginal y dolor durante las relaciones sexuales

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2019 AEEM.

Autor: Grupo GESS-AEEM

Editor Invitado: Santiago Palacios Gil de Antuñano, *Madrid*

Actualización de la información: Abril 2019

■ En la Menopausia, disminuye la función de los ovarios

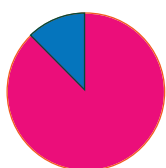
Los estrógenos son un grupo de hormonas sexuales responsables de regular la ovulación y fecundación y de las características sexuales secundarias (mama, útero, vagina, la distribución de la masa corporal). Sin embargo estas hormonas no solo actúan a nivel del aparato reproductor, sino también ayudan al desarrollo y función de muchos órganos y tejidos.

Los estrógenos actúan en los huesos, tiene función en el cerebro, la memoria y el estado de ánimo y ayudan a que el sistema circulatorio, piel, mucosas, aparato locomotor, etc, se mantenga en buen estado. Además intervienen en el mantenimiento de la libido facilitando así a la mujer una vida sexual plena y satisfactoria.

Durante y tras la menopausia pueden aparecer síntomas relacionados con el descenso de los estrógenos.

■ ¿Cómo de frecuentes son los síntomas de la menopausia?

FRANJA EDAD	POBLACIÓN ESPAÑOLA
50-54 años	1.739.135 mujeres
55-59 años	1.562.045 mujeres



85%
de las mujeres españolas sufren algún tipo de sintomatología durante la menopausia

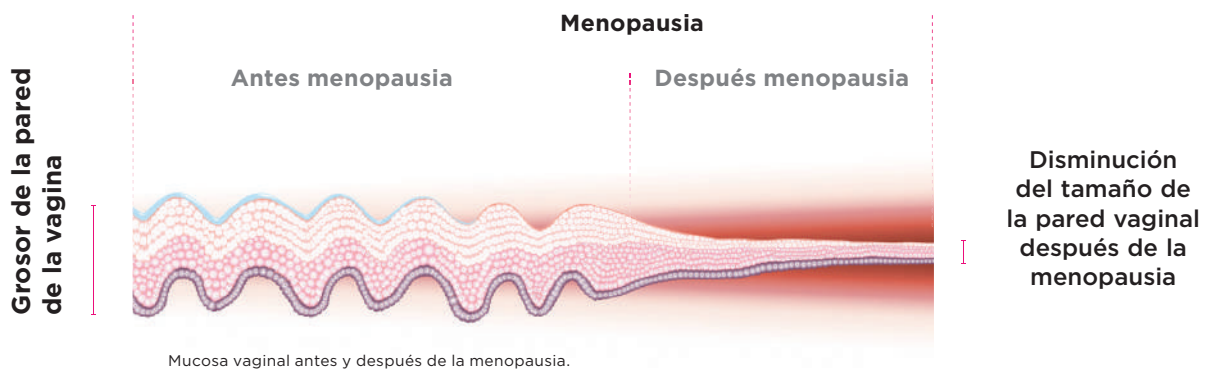
MÁS DE LA **1/2** DE LAS

MUJERES SUFRIRÁN MOLESTIAS VAGINALES TRAS LA MENOPAUSIA

SEQUEDAD VAGINAL

■ Cuando las relaciones se vuelven dolorosas

- En la menopausia, la pared vaginal se vuelve más delgada, menos elástica y más lisa, con una reducción progresiva de los pliegues vaginales.



Los síntomas molestos de la vagina y la vulva aumentan durante y después de la transición a la menopausia o pueden comenzar varios años después de la menopausia. La disminución de los estrógenos con la menopausia es un importante contribuyente a la sequedad vaginal, picor, ardor, incomodidad y dolor durante las relaciones sexuales u otra actividad sexual. La atrofia vaginal es el término médico que describe estos cambios. El *síndrome genitourinario de la menopausia* incluye sequedad vaginal molesta combinada con síntomas urinarios. La atrofia vaginal puede afectar significativamente su calidad de vida, satisfacción sexual y relación con su pareja. A diferencia de los sofocos, que generalmente mejoran con el tiempo, los síntomas vaginales empeoran con el tiempo debido al envejecimiento y la falta prolongada de estrógenos.

2/3

**DE LAS MUJERES CON
ATROFIA VAGINAL
NO SABEN QUE SUS
SÍNTOMAS PUEDEN
TRATARSE**

El dolor durante las relaciones sexuales es extremadamente molesto para el 74% de las mujeres. Existe una alta correlación entre la sequedad vaginal y la disfunción sexual femenina.

Los tratamientos de la atrofia vulvovaginal no buscan sólo el alivio de los síntomas sino también la restauración de la fisiología urogenital.

■ Para aliviar estos síntomas existen:

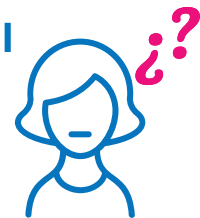
- **Hidratantes/Lubricantes*** Reducen la incomodidad con la actividad sexual cuando la vagina está seca al disminuir la fricción. Hay muchas marcas efectivas disponibles sin receta.

* Los lubricantes y los hidratantes de venta libre pueden ayudar a aliviar los síntomas pero NO tratan la afección subyacente.

■ Para restaurar la fisiología urogenital:

- **Estrógenos locales** Un tratamiento eficaz y seguro. Se aplica directamente a la vagina para restaurar la salud vaginal y aliviar la sequedad vaginal y la incomodidad con la actividad sexual.
- **Andrógenos locales** La dehidroepiandrosterona (DHEA) se puede convertir en el cuerpo a otras hormonas, incluido el estrógeno. Los niveles de hormonas en sangre no parecen aumentar con el uso vaginal de DHEA.
- **Ospemifeno** Regenera el epitelio vaginal y mejora de manera significativa los síntomas de la atrofia vaginal, como la sequedad y dolor al tener las relaciones sexuales. Los estudios sugieren otros beneficios (mejoría en la vulva, en hueso). Representa el 1er tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la AVV en pacientes con antecedentes de cáncer de mama una vez haya terminado su tratamiento.
- **Otros:**
 - Láser
 - Ácido hialurónico
 - Plasma enriquecido en plaquetas (PRP)

■ Su médico le ayudará a tomar la decisión final sobre el tratamiento



La elección del tratamiento adecuado según su historial y sus síntomas podría darle los mejores resultados

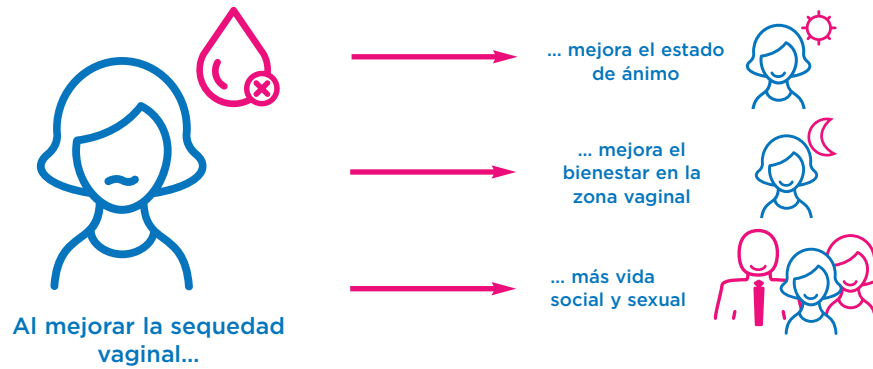
Recomendaciones actuales

- La terapia local estrogénica mejora la atrofia y los síntomas. Es el tratamiento de primera línea en mujeres sintomáticas.
- Se administrará durante el tiempo necesario para controlar los síntomas. Todos los tratamientos para la sequedad vaginal actúan de forma temporal. La sequedad vaginal reaparecerá cuando se interrumpa el tratamiento.
- Ospemifeno es una alternativa igual de eficaz y segura para las mujeres que no quieren, no deben o no pueden tomar la terapia local estrogénica. Por tanto hay que individualizar y buscar la terapia con la que la mujer se siente más cómoda y satisfecha.
- Los profesionales de forma proactiva han de informar de la salud vaginal, asesorar e individualizar el tratamiento de la atrofia vaginal para encontrar la opción terapéutica más adecuada para cada paciente y con la que la mujer se siente más cómoda y satisfecha.

Modificaciones en la forma de vida

- Dejar de fumar es recomendado por su beneficio para la salud, el tabaco produce déficit de estrógenos.
- IMC >27 Kg/m² aumenta el riesgo de padecer sequedad vaginal.
- El ejercicio físico extenuante favorece la atrofia vaginal.
- La actividad sexual y la masturbación mejoran la salud vaginal.

■ La mejoría en el alivio de los síntomas genitourinarios de la menopausia mejora...



La **insatisfacción de las pacientes** con los **tratamientos vía vaginal**:

- los **residuos** que dejan en la vagina
- la **complejidad** del mismo
- la **falta de discreción**
- la **interferencia** con la espontaneidad **sexual**



...y la **preocupación sobre la seguridad de los tratamientos hormonales**



Pueden afectar en gran medida el **cumplimiento** y el **seguimiento del tratamiento**

¿QUÉ ES OSPEMIFENO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Ospemifeno es una tableta oral que se toma diariamente para el tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvovaginal en mujeres en la posmenopausia, como la sequedad o el dolor durante las relaciones sexuales. Ospemifeno es un SERM, lo que significa que para conseguir los efectos beneficiosos funciona como el estrógeno en algunos tejidos mientras que inhibe la acción estrogénica en otros.

La **seguridad** de Ospemifeno ha sido evaluada en casi 2.000 pacientes con AVV en estudios de entre 6-64 semanas de duración.

No ha habido un aumento en el riesgo de trombosis, accidentes cerebrovasculares, sangrado vaginal ni variaciones clínicamente significativas en la mamografía ni en el endometrio. Las reacciones adversas más frecuentes fueron los sofocos, que afectan menos de 1 de cada 10 mujeres.

■ ¿Quién no es candidata a estrógenos locales?

La que NO PUEDE utilizar estrógenos locales



Obesidad severa



Incapacidad por enfermedad de Parkinson, parálisis parcial, accidente cerebrovascular, etc.



Prolapso uterino

La que NO DEBE utilizar estrógenos locales



Supervivientes de cáncer de mama



Después del tratamiento de otros tumores hormono-dependientes



Pacientes con enfermedad hepática, porfiria



Hipersensibilidad a sustancias o excipientes del tratamiento local

La que NO QUIERE utilizar estrógenos locales



Miedo al cáncer y seguridad a largo plazo



Vía de administración y/o régimen de tratamiento










Interfiere con la espontaneidad sexual (falta de discreción) y miedo a la contaminación cruzada de la pareja



Falta de eficacia y/o efectos secundarios

Consejos para hacer frente a los síntomas de la menopausia

SÍNTOMA	LO QUE PUEDE HACER
Sofocaciones y sudoración nocturna 	<p>Vístase en capas para que pueda quitarse la ropa si se acalora.</p> <p>Mantenga una temperatura ambiente baja y evite las bebidas calientes, como café o té.</p> <p>Póngase una toallita fría y húmeda en el cuello durante los sofocos.</p>
Sequedad vaginal 	<p>Las relaciones sexuales o la masturbación ayudan a mantener la salud vaginal.</p>
Trastornos del sueño 	<p>Vaya a dormir y levántese a la misma hora todos los días, incluso cuando usted no duerma bien (Hacer la siesta puede empeorar el problema).</p> <p>Evite la cafeína y otros estimulantes a partir del atardecer y no consuma abundante alcohol.</p>
Estado de ánimo 	<p>Trate de mantenerse activa. El ejercicio ayuda a prevenir la depresión.</p> <p>Busque apoyo social entre mujeres en su situación.</p>
Mantenerse activa 	<p>El ejercicio regular ayuda a mejorar el estado de ánimo y la salud en general</p>
Dejar de fumar 	<p>Fumar puede aumentar los sofocos y reducir los efectos de los tratamientos</p>
Dieta equilibrada 	<p>Coma más frutas y verduras, cereales integrales, lácteos bajos en grasa, nueces, carnes magras y huevos</p>

