



JAMA Internal Medicine

[JAMA Intern Med.](#) 2018 May; 178(5): 681–690.

Published online 2018 Mar 19. doi: [10.1001/jamainternmed.2018.0116](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116)

PMCID: PMC5885275

PMID: [29554173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554173/)

Eficacia del estradiol vaginal o humectante vaginal frente a placebo para el tratamiento de los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos:

Un ensayo clínico aleatorizado

Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms:

A Randomized Clinical Trial

[Caroline M. Mitchell](#), MD, [Susan D. Reed](#), MD, [Susan Diem](#), MD, [Joseph C. Larson](#), MS, [Katherine M. Newton](#), PhD, [Kristine E. Ensrud](#), MD, [Andrea Z. LaCroix](#), PhD, [Bette Caan](#), DrPH, [Katherine A. Guthrie](#), PhD⁶

Consulte el comentario " [Repensar el enfoque para manejar los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos](#) ". en *JAMA Intern Med*, 29554180.

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

Pregunta

¿El tratamiento de 12 semanas con una tableta vaginal de estradiol de 10 µg o un humectante vaginal mejora los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos más que el placebo?

Recomendaciones

En un ensayo clínico aleatorizado de 302 mujeres posmenopáusicas con síntomas vulvovaginales de moderados a graves, la tableta vaginal de estradiol de 10 µg más el gel de placebo y el humectante vaginal más la tableta de placebo no fueron más eficaces que el placebo doble para reducir la gravedad de los síntomas o mejorar la función sexual.

Sentido

La toma de decisiones compartida para el tratamiento de los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos puede basarse en el costo y la preferencia de formulación de la paciente; Las tabletas vaginales de estradiol parecen no agregar beneficios más allá del gel o humectante vaginal

Resumen

Importancia

Casi la mitad de las mujeres posmenopáusicas reportan síntomas vulvovaginales molestos, pero pocos datos respaldan la eficacia de dos tratamientos comúnmente recomendados.

Objetivo

Comparar la eficacia de una tableta de estradiol vaginal de dosis baja y un humectante vaginal, cada uno versus placebo, para el tratamiento de síntomas vulvovaginales posmenopáusicos moderados a graves.

Diseño, entorno y participantes

Este ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 12 semanas inscribió a mujeres posmenopáusicas con síntomas moderados a graves de picazón vulvovaginal, dolor, sequedad, irritación o dolor con la penetración.

Intervenciones

Tableta vaginal de estradiol de 10 µg (diariamente durante 2 semanas, luego dos veces por semana) más gel de placebo (3 veces por semana) (n = 102) versus tableta de placebo más humectante vaginal (n = 100) versus placebo doble (n = 100).

Principales resultados y medidas

El resultado principal fue la disminución de la gravedad (0-3) de los síntomas más molestos (MBS) entre la inscripción y las 12 semanas. Las medidas adicionales incluyeron una puntuación compuesta de síntomas vaginales, una puntuación del índice de función sexual femenina (FSFI) (2-36), una puntuación de angustia sexual femenina modificada: ítem 1 revisado, satisfacción con el tratamiento y beneficio significativo, índice de maduración vaginal y pH vaginal.

Resultados

Las 302 mujeres tenían una edad media (DE) de 61 (4) años y eran principalmente blancas (267 [88 %]), con educación universitaria (200 [66 %]) y sexualmente activas (245 [81 %]). La mayoría de las mujeres (294 [97 %]) proporcionaron datos para el análisis principal. El MBS informado con más frecuencia fue dolor con la penetración vaginal (182 [60 %]), seguido de sequedad vulvovaginal (63 [21 %]). La gravedad inicial media del MBS fue similar entre los grupos de tratamiento: estradiol, 2,4 (IC del 95 %, 2,3 a 2,6); humectante, 2,5 (IC del 95 %, 2,3 a 2,6); placebo, 2,5 (IC del 95 %, 2,4 a 2,6). Todos los grupos de tratamiento tuvieron reducciones medias similares en la gravedad del SMM durante 12 semanas: estradiol, -1,4 (IC del 95 %, -1,6 a -1,2); humectante, -1,2 (IC del 95 %, -1,4 a -1,0); y placebo, -1,3 (IC del 95 %, -1,5 a -1,1). No se observaron diferencias significativas entre el estradiol ($p = 0,25$) o la crema hidratante ($p = .31$) en comparación con el placebo. La mejora media total del FSFI fue similar entre el estradiol (5,4; IC del 95 %, 4,0 a 6,9) y el placebo (4,5; IC del 95 %, 2,8 a 6,1) ($p = 0,64$), y entre la crema hidratante (3,1; IC del 95 %, 1,7 a 4,5) y placebo ($p = 0,17$).

Conclusiones y Relevancia

Nuestros resultados sugieren que ni la tableta de estradiol vaginal recetada ni el humectante vaginal de venta libre brindan un beneficio adicional sobre la tableta y el gel vaginal de placebo en la reducción de los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos.

Registro de prueba

Clinicaltrials.gov Identificador: [NCT02516202](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02516202)

Introducción

Se estima que entre el 40 % y el 54 % de las mujeres posmenopáusicas reportan síntomas vulvovaginales molestos, ^{1, 2, 3} que incluyen sequedad vaginal (hasta un 75 %) y dolor durante las relaciones sexuales (40 %). ^{2, 4, 5} En 2014, la Sociedad Norteamericana de Menopausia acuñó el término *síndrome genitourinario de la menopausia* (GSM, por sus siglas en inglés) para reflejar la naturaleza multifacética de este problema prevalente, reemplazando la *atrofia genitourinaria y vulvovaginal*. ⁶ La evidencia reciente muestra disminuciones en la calidad de vida de síntomas vulvovaginales moderados a severos en mujeres de 40 a 75 años de edad comparables a las causadas por otras afecciones crónicas como la artritis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome del intestino irritable. ¹ Sin embargo, más de la mitad de las mujeres sintomáticas no usan ningún medicamento para tratar sus síntomas. ^{7, 8}

Las recomendaciones para el tratamiento de GSM se centran principalmente en productos vaginales. ^{9, 10} Sin embargo, los problemas con los tratamientos vaginales recomendados incluyen desorden, gastos, problemas de seguridad y falta de alivio de los síntomas. ¹¹ En mujeres posmenopáusicas con sequedad vaginal, picazón, dolor o ardor, los metanálisis de ensayos aleatorizados concluyen que el uso de crema de estrógeno vaginal reduce los síntomas en la mayoría de las mujeres, ^{12, 13} pero pocas mujeres las usan más allá de los 6 meses. ¹⁴ Cuatro ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la eficacia de las tabletas de estrógeno vaginal para GSM, ^{15, 16, 17, 18} pero solo 2 ensayos patrocinados por la industria han evaluado el producto actual de 10 µg. ^{15, 17} Aunque los médicos a menudo recomiendan humectantes vaginales, ⁷ existen pocos estudios que respalden esta recomendación. ^{19, 20, 21}

Las encuestas de mujeres posmenopáusicas demuestran una preferencia por terapias no hormonales efectivas, a menudo debido a preocupaciones de seguridad. ²² Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de las terapias de bajo riesgo: tabletas vaginales de estradiol y un humectante vaginal en mujeres con síntomas vulvovaginales moderados a severos. Se planteó la hipótesis de que la tableta de estradiol vaginal es más eficaz que la tableta de placebo y que un humectante

vaginal es más eficaz que el gel de placebo, en el alivio de los síntomas vaginales posmenopáusicos.

Métodos

Diseño del estudio

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas se llevó a cabo en 2 centros: Kaiser Permanente Washington Health Research Institute en Seattle y University of Minnesota en Minneapolis. Comparamos la eficacia del tratamiento para los síntomas vulvovaginales de moderados a graves entre tabletas vaginales de estradiol de 10 µg, un humectante vaginal y placebos correspondientes para cada uno. El estudio fue aprobado por las juntas de revisión institucional de las instituciones participantes. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. La inscripción comenzó en abril de 2016, los objetivos se lograron en febrero de 2017 y las visitas de seguimiento finales se realizaron en abril de 2017.

Selección de pacientes

Las mujeres fueron reclutadas a través de correos directos y anuncios de Facebook dirigidos a mujeres de 50 a 70 años dentro de las 20 millas de los sitios clínicos. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad de 45 a 70 años, al menos 2 años desde la última menstruación, informe de al menos 1 síntoma moderado a severo de picazón, dolor, irritación o sequedad vulvovaginal experimentado al menos semanalmente en los últimos 30 días; o dolor con la penetración al menos una vez al mes. Los criterios de exclusión incluyeron infección vaginal actual, uso de medicamentos hormonales en los últimos 2 meses, uso de antibióticos o humectantes vaginales en el último mes y síntomas vulvovaginales premenopáusicos crónicos. El protocolo del estudio ([Suplemento 1](#)) proporciona detalles adicionales de los procedimientos del estudio.

La aleatorización por bloques permutados de 9 y estratificados por sitio se realizó a través de una base de datos segura basada en la web y se implementó mediante un sistema de inventario computarizado para dispensar tabletas de apariencia idéntica en frascos y gel en tubos. Los participantes, el personal del estudio y los médicos estaban cegados a las asignaciones de tratamiento.

Intervenciones

Las mujeres fueron asignadas al azar 1:1:1 a Vagifem tableta de 10 µg + gel vaginal de placebo, tableta vaginal de placebo + humectante vaginal Replens o tableta de placebo + gel de placebo. El ingrediente activo de las tabletas es 10,3 µg de estradiol hemihidrato, equivalente a 10 µg de estradiol. Las tabletas de placebo contenían ingredientes inactivos idénticos a Vagifem. Los ingredientes de Replens son agua purificada, glicerina, aceite mineral, policarbófilo, homopolímero de carbómero tipo B, glicérido de aceite de palma hidrogenado, ácido sórbico e hidróxido de sodio. El placebo fue gel de hidroxietilcelulosa, que demostró tener un efecto mínimo sobre la microbiota vaginal y la inflamación. ^{23, 24}El gel de placebo varió ligeramente de Replens en viscosidad, 13 800 centipoises y pH 4,5 (Replens, 13 000 centipoises y pH 3,0). Los medicamentos del estudio fueron formulados y/o empacados por Sharp Clinical Services.

Se indicó a las mujeres que usaran la tableta vaginal diariamente durante 2 semanas, luego dos veces por semana durante las 10 semanas restantes y el humectante vaginal cada 3 días durante todo el ensayo. Durante las primeras 2 semanas, se aconsejó a los participantes que usaran la

tableta por la mañana y el gel por la noche. Después de eso, se instruyó a los participantes para que usaran los productos en días alternos.

Recopilación de datos

El contacto telefónico a las 1, 3 y 11 semanas después de la aleatorización evaluó el cumplimiento del protocolo y los eventos adversos. Las visitas de seguimiento se realizaron 4 y 12 semanas después de la aleatorización. En cada visita, las mujeres completaron cuestionarios y se sometieron a la recolección de muestras vaginales para la evaluación en húmedo, la medición del pH y el índice de maduración vaginal (VMI, una medida de la maduración de las células de la mucosa vaginal debido a los efectos del estrógeno) ²⁵ (al inicio y 12 semanas). En las visitas de seguimiento, se pidió a las mujeres que trajeran medicamentos; Se contaron las píldoras restantes y se pesaron los tubos de gel para proporcionar estimaciones de adherencia a la medicación.

Mediciones

El resultado primario fue la gravedad del síntoma más molesto (MBS, por sus siglas en inglés) definido por la participante en el momento de la inscripción en el ensayo como picazón vulvovaginal, dolor, sequedad, irritación o dolor con la penetración. La gravedad se calificó de 0 a 3, lo que significaba que no existía, era leve, moderada o grave. ²⁶ En cada visita, las mujeres completaron un cuestionario sobre la presencia y la gravedad de los síntomas vulvovaginales.

Los resultados secundarios preespecificados fueron índice de síntomas vaginales (VSI) compuesto, ¹⁵ satisfacción con el tratamiento recibido (escala de Likert: 0 = no satisfecho a 10 = completamente satisfecho), beneficio significativo de los medicamentos del estudio (sí o no), índice de función sexual femenina (FSFI), ²⁷ Escala de Malestar Sexual Femenino–Ítem 1 Revisado, ²⁸ VMI, ^{10, 26} y pH. ²⁶ Índice de síntomas vaginales fue la puntuación media de gravedad de los 5 síntomas vulvovaginales enumerados como opciones de MBS. Los resultados secundarios post hoc fueron la intensidad del dolor con la penetración y la sequedad vaginal. ²⁹ Los cuestionarios adicionales incluyeron Calidad de vida menopáusica, ³⁰ Trastorno de ansiedad generalizada 7, ³¹ y Cuestionario de Salud del Paciente 8. ³²

Los eventos adversos se evaluaron en cada visita mediante un cuestionario que enumeraba los síntomas potencialmente relacionados con los agentes activos (aumento de las secreciones vaginales, picazón vaginal, sensibilidad mamaria, sangrado vaginal, erupción cutánea vulvovaginal). Las nuevas quejas informadas en las visitas o por teléfono fueron evaluadas y clasificadas de acuerdo con el Diccionario Médico de Actividades Reguladoras. ³³

Análisis estadístico

Noventa y cinco mujeres por grupo proporcionaron un poder del 89 % para detectar un cambio en el tamaño del efecto de 0,5 unidades de desviación estándar (DE) desde el inicio hasta la semana 12 en la gravedad del SMM entre el grupo de intervención y el placebo, ¹⁹ basado en una prueba *t* con un α bilateral = 0,025 para tener en cuenta las comparaciones de 2 grupos de tratamiento. La inscripción planificada de 318 participantes permitió una pérdida del 10 % durante el seguimiento. El análisis por intención de tratar modificado incluyó a todas las participantes aleatorizadas que proporcionaron una puntuación inicial de MBS y la gravedad de los síntomas vulvovaginales correspondientes en la semana 4 o 12, independientemente de la adherencia al tratamiento asignado.

El resultado primario fue el cambio en la gravedad del MBS entre la inscripción y las semanas 4 y 12. Las diferencias entre los grupos de tratamiento se evaluaron mediante modelos de regresión lineal de medidas repetidas de las medidas de resultado continuas de 4 y 12 semanas (MBS, VSI, dolor con penetración, sequedad vaginal, VMI como porcentaje de células superficiales, FSFI) en función de la asignación aleatoria, el valor inicial de la medida de resultado, la visita y el sitio clínico. Los errores estándar robustos se estimaron a través de ecuaciones de estimación generalizadas para ajustar la correlación entre las medidas de resultado repetidas. Para facilitar las comparaciones, se volvieron a analizar los modelos de gravedad del MBS entre los participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad de los ensayos publicados anteriormente: pH inicial superior a 5 y VMI con no más del 5 % de células superficiales. [15](#), [16](#), [17](#) Un análisis adicional evaluó los efectos de la intervención en modelos que incluían solo a mujeres adherentes al tratamiento, definidas como que usaban al menos el 80 % de la medicación. Dos variables fueron hipotetizadas a priori para modificar la respuesta al tratamiento en el resultado primario: edad y años desde la menopausia. Las pruebas de interacción entre estas variables y la asignación de tratamientos se realizaron dentro de los modelos de regresión lineal.

Diferencias entre los grupos de tratamiento en la semana 12 en las proporciones de mujeres con adherencia a la medicación, reducción de al menos 2 puntos en la gravedad del MBS, reducción de al menos el 50 % en la gravedad del MBS, pH vaginal de 5 o menos, VMI superior al 5 % de células superficiales, angustia sexual, y el beneficio significativo del uso de la medicación del estudio se evaluaron mediante pruebas de χ^2 . Los eventos adversos se compararon entre los grupos de tratamiento mediante pruebas exactas de Fisher. Las diferencias de la semana 12 en la satisfacción con el tratamiento se evaluaron mediante pruebas t . Los análisis se realizaron con SAS, versión 9.4 (SAS Institute), con una $P \leq 0,025$ bilateral considerada estadísticamente significativa para el resultado primario y una $P \leq 0,05$ para los resultados secundarios.

Resultados

Trescientas dos mujeres fueron aleatorizadas para recibir una tableta vaginal de estradiol más un gel de placebo ($n = 102$), una tableta de placebo más un humectante vaginal ($n = 100$) o un placebo doble ($n = 100$). La retención del estudio fue alta: 294 de 302 (97%) mujeres proporcionaron datos de análisis primarios ([Figura 1](#)). La mayoría de las mujeres tenían entre 55 y 64 años (235 [78 %]), blancas (267 [88 %]) y casadas o en pareja (257 [85 %]). Las características iniciales fueron comparables entre los grupos de tratamiento ([tabla 1](#)).

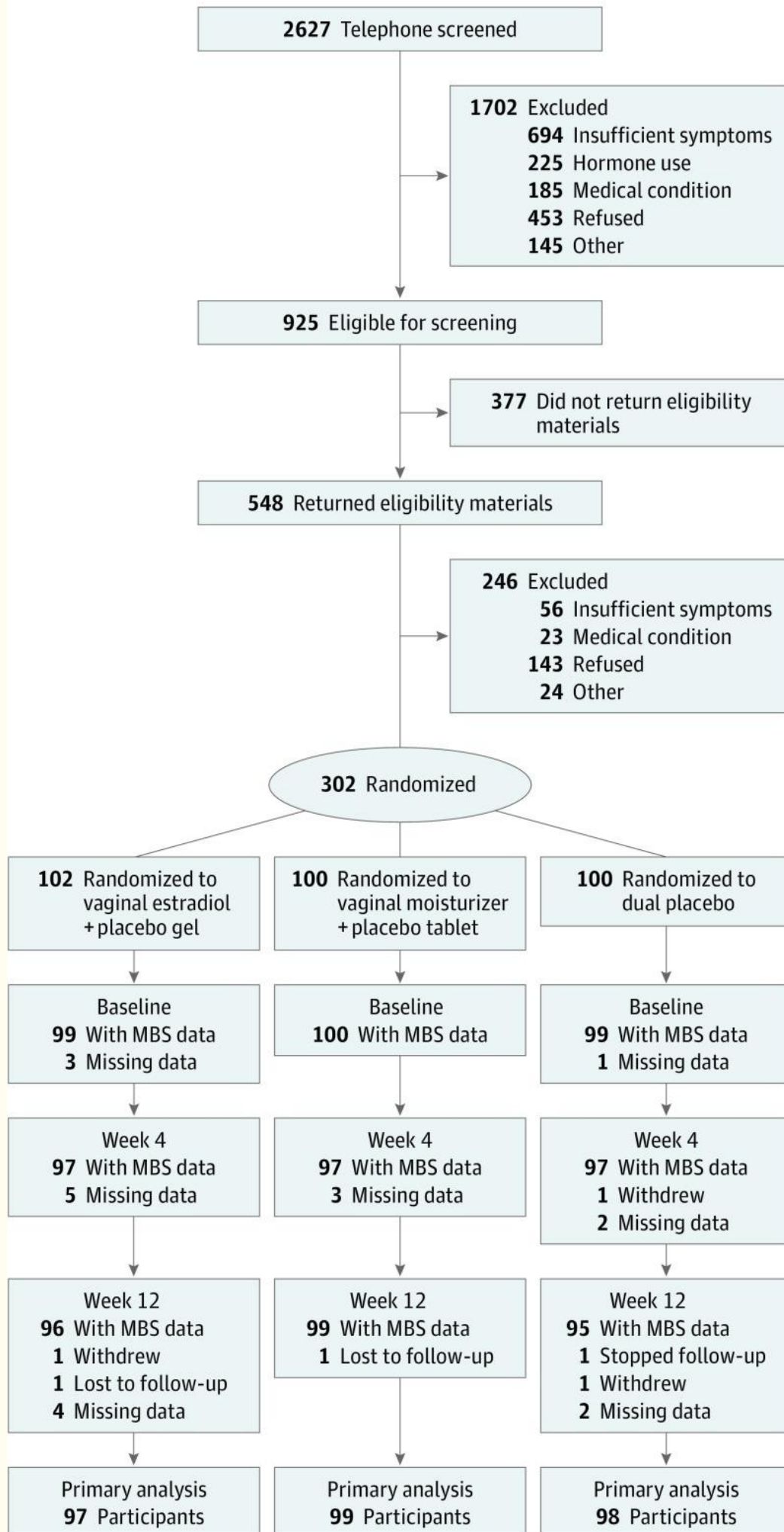


Figura 1.

Reclutamiento, inscripción, aleatorización y seguimiento de los participantes

MBS indica el síntoma más molesto.

Tabla 1.

Características iniciales de los participantes del ensayo

Característica	Estradiol vaginal (n = 102)	Humectante vaginal (n = 100)	Placebo doble (n = 100)
Edad en el cribado, media (DE), años	61 (4)	61 (4)	61 (4)
Raza, No. (%)			
Blanco	87 (85)	90 (90)	90 (90)
afroamericano	7 (7)	3 (3)	2 (2)
Otro/desconocido	8 (8)	7 (7)	8 (8)
IMC, media (DE)	27 (5)	26 (4)	26 (6)
Educación, n.º (%)			
Diploma de escuela secundaria/GED o menos	2 (2)	3 (3)	6 (6)
Escuela después de la escuela secundaria	31 (30)	27 (27)	31 (31)
Graduado de la Universidad	67 (66)	70 (70)	63 (63)
Estado civil, n.º (%)			
nunca casado	8 (8)	2 (2)	4 (4)
Divorciado o viudo	10 (10)	8 (8)	12 (12)
Casado o relación similar	83 (81)	90 (90)	84 (84)
Tabaquismo, n.º (%)			
Nunca	66 (65)	67 (67)	66 (66)
Pasado	31 (30)	33 (33)	32 (32)
Actual	4 (4)	0	2 (2)
Consumo de alcohol, tragos/semana, n.º (%)			
0	30 (29)	31 (31)	28 (28)
1-6	50 (49)	46 (46)	53 (53)
≥7	21 (21)	23 (23)	19 (19)
Menopause Quality of Life Questionnaire total, media (DE)	3.3 (1.2)	3.2 (1.1)	3.3 (1.0)
Paciente Salud Cuestionario 8 depresión, No. (%)			
Ninguno (0-4)	69 (68)	75 (75)	69 (69)
leve (5-9)	25 (25)	22 (22)	23 (23)
Moderado/grave (≥10)	7 (7)	3 (3)	8 (8)
Trastorno de Ansiedad Generalizada Cuestionario 7 ansiedad, N.º (%)			
Ninguno (0-4)	64 (63)	75 (75)	64 (64)
Mild (5-9)	25 (25)	21 (21)	24 (24)
Moderate/severe (≥10)	12 (12)	4 (4)	12 (12)
Sexually active, No. (%)			
Yes	81 (79)	80 (80)	84 (84)
No	20 (20)	20 (20)	16 (16)
Female Sexual Function Index total, mean	15.2 (5.9)	15.2 (6.5)	16.1 (6.6)

Característica

	Estradiol vaginal (n = 102)	Humectante vaginal (n = 100)	Placebo doble (n = 100)
(SD)			
Female Sexual Distress Scale–Revised, item 1, distressed about sex life, No. (%)			
Never/rarely	15 (15)	12 (12)	18 (18)
Occasionally	33 (32)	33 (33)	33 (33)
Frequently/always	53 (52)	54 (54)	49 (49)
Vaginal pH, No. (%)			
≤5	18 (18)	12 (12)	9 (9)
>5	81 (79)	87 (87)	90 (90)
Vaginal maturation index, No. (%)			
≤5% Superficial cells	86 (84)	78 (78)	81 (81)
>5% Superficial cells	6 (6)	11 (11)	7 (7)
Missing	10 (10)	11 (11)	12 (12)
Most bothersome symptom, No. (%)			
Vulvar and/or vaginal itching	10 (10)	4 (4)	6 (6)
Vulvar and/or vaginal pain	5 (5)	7 (7)	2 (2)
Vaginal dryness	23 (23)	17 (17)	23 (23)
Vulvar and/or vaginal irritation	7 (7)	4 (4)	8 (8)
Pain with vaginal penetration	54 (53)	68 (68)	60 (60)
Self-reported health, No. (%)			
Excellent	26 (26)	27 (27)	20 (20)
Very good	41 (40)	55 (55)	47 (47)
Bueno	33 (32)	15 (15)	30 (30)
regular/pobre	1 (1)	3 (3)	3 (3)

Abreviatura: IMC, índice de masa corporal (calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado).

^a Las mujeres fueron aleatorizadas 1:1:1 para recibir una tableta de 10 µg de estradiol vaginal + gel de placebo, un humectante vaginal de venta libre + una tableta de placebo o una tableta de placebo + gel de placebo. No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre los grupos.

Un total de 182 (60%) mujeres refirieron SMM como dolor con la penetración vaginal, 63 (21%) sequedad, 20 (7%) prurito, 19 (6%) irritación y 14 (5%) dolor. La gravedad media inicial (DE) del MBS fue de 2,5 (0,6). La mayoría de las mujeres (245 [81 %]) eran sexualmente activas: 202 (67 %) con pareja masculina, 3 (1 %) con pareja femenina y 136 (45 %) con autoestimulación. El pH vaginal medio inicial fue de 7 (rango intercuartílico, 6,0-7,5). De 269 (89 %) muestras de VMI iniciales con celularidad adecuada para el análisis, el 91 % no tenía más del 5 % de células superficiales.

Al finalizar, de los participantes que devolvieron tabletas para contar (263 [87 %]) y gel para pesar (259 [86 %]), el 94 % se adhería a las tabletas y el 90 % se adhería al gel (es decir, usó >80 % de las dosis del medicamento). La adherencia no varió significativamente entre los grupos de tratamiento (tabletas de estradiol, 84 de 102 [82 %] versus tabletas de placebo, 80 de 100 [80 %]; $P = 0,67$; humectante vaginal, 75 de 100 [75 %] versus gel de placebo, 78 de 100 [78 %]; $p = 0,62$).

Ninguno de los tratamientos redujo la gravedad del MBS entre el inicio y las 4 o 12 semanas más que el placebo ([Tabla 2](#) y [Figura 2](#)). Todos los grupos tuvieron una disminución media de 1,2 a 1,4 puntos desde la puntuación inicial de MBS a las 12 semanas. Una disminución de 2 puntos significa un cambio clínicamente significativo de síntomas moderados a severos a leves a ninguno. No hubo diferencias entre los grupos de intervención frente a los de placebo en la proporción de mujeres con una disminución de al menos 2 puntos en la gravedad del SMM entre las semanas 0 y 12 (estradiol, 47 [49 %] frente a placebo, 43 [45 %]; $P = 0,61$, crema hidratante, 35 [35 %] frente a placebo, 43 [47 %]; $p = 0,16$). La mayoría de las mujeres tuvieron una disminución de al menos un 50 % en la gravedad de los síntomas (estradiol, 67 [70 %] frente a placebo, 62 [65 %]; $P = 0,50$; humectante, 53 [54 %] frente a placebo, 62 [65 %]; $p = 0,10$). El VSI medio disminuyó menos de 1 punto desde una media de 1,6 en todos los grupos de tratamiento.

Tabla 2.
Gravedad del síntoma más molesto (MBS) durante 4 y 12 semanas de tratamiento para 302 mujeres posmenopáusicas

Parámetro	Tableta de estradiol vaginal + gel de placebo		Hidratante Vaginal + Tableta Placebo		Placebo doble		Diferencia Estradiol vs Placebo		Hidratante vs Placebo	
	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Valor p^a	Media (95% IC)	Valor p^a
MBS gravedad ^b										
Base	99	2,4 (2,3 a 2,6)	100	2,5 (2,3 a 2,6)	99	2,5 (2,4 a 2,6)	0,0 (-0,2 a 0,1)		0,0 (-0,2 a 0,2)	
Semana 4 menos línea de base	97	-1,2 (-1,4 a -1,0)	97	-1,0 (-1,2 a -0,8)	97	-1,1 (-1,3 a -0,9)	-0,2 (-0,5 a 0,1)	.25	0,1 (-0,2 a 0,4)	.31
Semana 12 menos línea de base	96	-1,4 (-1,6 a -1,2)	99	-1,2 (-1,4 a -1,0)	95	-1,3 (-1,5 a -1,1)	-0,1 (-0,4 a 0,2)		0,2 (-0,1 a 0,4)	
Índice de síntomas vaginales ^c										
Base	102	1,6 (1,5 a 1,7)	100	1,6 (1,5 a 1,7)	100	1,6 (1,5 a 1,7)	0,1 (-0,1 a 0,2)		0,0 (-0,1 a 0,2)	
Semana 4 menos línea de base	100	-0,7 (-0,8 a -0,5)	97	-0,5 (-0,7 a -0,4)	98	-0,6 (-0,8 a -0,5)	0,0 (-0,2 a 0,2)	.99	0,1 (-0,1 a 0,3)	.05
Semana 12 menos línea de base	99	-0,9 (-1,1 a -0,8)	99	-0,7 (-0,9 a -0,6)	96	-0,9 (-1,0 a -0,7)	-0,1 (-0,3 a 0,1)		0,1 (-0,1 a 0,3)	
Dolor con penetración ^d										
Base	75	2,5 (2,3 a 2,6)	84	2,5 (2,4 a 2,6)	87	2,5 (2,4 a 2,6)	-0,1 (-0,2 a 0,1)		-0,1 (-0,2 a 0,1)	
Semana 4 menos línea de base	74	-1,4 (-1,7 a -1,2)	81	-1,0 (-1,3 a -0,8)	85	-1,2 (-1,4 a -0,9)	-0,3 (-0,6 a 0,1)	.21	0,1 (-0,2 a 0,5)	.08

Parámetro	Tableta de estradiol vaginal + gel de placebo		Hidratante Vaginal + Tableta Placebo		Placebo doble		Diferencia Estradiol vs Placebo		Hidratante vs Placebo	
	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Valor p^a	Media (95% IC)	Valor p^a
Semana 12 menos línea de base	73	-1,5 (-1,7 a -1,2)	83	-1,1 (-1,4 a -0,9)	83	-1,5 (-1,8 a -1,3)	0,1 (-0,3 a 0,4)		0,4 (0,1 a 0,7)	
Sequedad ^d										
Base	89	2,3 (2,2 a 2,4)	81	2,4 (2,3 a 2,5)	78	2,4 (2,3 a 2,6)	-0,1 (-0,3 a 0,0)		-0,1 (-0,2 a 0,1)	
Semana 4 menos línea de base	87	-1,1 (-1,3 a -0,9)	78	-1,0 (-1,2 a -0,8)	76	-1,2 (-1,4 a -1,0)	0,2 (-0,1 a 0,5)	.95	0,2 (-0,1 a 0,5)	.36
Semana 12 menos línea de base	86	-1,4 (-1,6 a -1,2)	80	-1,3 (-1,5 a -1,1)	74	-1,4 (-1,6 a -1,2)	0,0 (-0,3 a 0,3)		0,1 (-0,2 a 0,4)	

^a a valores de p de la comparación de cada tratamiento frente a placebo en un modelo lineal de resultados de medidas repetidas en función de la asignación aleatoria, el valor inicial de la medida de resultado, la semana de visita (categórica) y el sitio clínico.

^b Las participantes calificaron la comezón, el dolor, la sequedad, la irritación o el dolor vulvovaginal con la penetración en una escala de ninguno (0) a severo (3) e identificaron 1 de estos como su MBS para el resultado del ensayo.

^c Índice de síntomas vaginales = puntuación media de gravedad de 5 síntomas vulvovaginales.

^d Entre los participantes con una puntuación moderada o grave al inicio del estudio.

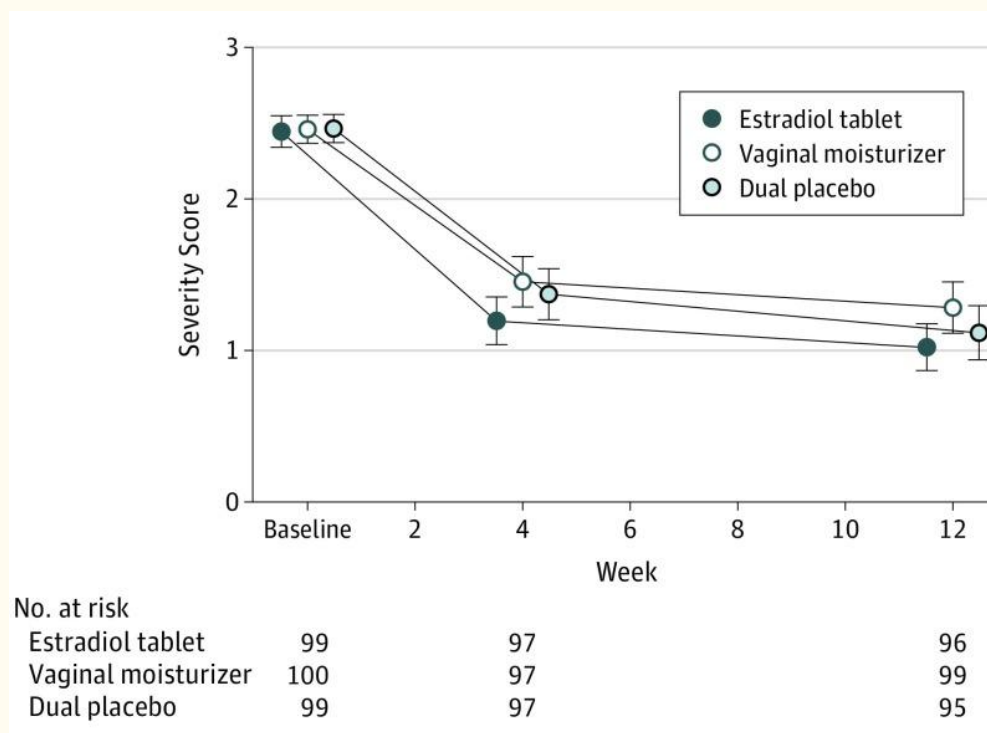


Figura 2.

Cambio en la puntuación de gravedad de los síntomas más molestos durante 12 semanas

Puntuaciones de gravedad de los síntomas más molestos (1 indica leve; 2, moderado; 3, grave) a las 0, 4 y 12 semanas de tratamiento en mujeres aleatorizadas a tableta vaginal de estradiol (10 µg) + gel de placebo, humectante vaginal + tableta de placebo, o gel de placebo + tableta de placebo. Las mujeres eligieron la picazón, el dolor, la

sequedad, la irritación o el dolor vulvovaginal con la penetración vaginal como su síntoma más molesto al momento del enrolamiento. No hubo diferencias significativas en el cambio desde el inicio en las puntuaciones de gravedad entre los grupos de tratamiento a las 4 o 12 semanas (estradiol frente a placebo doble, $P = 0,25$; humectante frente a placebo doble, $P = 0,31$).

Una mayor proporción de mujeres en el grupo de estradiol tuvo un cambio de pH de más de 5 al inicio a 5 o menos en la semana 12 en comparación con el placebo (36 [46 %] frente a 10 [12 %]; $P < 0,001$); no se observaron diferencias entre la crema hidratante y el placebo (8 [9 %] frente a 10 [12 %]; $P = 0,60$). Más mujeres en el grupo de comprimidos de estradiol aumentaron las células superficiales del VMI desde un 5 % o menos al inicio hasta más del 5 % en la semana 12 en comparación con el placebo (45 [57 %] frente a 8 [11 %]; $p < 0,001$). La misma proporción de mujeres en los grupos de crema hidratante y placebo tuvo un aumento (8 [11 %]; $P = 0,95$).

El cambio en FSFI no varió significativamente entre los grupos de tratamiento, ni en la puntuación total ni en ninguno de los 6 dominios (Tabla 3). El dominio del FSFI con la mayor mejora a las 12 semanas fue Lubricación, aumentando una media de 1,4 (IC 95 %, 1,1-1,8) puntos en el grupo de gel de estradiol + placebo, 1,2 (IC 95 %, 0,8-1,6) puntos en el doble placebo y 0,9 (IC del 95 %, 0,6-1,3) puntos en humectante + tableta de placebo. La mayoría de las mujeres estaban "frecuentemente" o "siempre" angustiadas por la vida sexual en el momento de la inscripción (tabla 1). A las 12 semanas, casi la mitad de las mujeres en los grupos de estradiol y placebo respaldaron "raramente" o "nunca" angustiadas (47 [47 %] estradiol, 29 [29 %] humectante, 41 [43 %] placebo; estradiol versus placebo, $P = 0,50$; crema hidratante frente a placebo, $p = 0,05$). La satisfacción media (DE) con el tratamiento fue similar entre los grupos: 8,6 (2,6) para la tableta de estradiol, 7,7 (3,2) para la crema hidratante y 8,1 (3,0) para el placebo. Más mujeres en el grupo de tabletas de estradiol informaron un "beneficio significativo" del tratamiento que el placebo (79 [80 %] frente a 62 [65 %]; $P = 0,02$), pero no se observaron diferencias entre la crema hidratante y el placebo (57 [58 %] frente a 62 [65 %], $p = 0,39$).

Tabla 3.
Puntuaciones del índice de función sexual femenina (FSFI) durante 4 y 12 semanas de tratamiento para 302 mujeres posmenopáusicas

Dominio FSFI ^a	Tableta de estradiol vaginal + gel de placebo		Hidratante Vaginal + Tableta Placebo		Placebo doble		Diferencia Estradiol vs Placebo		Hidratante vs Placebo	
	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Valor p^b	Media (95% IC)	Valor p^b
Total										
Base	81	15,2 (13,9 a 16,5)	86	15,1 (13,7 a 16,5)	85	16,1 (14,6 a 17,5)	-0,8 (-2,8 a 1,1)		-0,9 (-2,9 a 1,1)	
Semana 4 menos línea de base	62	3,1 (1,5 a 4,7)	73	2,9 (1,7 a 4,1)	73	3,2 (1,8 a 4,7)	-0,1 (-2,3 a 2,1)	.64	-0,3 (-2,2 a 1,5)	.17
Semana 12 menos línea de base	64	5,4 (4,0 a 6,9)	80	3,1 (1,7 a 4,5)	70	4,5 (2,8 a 6,1)	1,0 (-1,2 a 3,2)		-1,3 (-3,5 a 0,8)	
Deseo										
Base	98	2,4 (2,2 a 2,6)	98	2,4 (2,2 a 2,6)	96	2,5 (2,3 a 2,7)	-0,1 (-0,4 a 0,2)	.58	-0,1 (-0,4 a 0,2)	.55
Semana 4	96	0,1 (-0,1 a 0,2)	95	0,2 (0,0 a 0,4)	93	0,2 (0,0 a 0,4)	-0,1 (-0,3 a 0,1)		0,0 (-0,2 a 0,2)	

Dominio FSFI ^a	Tableta de estradiol vaginal + gel de placebo		Hidratante Vaginal + Tableta Placebo		Placebo doble		Diferencia Estradiol vs Placebo		Hidratante vs Placebo	
	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Valor p ^b	Media (95% IC)	Valor p ^b
menos línea de base		a 0,3)		0,4)		a 0,4)	(-0,3 a 0,2)		(-0,3 a 0,2)	
Semana 12 menos línea de base	94	0,1 (0,0 a 0,3)	97	0,1 (-0,1 a 0,3)	91	0,1 (-0,1 a 0,4)	0,0 (-0,3 a 0,3)		0,0 (-0,3 a 0,3)	
Excitación										
Base	91	2,8 (2,5 a 3,1)	89	2,9 (2,6 a 3,2)	93	2,8 (2,5 a 3,2)	0,0 (-0,5 a 0,4)		0,1 (-0,4 a 0,5)	
Semana 4 menos línea de base	71	0,3 (0,0 a 0,6)	81	0,4 (0,1 to 0,6)	82	0,4 (0,1 to 0,7)	-0,1 (-0,5 to 0,3)	.36	0,0 (-0,4 to 0,3)	.13
Week 12 minus baseline	74	0,5 (0,2 to 0,8)	86	0,4 (0,1 to 0,7)	79	0,8 (0,4 to 1,1)	-0,3 (-0,7 to 0,2)		-0,4 (-0,8 to 0,1)	
Lubrication										
Baseline	89	2,0 (1,7 to 2,2)	89	2,2 (1,9 to 2,4)	92	2,2 (2,0 to 2,5)	-0,2 (-0,6 to 0,1)		0,0 (-0,4 to 0,3)	
Week 4 minus baseline	68	0,7 (0,3 to 1,0)	80	0,6 (0,3 to 0,9)	80	0,7 (0,3 to 1,1)	0,0 (-0,5 to 0,5)	.54	-0,1 (-0,6 to 0,4)	.32
Week 12 minus baseline	72	1,4 (1,1 to 1,8)	86	0,9 (0,6 to 1,3)	77	1,2 (0,8 to 1,6)	0,2 (-0,3 to 0,8)		-0,2 (-0,8 to 0,3)	
Orgasm										
Baseline	91	3,1 (2,7 to 3,5)	90	3,2 (2,8 to 3,6)	92	3,1 (2,8 to 3,5)	-0,1 (-0,6 to 0,5)		0,0 (-0,5 to 0,6)	
Week 4 minus baseline	71	0,2 (-0,2 to 0,5)	82	0,6 (0,2 to 0,9)	82	0,6 (0,2 to 1,0)	-0,5 (-1,0 to 0,1)	.14	0,0 (-0,5 to 0,5)	.37
Week 12 minus baseline	73	0,6 (0,2 to 0,9)	86	0,6 (0,2 to 0,9)	79	0,8 (0,4 to 1,1)	-0,2 (-0,7 to 0,3)		-0,2 (-0,7 to 0,3)	
Satisfaction										
Baseline	86	3,0 (2,6 to 3,3)	88	3,0 (2,7 to 3,3)	89	3,2 (2,9 to 3,5)	-0,2 (-0,7 to 0,2)		-0,2 (-0,6 to 0,3)	
Week 4 minus baseline	68	0,6 (0,3 to 0,9)	76	0,4 (0,1 to 0,7)	79	0,5 (0,3 to 0,8)	0,1 (-0,4 to 0,5)	.29	-0,1 (-0,5 to 0,3)	.29
Week 12 minus baseline	71	0,9 (0,6 to 1,3)	82	0,4 (0,1 to 0,7)	76	0,5 (0,2 to 0,8)	0,4 (0,0 to 0,8)		-0,1 (-0,5 to 0,3)	
Pain										
Baseline	90	1,6 (1,3 to 1,9)	90	1,4 (1,2 to 1,7)	93	1,8 (1,5 to 2,1)	-0,2 (-0,6 a 0,2)	.47	-0,4 (-0,8 a 0,0)	.76

Dominio FSFI ^a	Tableta de estradiol vaginal + gel de placebo		Hidratante Vaginal + Tableta Placebo		Placebo doble		Diferencia Estradiol vs Placebo		Hidratante vs Placebo	
	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	No.	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Valor p ^b	Media (95% IC)	Valor p ^b
Semana 4 menos línea de base	70	0,8 (0,3 a 1,3)	82	0,9 (0,5 a 1,2)	81	0,6 (0,2 a 1,1)	0,1 (-0,6 a 0,8)		0,2 (-0,3 a 0,8)	
Semana 12 menos línea de base	73	1,4 (0,9 a 1,8)	86	1,0 (0,7 a 1,4)	79	0,9 (0,5 a 1,4)	0,4 (-0,2 a 1,0)		0,1 (-0,4 a 0,7)	

^a El FSFI es un cuestionario de 19 ítems con una puntuación máxima de 36, que se calcula sumando puntuaciones ponderadas de 6 dominios. Las puntuaciones más altas son mejores, y una puntuación de menos de 26 es compatible con disfunción sexual. Cada dominio tiene una puntuación máxima de 6, que se calcula multiplicando la puntuación total de todas las preguntas por un factor de dominio.

^b Valores de p de la comparación de cada tratamiento frente a placebo en un modelo lineal de resultado de medidas repetidas en función de la asignación aleatoria, el valor inicial de la medida de resultado, la semana de visita (categórica) y el centro clínico.

En los modelos de regresión que incluyeron solo mujeres adherentes a la medicación, los cambios en la gravedad del MBS y el FSFI no difirieron del análisis por intención de tratar (eTables 1 y 2 en el [Suplemento 2](#)). En el análisis limitado a mujeres que cumplieron con los criterios de inscripción para ensayos anteriores de pH superior a 5 y no más del 5 % de células superficiales en VMI (n = 205), no observamos diferencias en los resultados. Ni la edad ni los años transcurridos desde la menopausia modificaron la respuesta al estradiol, aunque las mujeres menores de 60 años demostraron una mayor mejoría del MBS con placebo que con la crema hidratante (eTabla 3 en el [Suplemento 2](#)).

La candidiasis vaginal se diagnosticó mediante microscopía en 5 (5 %) participantes asignadas al azar a estradiol, 2 (2 %) a humectante y 2 (2 %) a placebo doble. Dos mujeres adicionales reportaron una infección por levaduras diagnosticada en otro lugar. Los eventos adversos no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento (eTabla 4 en el [Suplemento 2](#)). Tres mujeres asignadas al azar a estradiol recibieron un diagnóstico de cáncer (todas consideradas no relacionadas con la medicación del estudio): 1 con linfoma a las 4 semanas se retiró, 1 con cáncer de mama a las 4 semanas interrumpió la terapia pero continuó con otros procedimientos y 1 diagnóstico de cáncer de mama se realizó después del estudio terminación.

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado de 302 mujeres con síntomas vulvovaginales posmenopáusicos de moderados a graves, no se observaron diferencias en la reducción de los síntomas entre los grupos de tratamiento para la tableta de estradiol vaginal más gel de placebo frente a placebo doble, o humectante vaginal más tableta de placebo frente a placebo doble. La falta de eficacia de los grupos de tratamiento activo sobre el placebo dual fue similar si las mujeres eligieron el dolor con la penetración vaginal, la sequedad vaginal u otros síntomas como su MBS. Demostramos una mejoría similar en los síntomas y la función sexual en los 3 grupos de tratamiento.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda terapias vaginales no hormonales como tratamiento de primera línea para GSM,⁹ mientras que las recomendaciones en Europa apoyan la terapia vaginal con estrógenos.¹⁰ Muchas mujeres reportan preocupaciones sustanciales acerca de la seguridad a largo plazo de los productos hormonales y prefieren usar productos no hormonales.²² Los humectantes vaginales como Replens, que contienen mucoadhesivos como policarbofilo para extender el beneficio de la dosificación intermitente,³⁴ han sido evaluados en pequeños estudios abiertos utilizando la misma estrategia de dosificación que en nuestro ensayo. Dos estudios, incluido 1 ensayo cruzado aleatorio en sobrevivientes de cáncer de mama, no demostraron diferencias significativas entre el placebo y los productos humectantes, aunque ambos redujeron la gravedad de los síntomas.^{21, 35} Un estudio reciente que comparó la dehidroepiandrosterona (DHEA) en una base mucoadhesiva versus una base sola no demostró diferencias en la mejoría de los síntomas, pero sí una mejor función sexual en mujeres que usaban DHEA.²¹ Elegimos nuestro gel placebo porque se demostró que no altera la microbiota vaginal ni la inflamación^{23, 24} y es una formulación con menos propiedades mucoadhesivas que Replens³⁴, aunque de similar viscosidad y pH.²³ La eficacia de nuestro placebo para disminuir la gravedad de los síntomas sugiere que las propiedades mucoadhesivas elogiadas por los fabricantes de humectantes vaginales pueden no ser necesarias para lograr el alivio de los síntomas.

Dos de los 3 ensayos clínicos aleatorizados de la terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas demostraron una mayor disminución de la gravedad de los síntomas en comparación con el placebo, aunque en todos los ensayos los síntomas disminuyeron en ambos grupos.^{17, 36, 37} La reducción de síntomas con tabletas de estradiol en nuestro estudio fue comparable a la literatura existente para estrógeno vaginal, DHEA vaginal recientemente aprobada y ospemifeno oral, un modulador selectivo del receptor de estrógeno.^{38, 39} Nuestras participantes que usaron tabletas vaginales de estradiol tuvieron una disminución media en la gravedad de los síntomas desde el inicio de 1,4 puntos, similar a los 1,2 a 1,3 observados en estudios anteriores de la tableta vaginal,^{15, 17} y los 1,4 puntos observados con ospemifeno oral.³⁸ y DHEA vaginal,³⁹ pero ligeramente menor que la observada con una formulación de cápsula blanda (media [DE], 1,69 [0,07]).³⁷ Si bien 10 µg es una dosis baja, 2 estudios que compararon dosis de 10 y 25 µg no mostraron una diferencia en la eficacia.^{15, 37} El cambio diferencial en el VMI en nuestro grupo de estradiol demuestra el efecto biológico del estrógeno frente al placebo, pero no se relacionó con diferencias en la mejoría de los síntomas. En general, la mayor diferencia entre nuestro ensayo y otros es la magnitud de la mejoría de los síntomas en nuestro grupo de placebo. Nuestro placebo fue bastante diferente de las cremas y tabletas de placebo utilizadas en otros ensayos de estrógeno vaginal, y cumple con muchos de los criterios descritos en una revisión reciente como óptimos para los productos humectantes vaginales.⁴⁰

El efecto placebo en los ensayos de tratamiento para los síntomas vaginales posmenopáusicos es considerable. En ensayos anteriores, las tabletas de placebo se asociaron con una disminución media en la gravedad de los síntomas de 0,8 a 0,87 puntos,^{15, 17} mientras que la cápsula blanda de placebo se asoció con una disminución media de 1,28 puntos en la gravedad de la dispareunia.³⁷ En 2 estudios de crema de estrógeno vaginal, la gravedad de la dispareunia disminuyó una media de 0,7 a 0,9 puntos en los grupos de placebo.^{36, 41} La disminución media de la gravedad de los síntomas de 1,3 puntos en nuestro grupo doble de placebo es mayor que los efectos del placebo de otros ensayos, con la excepción del estudio de cápsulas blandas (REJOICE).³⁷ Los síntomas elegidos como resultados para los ensayos (sequedad, dolor con las relaciones sexuales, picazón e irritación) son los síntomas vulvovaginales más comúnmente informados entre las mujeres posmenopáusicas,^{3, 4, 5} y la gravedad se correlaciona con las puntuaciones de la función sexual, lo que sugiere que son pacientes relevantes. resultados.⁴² Sin embargo, la profunda respuesta al placebo observada en nuestro ensayo y otros, que no está relacionada con cambios en el pH o el VMI, sugiere que muchos factores, además del entorno vaginal local, contribuyen a los síntomas.

Muchas mujeres a las que se les prescribió terapia vaginal para los síntomas vulvovaginales parecen insatisfechas con el tratamiento, ya que las tasas de continuación son bajas.⁴⁴ En estudios previos, la adherencia a las tabletas fue mejor que a las cremas vaginales.^{45, 46, 47} Otros informes sugieren que las mujeres prefieren la formulación en tabletas a los productos que aumentan la secreción o que ensucian, y estarían dispuestas a pagar más por una formulación en tabletas.⁴⁸ Sin embargo, el costo de los medicamentos es una barrera importante para muchas mujeres, y las terapias basadas en hormonas son caras. Un suministro de 1 mes de crema de estrógeno vaginal, tabletas de estrógeno vaginal o productos más nuevos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. comercializados específicamente para la dispareunia (ospemifeno y DHEA vaginal) puede costar entre \$82 y \$200,^{49, 50} mientras que Replens cuesta aproximadamente \$20. Nuestros resultados sugieren que la mayoría de las mujeres pueden lograr una reducción superior al 50 % en la gravedad de los síntomas con el uso constante y regular de un gel vaginal con propiedades lubricantes y no observan una mejoría adicional de los síntomas con el estradiol vaginal.

Limitaciones

Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia a corto plazo (12 semanas) de las terapias vaginales hormonales y no hormonales recomendadas para los síntomas vulvovaginales posmenopáusicos, y el único con un brazo doble de placebo. Inscrimos a una gran cohorte de mujeres con síntomas moderados a graves, con excelente retención de participantes y adherencia a la medicación. Si bien nuestro estudio no fue diseñado para comparar las intervenciones activas de manera directa, las comparaciones de eficacia del estradiol vaginal y el humectante con placebo doble en la misma población brindan información sobre el beneficio relativo de cada uno. La generalización de los resultados de nuestro ensayo está limitada por la población relativamente homogénea, a pesar de inscribirse en 2 sitios geográficamente distintos y usar 2 estrategias de reclutamiento.^{15, 17, 36, 43} Incluimos a todas las mujeres posmenopáusicas que reportaron síntomas vulvovaginales de moderados a severos, lo que hace que nuestra población sea más consistente con las mujeres que acuden a entornos de atención primaria.

Conclusiones

Nuestro estudio demuestra que se necesita una mejor comprensión del mecanismo subyacente de GSM para guiar los esfuerzos para mejorar las opciones de tratamiento vaginal. Muchas mujeres posmenopáusicas con síntomas vulvovaginales de moderados a graves pueden tratarse con un gel lubricante vaginal de venta libre. Sin embargo, no todas las formulaciones en gel pueden tener los mismos efectos y algunas mujeres pueden preferir las formulaciones sin gel. La elección del tratamiento debe basarse en las preferencias individuales del paciente en cuanto al costo y la formulación.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885275/>

Notas

Suplemento 1.

Protocolo de prueba

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (11M, pdf)

Suplemento 2.

eTabla 1. Análisis de sensibilidad de la gravedad de los síntomas más molestos

eTabla 2. Análisis de sensibilidad de la puntuación total del índice de función sexual femenina

eTabla 3. Gravedad de los síntomas más molestos en las semanas 4 y 12 por subgrupos

eTabla 4. Eventos adversos moderados o graves recientemente emergentes durante la intervención

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) ^(123K, pdf)

Referencias

1. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakin AG, Kumar M, Bobula J. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and western Europe. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(9):713-722. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Minkin MJ, Reiter S, Maamari R. Prevalence of postmenopausal symptoms in North America and Europe. *Menopause*. 2015;22(11):1231-1238. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*. 2009;6(8):2133-2142. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. 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):1790-1799. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel . Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-1068. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med*. 2017;14(3):413-424. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010;67(3):233-238. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Sarri G, Davies M, Lumsden MA; Guideline Development Group . Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h5746. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Freedman MA. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: findings from the REVIVE survey. *Womens Health (Lond)*. 2014;10(4):445-454. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4, pt 2):722-727. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001500. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Shulman LP, Portman DJ, Lee WC, et al.. A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: implications for clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(4):569-578. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):67-76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44(2):137-144. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1053-1060. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Simunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavčić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):187-197. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al.. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(6):404-412. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dionoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259-263. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, et al.. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):969-973. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Wysocki S, Kingsberg S, Krychman M. Management of vaginal atrophy: implications from the REVIVE survey. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2014;8:23-30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Richardson BA, Kelly C, Ramjee G, et al.; HPTN 035 Study Team . Appropriateness of hydroxyethylcellulose gel as a placebo control in vaginal microbicide trials: a comparison of the two control arms of HPTN 035. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):120-125. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Tien D, Schnaare RL, Kang F, et al.. In vitro and in vivo characterization of a potential universal placebo designed for use in vaginal microbicide clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21(10):845-853. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause*. 2017;24(5):536-545. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. US Food and Drug Administration Guidance for industry: estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2003.
27. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al.. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Carpenter JS, Reed SD, Guthrie KA, et al.. Using an FSDS-R item to screen for sexually related distress: a MsFLASH analysis. *Sex Med*. 2015;3(1):7-13. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Chen L, Ng M-J, van der Vlugt TH, Price PH, Orenca A. Statistical considerations for the efficacy assessment of clinical studies of vulvar and vaginal atrophy. *Drug Inf J*. 2010;44(5):581-588. [[Google Scholar](#)]
30. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al.. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. 1996;24(3):161-175. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2007;22(11):1596-1602. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109-117. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Andrews GP, Donnelly L, Jones DS, et al.. Characterization of the rheological, mucoadhesive, and drug release properties of highly structured gel platforms for intravaginal drug delivery. *Biomacromolecules*. 2009;10(9):2427-2435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*. 1994;61(1):178-180. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al.. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause*. 2009;16(4):719-727. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, et al.; REJOICE Study Group . The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2017;24(4):409-416. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. 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. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al.; VVA Prasterone Research Group . Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-256. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151-161. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2009;16(4):735-741. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Pinkerton JV, Bushmakini AG, Komm BS, Abraham L. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning. *Maturitas*. 2017;100:57-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Simon JA, Archer DF, Constantine GD, et al.. A vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR, has negligible to very low systemic absorption of estradiol: efficacy and pharmacokinetic data review. *Maturitas*. 2017;99:51-58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Palma F, Xholli A, Cagnacci A; Writing Group of the AGATA Study . Management of vaginal atrophy: a real mess. results from the AGATA Study. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(9):702-707. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Portman D, Shulman L, Yeaw J, et al.. One-year treatment persistence with local estrogen therapy in postmenopausal women diagnosed as having vaginal atrophy. *Menopause*. 2015;22(11):1197-1203. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Weissmann-Brenner A, Bayevsky T, Yoles I. Compliance to vaginal treatment-tablets versus cream: a retrospective 9 years study. *Menopause*. 2017;24(1):73-76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Minkin MJ, Maamari R, Reiter S. Improved compliance and patient satisfaction with estradiol vaginal tablets in postmenopausal women previously treated with another local estrogen therapy. *Int J Womens Health*. 2013;5:133-139. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Mattsson LA, Ericsson Å, Bøgelund M, Maamari R. Women's preferences toward attributes of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Maturitas*. 2013;74(3):259-263. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Barenberg BJ, Smith T, Nihira MA. Compounded estradiol cream: a cost conscious alternative. *J Okla State Med Assoc*. 2014;107(4):155-156. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. GoodRx website. <https://www.goodrx.com/>. Accessed August 1, 2017.