



## Trabajo Original

### Papel de ospemifeno en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en la mujer posmenopáusica

#### *Role of ospemifene in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal woman*

María Jesus Cancelo Hidalgo<sup>1</sup>, Camil Castelo-Branco<sup>2</sup>, Rafael Sánchez Borrego<sup>3</sup>, Plácido Llana Coto<sup>4</sup>, Santiago Palacios Gil-Antuñano<sup>5</sup>, Francisca Molero Rodríguez<sup>6</sup>, Isabel Caballero Gómez<sup>7</sup> y Ricardo Gallego Luis<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. <sup>3</sup>DIATROS, Diagnósticos y Tratamientos Avanzados SLP. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>5</sup>Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. <sup>6</sup>Institut de Sexologia de Barcelona. Barcelona. <sup>7</sup>Dynamic Solutions. Madrid. <sup>8</sup>Shionogi Inc.

### Resumen

A pesar de que los síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV) tienen un impacto significativo en la vida de una mujer, el grado de insatisfacción con las terapias disponibles es elevado. Si además consideramos que muchas mujeres son reacias a aceptar los tratamientos vaginales o no pueden utilizarlos, se hace patente la necesidad médica no cubierta en el manejo de la AVV. Ospemifeno es el primer tratamiento oral que no contiene hormonas indicado para mujeres posmenopáusicas con AVV no candidatas a estrógenos locales, y el único modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) con actividad antagonista en la mama, neutral en el útero y agonista en los huesos y vagina. Ospemifeno restaura el epitelio vaginal mejorando significativamente los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia, y la salud sexual.

Además de un óptimo tratamiento, los profesionales deberían abordar proactivamente la salud vaginal como parte del cuidado de la mujer posmenopáusica, especialmente a la luz del escaso conocimiento que muestran las mujeres acerca de esta condición.

#### Palabras clave:

Atrofia vulvovaginal.  
Dispareunia.  
Menopausia.  
Ospemifeno.  
Sequedad vaginal.

### Abstract

Despite symptoms of vulvar and vaginal atrophy (VVA) can have a significant impact on a woman's life, the level of dissatisfaction with available VVA treatments is high. If we also consider that many women are reluctant to accept vaginal treatments or are unable to use it, the unmet medical need in the management of VVA becomes evident.

Ospemifene is the first oral treatment that does not contain hormones, for post-menopausal women with VVA who are not candidates for local estrogens, and the only SERM with antagonistic effect in breast, neutral in uterus, and agonistic in bone and vagina. Ospemifene restores the vaginal epithelium and show significant improvements in symptoms of vaginal dryness and dyspareunia and therefore in the woman's sexual function.

Besides an optimal treatment, professionals should proactively address the vaginal health as part of postmenopausal women care, particularly in view of survey results highlighting the poor understanding of this condition that women have.

#### Key words:

Vulvar and vaginal atrophy.  
Dyspareunia.  
Menopause.  
Ospemifene.  
Vaginal dryness.

Recibido: 12/01/2016  
Aceptado: 15/03/2016

Cancelo Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Sánchez Borrego R, Llana Coto P, Palacios Gil-Antuñano S, Molero Rodríguez F, Caballero Gómez I, Gallego Luis R. Papel de ospemifeno en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en la mujer posmenopáusica. Prog Obstet Ginecol. 2016;59:141-150

#### Correspondencia:

María Jesús Cancelo Hidalgo. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid  
e-mail: mcanceloh@sego.es

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, más de 100 millones de mujeres en la Unión Europea se encuentran en la posmenopausia (1), lo que constituye en torno al 40% de la población total femenina. Si consideramos que la media de edad de inicio de la menopausia oscila entre los 39-59 años (2) y que la esperanza de vida sigue en aumento, más de un tercio de la vida de la mayoría de estas mujeres transcurrirá en este periodo (3).

Por ello, todos los aspectos relacionados con la disminución de estrógenos, y entre ellos la salud vulvovaginal, son fundamentales en el cuidado de la mujer posmenopáusica.

La atrofia vulvovaginal (AVV) se inicia como consecuencia de un hipoestrogenismo fisiológico que desencadena una cascada de eventos (Fig. 1) (4) que conducen a la aparición de una sintomatología típica en aproximadamente el 50% de las mujeres posmenopáusicas (Tabla I). A pesar de ello, sorprende que la mayoría de estas mujeres

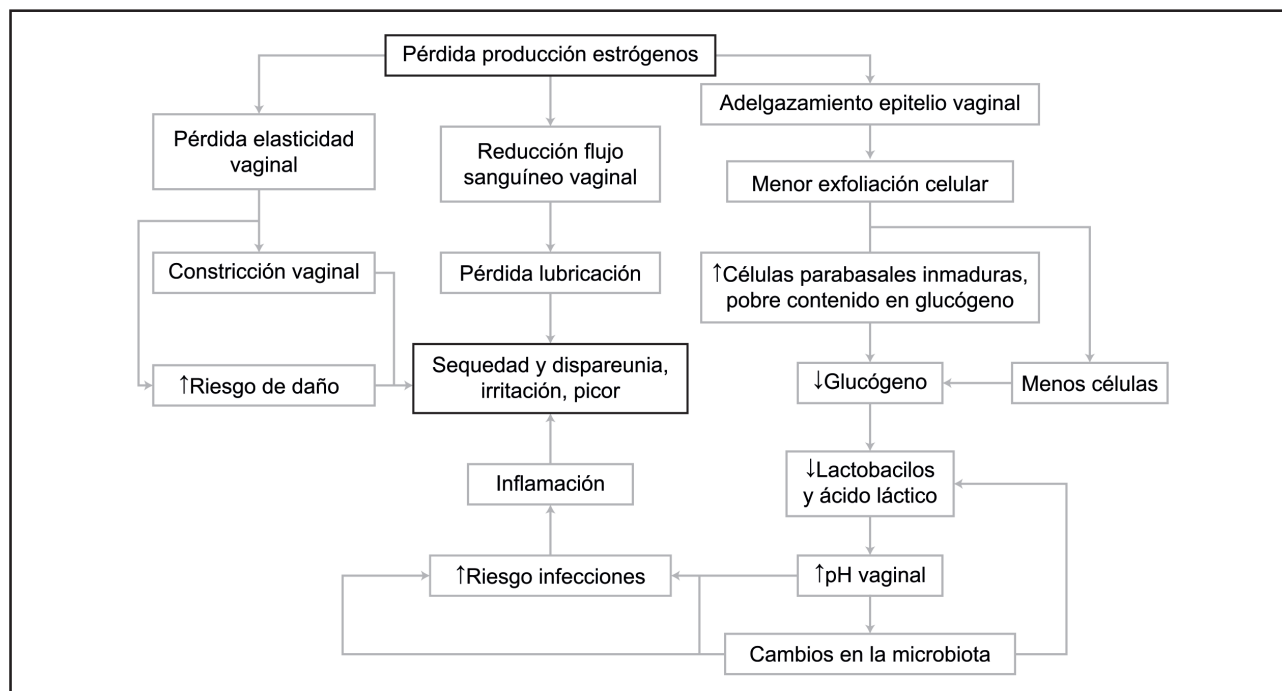


Figura 1. Representación esquemática de los efectos de la pérdida de estrógenos en el epitelio vaginal (4,25,58).

Tabla I. Principales estudios epidemiológicos basados en cuestionarios

Nombre del estudio	Número de respondedoras	Diseño	Países participantes	Prevalencia de síntomas de AVV
REVIVE version americana (5)	10.486	Encuesta <i>online</i>	EE. UU.	38% en el último mes 53% en los últimos 6 meses
REVIVE versión europea (6)	3.768	Encuesta <i>online</i>	Alemania, Italia, Reino Unido, España	48% en el último mes 66% en los últimos 6 meses
VIVA (7)	3.520	Encuesta <i>online</i>	Canadá, Dinamarca, Finlandia, Noruega, Reino Unido, EE. UU.	45%
Women's Voices in the Menopause (14)	4.264	Encuesta <i>online</i>	Canadá, Finlandia, Suecia, Reino Unido, EE. UU.	39%
Cumming et al. 2009 (45)	2.547	Encuesta <i>online</i>	Reino Unido	56%
Cumming et al. 2007 (46)	1.026, 1.072, y 1.002 en tres encuestas separadas	Encuesta <i>online</i>	Reino Unido	63%
Santoro y Komi (24)	2.290	Encuesta <i>online</i>	EE. UU.	45%
Levine et al. (47)	1.480	Encuesta <i>online</i>	EE. UU.	57%

REVIVE: Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes; VIVA: Vaginal health Insight Views and Attitudes; AVV: atrofia vulvovaginal.

asocien los síntomas a otras condiciones o desconozcan su causa. En la encuesta americana REVIVE (5), el 33% de las mujeres posmenopáusicas desconocían su causa y el 62% la propia condición de AVV, unos porcentajes que resultaron inferiores en la versión adaptada a Europa (6) (8,1% y 47%, respectivamente). Es más, el 63% de las participantes de la encuesta VIVA (7) no reconocían la AVV como una condición progresiva que requiere tratamiento.

Los síntomas más comunes son la sequedad vaginal, con porcentajes de hasta un 83%, dispareunia (44%), irritación vaginal (37%), picor (24%), ardor (14%) y sensibilidad vaginal (14%) (5-9), unas molestias que pueden estar ya presentes en la transición menopáusica. La vida sexual es el área más afectada tal y como indican las encuestas VIVA (65%) (7), y REVIVE americana (59%) (5) y europea (72%) (6), y la pérdida de actividad sexual y juventud, las mayores preocupaciones (6), sobre todo en mujeres con pareja (5). El sexo doloroso y la disminución del deseo sexual que experimentan hasta el 50% de las mujeres como consecuencia de la sintomatología de la AVV se encuentra entre las principales razones para evitar la actividad sexual y establecer una relación de confianza con sus parejas (6).

El diagnóstico de la AVV se basa en la anamnesis dirigida (preguntando específicamente por la presencia de síntomas o dificultades sexuales), apoyada por una exploración visual que evidencie los signos clínicos de palidez, enrojecimiento, petequias, sequedad y friabilidad de la mucosa genital, y en la valoración del pH e índice de maduración vaginal (IMV). Sin embargo, estos signos clínicos y fisiológicos de deficiencia estrogénica no necesariamente se correlacionan con los síntomas de AVV (9), y no siempre se acompañan de síntomas vaginales graves o persistentes en todas las mujeres (10). Esto sugiere que existen factores contextuales y de comportamiento que pueden influir en la experiencia subjetiva que la mujer tiene de sus propios síntomas de una forma más acusada que los signos puramente físicos de atrofia o inflamación (11).

La actitud de estas mujeres hacia sus síntomas, no solo en la descripción de su gravedad, sino en el impacto que consideran que tiene en sus vidas, puede responder a un claro componente sociocultural al considerar la menopausia como parte natural del proceso de envejecimiento (8,12). Así por ejemplo en EE. UU. (5), el 40% de las mujeres no consideran los síntomas tan molestos como para discutir sobre ellos con un profesional. A pesar de que en Europa esta creencia es inferior (26%) (6), la falta de comunicación con el profesional (13) refleja los tabúes que a día de hoy aún existen a la hora de tratar aspectos tan íntimos y privados como la salud vaginal (14), y que pueden variar en función del nivel educacional y socioeconómico (5) y, por todo ello, afectar al diagnóstico (5,6). Más interesante es el hecho de que a pesar de que el 65% de las mujeres esperan que su médico les pregunte acer-

ca de sus síntomas menopáusicos, únicamente el 10% de los profesionales es proactivo en este sentido (5,6).

Esta realidad también se atribuye a diferencias en los sistemas de salud y al grado de educación en la sociedad en general de cada país (7), unas diferencias culturales que también afectan a la toma de decisiones y tratamiento médico (15). Los datos más actuales muestran un panorama inquietante al señalar que más del 50% de mujeres con molestias vaginales están sin tratar (6), siendo el doble en aquellas que no discuten su sintomatología con el médico (5,6), además de una elevada falta de cumplimiento terapéutico y un escaso uso combinado de medicamentos sin receta (OCT) y de prescripción médica (6).

Todas estas observaciones confirman que la AVV es una condición poco reconocida por la propia mujer, infra-diagnosticada e infratratada, y demuestran la importancia de la responsabilidad del profesional con relación a la salud vaginal de la mujer posmenopáusica, quien debería generar conciencia educativa y facilitar la discusión con sus pacientes.

## **OPCIONES DE TRATAMIENTO**

---

### **Terapia hormonal sustitutiva sistémica**

En la actualidad, la terapia hormonal sustitutiva (THS) es el tratamiento de elección en mujeres con síntomas vasomotores asociados a la menopausia y síntomas de atrofia vaginal moderados o intensos (16). Todas las dosis y vías mejoran la sintomatología de AVV, si bien hasta un 29% de las pacientes refieren molestias vaginales aún estando en tratamiento.

### **Terapia vaginal**

#### **Terapia estrogénica local**

Para los casos de AVV sin otros síntomas de menopausia se recomienda la terapia estrogénica local (17). Además de evitar los efectos secundarios a la terapia hormonal sistémica es probablemente más eficaz en el alivio de los síntomas vulvovaginales y en mejorar los resultados citológicos (18), independientemente de su utilización en cremas, anillos, óvulos o comprimidos (19). Los estrógenos locales son altamente efectivos en revertir los cambios fisiológicos asociados con la AVV. Promueven el crecimiento y maduración celular vaginal, favorecen la recolonización por lactobacilos, mejoran el flujo sanguíneo, disminuyen el pH, aumentan el espesor del epitelio vaginal y la elasticidad, y mejoran la función sexual (18,20,21). Hay evidencia de que los efectos de estas preparaciones intravaginales no se limitan a la vagina (16,22)

y que existe un riesgo de absorción sistémica como consecuencia de una vagina atrófica, especialmente durante los primeros días de tratamiento (16,21,22). No obstante, no se ha demostrado un aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos con dosis ultrabajas de terapia estrogénica local (23) y, por tanto, no es necesario asociar un progestágeno o establecer controles para evaluar el estímulo endometrial. A medida que el epitelio madura como resultado del tratamiento, la absorción disminuye y se necesitan pequeñas dosis de estrógenos para prevenir la atrofia recurrente (16).

Las preocupaciones de una posible absorción sistémica de los estrógenos intravaginales y de sus efectos estimuladores sobre la mama y el endometrio, entre otros acontecimientos adversos (AAs), puede limitar su utilización a largo plazo (22,24); de hecho, entre un 12-38% de las mujeres entrevistadas en la encuesta REVIVE (5) en tratamiento con estrógenos locales y el 33% de las participantes en la encuesta VIVA (7) admitieron estar preocupadas por la exposición hormonal, y el 30% de las pacientes de la encuesta VIVA (7) se mostraban reacias a utilizar la terapia local estrogénica. Es más, la seguridad fue el aspecto con el que el 40% de las mujeres se mostraron más insatisfechas, seguida de la eficacia con un 25%.

### Hidratantes y lubricantes vaginales

En mujeres con contraindicación para los estrógenos locales (16,19,25), o bien en mujeres que quieran evitar un tratamiento hormonal, las guías recomiendan como primera línea los hidratantes vaginales y el uso de lubricantes durante las relaciones sexuales. También se debe valorar su uso en el alivio de los síntomas de sequedad en mujeres que no responden a los estrógenos (16).

Estos productos no tratan la condición subyacente (16), pero proporcionan un alivio transitorio de los síntomas de atrofia vaginal (26). El beneficio de los hidratantes puede resultar más prolongado si el uso es continuado (16,27), en parte por sus propiedades para reducir el pH vaginal, aunque su eficacia en los síntomas vaginales es inferior comparada con los estrógenos locales (26). De hecho, menos de la mitad de las mujeres posmenopáusicas en Europa está satisfecha con su hidratante (6).

Los lubricantes vaginales estarían indicados para su uso durante la actividad sexual, con el fin de proporcionar un medio que la haga más confortable.

### Limitaciones de la terapia vaginal

La falta de cumplimiento terapéutico es elevada. Hasta el 44% de las mujeres posmenopáusicas abandonan al menos un tratamiento para la AVV (5,6), lo cual ad-

vierte de las limitaciones de las terapias actuales. A la insatisfacción general con la eficacia y preocupación sobre el uso prolongado y la seguridad que expresan estas mujeres hacia los productos vaginales de prescripción médica y sin receta (OTC), se une el hecho de que pueden interferir con la espontaneidad sexual y producir residuos vaginales incómodos (5,6). Otras muchas mujeres no se sienten cómodas con la inserción vaginal del tratamiento (7) e identifican la vía vaginal como una limitación (5). Es más, según muestra la encuesta REVIVE más del 50% de las mujeres preferirían un tratamiento oral (5,6).

### OSPEMIFENO

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) dirigidos selectivamente contra la fisiopatología subyacente de la AVV son una alternativa a la terapia hormonal sistémica o estrogénica local en el manejo de los síntomas de AVV, más allá de los hidratantes y lubricantes. Sin embargo, de todos los SERM comercializados solo ospemifeno ha demostrado efectos beneficiosos similares a los estrógenos en el epitelio vaginal.

Ospemifeno es un SERM con un perfil de efectos tejido-específico diferente al resto. Su actividad antagonista en la mama, neutral en el útero y agonista en hueso y vagina (Tabla II) lo acerca al SERM ideal, al limitar el riesgo de tromboembolismo y carcinogénesis que dificulta un tratamiento a largo plazo. Ospemifeno es el único tratamiento de prescripción oral que no contiene hormonas indicado para mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal no candidatas a recibir tratamiento vaginal con estrógenos locales (28).

### Desarrollo clínico

El desarrollo clínico de ospemifeno incluye 21 estudios de fase I y 9 estudios de fase II/III, además de un análisis

**Tabla II. SERM. Actividad tejido-específica**

	Hueso	Mama	Útero	Vagina
Tamoxifeno (48-50)	+/-	-	+	N
Raloxifeno (51-54)	+	-	N	N
Bazedoxifeno (55-56)	+	-	-	N
Ospemifeno (30,35,57)	+	-	N	+
Estrógenos	+	+	+	+

(+) efecto agonista; (-) efecto antagonista; (+/-) efecto agonista en mujeres posmenopáusicas/efecto antagonista en mujeres premenopáusicas; N: efecto neutral; SERM: modulador selectivo de los receptores de estrógenos.

de farmacocinética poblacional y 12 estudios preclínicos *in vitro* con muestras biológicas humanas (Tabla III) (28). En los estudios de fase II/III, un total de 1.892 mujeres posmenopáusicas, con útero y sin él, recibieron al menos una dosis de ospemifeno, de las cuales aproximadamente el 80% recibieron una dosis igual o superior a 60 mg diarios (28). El 72% de las pacientes estuvo en tratamiento durante al menos 12 semanas, el 35% durante al menos 6 meses y el 22% durante al menos 1 año, con una exposición máxima de 89 semanas (28).

### Programa de fase III

Al margen del estudio de fase II de 12 semanas (Estudio 717) (28), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la dosis mínima efectiva de ospemifeno (5 mg/15 mg/30 mg), su eficacia clínica en el tratamiento de la AVV sintomática en la mujer posmenopáusica fue determinada principalmente en 3 estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble-cego y controlados con placebo: 2 estudios de referencia de 12 semanas (Estudios 310 y 821) (29-31), y 1 estudio de seguridad a 52 semanas (Estudio 718) (32) (Fig. 2 y Tabla IV). Una vez finalizada la fase doble-cego del estudio de referencia inicial de ospemifeno (Estudio 310) (29) y, de forma opcional, las pacientes con útero podían pasar a completar una fase de extensión abierta con ospemifeno 60 mg hasta 40 semanas (Estudio 310x) (33), y las pacientes histerectomizadas a una fase de extensión abierta hasta 52 semanas (Estudio 312) (34), con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo. Esto llevó a la aprobación de ospemifeno oral (60 mg/día) como el primer

SERM no hormonal para el tratamiento de la dispareunia de moderada a severa en mujeres posmenopáusicas con AVV (35).

Los dos estudios de referencia a 12 semanas incluyeron mujeres posmenopáusicas de edad comprendida entre 40 y 80 años con los siguientes criterios de AAV:  $\leq 5\%$  de células superficiales en un frotis vaginal, pH vaginal  $> 5,0$ , al menos un síntoma de AVV moderado o grave (Estudio 310) (29), o sequedad vaginal de moderada a grave o dispareunia asociada con la actividad sexual (Estudio 821) (30,31). En el estudio de seguridad a 52 semanas (Estudio 718) (32), las pacientes debían de tener útero, aunque no fueron seleccionadas basándose en sus síntomas de AVV.

Los criterios de valoración principal de los dos estudios de referencia de 12 semanas fueron los cambios desde el momento basal en el porcentaje de células parabasales y superficiales en el índice de maduración (IM) del frotis vaginal, cambio en el pH vaginal y cambio en la gravedad del síntoma más molesto (SMM) clasificado en una escala de 4 puntos (0, ninguno; 1, medio; 2, moderado; 3, grave). A pesar de que el objetivo principal del Estudio 718 (32) a 52 semanas era la seguridad, también se recogieron datos sobre la eficacia de ospemifeno 60 mg a 12 semanas en las medidas objetivas porcentaje de células superficiales y parabasales, y pH vaginal.

Los criterios de valoración secundarios variaron entre los estudios, e incluyeron los cambios en los marcadores fisiológicos de AVV a las 4 y 52 semanas (Estudios 310, 821, 718) (29-32) y en la gravedad del SMM a las 4 semanas (Estudios 310 y 821) (29-31), el porcentaje de pacientes respondedores (Estudio 821) (30,31), así como el uso de lubricantes (Estudios 310, 821) (29-31) y la función sexual en las semanas 4 y 12 (Estudio 821) (30,31). Se con-

**Tabla III. Estudios preclínicos de ospemifeno en muestras biológicas humanas (28)**

Estudio	Tipo de muestra	Objetivo
15-4302	Microsomas hepáticos humanos	Potencial de ospemifeno para inhibir las enzimas CYP
15-4304	Microsomas hepáticos humanos	Enzimas CYP involucradas en el metabolismo de ospemifeno
15-4309	Homogenados de hígado humano y otras especies	Eliminación <i>in vitro</i> y perfil metabólico de ospemifeno en presencia de cofactores para CYP y UGT
15-4318	Microsomas hepáticos humanos	Potencial de ospemifeno para inhibir las enzimas CYP
15-4319	Suero	Metabolismo <i>in vivo</i> de ospemifeno en humanos y otras especies
15-4321	Microsomas hepáticos humanos	Potencial de 4-hidroxi-ospemifeno (M-1) para inhibir las enzimas CYP
15-4324	Homogenados de hígado humano	Eliminación <i>in vitro</i> y perfil metabólico de M-1 en presencia de cofactores para CYP, UGT, NAT y GST
15-4325	Hepatocitos humanos	Potencial de ospemifeno para inducir las enzimas CYP
15-4326	Microsomas hepáticos humanos	Posibles interacciones farmacológicas metabólicas de ospemifeno y M-1 con el inhibidor de la aromatasa exemestano
15-4328	Incubaciones de microsomas hepáticos humanos	Contribución de CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en el aclaramiento de ospemifeno
15-4332	Microsomas hepáticos humanos	Potencial de 4'-hidroxi-ospemifeno (M2) para inhibir las enzimas CYP
15-4336	Homogenados de hígado humano	Eliminación <i>in vitro</i> y perfil metabólico de M-2 en presencia de cofactores para CYP, UGT, NAT y GST

CYP: citocromo P450; UGT: uridina difosfato-glucoroniltransferasa; NAT: n-acetiltransferasa; GST: glutatión S-transferasa.

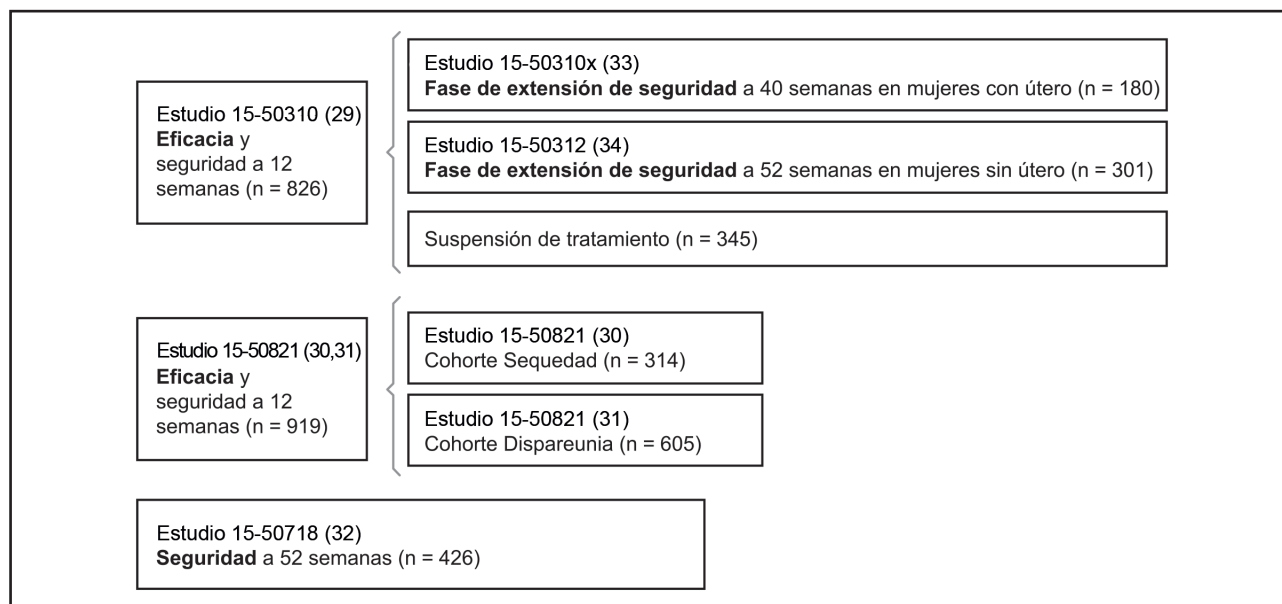


Figura 2. Programa de fase III de ospemifeno 60 mg.

sideró respondedora a la paciente que experimentó un incremento de 10 puntos en el valor del IM, un descenso en el pH vaginal de 0,5 y una disminución de 1 punto en la gravedad de la sequedad vaginal. Tanto en el estudio de seguridad a 52 semanas como en las fases de extensión a 40 y 52 semanas del estudio de referencia inicial de ospemifeno, se analizaron los cambios observados en la exploración visual vaginal en cuanto a los signos clínicos de petequia, palidez, friabilidad, sequedad y enrojecimiento de la mucosa, y cuya gravedad fue clasificada en una escala de 4 puntos (0, ninguno; 1, medio, 2, moderado; 3, grave).

### Eficacia terapéutica

En los 3 estudios de fase III las características demográficas de edad, raza, e IMC fueron comparables entre ambos brazos de tratamiento, y las tasas de discontinuación fueron bajas, con más del 80% de pacientes que completaron las 12 y las 52 semanas de tratamiento con ospemifeno 60 mg.

### Efectos en la maduración del epitelio vaginal y pH vaginal

Tras 4 semanas (Estudio 310) (29) y 12 semanas (Estudios 310 y 821) (29-31), ospemifeno 60 mg redujo significativamente el porcentaje de células parabasales y el pH vaginal y aumentó el porcentaje de células superficiales en comparación con placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabla IV). Esta mejoría significativa fue consistente entre los estudios y se mantuvo durante 52 semanas en el estudio a largo plazo (Estudio 718) (32) (Tabla IV).

### Efectos en la sequedad vaginal y dispareunia

Entre las mujeres que reportaron sequedad vaginal y dispareunia como el SMM en el Estudio 310 (29), ospemifeno 60 mg redujo significativamente la severidad de ambos síntomas tras 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo (Tabla IV). El 75% de las pacientes con sequedad vaginal notó una mejoría (reducción en la puntuación de gravedad de  $\geq 1$ ), y el 66% alivio (sin síntomas o síntomas leves). En la cohorte de pacientes que en el Estudio 821 identificaron la sequedad vaginal como el SMM, ospemifeno 60 mg redujo significativamente el grado de severidad reportado desde el inicio (-1,3) en comparación con placebo (-1,1) ( $p = 0,080$ ) (30), y un 46,3% de las pacientes notaron una mejoría sustancial (reducción en la puntuación de gravedad de 2 o 3) frente al 34,4% con placebo ( $p < 0,05$ ) (36). En la cohorte de pacientes con dispareunia como el SMM, ospemifeno 60 mg también redujo significativamente el grado de severidad (-1,5) frente a placebo (-1,2) ( $p < 0,0001$ ) (Tabla IV), y aumentó el porcentaje de las pacientes que al finalizar el tratamiento presentaron mejoría (80% vs. 64% con placebo;  $p < 0,001$ ), mejoría sustancial (53% vs. 39% con placebo;  $p < 0,0001$ ), o notaron alivio (63% vs. 42,5% con placebo;  $p < 0,0001$ ) (31). El porcentaje de pacientes respondedoras fue significativamente superior en el brazo de ospemifeno 60 mg en comparación con el brazo placebo [Estudio 310 (33,7% vs. 3,4%;  $p < 0,001$ ), Estudio 821-cohorte sequedad (33,8% vs. 7,1%;  $p < 0,0001$ ), Estudio 821-cohorte dispareunia (42,9% vs. 4,6%;  $p < 0,0001$ )].

Tabla IV. Principales resultados de los estudios de fase III de ospemifeno

Estudio	n	Células parabasales (%)		Células superficiales (%)		pH vaginal		Síntoma más molesto sequedad vaginal		Síntoma más molesto dispareunia	
		Osp 60 mg	PCBO	Osp 60 mg	PCBO	Osp 60 mg	PCBO	Osp 60 mg	PCBO	Osp 60 mg	PCBO
Estudio 310 (29). Diseño de fase III, aleatorizado, DC, GP, a 12 semanas	826 (1:1:1) Osp 60 mg/día: Osp 30 mg/día: PCBO	-30,1 (37,9)**	-3,98 (35,2)	10,8 (15,6)**	2,18 (8,4)	-1,01 (1,05)**	-0,09 (0,83)	-1,26 (1,02)*	-0,84 (0,99)	-1,19 (1,29)*	-1,02 (1,13)
Estudio 821-cohorte sequedad (30). Diseño de fase III, aleatorizado, DC, GP, a 12 semanas.	314 (1:1) Osp 60 mg/día: PCBO	-31,7 (2,11)**	-3,9 (2,18)	7,0 (rango: -4, 65)**	0,0 (rango: -11, 57)	-0,95 (0,06)**	-0,25 (0,06)	-1,3 (1,08)	-1,1 (1,02)	-	-
Estudio 821-cohorte dispareunia (31). Diseño de fase III, aleatorizado, DC, GP, a 12 semanas.	605 (1:1) Osp 60 mg/día: PCBO	-40,3 (1,56)***	-0,4 (1,57)	7,0 (rango: -6, 79)***	0,0 (rango: -5, 85)***	-0,94 (0,05)***	-0,07 (0,05)	-	-	-1,5 (1,1)***	-1,2 (0,99)
Estudio 718 (32). Diseño de fase III, aleatorizado, DC, GP, a 52 semanas.	426 (6:1) Osp 60 mg/día: PCBO	-40 (rango: -100, 75)***	0 (rango: -90, 98)	5 (rango: -5, 60)***	0 (rango: -5, 28)***	-1,22 (0,91)***	-0,16 (0,95)	-	-	-	-

Osp: ospemifeno; PCBO: placebo. DC: doble ciego; GP: grupos paralelos. Resultados en población por intención de tratar. Los datos se expresan en media (desviación estándar, DE), a menos que se indique otra cosa. \*p < 0,05 vs. placebo, \*\* p < 0,001 vs. placebo; \*\*\* p < 0,0001 vs. placebo.

### Efectos en los signos clínicos de AVV

Ospemifeno mejora sustancialmente los signos clínicos de AVV, tanto en las mujeres histerectomizadas (34) como en aquellas con útero (33). El examen visual de la vagina mostró mejoras aparentes en la sequedad vaginal, enrojecimiento, petequias, palidez y friabilidad de la mucosa a las 12 (37) y 26 semanas (33,34,37), que se mantuvieron durante 52 semanas de tratamiento con ospemifeno 60 mg frente a placebo (32-34), con la mayoría de las pacientes sin signos clínicos o con signos clínicos leves de AVV en la semana 52 (32-34).

### Efectos en el uso de lubricantes y función sexual femenina

El beneficio clínico de ospemifeno 60 mg también se demostró en la frecuencia de uso de lubricantes y en la actividad sexual. En los estudios 310 y 821 (29-31) hubo una tendencia hacia un menor uso de lubricantes en el grupo de ospemifeno 60 mg vs. placebo, con una ligera reducción en el porcentaje de mujeres que reportaron su uso tras 3 semanas de tratamiento, y durante las 12 semanas de duración de los estudios. Ospemifeno 60 mg también fue significativamente más efectivo que placebo en términos de una mejoría de la actividad sexual, mediante la puntuación total FSFI, en las semanas 4 (5,29 vs. 3,70; p < 0,001) y 12 semanas (6,69 vs. 4,14; p < 0,001). Esta mejoría que empieza a manifestarse en las primeras 4 semanas con una reducción significativa del dolor durante el sexo (p < 0,05 vs. placebo) y una mayor lubricación (p < 0,001 vs. placebo), se mantiene durante 12 semanas en los dominios del índice de la función sexual femenina (FSFI) excitación (p < 0,05 vs. placebo), deseo (p < 0,001 vs. placebo), orgasmo (p < 0,001 vs. placebo), lubricación (p < 0,0001 vs. placebo), satisfacción (p < 0,05 vs. placebo) y dolor (p < 0,0001 vs. placebo) (38). Estos resultados se mostraron consistentes en las mujeres con útero e histerectomizadas, y en aquellas con dispareunia y sequedad vaginal como el SMM (38).

### Aplicación clínica de los datos de eficacia

La mejoría sintomatológica es una medida principal de eficacia basada en el cambio medio que experimentan las pacientes tratadas con ospemifeno en la severidad del SMM categorizada mediante una escala de 4 puntos (0 = ningún síntoma; 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave).

Todos los resultados descritos previamente con ospemifeno muestran la significación estadística del tratamiento. Sin embargo, la interpretación clínica de estos datos es fundamental no solo para el clínico, quien quizás no esté familiarizado con el uso en su práctica diaria de las medidas numéricas de gravedad, sino para que las pa-

cientes entiendan verdaderamente qué pueden esperar del tratamiento con ospemifeno.

Nappi y cols. (36) han analizado la relevancia clínica de los resultados de los estudios 310 y 821 (29-31), basándose en dos conceptos ya descritos (39) (mejoría, y alivio), y desarrollando un nuevo concepto de “mejoría sustancial” (36). Con ello, los autores han demostrado que tras 12 semanas de tratamiento con ospemifeno, hasta un 75% de las mujeres mejoran un grado o más sus síntomas de sequedad vaginal (29) y hasta un 80% sus síntomas de dispareunia (30,31). Es más, hasta un 66% y 63% de mujeres afirmaron no tener síntomas o síntomas muy leves de sequedad vaginal (29) y dispareunia (30,31), respectivamente. Además, hasta un 46% y 53% de mujeres mejoraron 2 grados o más en sus síntomas de sequedad vaginal y dispareunia (30,31). Estas últimas cifras quizás sean las más relevantes, porque según los autores una mejoría de 1 punto en la gravedad de un síntoma puede ocurrir de forma espontánea incluso sin ningún tipo de intervención terapéutica. Esto al menos se reflejó en el 14,9% de las pacientes de los estudios 310 y 821 que subjetivamente mejoraron su sintomatología durante los 6 meses sin tratamiento que trascurrieron entre el proceso de selección y aleatorización, frente al 0,2% que mejoraron sustancialmente. Dado que una mejoría sustancial es mucho menos probable que aparezca sin tratamiento, la diferencia observada con ospemifeno frente a placebo refleja el verdadero efecto del tratamiento (36). Según los autores, estos cambios clínicamente relevantes en sequedad vaginal y dispareunia, que también se muestran tras 4 semanas de tratamiento, junto a los observados en el índice de maduración, sugieren que ospemifeno no solo es efectivo en aliviar la sintomatología de la AVV, sino en tratar la causa de la atrofia vaginal.

En este punto cabe destacar un estudio reciente que ha analizado las limitaciones de utilizar el modelo del SMM, y que concluye que puede subestimar la magnitud global del beneficio clínico de ospemifeno al no conside-

rar el efecto del tratamiento en la mitad de los síntomas de la AVV, ni las pacientes con más de un síntoma grave y preocupante al inicio del tratamiento (40).

### Seguridad y tolerabilidad

El perfil de seguridad de ospemifeno 60 mg ha sido establecido en más de 2.000 mujeres que participaron en los estudios de fase II/III aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (29-33), y se basa en más de 540 pacientes-año de exposición al tratamiento consistente con los requisitos para el uso a largo plazo establecido en las guías ICH/EU. El número de pacientes en tratamiento con ospemifeno 60 mg fue 1,3 veces el número de pacientes en tratamiento con placebo, y el número de pacientes-año de tratamiento con ospemifeno 60 mg de 2,0 veces el número de pacientes-año de tratamiento con placebo (29-33).

El tratamiento a corto y largo plazo con ospemifeno 60 mg/día fue generalmente bien tolerado, con una incidencia global de acontecimientos adversos (AAs) de 67,6%, la mayoría de ellos de gravedad leve a moderada. La incidencia de AAs graves fue del 2,6% para ospemifeno 60 mg y del 1,8% para placebo, con una baja tasa de AAs graves relacionados con el tratamiento en ambos grupos (0,6%, 0,1%, respectivamente) (29-33).

La tasa global de discontinuación fue de 14,6% para ospemifeno 60 mg y 12,8% para placebo, y la tasa de discontinuación por acontecimientos adversos (AAs) fue de 7,6% y 3,7%, respectivamente. Con una incidencia de reacciones adversas (RAs) de 30,4%, los sofocos fueron los AAs más frecuentes relacionados con el uso de ospemifeno 60 mg, con al menos un episodio en el 7,5% de las pacientes vs. 2,6% en el grupo placebo, una frecuencia inferior a la reportada para tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno y bazedoxifeno (29-33). Otros acontecimientos adversos comunes, que ocurrieron en  $\geq 1/100$  de los pacientes en cualquier grupo se presentan en la tabla V.

**Tabla V.** Resumen de los acontecimientos adversos relacionados con el uso de ospemifeno 60 mg

	Número (%) de pacientes Estudios de fase II/III controlados con placebo 28-34		
	Placebo (n = 958)	Ospemifeno 60 mg (n = 1.242)	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
– Candidiasis vulvovaginal/infecciones micóticas	10 (0,8)	91 (7,3)	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<i>Trastornos cardiovasculares</i>			
– Sofocos	25 (2,6)	93 (7,5)	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo</i>			
– Calambres musculares	9 (0,9)	40 (3,2)	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<i>Trastornos del sistema reproductivo y mama</i>			
– Aumento de secreciones vaginales	4 (0,4)	63 (5,1)	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
– Hipertrofia endometrial	0 (0,0)	9 (0,7)	No frecuente ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )



### Seguridad endometrial y mamaria

La seguridad endometrial de ospemifeno 60 mg en términos de riesgo de hiperplasia y carcinoma quedó establecida en el programa de desarrollo clínico, al no detectarse ningún efecto clínicamente relevante en la histología endometrial tras un año de tratamiento, excepto un único caso de hiperplasia simple sin atipia tras aproximadamente 3 meses de la última dosis. En la mayoría de las pacientes (81,8%) el endometrio se mantuvo atrófico tras 12 meses de tratamiento con ospemifeno 60 mg. Se observó un incremento medio en el grosor endometrial de 0,8 mm con ospemifeno 60 mg y de 0,06 mm con placebo, sin diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con grosor endometrial  $\geq 5$  mm entre ambos brazos (6,6% ospemifeno vs. 2,62% placebo;  $p = 0,2$ ). Tampoco hubo un aumento en la incidencia de sangrado vaginal en el grupo de mujeres tratadas con ospemifeno 60 mg (0,9%) en comparación con el placebo (0,5%) ( $p = 0,4$ ) (41).

En relación con la mama, la evidencia clínica también sugiere un efecto beneficioso de ospemifeno 60 mg al mostrar una reducción anual de un 2% en la incidencia de hallazgos anómalos (aunque no clínicamente significativos) en la palpación de la mama, y de un 4% en los hallazgos de la mamografía; en el grupo placebo, sin embargo, aumentaron en un 2,2% los resultados anómalos en la mamografía tras 1 año. La tasa de reacciones adversas relacionadas con la mama fue similar entre ospemifeno 60 mg y placebo (2,5% vs. 2,2 %, respectivamente).

### Seguridad cardiovascular y tromboembolismo venoso

Los resultados de todos los estudios de fase II/III no mostraron ningún hallazgo de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares asociado al uso de ospemifeno 60 mg. No obstante, la incidencia anual de episodios de tromboembolismo venoso (TEV) con ospemifeno 60 mg fue del 1,6%, aunque inferior a la observada con otros SERM como bazedoxifeno (4,2%) (42) o raloxifeno (4,7%) (43) sugiere que el riesgo de TEV no puede descartarse.

### Seguridad en marcadores óseos, de coagulación, lípidos y peso

De forma adicional, ospemifeno 60 mg no ha mostrado ningún efecto significativo en la mayoría de marcadores del recambio óseo en mujeres sin osteoporosis (44) ni en parámetros de coagulación, lípidos o peso (29-33).

### CONCLUSIONES

La menopausia es un proceso fisiológico y representa un desafío para la salud preventiva y calidad de vida de las

mujeres, a pesar de no ser percibido así por muchas de ellas. Con el aumento de la longevidad, la probabilidad de experimentar síntomas relacionados con los cambios fisiológicos asociados a una deficiencia de estrógenos es elevada. Mientras que los sofocos y sudores nocturnos constituyen la sintomatología menopáusica generalmente reconocida, muchas mujeres muestran un escaso conocimiento de la atrofia vulvovaginal y los síntomas relacionados con ella, a pesar de su elevada prevalencia.

La menopausia es un importante problema de salud y su manejo un reto para el profesional, quien debe tener una actitud proactiva ante la salud vaginal y la esfera sexual de la mujer. Una mayor difusión de la información sobre salud vulvovaginal en la mujer posmenopáusica y un tratamiento efectivo serán relevantes en ello. Asimismo, la discusión con la mujer sobre la elección terapéutica permitirá mejorar el cumplimiento terapéutico.

Ospemifeno es el primer tratamiento de prescripción oral que no contiene hormonas, indicado para la mujer posmenopáusica con atrofia vaginal no candidata a recibir estrógenos locales vaginales. Al igual que el resto de SERM, ospemifeno tiene actividad tejido específica, pero es el primer SERM comercializado con efectos positivos en la vagina. Ospemifeno es eficaz y muestra un adecuado perfil de seguridad. Trata la causa subyacente de la sequedad vaginal y del dolor durante el sexo regenerando las células vaginales, y logra mejorar de forma significativa los síntomas de las pacientes tras 12 semanas de tratamiento.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Shionogi su apoyo en la elaboración de este artículo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. European social statistics. Luxembourg: Publications Office of the European Union; Eurostat; 2013. Report No.: 10.2785/36105. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3930297/5968986/KS-FP-13-001-EN.PDF/>
2. Menopause: lifestyle and therapeutic approaches. RCN guidance for nurses, midwives and health visitors. 20 Cavendish Square, London W1G 0RN: Royal College of Nursing; 2014. Report No.: 020 7409 3333. Available from: [http://www.rcn.org.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0012/596928/Menopause\\_guidance\\_Oct2014\\_WEBFINAL.pdf](http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0012/596928/Menopause_guidance_Oct2014_WEBFINAL.pdf)
3. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-28.
4. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
5. 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;10:1790-9.
6. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 2015;1-10.
7. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44.
8. Nappi RE, Mattsson LA, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between

- women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas* 2013;75:373-9.
9. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, Woodhouse S, Huber K, Zimberg S, et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:382-8.
  10. Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160-71.
  11. Huang AJ, Moore EE, Boyko EJ, Scholes D, Lin F, Vittinghoff E, et al. Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause* 2010;17:121-6.
  12. Sievert LL, Obermeyer CM, Saliba M. Symptom groupings at midlife: cross-cultural variation and association with job, home, and life change. *Menopause* 2007;14:798-807.
  13. Huang AJ, Luft J, Grady D, Kuppermann M. The day-to-day impact of urogenital aging: perspectives from racially/ethnically diverse women. *J Gen Intern Med* 2010;25:45-51.
  14. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-8.
  15. Sievert LL, Saliba M, Reher D, Sahel A, Hoyer D, Deeb M, et al. The medical management of menopause: a four-country comparison care in urban areas. *Maturitas* 2008;59:7-21.
  16. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
  17. Simon JA. Identifying and treating sexual dysfunction in postmenopausal women: the role of estrogen. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:1453-65.
  18. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001500.
  19. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171-4.
  20. Al-Baghaddi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009;12:91-105.
  21. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66.
  22. Labrie F, Cusan L, Gómez JL, Cote I, Berube R, Belanger P, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:30-6.
  23. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219-27.
  24. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:2133-42.
  25. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
  26. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404-12.
  27. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009;63:315-8.
  28. Senshio: European Public Assessment Report. London (UK): European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMEA/H/C/002780/0000. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002780/WC500182777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf)
  29. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-6.
  30. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-estrogen selective estrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91-8.
  31. 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;20:623-30.
  32. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173-82.
  33. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. 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;20:418-27.
  34. Simon J, Portman D, Mabey RG, Jr. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas* 2014;77:274-81.
  35. 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;5:605-11.
  36. 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;18:233-40.
  37. Constantine G, Graham S, Koltun WD, Kingsberg SA. Assessment of ospemifene or lubricants on clinical signs of VVA. *J Sex Med* 2014;11:1033-41.
  38. 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;18:226-32.
  39. 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;15:885-9.
  40. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C, De Villiers TJ, Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2016;19:60-5.
  41. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
  42. Christiansen C, Chesnut CH, III, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:130.
  43. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L, Jr., Sarkar S, Ciaccia A, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004;104:837-44.
  44. 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;24:314-8.
  45. Cumming GP, Currie HD, Moncur R, Lee AJ. Web-based survey on the effect of menopause on women's libido in a computer-literate population. *Menopause* 2009;15:8-12.
  46. Cumming GP, Herald J, Moncur R, Currie H, Lee AJ. Women's attitudes to hormone replacement therapy, alternative therapy and sexual health: a web-based survey. *Menopause* 2007;13:79-83.
  47. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661-6.
  48. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
  49. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
  50. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008;8:135-45.
  51. Delmanto A, Nahas-Neto J, Nahas EA, de Oliveira ML, Fernandes CE, Traiman P. Effect of raloxifene on the vaginal epithelium of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:187-92.
  52. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
  53. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
  54. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696-706.
  55. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoecck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-35.
  56. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-54.
  57. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
  58. Freedman MA. Vaginal pH, estrogen and genital atrophy. *Menopause Manag* 2008;17:9-11.