

Trabajos Originales

Manejo de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica

Álvaro Monterrosa-Castro¹, Katherin Portela-Buelvas.^a

¹ Grupo de Investigación Salud de la Mujer, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia.

^a Alumna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las propuestas terapéuticas disponibles para el manejo de la vulvovaginitis atrófica o atrofia vulvovaginal posmenopáusica (AVVP) o síndrome genitourinario de la menopausia. **Metodología:** Revisión temática sin intervención en la cual se incluyeron artículos cuyo principal criterio fue tratamiento y manejo de la AVVP, obtenidos luego de búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Science Direct, Embase, Medline y Scielo. 2119 títulos se consideraron adecuados, 136 ajustados al objetivo y en 87 fue identificada información relevante. **Resultados:** Diferentes estrategias terapéuticas han mostrado eficacia para el tratamiento de AVVP. Cambios en el estilo de vida, como evitar el hábito de fumar, prevenir la obesidad, realizar ejercicio físico y adelantar actividad sexual, pueden ser beneficiosos. Los hidratantes y lubricantes vaginales son la primera línea terapéutica para mejorar la AVVP, los primeros se administran permanentemente y los últimos en el coito. Existe controversia acerca de la importancia de la vitamina D, isoflavonas y diferentes hierbas. La terapia estrogénica local es la terapéutica más efectiva y debe preferirse siempre en AVVP severa, puede ser estriol, estradiol, estrógenos conjugados o estrona. El ospemifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, está aprobado para la AVVP. Se encuentran en investigación los TSECs, existe poca información sobre la eficacia de DHEA y son buenos los resultados con los STEAR. Estudios iniciales han señalado los beneficios del láser fraccionado de CO2. **Conclusiones:** Diferentes medidas son adecuadas para tratar la AVVP, para que las mujeres conserven saludable la vagina y disfruten la actividad sexual.

PALABRAS CLAVE: *Posmenopausia, vaginitis atrófica, estrógenos*

SUMMARY

Objective: To identify the available therapeutic proposals for the management of the atrophic vulvovaginitis or vulvovaginal atrophy in postmenopause (VVAP) or genitourinary syndrome of menopause. **Methods:** Thematic review without intervention in which there was included articles whose main criterion was treatment and management of the VVAP, obtained after search in the databases: Pubmed, Science Direct, Embase, Medline and Scielo. 2119 titles were considered appropriate, 136 were adjusted to the aim and in 87 relevants information was identified. **Results:** Different therapeutic strategies have shown effectiveness for the treatment of the VVAP. Changes in the lifestyle, as to avoid the smoking habit, to prevent the obesity, to do exercise and to practice sexual activity, could be beneficial. The vaginal moisturizers and lubricants are the first-line therapies for the improvement of the VVAP, the first ones are administered permanently and the last ones are used during the coitus. There is controversy about the importance of the D vitamin, soya isoflavones and different herbs. The local estrogen therapy is the most effective therapeutic and it always must be preferred in severe VVAP. It could be estriol, estradiol, conjugated estrogens or estrone.

The ospemifene, a selective estrogen-receptor modulator, is approved for the VVAP. The TSECs are in research, few information exists about the effectiveness of DHEA and the results with the STEAR are good. Initial studies have indicated the benefits of the fractional CO2 laser. *Conclusions:* Different measures are appropriate to treat the VVAP, in order that the women preserve a healthy vagina and enjoy the sexual activity.

KEY WORDS: *Postmenopause, atrophic vaginitis, estrogen*

INTRODUCCIÓN

La vulvovaginitis atrófica o atrofia vulvovaginal posmenopáusica (AVVP) causada por la disminución de los niveles de estrógenos, es una condición que se suele apreciar clínicamente cuatro a cinco años después de la menopausia (1,2). Afecta a la mitad de las postmenopáusicas y a dos tercios de las postmenopáusicas sobrevivientes al cáncer de mama (2,3). European Menopause and Andropause Society (4) ha informado que la AVVP se observa en el 43% de finlandesas y 34% de canadienses. A su vez International Menopause Society (2) ha señalado presencia de dolor y sequedad vaginal en 19% de alemanas, 40% de españolas y en general en 29% de las europeas. La AVVP también suele ser consecuencia del tratamiento de cánceres estrógeno dependientes (5).

Sequedad vaginal y problemas sexuales, son expresiones del déficit estrogénico y aumentan con el cambio desde la premenopausia a la posmenopausia. En colombianas se encontró que en premenopáusicas, el 26,4% tuvieron sequedad vaginal y el 26,2% problemas sexuales, mientras que en posmenopáusicas fue 56,9% y 56,1%, respectivamente (6). Las indígenas de ese país, tienen un elevado deterioro urogenital, con importante sequedad vaginal, problemas de vejiga y sexuales (7).

Recientes encuestas han señalado que la AVVP afecta negativamente la salud sexual y la calidad de vida (1). En Vaginal Health: Insights Views & Attitudes [VIVA] (8), preguntaron on-line a mujeres norteamericanas, si el discomfort vaginal afectaba su vida. El 80% consideró afirmativamente. El 75% reportó consecuencias negativas en su vida sexual, 33% en su relación de pareja y el 26% sobre la autoestima. En el Real Women View Of Treatment Options For Menopausal Vaginal Changes (REVIVE) (9), que incluyó 3046 mujeres con síntomas de AVVP, solamente el 7% informaron que sus médicos les preguntaron sobre los mismos. El 85% tuvieron pérdida de intimidad, 59% indicaron que los síntomas le restaron disfrute sexual, 29% manifestaron que AVVP tenía efecto negativo sobre el sueño y 27% consideraron que tenía efecto adverso sobre la vida en general.

A su vez, Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) (10), evaluó 1000 mujeres y sus parejas, con edades entre 55-65 años, para establecer el impacto emocional y psicológico de la AVVP. El discomfort vaginal causó limitación para la intimidad en el 58%, pérdida de la libido en el 64% y dolor coital en el 64%. El 70% de los hombres creyeron que el discomfort vaginal era causante en sus parejas de limitación para la intimidad, pérdida de libido y dispareunia. El 30% de hombres y mujeres, consideraron el discomfort vaginal como la razón por la que dejaron de tener coitos. REvealing Vaginal Effects At mid-Life (REVEAL) (11), encontró que la mitad de las posmenopáusicas tenían tabúes que impedían conocer los síntomas de la AVVP y se quejaron que nunca su médico les había propuesto conversación al respecto.

La Tabla I presenta los más importantes signos y síntomas de la AVVP y los cambios patológicos, que suelen ser progresivos (12-14).

El diagnóstico de la AVVP se fundamenta en los signos y síntomas. Como mediciones objetivas se han utilizado el Índice de Maduración Vaginal (IMV), relación porcentual entre células escamosas superficiales con intermedias y parabasales, así como la determinación del pH vaginal (13-16). Solo el 25% de las que presentan síntomas de AVVP, busca tratamiento médico, por tanto es una problemática subestimada (2,17). El objetivo es identificar las propuestas terapéuticas disponibles para el manejo de la AVVP.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Investigación bibliográfica sin intervención, que incluyó estudios clínicos, epidemiológicos, consensos, guías, meta-análisis y revisiones.

Tipo de participantes: Artículos sobre atrofia vaginal, vaginitis atrófica y atrofia vulvovaginal en la posmenopausia.

Estrategia de la búsqueda: Electrónica en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Embase y Medline, limitándose entre los años 2000 y 2014, en lengua inglesa. También en Scielo, para el mismo período de tiempo y en español.

Tabla I
SÍNTOMAS, SIGNOS Y CAMBIOS PATOLÓGICOS DE LA ATROFIA VAGINAL

Signos de atrofia vaginal	Síntomas de atrofia vaginal	Cambios patológicos de la atrofia vaginal
- Paredes vaginales pálidas, secas y acartonadas	-Dispareunia	- Flujo sanguíneo disminuido
- Alisamiento de los fondos de saco vaginales	-Prurito	- Proliferación del tejido conectivo
- Adelgazamiento de la superficie vaginal	-Ardor	- Adelgazamiento del epitelio vaginal
- Petequias, fisuras, ulceración e inflamación	-Dolor	- Cambios en el índice de maduración vaginal (IMV):
- Leucorrea y/o secreción anormal	-Sequedad vaginal	- Disminución de la capa celular superficial y aumento en las células parabasales
- Pérdida de la elasticidad	-Disminución de la sensibilidad vestibular	- Disminución del glucógeno en las células epiteliales vaginales
- Pérdida de los pliegues/rugosidades vaginales	- Disuria	- Infiltración de la submucosa por linfocitos y células plasmáticas.
- Estrechamiento del introito vaginal	- Disminución de la lubricación vaginal	- Cambios en la flora facultativa de la vagina
- Disminución de la humedad	- Molestias coitales	- Aumento sobre 4.6 del pH vaginal
- Prolapso uretral	- Sangrado postcoital	- Presencia de gérmenes patógenos
- Meato uretral prominente	- Urgencia urinaria	
	- Mayor frecuencia urinaria	

Términos claves: Se identificaron en el MeSH: postmenopausal vaginal atrophy, postmenopausal vulvovaginal atrophy, vulvovaginal atrophy, atrophic vaginitis. En el DeCS: vaginitis atrofica, posmenopausia.

Métodos de revisión: Se identificaron los títulos y se eliminaron los repetidos. Se revisaron los resúmenes para seleccionar los ajustados al objetivo. Se adquirieron los artículos en texto completo, se adelantó segunda selección y con los artículos considerados pertinentes se realizó la revisión.

Recopilación y análisis de datos: Los títulos hallados fueron: [A] Pubmed. Postmenopausal vaginal atrophy: 194. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 39. Vaginal atrophy: 273. Vulvovaginal atrophy: 54. Atrophic vaginitis: 63. [B] Science Direct. Postmenopausal vaginal atrophy: 351. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 54. Vaginal atrophy: 121. Vulvovaginal atrophy: 47. Atrophic vaginitis:

80. [C] Embase. Postmenopausal vaginal atrophy: 210. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 33. Vulvovaginal atrophy: 73. Atrophic vaginitis: 50. [D] Med-line. Postmenopausal vaginal atrophy 125. Postmenopausal vulvovaginal atrophic: 24, vaginal atrophy: 197. Vulvovaginal atrophic: 31. Atrophic vaginitis: 64. [E] Scielo en español: Posmenopausia: 36. Vaginitis atrofica: ninguno. Para un total de 2119 títulos. La Figura 1 presenta el flujograma de selección.

RESULTADOS

El objetivo del tratamiento de la AVV es aliviar los síntomas. Diferentes estrategias se han postulado. No farmacológicas, especialmente cambios en el estilo de vida. Farmacológicas, con productos no hormonales u hormonales (Figura 2).

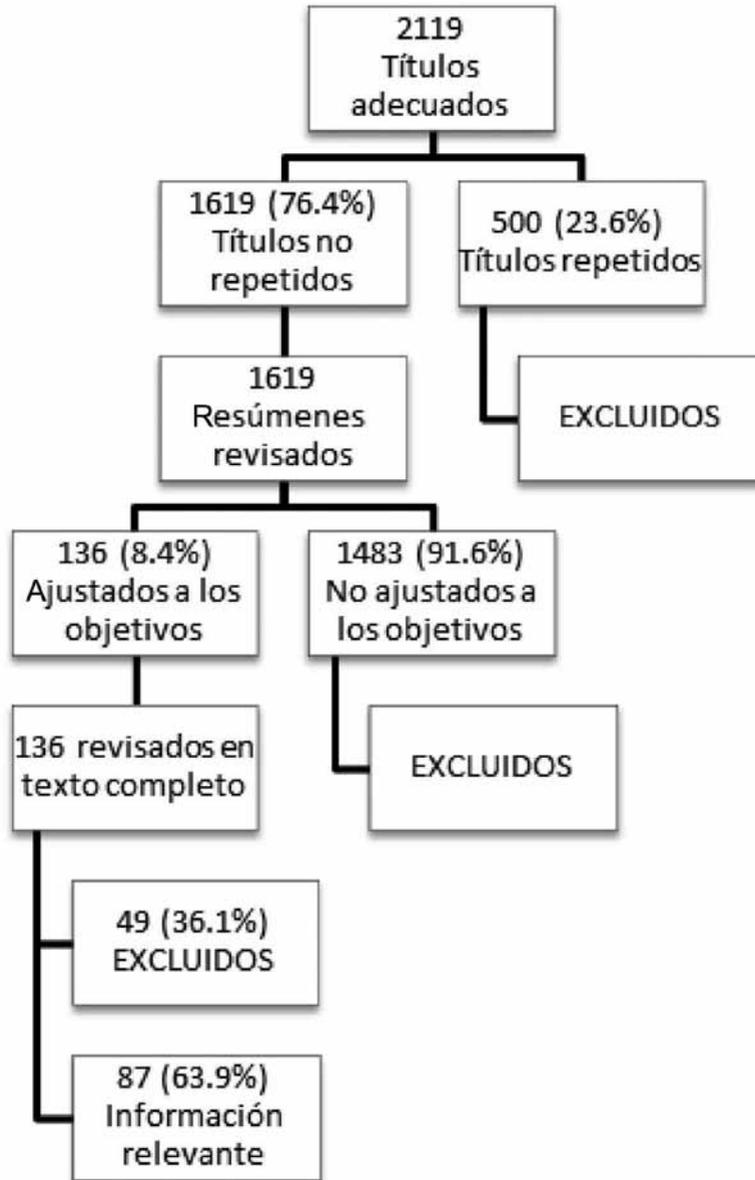


Figura 1. Flujograma de selección.

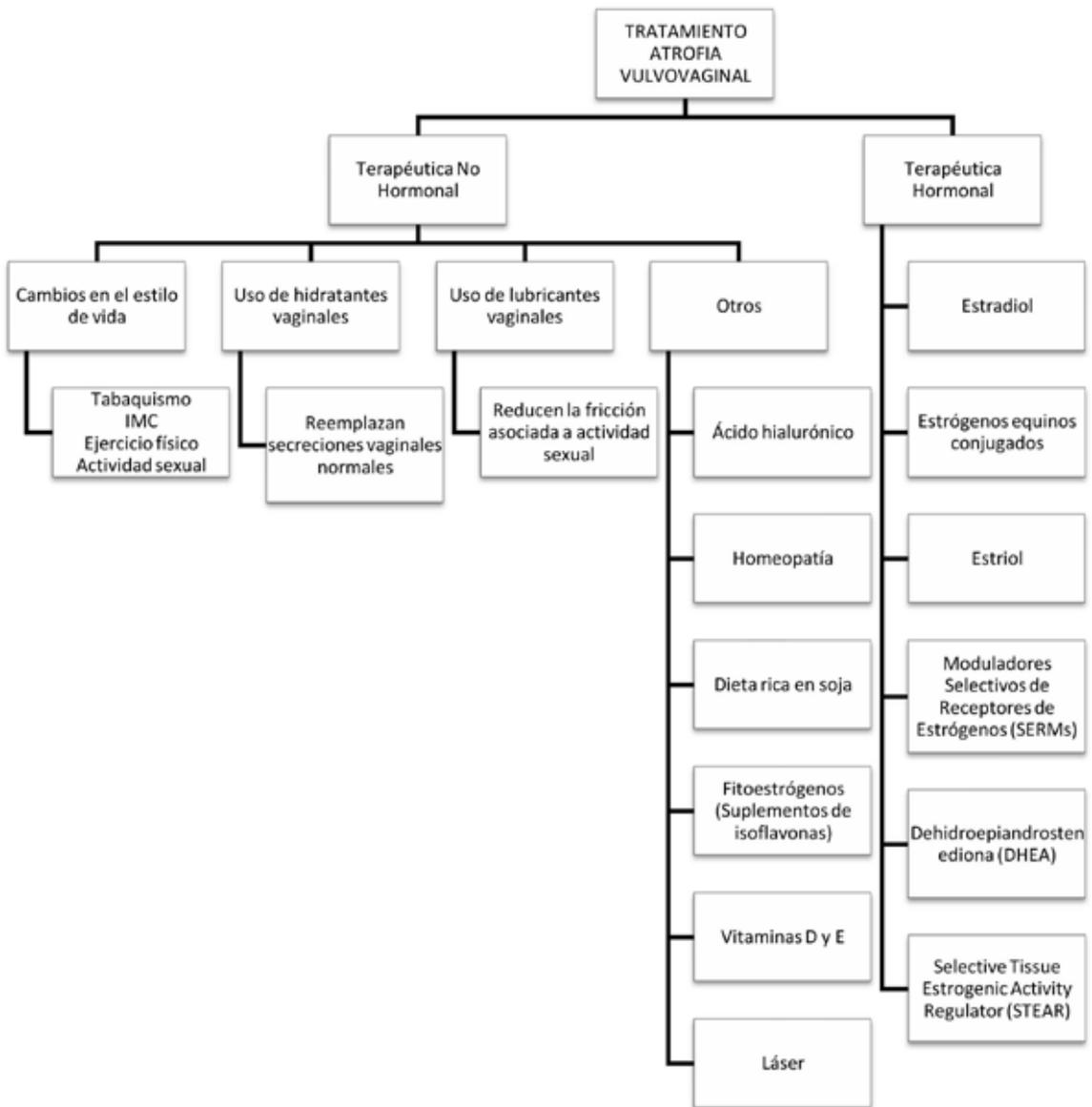


Figura 2. Alternativas terapéuticas para la atrofia vulvovaginal posmenopáusica.

TERAPÉUTICA NO FARMACOLÓGICA

El impacto del estilo de vida sobre la AVVP es controversial y no se identificaron ensayos clínicos. Evitar el fumar, prevenir la obesidad, realizar ejercicio físico y tener actividad sexual, son las medidas señaladas para mejorar la AVVP (5).

El tabaco produce aumento del metabolismo estrogénico y se asocia con mayor prevalencia de la AVVP (Nivel de evidencia II-3B) (5). No obstante,

un estudio en 6917 mujeres con promedio 56 ± 3,0 años, la mayoría de raza blanca, se observó que las fumadoras de menos de 14 cigarrillos/día tenían un OR: 0,46 (IC95%:0,34-0,61), para presentar sequedad vaginal (p<0,001), mientras que las fumadoras de más de 15 cigarrillos/día tenían un OR : 0,96 (IC95%: 0,68-1,35) (18). Otro estudio realizado en muestra multiétnica de 16065 mujeres, entre 40-55 años, al evaluar sequedad vaginal en fumadoras, se halló un OR: 0,96 (IC95%: 0,79-1,18) en

las que utilizaban más de 20 cigarrillos/día frente a las que no fumaban (19). Por múltiples razones se debe recomendar el cese del hábito de fumar (5).

El índice de masa corporal (IMC) >27 kg/m² también ha sido relacionado con sequedad vaginal (5). Sin embargo, Gold (19) encontró un OR: 0,93 (IC95%: 0,81-1,17), al estudiar el riesgo de sequedad vaginal en mujeres con IMC entre 27,0-31,9 kg/m².

No realizar ejercicio físico conlleva mayor riesgo de síntomas vaginales en comparación con realizar ejercicio intenso (nivel de evidencia IIIC) (5). Gold (19) estimó que las mujeres que no tienen actividad física tienen un OR: 1,74 (IC95%: 1,29-2,08) para sequedad vaginal, comparado con mujeres que realizan ejercicio intenso. Li (18) no encontró asociación entre sequedad vaginal y no realizar ejercicio físico, mientras que encontró un OR: 0,57 (IC95%: 0,35-0,93) para sequedad vaginal al realizar ejercicio vigoroso.

Se ha señalado que las mujeres con actividad sexual tienen menos síntomas y signos de AVVP, con mayores niveles séricos de estrógenos, que aquellas que no tienen coitos (nivel de evidencia II-2B). La actividad sexual regular debe ser fomentada para mantener la salud sexual. Al parecer protege contra la AVVP, al aumentar la vascularización hacia los órganos pélvicos debido al estímulo mecánico, lo cual mejora la elasticidad tisular y la flexibilidad vaginal. Sin embargo, no existen estudios que precisen la frecuencia de la actividad sexual (5,20).

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

Las medidas farmacológicas pueden ser no hormonales u hormonales. Las primeras son los hidratantes y lubricantes vaginales, vitaminas, isoflavonas y diversas hierbas. Las terapias hormonales incluyen a los estrógenos y diferentes moduladores de los receptores estrogénicos.

Los hidratantes y lubricantes vaginales son la primera línea terapéutica para aliviar los síntomas de la AVVP [Nivel de evidencia A] (1). Ambos son efectivos para el alivio de síntomas (13) y están disponibles sin prescripción. Los lubricantes se suelen utilizar para aumentar el placer durante la relación sexual y pueden ser adquiridos en sex-shops. La aplicación regular de hidratantes y lubricantes se pueden ofrecer a mujeres que no deseen utilizar hormonas (12).

Dezzutti (21) ha examinado la seguridad de lubricantes e hidratantes, encontró que algunos geles basados en agua son hiperosmolares, causando toxicidad celular epitelial y destrucción de cultivos de células epiteliales. Los isoosmolares y los basados en silicona, no tienen este efecto. También encontró que algunos hidratantes pueden ser tóxicos para los lactobacillus. Existen pocos da-

tos sobre los efectos para la salud que ofrecen lubricantes que contienen azúcares o solventes (21). Brown (22) en una cohorte de mujeres observó con los geles a base de petróleo incrementan 2,2 veces el riesgo de vaginosis bacteriana y colonización con *Candidas*.

Hidratantes vaginales. Los hidratantes son para reemplazar secreciones vaginales normales (12). Contienen sustancias para retener agua, siendo los más utilizados: ácido hialurónico, liposomas y geles policarbofílicos. Están disponibles en líquidos, geles y óvulos. Deben ser utilizados una o más veces por semana (14). Reducen el pH vaginal, favorecen la eliminación de células muertas y tienen efecto positivo en el epitelio vaginal (2,13). Los hidratantes vaginales no mejoran el IMV y son posibles los efectos irritantes (1). No revierten los cambios atróficos relacionados con la privación estrogénica (5).

El ácido hialurónico, es de alto peso molecular, retiene agua, aproximadamente cien veces su peso, para después liberarla lentamente (5). Estudio realizado en Turquía (23), en 30 mujeres entre 51-62 años de edad, en posmenopausia natural o quirúrgica, con mínimo un síntoma de AVVP, recibieron 5 mg intravaginal de hialuronato sódico en días alternos por dos semanas y luego la misma dosis dos veces a la semana por noventa días. Fueron interrogadas sobre síntomas de AVVP antes y después del tratamiento. Al final, ninguna empeoró de la AVVP y se observó mejoría en todas las manifestaciones. El 83,3% mejoró de la elasticidad, 67,9% de la sequedad, 52,6% de la dispareunia y el 100% de las fisuras. El 45,5% de las que tenían enrojecimiento se volvieron asintomática, así mismo el 36,8% y el 28,6% de las afectadas de dispareunia y sequedad vaginal, respectivamente. Antes y al final del tratamiento, se tomaron biopsias vaginales. El promedio de células superficiales previas al tratamiento fue $12,3 \pm 6,4$ y posterior $22,8 \pm 7,0$ ($p < 0,001$), células intermedias de $49,3 \pm 9,9$ a $63,3 \pm 7,0$ ($p < 0,001$) y parabasales de $38,4 \pm 13,8$ a $15,3 \pm 6,3$ ($p < 0,001$).

El hialuronato de sodio disminuye la severidad de los síntomas de AVVP y es importante terapéutica en mujeres que se rehúsan a utilizar estrógenos o tienen contraindicación. En el estudio señalado (23), la mayoría de las pacientes preguntaron si la medicación contenía hormonas y manifestaron preferir productos libres de ellos. Todas las mujeres completaron el estudio, cumplieron con el tratamiento y no informaron efectos adversos.

Un estudio aleatorizado controlado (24) en posmenopáusicas, comparó los resultados de tabletas vaginales de 25 µg de estradiol (Grupo I) con 5 mg de ácido hialurónico (Grupo II), durante ocho semanas para tratamiento de la AVVP. Antes del tratamiento todas las mujeres del grupo I, manifestaron sequedad vaginal, 57,2% severa y el 42,8%

moderada. Luego del tratamiento, el 23,8% negó sequedad vaginal y ninguna la reportó como severa. En el grupo II, antes del tratamiento el 61,9% la consideró moderada y el 38,1% severa. Posterior al tratamiento, el 4,8% de las mujeres negó tener sequedad y ninguna la clasificó como severa. En ambos grupos, luego de las ocho semanas, más de la mitad señaló como leve la dispareunia, 57,3% del grupo I y 76,1% del grupo II. Además, ninguna mujer la informó como severa. El alivio de los síntomas fue mayor en el grupo I que en el II ($p < 0,05$). El pH vaginal disminuyó significativamente en ambos grupos después del tratamiento, siendo más marcado en el I. Por otro lado, el IMV varió de 4,3% a 71,1% en el grupo I y del 4,1% al 44,4% en el grupo II.

En los años 90 Van der Laak (25) encontró efecto positivo en la maduración del epitelio vaginal con hidratos policarbofílicos para la AVVP. El hidrato policarbofílico es un polímero bioadhesivo, insoluble en agua e hidratante no hormonal (5). Aplicado intravaginal cubre el epitelio e hidrata la célula. La hidratación reduce el prurito, irritación y dispareunia. El hidrato policarbofílico restaura el pH vaginal a valores premenopáusicos. En nueve de quince mujeres que lo utilizaron por doce semanas, presentaron reversión de los signos de atrofia (26). Una valoración realizada en babones con disminución de la función ovárica, se observó significativa mejoría del cuadro histológico después de cinco días (27). En 25 mujeres con cáncer de seno se observó significativa disminución de la atrofia vaginal y adicionalmente las células parecieron tener mayor tamaño (28). Todos estos datos sugieren incremento de la maduración vaginal (25).

Los liposomas están presentes en algunos hidratantes vaginales y son microesferas recubiertas de una capa lipídica que almacenan agua en su interior para luego liberarla lentamente, obteniéndose efecto prolongado en el tiempo (5).

Si bien los hidratantes vaginales no son tan efectivos para la sequedad vaginal como las hormonas, pueden disminuir e incluso eliminar síntomas de la AVVP (1).

Lubricantes vaginales. Los lubricantes se aplican durante la actividad sexual, para disminuir fricción y dispareunia. La elección dependerá de las preferencias de la mujer o su pareja (14). Pueden ser a base de agua, aceite, glicerina o silicona. Los lubricantes a base de aceites, pueden erosionar los preservativos, mientras que los basados en agua o silicona son seguros al no dañar el látex (1,5). La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (5), recomienda la combinación de lubricantes con hidratantes vaginales, como la primera línea terapéutica para síntomas leves o moderados de AVVP.

Vitaminas, isoflavonas y hierbas. Se ha señalado que la vitamina D tiene algún papel en la diferen-

ciación del epitelio escamoso vaginal. Yildirim (29) realizó estudio transversal en 60 mujeres con útero intacto y con uno a tres años de posmenopausia. Treinta habían recibido por un año 1,25 Hidroxivitamina D ($0,5 \mu\text{g}/\text{día}$ de calcitriol) por vía oral (Grupo I) y 30 no habían recibido la medicación (Grupo II). No existía diferencia significativa en edad, años de posmenopausia, síntomas y pH vaginal. Tomaron citología vaginal y encontraron que las del grupo I tuvieron significativamente mayor porcentaje de células superficiales, $35,3 \pm 2,5$ vs. $5,4 \pm 7,5$ y significativamente menor porcentaje basales/parabasales, $21,0 \pm 1,5$ vs. $64,0 \pm 5,4$. No observaron diferencias en células intermedias. Señalan no conocer reportes previos del efecto de la vitamina D en la vagina y consideran necesario identificar receptores de vitamina D en epitelio vaginal que pudiesen estar involucrados en regulación, crecimiento y diferenciación. El receptor de la vitamina D es intracelular y se ha encontrado en varios tejidos epiteliales: riñones, tiroides, suprarrenales, tracto gastrointestinal, mama y piel. No está aceptado que la vagina sea órgano blanco para la vitamina D o sus análogos (29) y todavía no existen datos para su recomendación en el manejo de la AVVP.

Son limitados y contradictorios la información sobre las plantas aloe vera, caléndula, uña de gato, borraja, manzanilla, lavanda y té verde. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (5) señala que no existe suficiente evidencia para avalar su recomendación. El estudio Herbal Alternatives for Menopause [HALT], doble ciego, randomizado, placebo controlado, con seguimiento a un año encontró en 351 mujeres con AVVP que suplementos dietarios, black cohosh, soja y otras hierbas, no tuvieron efecto benéfico al evaluar IMV ni cambios significativos en FSH o estradiol. El estudio permite observar que fue alto el cumplimiento para los regímenes evaluados (30). Algunos estudios señalan que el consumo prolongado de dieta rica en soja o con suplementos de isoflavonas como el trébol rojo, puede tener efecto sobre el epitelio vaginal favoreciendo la maduración, aunque no hay certeza del impacto en las manifestaciones clínicas (31).

En un ensayo clínico en 90 brasileras no histerectomizadas con síntomas de AVVP, se establecieron tres grupos para recibir tratamiento doce semanas. Grupo I: $1\text{g}/\text{día}$ de isoflavona gel vaginal al 4% [Conteniendo $0,05\text{g}$ de extracto seco de grano de soja]. Grupo II: $0,5\text{g}/\text{día}$ de crema vaginal que contenía estrógenos conjugados [$0,625\text{mg}/\text{g}$]. Grupo III: 1g de placebo en gel [Carbopol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sodio y agua]. El 70% con sequedad vaginal severa y 30% moderada. Después del tratamiento, en el Grupo I el 56,7% tenían sequedad leve, el 3,3% moderada y el 40% no tenían manifestaciones. En el grupo de estrógenos conjugados, el 35% tenían síntomas leves y el 65% no tenían sequedad. En el grupo pla-

cebo, el 36% tenían síntomas moderados, el 44% leve y el 20% no tenían sequedad. Isoflavonas en gel mostró ser efectivo para aliviar síntomas severos de sequedad vaginal, simulando el efecto de estrógenos. La mejoría de la sequedad vaginal fue del 96,7% en el grupo isoflavonas, del 100% con estrógenos y del 64% con placebo (32).

El mismo estudio evaluó dispareunia, habiendo mejoría en 96,7% de isoflavonas, 95% con estrógenos y 60% con placebo. Se observó incremento en el IMV con ambas terapéuticas frente al placebo. La administración de isoflavonas en gel vaginal puede ser buena para AVVP, cuando no desean usar hormonas o tienen contraindicaciones (32). Sin embargo, otros estudios no han demostrado mejoría. Nikander (33) en 64 posmenopáusicas, con antecedente cáncer de mama y luego de tres meses de 114 mg/día de isoflavonas o placebo, no encontró mejoría de la sequedad vaginal ($p=0,327$). Tampoco observó cambios en el porcentaje de células parabasales, intermedias o superficiales ($p=0,057$). Opiniones recientes indican que la exposición prolongada a fitoestrógenos es necesaria para esperar efectos positivos sobre el epitelio vaginal (34).

Terapéutica estrogénica. La terapia estrogénica es la más efectiva para la AVVP [Nivel de evidencia A] (1,4,5,12,35). Es igual de eficaz la administración sistémica o local, debe preferirse la primera cuando además de los síntomas vaginales hay oleadas de calor (12,15,35,36). La terapia estrogénica local (TEL) se indica cuando los cambios en el estilo de vida y/o la terapia no hormonal, no han sido efectivos en AVVP leve o moderada y siempre cuando los síntomas son severos (3).

La TEL causa mejoría de síntomas de AVVP y restaura la fisiología vaginal (13,37), incrementa el IMV, restaura el pH, aumenta el crecimiento capilar subepitelial, engruesa el epitelio e incrementa las secreciones (4,5,17). Todos los estrógenos son eficaces y seguros (5). North American Menopause Society (36) recomienda la más bajas dosis de TEL, sin progestina, debido a que la hiperplasia endometrial se ha observado con dosis altas de estrógenos [Nivel de evidencia B] (1). Así mismo, International Menopause Society (35) recomienda la más baja dosis de estrógenos vaginales sin adición de progestina, debido a que la absorción sistémica por esta vía no alcanza niveles que estimulen el endometrio. La TEL debe ser individualizada, se administra una dosis diaria por dos semanas y luego tres, dos o una dosis semanal (1).

Si los estrógenos sistémicos no mejoran suficiente la AVVP, se debe adicionar TEL. Se ha señalado que 10-25% de las mujeres que reciben terapia hormonal sistémica continúan con síntomas de AVVP (2,36).

La relación entre TEL y recurrencia del cáncer de mama no está establecida. Debido al efecto mitogénico de los estrógenos en las células mama-

rias, se contraindican en sobrevivientes de cáncer mamario con AVVP. Se prefiere recomendar hidratantes y lubricantes, no obstante, no existen resultados sólidos que sustenten la recomendación. En un estudio en sobrevivientes de cáncer mamario con síntomas de AVVP, 69 recibieron TEL, 36 con 100 mg/g de crema y 33 recibieron 25 µg de 17 β-estradiol en tabletas vaginales. No se encontró asociación entre TEL y recurrencia de cáncer de mama, HR: 0,57 (IC95%: 0,20-1,58; $p=0,28$) (38). El manejo de la AVVP con TEL en mujeres que han sido tratadas por cánceres no hormonodependientes es igual al de mujeres sin historia de cáncer (1). Para mujeres que han recibido radiación terapéutica pélvica, bajas dosis de estrógenos vaginales puede estar indicada para estimular la regeneración epitelial, mejorar la elasticidad y lubricación (1).

TEL se puede realizar con tabletas, óvulos, pesarios, cremas o anillos vaginales conteniendo estradiol, estriol, estrona o estrógenos conjugados con igual eficacia (2,12,13,16). En un estudio (39) placebo controlado, doble ciego, aleatorizado, realizado en 45 centros de Estados Unidos y en 4 de Canadá, se evaluaron 309 posmenopáusicas no hysterectomizadas, 205 recibieron 10 µg/17β-estradiol y 104 placebos. Desde las dos semanas de tratamiento se observó aumento significativo de células superficiales e intermedias y disminución en las parabasales en el grupo con estradiol. Al inicio del estudio el IMV de ambos grupos no tenía diferencias, al finalizar el grupo placebo conservó igual puntuación mientras que el de TEL disminuyó ($p<0,001$). Una proporción significativamente mayor de mujeres del grupo TEL conservó el pH vaginal en 5,5.

Los anillos vaginales de acetato de estradiol liberan 50 µg/día o 100 µg/día de estradiol y se cambian cada tres meses. El aporte anual es 2,74 mg de estradiol, menor que la que aportan las cremas vaginales (15,16).

Estriol a 0,5 mg está disponible en anillos, cremas, óvulos o tabletas vaginales (1). Griesser (40) realizó ensayo clínico en 59 centros alemanes, incluyendo 436 mujeres con diagnóstico de AVVP; 142 fueron asignadas a 0,2 mg de estriol [Grupo I]; 147 mujeres a 0,03 mg de estriol [Grupo II] y 147 a placebo [Grupo III], durante doce semanas. En el primer grupo el IMV se incrementó desde $9,3 \pm 10,6$ hasta $46,3 \pm 17,0$ ($p<0,001$). En el segundo grupo se incrementó desde $11,7 \pm 12,9$ a $38,4 \pm 19,4$ ($p<0,001$). En el grupo placebo no hubo cambio significativo.

En otro estudio en 167 españolas posmenopáusicas (41), aleatorizadas a recibir gel vaginal con 50 µg de estriol o placebo, administrados diariamente por tres semanas y posteriormente dos veces a la semana hasta la semana doce, se observó que el promedio de cambio en la maduración vaginal fue

26,9 ± 23,33 en el grupo estriol y 3,2 ± 16,48 en el placebo ($p < 0,001$). También se observó reducción significativa del pH con la TEL. El 88,2% y el 86,5% del grupo estriol, así como el 66,7% y el 75,0% del placebo, mejoraron de la sequedad vaginal y la dispareunia, respectivamente ($p < 0,001$). Ellos (41) establecieron un puntaje global de síntomas que permite observar que el estriol en gel es superior al placebo en la mejoría de la AVVP, incluso desde los tres meses de iniciado el tratamiento ($p = 0,018$).

Los estrógenos conjugados son eficaces para el tratamiento de la AVVP a 2 g/día [0,625 mg de ingrediente activo/g] o menos (15). Bachmann (42) evaluó eficacia y seguridad de 0,3 mg de estrógenos conjugados en crema vaginal comparados con placebo y observó que luego de doce semanas, existía mejoría del IMV y pH, tanto con dosis diaria o dos veces por semana ($p < 0,001$). Ambos regímenes de administración redujeron la sequedad, ardor y prurito vaginal ($p < 0,001$), así como la dispareunia ($p < 0,01$). No se reportó hiperplasia o carcinoma endometrial.

El promestrieno es un análogo del estradiol que se absorbe menos del 1%, efectivo para revertir los cambios causados por la deficiencia estrogénica. Posee actividad antiatráfica in tracto genitourinario, sin inducir cambios en los niveles séricos de estradiol, FSH y LH. Santos (43) comparó estrógenos conjugados con promestrieno en crema vaginal y observó que ambos mejoraron la sintomatología de AVVP, teniendo el segundo menor impacto en la actividad sistémica. Promestrieno en crema vaginal, facilita la regeneración del epitelio y favorece el trofismo y vascularización.

La TEL no se debe utilizar en casos de sangrado genital de causa desconocida. El impacto de la TEL en mujeres con riesgos tromboembólicos no está estudiado. No se han reportado fenómenos tromboembólicos venosos con la administración de estrógenos vaginales. Datos en mujeres de alto riesgo son desconocidos (1).

Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMS). Grupo de sustancias que actúan a través del receptor de estrógeno y pueden ser agonistas o antagonistas según el órgano diana (44,45). Los más estudiados: tamoxifeno, ospemifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno y levormeloxifeno. Ha sido descontinuado el estudio del arzoxifeno por incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso, inducir oleadas de calor y eventos adversos ginecológicos (44). El raloxifeno y el tamoxifeno tienen efecto favorable en osteoporosis y profilaxis del cáncer mamario respectivamente, con aprobación por la FDA (12). El primero aparentemente no tiene efecto agonista en la vagina y el segundo si lo posee, pero no está en consideración para la AVVP (45).

El lasofoxifeno actúa positivamente en tejido vaginal, sin proliferación endometrial, en animales

(12). El estudio PEARL [The Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofoxifene Trial], mostró que disminuye el pH vaginal en posmenopáusicas, mejora IMV, incrementa células superficiales (46) y mejora la dispareunia en AVVP (1,12). El mismo estudio estimó reducción en cáncer de seno, HR: 0,21 (IC95%: 0,08-0,55) (1). Ha sido estudiado a 0,25 mg y 0,5 mg por vía oral, aprobado en Europa y no por FDA (1).

El ospemifeno administrado vía oral, es efectivo para sequedad vaginal y dispareunia asociadas con AVVP [Nivel de evidencia A] (1). No se ha informado efecto proliferativo endometrial, pero se requieren más estudios (12,15). En una valoración (46) fase III, realizada en 826 posmenopáusicas, se comparó ospemifeno a 60 mg y 30 mg con placebo. Después de doce semanas de tratamiento, las células superficiales aumentaron en los grupos de ospemifeno, 7,8% y 10,8%, en comparación con placebo, que incrementó 2,2% ($p < 0,001$). El porcentaje de parabasales disminuyó significativamente con ospemifeno, 21,9% y 30,1%, frente al placebo 3,98% ($p < 0,001$). El pH vaginal también disminuyó significativamente con el medicamento frente placebo. A todas las mujeres les fue suministrado lubricante no hormonal para utilizar a necesidad. Durante la primera semana del estudio entre el 33% y 36% de todas, manifestaron utilizarlo. Al final del estudio, el porcentaje de mujeres que lo utilizaban, se redujo en todos los grupos, siendo más sensible con Ospemifeno 60 mg. No se observó sangrado vaginal, hiperplasia o carcinoma endometrial. Los autores concluyeron en este estudio doble ciego realizado en 76 centros de los Estados Unidos, en mujeres entre 40 y 80 años de edad, FSH >40 y síntomas moderados o severos de AVVP, el Ospemifeno 60 mg/día es eficaz y seguro para AVVP (46). Es el primer SERMs por vía oral específicamente para sequedad vaginal y dispareunia asociada a AVVP.

Complejos de estrógenos selectivos del tejido (TSECs). Son el acoplamiento de estrógeno con SERMs, para administrar por vía oral y evitar la administración de progestina. El primer TSECs acopla bazedoxifeno con estrógenos conjugados (12), cuya eficacia y seguridad han sido evaluadas en Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy [SMART] (47). Incluyó 652 mujeres con AVVP moderada a severa, que fueron aleatorizadas a: [A] bazedoxifeno 20 mg más estrógenos conjugado 0,45 mg, [B] bazedoxifeno 20 mg más estrógenos conjugado 0,625 mg, [C] bazedoxifeno 20 mg, [D] placebo. A las doce semanas encontraron que en los dos primeros grupos, el porcentaje de células parabasales cambió significativamente con respecto a los otros ($p < 0,01$). Además, hubo aumento significativo en la proporción de intermedias, siendo más favorable con TSECs ($p < 0,001$). El pH vaginal disminuyó significativamente con ambas dosis de TSECs y no se observaron cambios

con placebo o bazedoxifeno. No se han observado diferencias frente a placebo, en dolores mamarios, desórdenes endometriales o sangrado vaginal, aunque la vaginitis es más alta (48). Los estudios se encuentran en fase III (1).

Dehidroepiandrosterona (DHEA). La (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) son los más abundantes esteroides sexuales circulantes en la mujer. Sus niveles disminuyen con la edad, con pérdida del 60% después de la menopausia (49). Estudios preclínicos señalan que la administración vaginal de andrógenos derivados de la DHEA, es benéfica en la formación de colágeno en la lámina propia, muscular y epitelial de la vagina (50). Se ha señalado que la administración intravaginal aumenta el IMV y disminuye pH sin aumentar los niveles estrogénicos por encima del rango postmenopáusico (51). DHEA al 0,5% por doce semanas mejora la sintomatología relacionada con la AVVP (15,49-51). Labrie (52) en 216 postmenopáusicas, utilizando óvulos de DHEA a 0,25%, 0,5% y 1%, observaron mejoría de AVVP a las dos semanas. Con las tres dosis y luego de doce semanas, también observaron cambios favorables en secreción, color, grosor e integridad vaginal ($p < 0,0001$). Labrie (51) midiendo once metabolitos séricos, encontraron mínimos o ningún cambio con la administración vaginal de DHEA y sostienen que ello es indicador de la acción local, sin efectos sistémicos (49). North American Menopause Society en pronunciamiento del 2013, la considera prohormona y sostiene que futuras investigaciones son necesarias (1).

Regulador selectivo tisular de la actividad estrogénica (STEAR). El principal producto es Tibolona, esteroide sintético con propiedades androgénicas, estrogénicas y gestagénicas, según el tejido. Ofrece seguridad endometrial con su administración por 24 meses (53), mejora síntomas psicológicos, somáticos y sexuales. En un estudio en 140 postmenopáusicas, comparando tibolona con terapia hormonal, se encontró que la primera mejoró en mayor magnitud la puntuación en el Índice de Función Sexual Femenina (54). También mejora el flujo sanguíneo, lubricación vaginal, el interés y deseo sexual (53). Comparada con terapia hormonal, tibolona es mejor al evaluar frecuencia, satisfacción y disfrute sexual. Incrementa los niveles de testosterona libre en mujeres con niveles bajos de andrógenos (53), por tanto puede ser una buena opción en mujeres con trastornos del deseo sexual. El pronunciamiento de North American Menopause Society del 2013, no hizo alusión a tibolona dentro del manejo de la AVVP (1).

APLICACIÓN DE LÁSER LOCAL: UNA NUEVA PROPUESTA

Recientemente se ha señalado que láser fraccionado de Erbio: YAG o CO2 sobre la mucosa va-

ginal atrófica, induce incremento en la lubricación vaginal, colagenogénesis y mejoría del trofismo epitelial, lo que revierte la AVVP. El restablecimiento de las células epiteliales, favorecería la recolonización por lactobacillus, disminución del pH y reactivación de las barreras ácidas a los patógenos. Un estudio piloto para evaluar la eficacia del láser fraccionado de CO2 en AVVP (55), fue realizado en 50 mujeres con edad $59,6 \pm 5,8$ años. Se evaluaron los síntomas antes y después de doce semanas de tres aplicaciones de láser de CO2. Valoración realizada por escala visual análoga, índice de salud vaginal y la escala SF-12. El láser fraccionado de CO2 fue efectivo para reducir sequedad, ardor, prurito vaginal, dispareunia y disuria ($p < 0,001$). Se observó mejoría en el índice de salud vaginal, de $13,1 \pm 2,5$ se cambió a $23,1 \pm 1,9$ después del tratamiento ($p < 0,001$). Los índices de calidad de vida física y mental fueron mejores posterior al tratamiento ($p < 0,001$). El 84% de las mujeres manifestaron estar satisfechas con el procedimiento y fue mínimo el discomfort en la aplicación debido a la inserción y movimientos de la sonda. Futuros estudios se deberán realizar con seguimientos a largo plazo. North American Menopause Society en su pronunciamiento del 2013 no hizo alusión a esta terapéutica (1).

RECOMENDACIONES

La terapéutica para AVVP es para aliviar síntomas, revertir cambios vaginales, mejorar la función sexual y la calidad de vida. No hay precisiones sobre el tiempo de uso. La terapia hormonal sistémica o local, con vigilancia clínica apropiada puede continuarse mientras los síntomas estén presentes [Nivel de evidencia C] (1). Del 80-90% de las mujeres logran mejoría y el fracaso del tratamiento obliga a considerar otras condiciones como dermatitis, dermatosis o vulvodinia (2).

En mujeres con historia de cáncer de seno o endometrial, el manejo de la AVVP se realizará según preferencia de la mujer, necesidad, comprensión de los potenciales riesgos y con acompañamiento oncológico [Nivel de evidencia C]. En mujeres con cáncer no hormonodependientes, el tratamiento para la AVVP es similar al que se realiza en mujeres sin cáncer [Nivel de evidencia B]. Sangrado en posmenopáusicas con útero intacto, requieren evaluación por ultrasonido y/o biopsia endometrial [Nivel de evidencia A] (1).

Se debe brindar información a las mujeres acerca de la AVVP y su efecto negativo en la actividad sexual y calidad de vida. Las diferentes alternativas de tratamiento deben ser ofrecidas. Existe desconocimiento de los tratamientos locales que están disponibles, lo cual fue mostrado en "The Women's Voices in the Menopause" (56), donde se observó que el 42% de 4246 postmenopáusicas que vivían

al norte de Europa, Estados Unidos o Canadá, no conocían la disponibilidad de tratamiento. Para el 70%, sus médicos no dialogaban sobre AVVP. Recientemente se ha propuesto Vulvovaginal Symptoms Questionnaire [VSQ], para medir los síntomas vulvovaginales en posmenopáusicas (57). En octubre del 2014, International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) y The North American Menopause Society (NAMS) propusieron una nueva terminología para la AVVP. Las dos sociedades consideraron como termino más apropiado: Genitourinary Syndrome of Menopause (58).

CONCLUSIONES

AVVP es una patología que no se identifica suficientemente aunque deteriora la actividad sexual y la calidad de vida. Los profesionales de la salud deben poseer adecuados conocimientos para contribuir a preservar la función sexual en posmenopáusicas. Las mujeres y sus parejas, deben estar informadas de las herramientas terapéuticas disponibles para mantener la salud vaginal y función sexual. Los lubricantes e hidratantes son línea terapéutica, los preparados hormonales están disponibles para tratamiento y no para prevención. El láser surge como potencial opción terapéutica. Genitourinary Syndrome of Menopause, ha sido propuesto como el término más adecuado para llamar a la AVVP.

REFERENCIAS

1. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
2. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
3. Chism L. Overcoming resistance and barriers to the use of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2012;4:551-557.
4. 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;73:171-174.
5. Palacios S, Cancelo M, Castelo-Branco C, González S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55:408-415.
6. Monterrosa-Castro A, Paternina-Caicedo A, Romero-Pérez I. La calidad de vida de las mujeres en edad media varía según el estado menopáusico. *latreia* 2011;24:136-145.
7. Monterrosa-Castro A, Blumel JE, Chedraui P. Calidad de vida de mujeres en postmenopausia. Valoración con "Menopause Rating Scale" de tres etnias colombianas diferentes. *MedUNAB* 2009;12:80-85.
8. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013;20:1043-8.
9. 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;10:1790-1799.
10. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2014;21:137-142.
11. Wyeth Pharmaceuticals. REVEAL: Revealing Vaginal Effect At mid-Life. Surveys of Postmenopausal Women and Health Care Professionals Who Treat Postmenopausal Women. Disponible en: www.reveal-survey.com/pdf/reveal-survey-results.pdf
12. Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109-117.
13. Simon AJ, Pinkerton J, Kagan R, Krychman M, Goldstein S. Managing vaginal atrophy and its symptoms in menopause. *OBG management. Supplement* 2010. Disponible en: http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg_archive/pdf/Supp/SupplOBG_vaginalatrophy1.pdf
14. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
15. Ibe C, Simon JA. Vulvovaginal atrophy: Current and future therapies. *J Sex Med* 2010;7:1042-1050
16. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001500.
17. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women:2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):355-69.
18. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1646-53.
19. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-73.
20. Sinha A, Ewis AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16(3):305-12.
21. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, Russo J, Cost M, Wang L, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.

22. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121:773-80.
23. Karaosmanoglu O, Cogendez E, Sozen H, Asoglu MR, Akdemir Y, Eren S. Hyaluronic acid in the treatment of postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:156-7.
24. Ekin M, Yaoar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, KÁvanç E. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:539-43.
25. Van der Laak JAWM, De Bie LMT, De Leeuw H, De Wilde PCM, Hanselaar AGJM. The effect of Replens® on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol* 2002;55:446-51.
26. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-80.
27. Hubbard GB, Carey KD, Levine H. Evaluation of a vaginal moisturizer in baboons with decreasing ovarian function. *Lab Anim Sci* 1997;47:36-9.
28. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995;21:51-6.
29. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49(4):334-337.
30. Newton KM, Reed SD, Grothaus L, Ehrlich K, Guiltinan J, Ludman E, Lacroix AZ. The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. *Maturitas* 2005;16;52:134-46.
31. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:257-64.
32. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013;74:252-8.
33. Nikander E, Rutanen E, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;85:137-42.
34. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;139:225-36.
35. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, *et al*. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-37.
36. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
37. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009;12:91-105.
38. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52.
39. 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):1053-60.
40. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Sueskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas* 2012;71:360-8.
41. Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL *et al*. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012;19:1130-9.
42. Bachmann G1, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, *et al*. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-27.
43. Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestrieno as topical oestrogen therapy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:644-51.
44. Winneker RC, Harris HA. Progress and prospects in treating postmenopausal vaginal atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:129-32.
45. Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:309-19.
46. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-6.
47. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:132-40.
48. Kagan R, Williams S, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-9.
49. Labrie F. Intravaginal DHEA, by a strictly local action, exerts beneficial effects on both vaginal atrophy symptoms and sexual dysfunction. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;4:499-507.
50. Panjari M, Davis S. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: A review of the evidence. *Maturitas* 2011;70:22-5.
51. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, *et al*. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009;16:897-906.
52. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L

- L, Gomez JL, *et al.* Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-22.
53. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008;3:1-8.
54. Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;13:147-56.
55. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, *et al.* A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014;17:363-9.
56. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: Results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-8.
57. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS, Martin DK, Li FY, Choi JN, *et al.* The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:973-9.
58. Portman DJ, Gass MLS. 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;21:1063-8.
-