

Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal postmenopáusica*

Recibido para publicación: marzo 2 de 2010. Revisado y aceptado: marzo 18 de 2010

D. F. ARCHER, R. BABER, C. CASTELO BRANCO, T. J. DE VILLIERS, A. GOMPEL, F. GUIDOZZI, K.-E. HUANG, M. KANDIL, S. KHANDELWAL, R. LOBO, R. M. MOSTAFA, R. E. NAPPI, S. PALACIOS, N. PANAY, A. PINES, J. A. SIMON, S. O. SKOUBY, C. A. STUENKEL, D. W. STURDEE, L. ULRICH, P. VILLASECA**

RESUMEN

A diferencia de los bochornos y sudores nocturnos que se resuelven espontáneamente en el tiempo, los síntomas atróficos que afectan la vagina y el tracto urinario inferior son, a menudo, progresivos y frecuentemente requieren tratamiento. La prevalencia de sequedad vaginal aumenta a medida que la mujer avanza en los años postmenopáusicos, causando prurito, ardor y dispareunia, afectando así con frecuencia la actividad sexual. Sin embargo, a pesar de diversas opciones de tratamiento seguros y eficaces, sólo una minoría de las mujeres buscará consejo médico al respecto: alrededor de 25% en Occidente y, probablemente, mucho menos en otras regiones del mundo. Parte de esta renuencia se debe a la publicidad adversa a la terapia hormonal de reemplazo (THR) que ha tomado lugar en años recientes, la cual sugiere un aumento del riesgo de cáncer mamario, enfermedad coronaria y accidente vascular encefálico. Pero, independiente de si estos temores fueren o no justificados, el tratamiento local de la atrofia vaginal no se asocia con estos posibles riesgos de la THR sistémica. Existen también razones culturales para la renuencia de la mujer a discutir dichos asuntos de su salud urogenital, en particular con un médico de género masculino, lo cual favorece el sufrimiento continuo y silencioso de estas molestias. La profesión médica debe también atribuirse gran parte de la culpa de la falla para resolver estas necesidades de salud, debido a la falta de comunicación con las mujeres postmenopáusicas acerca de sus inquietudes sobre síntomas atróficos vaginales.

La sequedad vaginal puede ayudarse con simples lubricantes, pero el mejor tratamiento y el más lógico para la atrofia urogenital es el uso de estrógenos locales. Estos son seguros, eficaces y con pocas contraindicaciones. Estas pautas y recomendaciones, creadas para coincidir con el Día Mundial de la Menopausia del 2010, pretenden resaltar esta gran causa de aflicción que afecta la calidad de vida, y estimular a las mujeres y a los médicos del mundo entero a buscar y proveer ayuda, respectivamente.

Palabras clave: atrofia vaginal, TH.

ABSTRACT

Unlike the hot flashes and night sweats that resolved spontaneously, atrophic symptoms affecting the lower urinary tract and vagina are often progressive and often require treatment. The prevalence of vaginal dryness increases as women's advances in postmenopause years

* Publicado con permiso de la IMS.

** Grupo de Redacción de La Sociedad Internacional de Menopausia. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Solihull; *Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Londres, Gran Bretaña 1 de octubre, 2010
Traducido por: Antonia Lagos Villaseca y Paulina Villaseca Délano.

causing itching, burning and dyspareunia, thus affecting sexual activity often. However, in spite of various treatment options, safe and effective, only a minority of women will seek medical advice in this regard: around 25% in the West, and probably considerably less in other regions of the world. Part of this reluctance due to adverse publicity to hormone replacement (HT) which has taken place in recent years, which suggests an increased risk of breast cancer, coronary heart disease and brain vascular accident. But, independent of whether these fears are or not justified, local treatment of vaginal atrophy is not associated with these potential risks of systemic HT. There are also cultural reasons for the reluctance of women to discuss these matters, urogenital health in particular with a physician gender male, favoring the suffering in silence of these annoyances. The medical profession must also be attributed much of the blame for the failure to address these health needs due to the lack of communication with postmenopausal women about their concerns about atrophic vaginal symptoms.

Vaginal dryness can help with simple lubricants, but the more logical for urogenital atrophy and the best treatment is the use of local estrogen. These are safe, effective, and with few contraindications. These guidelines and recommendations, created to coincide with the world day of the menopause 2010, aim to highlight this great cause of affliction affecting quality of life and encourage women and doctors around the world to find and provide assistance, respectively.

Key words: vaginal atrophy, HT.

Introducción

La menopausia femenina y la falla ovárica que la acompaña derivan en múltiples cambios que afectan casi todos los sistemas y órganos del cuerpo. Mientras los bochornos y sudores nocturnos son conocidos universalmente como las características climatéricas más comunes en Occidente, otros síntomas pueden ser más prevalentes en otras regiones. El tracto urogenital es especialmente sensible a la disminución de los estrógenos, y aproximadamente la mitad de las mujeres postmenopáusicas experimentará síntomas relacionados con la atrofia urogenital, afectando la función sexual y la calidad de vida.

La atrofia vaginal se aprecia clínicamente entre 4 y 5 años después de la menopausia, y los cambios objetivos, además de las quejas subjetivas, están presentes en 25-50% de todas las mujeres postmenopáusicas.

Fisiología vaginal relacionada con la deficiencia estrogénica

Las concentraciones séricas de estradiol en las mujeres premenopáusicas oscilan entre los 147 y los 1468 pmol/l (40-400 pg/ml) y caen a menos de 73 pmol/l (20 pg/ml) posterior a la menopausia¹. Este cambio en los estrógenos circulantes se refleja en la fisiología vaginal y en

la aparición de síntomas (Figura 1). La vagina es un indicador biológico accesible y sensible a los estrógenos en declinación y sus bajos niveles circulantes, en mujeres postmenopáusicas. La pérdida de la producción ovárica de estrógenos se asocia con atrofia vaginal, que es una condición progresiva, pero la respuesta vaginal a la terapia estrogénica es rápida y sostenida.

Se ha reportado que las mujeres postmenopáusicas sexualmente activas presentan menos síntomas y tienen menor evidencia física de atrofia vaginal y valores séricos ligeramente superiores de andrógenos².

La pérdida de los pliegues rugosos vaginales y el adelgazamiento del epitelio se hacen aparentes a los 2-3 años de postmenopausia, pero el inicio de este hallazgo clínico es variable. La ausencia de rugosidades se debe a la pérdida del soporte de colágeno del epitelio vaginal. La renovación del colágeno disminuye en las mujeres mayores sin terapia hormonal, y estos cambios pueden ser importantes para el prolapso vaginal^{3,5}. La sequedad vaginal ocurre temprano en el período postmenopáusico, y se manifiesta más en mujeres sexualmente activas en quienes se asocia con dolor durante el acto sexual (dyspareunia)^{1,6}. Las mujeres postmenopáusicas tienen un volumen estimado total de fluido vaginal de 0,0825 g por 15-min de recolección,

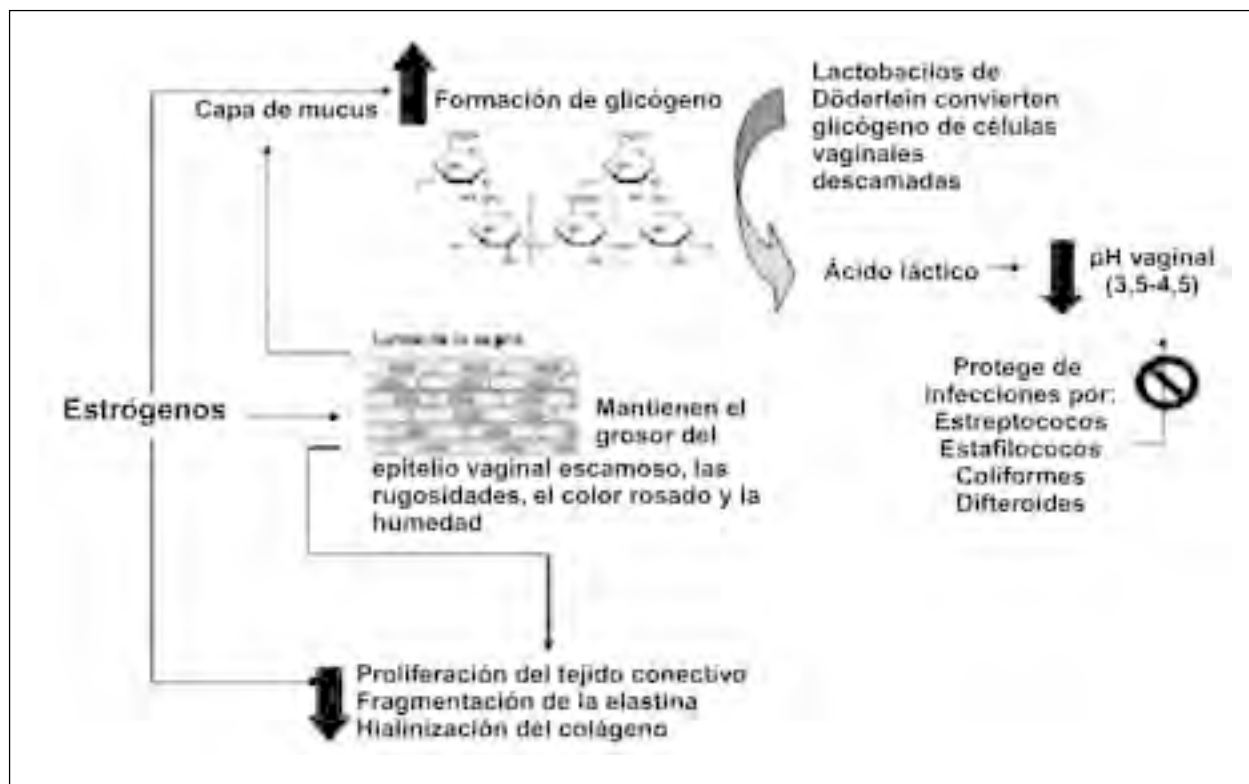


Figura 1. Esquema de los efectos de los estrógenos en el epitelio vaginal. Los estrógenos promueven la formación de glicógeno en el epitelio escamoso. Los lactobacilos de Döderlein, parte de la flora vaginal normal, dependen del glicógeno como fuente metabólica y convierten el glicógeno en ácido láctico, manteniendo así un pH vaginal ácido. El pH ácido sirve para disminuir la infestación por patógenos. Los estrógenos también ayudan a mantener el grosor del epitelio pluriestratificado escamoso vaginal, que le confiere su color rosado, pliegues y humedad normales. En ausencia de estrógenos, aumenta la proliferación del tejido conjuntivo, la elastina se fragmenta, y el colágeno se hialiniza. Dibujo creado a partir de la revisión de Ballagh⁶⁵, Bachmann y Nevadunsky⁹. Reproducido con el permiso de D.F. Archer. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.

comparado con 0,214 g en mujeres fértiles. La mayor parte del fluido vaginal en mujeres postmenopáusicas sería secretado por el epitelio vaginal⁷.

El pH vaginal en mujeres premenopáusicas es menor que 4,5, reflejo de la producción de ácido láctico por los lactobacilos vaginales. Éste se eleva sobre 6 en mujeres postmenopáusicas debido a la disminución en la colonización de lactobacilos en la vagina, consecuencia de la reducción de células superficiales y por lo tanto de glicógeno, con un epitelio vaginal adelgazado^{1,8}. Por todas estas razones, la vagina postmenopáusica está en riesgo de sufrir infecciones e inflamación, si bien la evidencia de aumento en la incidencia de infecciones vaginales es limitada^{8,10}.

En el embrión femenino, la uretra y la vejiga se encuentran coligadas en el esbozo vaginal en desarrollo. La uretra tiene altos niveles de receptores de estrógenos porque se deriva del mismo origen embrionario que la vagina distal¹. La atrofia de la uretra ocurre después de la menopausia, con un aumento relativo de las células de transición del epitelio uretral y la correspondiente disminución de células escamosas intermedias y superficiales¹¹. El músculo liso en el tracto urogenital inferior se atrofia gradualmente como resultado del envejecimiento, con un deterioro abrupto durante la transición a la menopausia. Este cambio afecta las capas musculares superficiales del triángulo, de la uretra distal y de la vagina, y la lámina propia del triángulo y de la uretra proximal¹².

- La declinación de estrógenos circulantes asociada con la transición menopáusica se correlaciona estrechamente con: disminución de lactobacilos vaginales, aumento del pH, alteración de la morfología epitelial, disminución del flujo vascular y reducción de las secreciones fluidas de la vagina.

Función sexual, salud del tracto urinario y calidad de vida

La salud vaginal juega un rol crucial en la salud sexual, y los estrógenos modulan el proceso hemodinámico involucrado en el ciclo de respuesta sexual. Cuando la atrofia vaginal es evidente, las mujeres menopáusicas pueden quejarse de sequedad vaginal y, cuando están sexualmente activas, pueden experimentar dolor con el acto sexual (dispareunia). Durante la actividad coital y no-coital, las mujeres pueden reportar cambios en la sensación genital, en la vasocongestión y en la lubricación, los que a su vez causan otros síntomas sexuales, como disminución del deseo sexual, pobre respuesta excitatoria y orgásmica, y satisfacción sexual limitada. Además, la salud del tracto urinario se interrelaciona fuertemente con los síntomas del tracto vaginal, en particular en ausencia de estrógenos. Síntomas urinarios como aumento de la frecuencia, urgencia, nicturia, disuria, incontinencia e infección postcoital, son reportados con mayor frecuencia en presencia de atrofia vaginal¹³.

Las mujeres que experimentan síntomas sexuales y urinarios como consecuencia de la atrofia vaginal debieran ser diagnosticadas y tratadas a la brevedad para así evitar caer en una cascada de eventos que no son posibles de resolverse espontáneamente. Sin embargo, la experiencia de síntomas sexuales es única en cada mujer, y ésta es influenciada no sólo por la edad y por la menopausia, sino también por una compleja interacción de factores personales que afectan la calidad de vida y la relación de pareja¹⁴.

Tanto los cambios hormonales como la pérdida de la función reproductiva llevan a una redefinición del rol femenino¹⁵. Esto resulta en percepciones diversas de imagen corporal y de autoestima. Además, la experiencia de sínto-

mas y quejas climatéricas pueden afectar negativamente el sentido de bienestar físico y mental, junto con cambios contextuales en la relación de pareja, en la relación familiar y en la vida social. La salud física, mental y sexual de la pareja y la existencia de una relación satisfactoria, pueden determinar el nivel de aflicción asociada con síntomas sexuales y motivación para consultar a un médico por condiciones asociadas a la atrofia vaginal.

- La atrofia vaginal es uno de los determinantes más importantes de la función sexual y de la salud urogenital, con un impacto significativo en la calidad de vida.

Variaciones en la actitud frente la atrofia vaginal en el mundo

La mayor parte de la información presentada proviene del mundo occidental (predominantemente Norte América, Australia y Gran Bretaña), de manera que, para otorgar una perspectiva más global, en esta sección se presentan datos relevantes de otras regiones.

Europa

La salud vaginal de las mujeres postmenopáusicas europeas ha sido estudiada como parte de una gran encuesta europea que investigó opiniones, actitudes y percepciones de mujeres postmenopáusicas sobre la menopausia en general y sobre el tratamiento de los síntomas menopáusicos¹⁶. Las mujeres incluidas tenían entre 45-59 años de edad ($n = 4.201$). La prevalencia de dolor/sequedad vaginal en los últimos 5 años fue de 29%, variando desde 19% en Alemania a 40% en España. Una encuesta en Gran Bretaña en mujeres entre 55-85 años de edad ($n = 2.045$) encontró que, en respuesta a una pregunta sobre sequedad vaginal, 42% de las mujeres no buscó tratamiento debido a que no tenía importancia, 36% buscó preparados sin prescripción, 13% lo consideró como “algo que hay que soportar”, y 10% estaba muy avergonzado como para discutir el problema con su médico¹⁷.

En otra encuesta europea¹⁸, el bienestar mental y sexual interfirió con la autoestima y con el disfrute de la vida, como también lo hicieron las molestias vaginales. En esta encuesta, la información recogida sugirió que las mujeres europeas de

mediana edad viven la menopausia como un proceso que conlleva cambios anímicos y sexuales que pueden perjudicar su vida sexual.

- Las mujeres europeas merecen una mejor información y educación sobre las implicaciones de la atrofia vaginal en su calidad de vida.

Asia

Es bien conocido que las mujeres asiáticas son más tímidas para expresar sus opiniones y necesidades en comparación con las mujeres occidentales. Esto en especial es así cuando se trata de problemas relacionados con los órganos genitales y la función sexual. La atrofia vaginal es, inevitablemente, uno de los cambios en las mujeres postmenopáusicas y, en consecuencia, causal de vaginitis y de disfunción sexual, con frecuencia. Una encuesta multinacional reciente¹⁹ identificó que la mayoría de las mujeres postmenopáusicas asiáticas no se quejan con sus médicos de sus problemas vaginales, aunque sufran de disfunción sexual. En contraste, cuando las mujeres postmenopáusicas fueron inquiridas acerca de las razones de búsqueda de tratamiento, 17% y 13% indicaron disminución del deseo sexual y dolor vaginal, respectivamente. Estas cifras son más altas que aquéllas de la encuesta europea¹⁶, que fueron 7% y 8%, respectivamente. En la encuesta asiática, 71% de las mujeres tenía su función sexual y/o libido disminuidas; 75% refería molestias durante el acto sexual; 68% y 64% estaban satisfechas con su pareja sexual actual y con el funcionamiento sexual, respectivamente; 63% indicó que no buscaron tratamiento debido a que pensaron que los problemas vaginales eran naturales luego de la menopausia. La mayoría de las mujeres creía que mejorar la salud vaginal podría mejorar su calidad de vida, y habrían deseado discutir este problema si sus médicos hubieran iniciado la discusión sobre el tema.

- Los proveedores de salud en Asia deberían considerar las perspectivas y necesidades de las mujeres sobre su salud vaginal.

India

En India, los asuntos psicológicos y la actitud negativa ante la atrofia vaginal son bastante

prevalentes. Los problemas asociados con la atrofia vaginal, en especial la disfunción sexual, son sub-reportados por mujeres con nivel bajo de educación e ignorantes de los síntomas menopáusicos; además, aquellas tienen una fuerte noción autoconcebida sobre sus problemas. Incluso las mujeres urbanas educadas tienen inhibiciones culturales. Ellas no admiten estos temas y no buscan ayuda para sus problemas sexuales. Sin embargo, si bien las mujeres no expresan sus problemas sexuales, se sienten aliviadas si su médico inicia la discusión al respecto y ofrece ayuda.

La atrofia vaginal no es una consecuencia inevitable de la menopausia; con un diagnóstico y una intervención temprana se puede prevenir la vaginitis atrófica. En India, la terapia hormonal de reemplazo se ofrece como apropiada para las pacientes, sumada a estrategias alternativas. A las mujeres se les fomenta su higiene personal para una mejor salud vaginal y son aconsejadas para que permanezcan sexualmente activas como una opción no farmacológica importante en prevención de la atrofia y retracción vaginal. Adicionalmente, la actividad sexual ayuda a mejorar el bienestar psicológico y físico, llevando a una actitud positiva tanto en los grupos urbanos como rurales.

- Las mujeres en India requieren una mayor conciencia sobre las implicaciones de la atrofia vaginal y los beneficios del tratamiento iniciado en forma precoz.

América Latina

En América Latina existe una actitud cultural negativa frente a la menopausia, debido a que se asocia con el envejecimiento y con la pérdida de la femineidad. Las mujeres frecuentemente expresan preocupación sobre cómo la menopausia pudiere cambiar su vida sexual y, aunque puedan buscar ayuda para ello, muestran poca adherencia a los lubricantes o al tratamiento con estrógenos locales.

La Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC) analizó el Índice de Función Sexual Femenina (FSFI) en 7.243 mujeres entre 40-59 años de edad, en 11 países latinoamericanos y describió una alta prevalen-

cia de disfunción sexual (56,8%). El FSFI evalúa diversos dominios de la función sexual: deseo, excitación, orgasmo, dolor, lubricación y satisfacción. El factor de riesgo más importante para la disfunción sexual en la población estudiada fue la sequedad vaginal (odds ratio 3,86, intervalo de confianza 95% 3,37-4,43)²⁰. Un estudio en mujeres nativas Movima de Bolivia mostró que los síntomas asociados con atrofia genital se encontraban entre las principales quejas de la menopausia: dispareunia (40%), prurito genital (40,8%) y pérdida de libido (51%). Los bochornos eran prevalentes en 45% de las mujeres estudiadas²¹.

- En las mujeres latinoamericanas la atrofia vaginal es una causa importante de sintomatología menopáusica, perjudicando su función sexual y su calidad de vida.

África Subsahariana

Cualquier discusión de salud menopáusica en África debe ser vista en el contexto de las estadísticas de población de 2010, de la República de Sudáfrica²², probablemente el país más desarrollado de la región. La población total, de 50 millones de personas, incluye sólo 2 millones de mujeres mayores de 60 años de edad. Si bien la edad de la menopausia en las mujeres africanas de Sudáfrica es comparable con la de las europeas, alrededor de los 50 años de edad, la expectativa de vida al nacer es de tan sólo 55 años. La prevalencia global de VIH/SIDA es de 10,5%. En términos de prioridad de salud, esto podría explicar la falta de publicaciones con revisión editorial sobre la menopausia en general y sobre la salud vaginal, en especial en mujeres africanas de raza negra.

Si bien los mitos y tradiciones relacionados con la menopausia en mujeres africanas son ampliamente desconocidos y es esperable que difieran entre las diversas etnias, no hay motivos para pensar que los síntomas de la menopausia pudieran ser diferentes, incluyendo la atrofia vaginal. La edad de la menopausia puede ser más temprana en otras regiones de África como resultado de la multiparidad en un corto período de tiempo²⁴. Las percepciones sobre la menopausia pueden variar desde la bienvenida al final de la fertilidad con el consecuente as-

censo de estatus social, hasta la desesperación en mujeres infértiles o nulíparas. No se encontraron referencias específicas que hicieran alusión a la actitud de las mujeres africanas frente a la terapia hormonal de reemplazo (THR) o a la administración vaginal de estrógenos como tratamiento de la atrofia vaginal postmenopáusica. Sin embargo, una experiencia reciente con el uso de microbicidas vaginales para la prevención de enfermedades de transmisión sexual en mujeres africanas jóvenes no revela ninguna oposición cultural significativa al uso de geles de administración vaginal.

- Los médicos no debieran desatender las necesidades de las mujeres subsaharianas, en especial la atrofia vaginal. La investigación en esta área debiera ser una prioridad, pero necesita considerar la composición multi-étnica de esta extensa región. La reducida esperanza de vida al nacer hace que menos mujeres experimenten la atrofia vaginal postmenopáusica.

Medio Oriente

Los tabúes culturales y religiosos en el Medio Oriente concernientes a la vida sexual y temas relacionados, inhiben a algunas mujeres de discutir sobre sequedad vaginal y temas sexuales con sus proveedores de salud, en particular a aquéllas de bajo nivel socioeconómico. Es muy inusual que una mujer postmenopáusica en su control de salud consulte por dispareunia o sequedad vaginal.

El diagnóstico generalmente se hace cuando la mujer postmenopáusica consulta en la clínica ginecológica por otros motivos, como incontinencia urinaria de estrés o sangrado postmenopáusico. Concluido el examen de la paciente, es posible iniciar la discusión sobre el tema de la atrofia genital postmenopáusica, y usualmente responden de manera satisfactoria a los cuestionarios sobre salud sexual y vaginal.

Evaluando que no existan contraindicaciones, usualmente se les ofrece una terapia hormonal local de corto plazo como tratamiento, con un seguimiento regular, pero sólo mujeres de nivel socioeconómico medio/alto pueden continuar y mantener este tratamiento relativamente costoso.

Evaluación pretratamiento

Síntomas

Si bien no existe una forma clara para diferenciar los síntomas por deficiencia estrogénica y atrofia urogenital de los síntomas del envejecimiento, en la Tabla 1 se presenta una lista tentativa que incluye todos estos síntomas vulvares, vaginales y del tracto urinario. Los síntomas más frecuentes de atrofia vaginal son sequedad (estimada en 75%), dispareunia (estimada en 38%), y prurito vaginal, flujo vaginal y dolor (estimados en 15%). Si bien puede cambiar la frecuencia relativa de los dos síntomas más comunes (dispareunia y sequedad), dependiendo de la frecuencia de actividad sexual con penetración en las muestras estudiadas, estos dos son generalmente los más usuales. La dispareunia puede afectar adversamente la calidad de la vida sexual de la mujer postmenopáusica, o intensificar afecciones sexuales preexistentes²⁵. Es importante destacar que la sequedad vaginal no necesariamente se asocia con actividad sexual sino que es un síntoma en sí misma (por ejemplo, el sentir que “hay sequedad, incluso sensación de lija entre mis piernas”). A pesar de la gran prevalencia y diversidad de los síntomas asociados con la atrofia urogenital (Tabla 1), sólo alrededor de 25% de las mujeres que los sufren entrega espontáneamente la información a sus proveedores de salud, y 70% indica que nunca o rara vez éstos les preguntan sobre problemas de tipo sequedad vaginal²⁶. Más bien, pareciera que las pacientes y los médicos por igual, atribuyen estos síntomas al envejecimiento natural y, por ende, inevitables.

Diagnóstico diferencial

Si bien diversas distrofias vulvares, infecciones y neoplasias malignas comparten algunos de los síntomas previamente mencionados o enumerados en la Tabla 1, la revisión de estos diagnósticos va más allá del campo de este documento. Otras condiciones no menopáusicas asociadas con hipoestrogenismo también pueden compartir estos síntomas. Un listado abreviado de éstas y de fármacos que pueden producir este estado, incluyen: lactancia exclusiva de largo plazo, terapias hormonales de tipo moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), agonistas/antagonistas de

la hormona liberadora de gonadotrofinas, inhibidores de aromatasas, y progestinas en altas dosis/potencia por largo plazo. Mujeres diabéticas pueden presentar disminución de la lubricación vaginal y sequedad vaginal asociada, probablemente debido a neuropatía diabética y enfermedad microvascular.

Signos físicos

Con la declinación de los estrógenos se adelgaza la mucosa del cérvix uterino, y de los epitelios vaginal y vulvar, haciéndose más susceptibles de lesionarse (Figura 2). Las rugosidades vaginales disminuyen, llevando a una pared vaginal de apariencia lisa, que se acompaña de una disminución en el flujo sanguíneo. Combinados, estos cambios resultan en una vagina de aspecto pálido y con la eventual presencia de petequias pequeñas y/u otros signos de inflamación. Mientras que la acidez fisiológica de la vagina estrogenizada está dentro del rango moderadamente ácido (rango normal: pH 3,5–5,0, favoreciendo los lactobacilos), el pH se eleva con la declinación de los estrógenos (rango de pH entre 6,0–8,0, favoreciendo organismos patógenos que incluyen levaduras y bacterias, como las coliformes). Este pH más alcalino lleva a un cambio en la flora vaginal hacia el aumento de coliformes que, junto a los otros cambios atroficos, son responsables del aumento en la frecuencia y susceptibilidad de infecciones y mal olor vaginal²⁷, como también de sangrado por trauma asociado al acto sexual o a la inserción del espéculo en el examen ginecológico rutinario. Pueden observarse úlceras micro o macroscópicas en el epitelio vaginal, ya sea espontáneamente o con un trauma menor. En pacientes sexualmente inactivas y en aquéllas con actividad coital esporádica, la atrofia vaginal severa puede resultar en un estrechamiento, acortamiento e incluso obliteración de la vagina²⁸. Tal extremo puede ser más factible en mujeres nulíparas vaginales, en quienes es más frecuente la estenosis del introito y la dispareunia de penetración.

Si bien los signos físicos de atrofia son más claramente aparentes al examen ginecológico en vulva y vagina, los cambios anatómicos y fisiológicos del tracto urinario relacionados con la deficiencia estrogénica pueden también causar o acentuar una disfunción de la micción,

Tabla 1. Síntomas urogenitales, cambios fisiológicos y cambios anatómicos relacionados con la deficiencia de estrógenos.

Vulva

- Pérdida de la almohadilla adiposa labial
- Retracción y pérdida de la definición de los labios mayores y menores
- Acortamiento del prepucio y exposición excesiva del clítoris
- Susceptibilidad a irritantes químicos y físicos, a traumas mecánicos e infecciones
- Pérdida del vello púbico

Vagina

- Sequedad, humedad insuficiente
- Flujo sanguíneo disminuido
- Dispareunia
- Prurito
- Sensación de ardor
- Dolor
- Pérdida de elasticidad
- Adelgazamiento del tejido vaginal y alteración de la queratinización
- Defectos en la mucosa incluyendo Petequias, microfisuras, ulceración e inflamación
- Acortamiento, fibrosis, obliteración de la cúpula vaginal y/o estrechamiento del introito vaginal
- Alisamiento de los fondos de saco, aplanamiento de los pliegues/rugosidades vaginales
- Susceptibilidad a traumas mecánicos
- Impacto adverso en la curación de heridas traumáticas y postoperatorias
- Índice de maduración vaginal anormal: porcentaje disminuido de capas celulares superficiales, porcentaje aumentado de células parabasales
- Contenido de glicógeno disminuido en células epiteliales vaginales
- Expulsión de la flora facultativa de la vagina que mantiene contenidos a los microorganismos patógenos
- Aumento del pH vaginal por sobre 5,0
- Leucorrea y/o secreción anormal
- Infiltración de la submucosa por linfocitos y células plasmáticas

Vejiga y uretra

- Aumento del residuo vesical post-miccional
- Disminución de la capacidad vesical
- Disminución de la presión máxima de contracción miccional del músculo detrusor de la vejiga
- Disminución del umbral de sensibilidad a la distensión de la vejiga (sensación primera de urgencia)
- Disminución de la presión de cierre uretral
- Disminución de la perfusión de los plexos venosos periuretrales
- Disminución del flujo de orina uretral
- Índice de maduración uretral anormal: porcentaje disminuido de capas celulares superficiales, porcentaje aumentado de células parabasales
- Síntomas de disuria, nicturia y urgencia
- Incontinencia urinaria
- Infecciones urinarias recurrentes
- Alteración en la biosíntesis de colágeno en el tejido periuretral

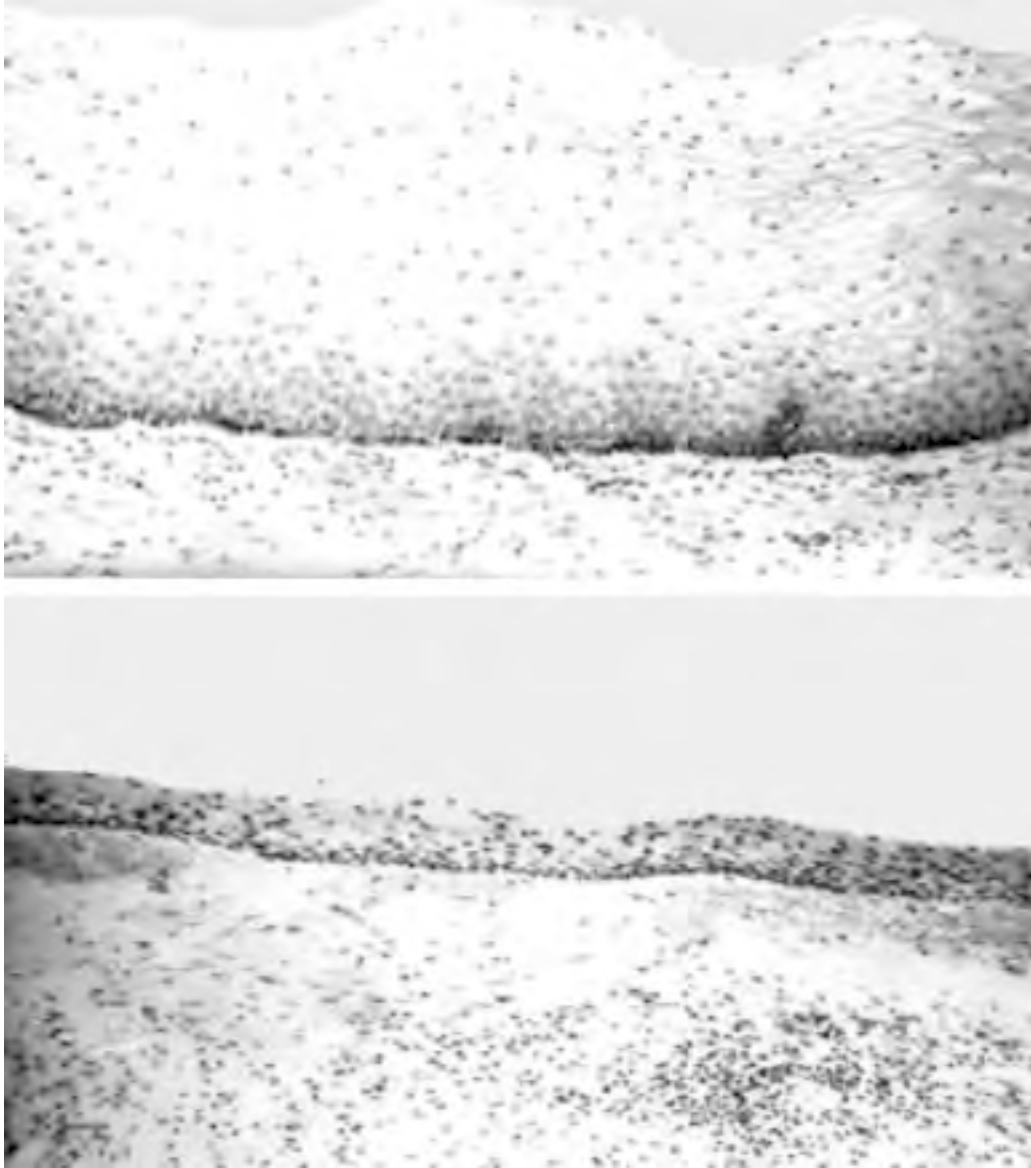


Figura 2. Preparaciones histológicas de vagina teñida con hematoxilina & eosina (aumento 10 ×). Premenopausia (imagen superior), el epitelio está estrogenizado, pluriestratificado con buen flujo sanguíneo, y las células superficiales son ricas en glicógeno. Postmenopausia (imagen inferior), existe atrofia por deficiencia de estrógenos con un marcado adelgazamiento del epitelio, el flujo sanguíneo se encuentra reducido y existe pérdida de glicógeno.

incluyendo aumento en la frecuencia urinaria, disuria, nicturia, como también urgencia miccional, incontinencia urinaria de urgencia o formas mixtas de incontinencia²⁸.

La deficiencia estrogénica causa cambios atróficos en el trigono vesical, disminución de la tensión de la musculatura y de las estructuras conectivas del diafragma urogenital, alteraciones del metabolismo del colágeno y disminu-

ción de la actividad del sistema α -adrenérgico que inerva tanto el cuello vesical como el esfínter uretral²⁹. La mucosa uretral, también estrógeno-sensible, se adelgaza junto con su plexo vascular submucoso. En conjunto, estos cambios contribuyen a una disminución de la presión intrauretral, importante mecanismo que facilita la continencia urinaria, favoreciéndose entonces la pérdida de orina. Los mismos cam-

bios vaginales del pH y de la flora bacteriana (puntuales arriba) pueden tener un impacto en el tracto urinario inferior, aumentando el riesgo de uretritis y cistitis agudas y recurrentes.

Diagnóstico

Aunque la mayoría de los médicos diagnostican la atrofia vulvovaginal con base en criterios clínicos (combinando los síntomas de las pacientes, la situación clínica y la inspección visual), los investigadores y reguladores de salud insisten en tener mediciones más objetivas y reproducibles, incluyendo escalas de autorreporte de pacientes, como por ejemplo sobre la intensidad de los síntomas más molestos^{30,31}. Históricamente, las dos principales mediciones objetivas, tanto para diagnóstico como para evaluación de eficacia terapéutica, han sido el pH vaginal obtenido con papel tornasol o con tecnología similar, y el índice de maduración vaginal (IMV). El IMV corresponde al cálculo de los porcentajes relativos de las células superficiales comparado con las células intermedias y parabasales.

Actualmente, la mayoría de las investigaciones sistemáticas y el desarrollo de productos terapéuticos incluyen escalas de resultados autorreportados por pacientes como parte de la evaluación. El Departamento de Control de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) exige este enfoque. Las pacientes sintomáticas hacen una selección de sus síntomas más molestos (sequedad vaginal, dispareunia, irritación vaginal, disuria, dolor vaginal, sangrado postcoital) y estiman su intensidad en una escala de tres o cuatro puntos. Un beneficio terapéutico documentado consiste en una mejoría estadísticamente significativa en tres objetivos coprimarios: pH vaginal, IMV y el síntoma más molesto, al comparar con individuos tratados con placebo³¹.

- Los síntomas de la atrofia vulvovaginal son diversos y frecuentes.
- Otras entidades patológicas y también efectos secundarios de ciertos medicamentos pueden simular los síntomas de la atrofia vulvovaginal.
- Los signos físicos de atrofia vulvovaginal, son: disminución de las rugosidades

vaginales y reducción del flujo sanguíneo, resultando en una apariencia pálida, cambio en el pH vaginal desde un rango moderadamente ácido (pH 3,5–5,0) a un rango neutro (pH 6,0–8,0) y cambio en el índice de maduración vaginal.

- Los profesionales de salud no preguntan a las mujeres postmenopáusicas sobre problemas de sequedad vaginal.

Cómo discutir la atrofia vaginal con mujeres postmenopáusicas

Si bien muchas mujeres tomaron las libertades de la revolución sexual en su juventud, paradójicamente, con la edad, algunas se avergüenzan y son reacias a discutir sus síntomas vaginales. Entre 10% y 40% de las mujeres postmenopáusicas reportan síntomas de atrofia vaginal, pero sólo una de cuatro busca consejo médico en el mundo occidental³². A diferencia del conocimiento que tienen sobre los bochornos, las mujeres no son plenamente conscientes del vínculo entre las molestias vaginales y la declinación de los estrógenos. Algunas mujeres atribuyen equivocadamente la sequedad vaginal de la transición perimenopáusica a la baja frecuencia de actividad sexual, a pérdida de interés o a dificultades en su relación de pareja, o simplemente a otro capricho del envejecimiento. Por lo tanto, depende de usted hacer surgir el tema de la salud vaginal. Gran parte de las mujeres expresan alivio y responden positivamente cuando usted, su proveedor de salud, inicia la conversación.

Un posible acercamiento podría ser que comente: “Algunas mujeres notan que experimentan sequedad vaginal durante esta etapa de la vida. Me pregunto si usted está teniendo alguna molestia en el acto sexual”. Sea sensible frente a la presencia (o ausencia) de una pareja sexual y a la posible aflicción frente a las molestias. ¿Le molestan el prurito, el ardor o el flujo vaginal? Incluya preguntas sobre infecciones vaginales, trauma, infecciones recurrentes del tracto urinario, e intentos para aliviar los síntomas. Dependiendo de la población específica donde usted practica, modifique su manera de acercarse a la paciente para asimilarse a la cultura, nomenclatura y grado de modestia de la mujer. Si ella se recata durante la anamnesis, pregunte

nuevamente luego del examen físico, especialmente si observa signos de atrofia vaginal.

Asegure a su paciente sobre la reversibilidad de la atrofia vaginal. El antiguo adagio sobre “tornarse totalmente seca” luego de la menopausia todavía existe entre las mujeres. Explíquelo que la sequedad/atrofia vaginal no es una molestia temporal como lo son los bochornos que generalmente se resuelven en el tiempo; el alivio de la atrofia requiere tratamiento específico.

Muchas mujeres aún le temen a la terapia estrogénica sistémica a pesar de las recientes garantías de lo contrario. Enfátice sobre la opción de tratar los síntomas localmente en la vagina³³. Tranquilice sobre la seguridad de los preparados vaginales si los estrógenos sistémicos están proscritos/contraindicados por una historia de eventos cardiovasculares (infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, o evento tromboembólico venoso). En la mujer con cáncer de mamas confirme con su oncólogo que las recomendaciones que usted sugiere cumplan con la estrategia de tratamiento para su cáncer.

Explore la aceptación de su paciente respecto a las opciones de tratamientos disponibles de estrógenos vaginales. Explíquelo cuánto tiempo tardará en sentir alivio de los síntomas, y que probablemente requerirá terapia por tiempo largo. Discuta la titulación de la dosis de estrógenos y/o la frecuencia de administración luego de las primeras semanas de terapia. Advértale sobre la necesidad de reportar sangrado vaginal y/o sensibilidad mamaria porque estos efectos secundarios de la terapia estrogénica sistémica no debieran presentarse, especialmente con las bajas dosis de estrógenos vaginales recomendadas actualmente. Finalmente, instruya a su paciente sobre la higiene básica en la manipulación de los productos estrogénicos tópicos (lavado de manos luego de la aplicación, seguridad en el almacenamiento y eliminación), y sobre la posibilidad excepcional de exposición estrogénica secundaria en su pareja mediante absorción oral o genital. Aconseje que los estrógenos vaginales no debieran ser usados durante el acto sexual como suplementos lubricantes, y sugiera otras opciones.

Su conversación sobre salud vaginal con su paciente puede hacer más por mejorar la calidad

de vida de ella que lo que usted piensa. De modo que recuerde, ¡y tan sólo pregunte!

- Inicie la discusión sobre sequedad vaginal; su paciente puede estar reticente.
- Considere que asuntos de relación de pareja/sexuales pueden presentarse como molestias vaginales.
- Recuerde que las mujeres en terapia estrogénica sistémica también pueden desarrollar síntomas vaginales.
- Tenga conciencia de que algunos síntomas urinarios ocurren en concurrencia con la atrofia vaginal, y también responden positivamente a la terapia estrogénica vaginal.
- Estimule a la mujer para que escoja la terapia vaginal más cómoda para ella.

Tratamiento de la atrofia vaginal

Racionalidad de tratamiento

El impacto positivo del tratamiento de la atrofia vaginal sobre la calidad de vida general y sexual de una mujer no puede ser subestimado³⁴. Hasta 50% de las mujeres desarrollará signos y síntomas urogenitales en algún momento de su vida postmenopáusica; la incidencia probablemente se subreporta, y por lo tanto, se subestima^{35,36}.

En vista de la virtual ausencia de riesgos y efectos secundarios de la mayoría de los preparados vaginales de baja dosis (si bien hay ausencia de información de largo plazo), se podría plantear el tratamiento no sólo para intervención ante la presencia de síntomas ya establecidos, sino también para la prevención de la atrofia antes que los síntomas se hagan molestos. El establecer este principio de prevención en forma global, requeriría de un análisis de costo-beneficio formal y de más investigación.

Los principios terapéuticos en mujeres con atrofia vaginal establecida, son: (1) restauración de la fisiología urogenital, y (2) alivio de los síntomas. Estos se resumen a continuación.

Restauración de la fisiología urogenital

La deficiencia estrogénica postmenopáusica resulta en una declinación progresiva de la salud

del epitelio vaginal y del tracto urinario inferior. La racionalidad para tratar la atrofia urogenital es que el estado fisiológico de estos tejidos se restaura a lo normal. La terapia estrogénica disminuye el pH vaginal, engruesa el epitelio, aumenta el flujo sanguíneo y mejora la lubricación vaginal.

Alivio de los síntomas

La restauración de la fisiología urogenital lleva al alivio de varios síntomas vaginales agobiantes, como sequedad vaginal, dispareunia superficial y profunda, vulvodinia, sangrado vulvovaginal, inflamación y flujo vaginal. Problemas urinarios como urgencia miccional e infecciones del tracto urinario también pueden mejorarse.

A continuación se discutirán las evidencias para las intervenciones complementarias, farmacológicas, y hormonales, para mostrar cómo estos principios pueden aplicarse en la práctica diaria.

Opciones de tratamiento

Tratamientos no hormonales/lubricantes

Los lubricantes y tratamientos no hormonales para la atrofia vaginal consisten principalmente en una combinación de agentes protectores y espesantes en una base soluble en agua, y sustancias no hormonales que tienen un efecto madurador del epitelio urogenital. Los lubricantes son utilizados principalmente para aliviar la sequedad vaginal durante el acto sexual y, por lo tanto, no otorgan una solución a largo plazo. Existen datos que sugieren que los humectantes y algunas otras sustancias podrían tener un efecto de mayor duración si se usaran con constancia. Las opciones no hormonales se indican fundamentalmente para mujeres que desean evitar la terapia hormonal o para aquellas de alto riesgo con historia de neoplasia maligna sensible a hormonas, como cáncer de mama o de endometrio. La mayoría de estos productos están disponibles sin prescripción y pueden ser costosos.

Lubricantes. No son fisiológicos, por lo que otorgan alivio transitorio a los síntomas, a menudo seguido de irritación vaginal. La vaselina puede descomponer los preservativos de látex.

Humectantes Son polímeros reticulados hidrofílicos insolubles. Son bioadhesivos, es decir, se adhieren a la mucina y las células epiteliales de la pared vaginal, reteniendo así agua. Son eliminados en el recambio de las células epiteliales. Los efectos beneficiosos sobre los síntomas asociados a la atrofia vaginal se deben principalmente a la propiedad de tamponaje (buffer), que lleva a la disminución del pH vaginal. El análisis citomorfométrico de frotis vaginales en 38 mujeres postmenopáusicas mostró un aumento en el área celular promedio, indicando un efecto positivo en la maduración del epitelio vaginal. Sin embargo, no hubo efecto en el valor/índice de maduración global³⁷.

La eficacia sobre los síntomas vaginales es menor que con estrógenos tópicos según los estudios publicados hasta ahora. Uno de los pocos ensayos clínicos controlados aleatorios compara la eficacia de un humectante vaginal con un estrógeno vaginal –crema de dienestrol–, en el tratamiento sintomático de atrofia vaginal en mujeres postmenopáusicas, durante 12 semanas. Ambos tratamientos llevaron a una mejoría significativa en el índice de sequedad vaginal en la primera semana de tratamiento, pero el dienestrol fue más eficaz que el preparado no hormonal³⁸.

En un ensayo clínico reciente de un hidratante vaginal comparado con estrógenos vaginales en baja dosis, dieciocho pacientes recibieron: crema de estriol ($n = 10$) o tabletas de estradiol ($n = 8$), y ocho recibieron un hidratante policarbofilico. Ambos preparados estrogénicos vaginales de baja dosis fueron efectivos sobre síntomas y salud vaginal, mientras que el hidratante no hormonal otorgó solamente beneficios transitorios³⁹.

Preparados de fitoestrógenos. Existen datos que demuestran beneficios en la actividad urogenital de preparados fitoestrogénicos, como isoflavonas de soya y trébol rosado⁴⁰, pero estos preparados no son realmente “no-hormonales” debido a que tienen efectos estrogénicos. Ocho semanas de 40 mg de isoflavonas de trébol rosado disminuyeron las células parabasales y aumentaron las células superficiales, aumentando así el índice de maduración vaginal sin efecto significativo en el grosor endometrial⁴⁰. No existen datos con

respecto a la seguridad de estos preparados en mujeres con tumores hormono-sensibles, de manera que debe ejercerse la precaución antes de recomendarlos en estas situaciones.

Vitaminas. Un estudio mostró aumento en la lubricación vaginal con Vitamina E⁴¹. La vitamina D también parece estar involucrada en la regulación del epitelio estratificado escamoso, pero no hay información clínica que la relacione con la atrofia vaginal.

Pilocarpina oral. Esta ha mostrado estimular la lubricación vaginal. Hubo una mejoría significativa en la sequedad vaginal en mujeres con síntomas atróficos luego de quimioterapia⁴³.

Anestésicos tópicos. Los anestésicos tópicos han sido estudiados en mujeres con vestibulitis vulvar (ungüento de lidocaína nocturno 5%) y en mujeres con vulvodinia (gabapentina 6%, tópica). Estos productos teóricamente serían útiles en mujeres con atrofia dolorosa, pero no hay datos que lo demuestren.

Otros productos. Terapias complementarias como ortiga, raíz de consuelda (*comfrey root*), raíz de dong quai, agripalma (*motherwort*), ñame silvestre (*wild yam*), cápsulas de acidófilus y de brionia no han probado eficacia ni seguridad en ensayos clínicos controlados aleatorios⁴⁴. Se requiere más información antes de poder hacer recomendaciones para el uso de estos productos herbales para la atrofia vaginal⁴⁵.

- La terapia estrogénica tópica y sistémica es el tratamiento más eficaz para la atrofia vaginal postmenopáusica. En aquellas mujeres en quienes las hormonas no son adecuadas, los hidratantes otorgan una mejoría en la lubricación. Los fitoestrógenos pueden tener algunos beneficios urogenitales, pero su seguridad no ha sido demostrada en mujeres con tumores estrogénico-dependientes.

Terapia hormonal sistémica

Debido a que las indicaciones para THR sistémica incluyen la sintomatología urogenital, es evidente que estos productos han sido probados meticulosamente y han demostrado ser clara y buenamente eficaces a este respecto. La administración de estrógenos exógenos restaura el pH vaginal normal, engrosa y revasculariza

el epitelio, y aumenta la lubricación vaginal. Como resultado, la THR alivia los síntomas relacionados con la atrofia vaginal, que incluyen sequedad, irritación, prurito, dispareunia y urgencia urinaria, y también puede disminuir la incidencia de infecciones urinarias bajas. La mayoría de los datos son antiguos, como fue resumido en 1998 en un meta-análisis de 58 estudios (tanto con administración sistémica como local), de los cuales 10 eran controlados con placebo³⁵. De los diversos preparados sistémicos de THR, sólo aquéllos que contienen estriol parecen ser menos efectivos. Es digno de notar que muy pocos estudios evaluaron eficacia de tratamiento después de 6 meses, inclusive el estudio WHI: alrededor de 10% de las mujeres participantes en la rama estrógeno + progestina (edad promedio 63 años) se quejó de sequedad vaginal; de éstas, 74% reportó alivio luego de un año, comparado con 54% en la rama placebo⁴⁶. Por lo tanto, entre 10–25% de las mujeres que utilizan terapia hormonal sistémica seguirán experimentando sintomatología de atrofia urogenital. Este hallazgo, además de las aprehensiones de seguridad de la THR oral/transdérmica, son razones para no recomendar en forma usual una terapia sistémica en mujeres con síntomas vaginales exclusivos⁴⁷, y, en muchas mujeres se requeriría inicialmente de la combinación de estrógenos sistémicos y locales.

- La THR sistémica alivia la atrofia vaginal en alrededor de 75% de las mujeres. La combinación de terapia sistémica y local puede ser necesaria inicialmente en algunas mujeres.

Terapia estrogénica local

Aunque la terapia estrogénica sistémica trata la atrofia vaginal, se prefiere la terapia estrogénica local cuando la terapia sistémica no es necesaria para otros objetivos, porque la terapia local obvia la mayoría de los eventos adversos de la terapia sistémica y, además, es probablemente más eficaz para los problemas vaginales.

La terapia estrogénica local puede ser administrada en tabletas, óvulos, cremas o un anillo vaginal. Esta terapia está disponible como estrógenos conjugados de equino, estradiol, estriol o estrona.

Los estrógenos son fácilmente absorbidos en la pared vaginal y sus efectos no serán exclusivamente locales a menos que se usen formulaciones farmacéuticas que prevengan la absorción. Aún así existe cierta absorción, especialmente durante el inicio del tratamiento, cuando el epitelio vaginal aún es atrófico. La absorción disminuye cuando el epitelio madura como resultado de la terapia y, además, se requieren menores dosis de estrógenos para prevenir la recurrencia de la atrofia. Se necesitan habitualmente sólo dosis bajas para tratar síntomas vaginales en comparación con los síntomas sistémicos, y se pueden usar estrógenos de baja potencia como estriol, que otorgan un efecto suficiente en la vagina y con efectos sistémicos limitados a pesar de su absorción.

De acuerdo con el Índice de Búsqueda de Farmacopea de Estados Unidos y Resúmenes de Características de los Productos, las concentraciones estacionarias de estrógenos en plasma son de 7-8 pg/ml para el anillo vaginal que libera 7,5 µg/24 h, con concentración máxima (CMáx) de hasta 63 pg/ml con la inserción del primer anillo, y un menor CMáx con los cambios sucesivos de anillo. La tableta de estradiol de 25 µg induce concentraciones estacionarias de estradiol de 5-10 pg/ml, mientras que con la tableta de 10 µg, los niveles séricos de estradiol en estado estacionario no superan los 5 pg/ml, aún así siendo más efectiva que placebo⁴⁸. Ocurre una absorción considerable de estriol, tanto en crema como en tabletas vaginales, pero debido a que el estriol es un estrógeno débil que no se convierte a estrona ni a estradiol, los efectos sistémicos son limitados⁴⁹. Una revisión de Cochrane de 2009 identificó 37 ensayos clínicos, incluyendo 19 con comparaciones aleatorias de preparados estrogénicos administrados intravaginalmente en 4.162 mujeres postmenopáusicas, durante al menos 3 meses⁵⁰. Cremas, óvulos, tabletas y anillos vaginales de estradiol fueron igualmente eficaces en el alivio de los síntomas de la atrofia vaginal, y significativamente mejores que placebo y que geles no hormonales. Un estudio mostró efectos adversos significativos de la crema de estrógenos conjugados de equino (ECE), que fueron sangrado uterino, dolor mamario y perineal, en comparación con tabletas vaginales de estradiol.

A pesar de lo bien establecido de los beneficios de la terapia estrogénica local en la prevención de la atrofia vaginal y en la disminución de la incidencia de síntomas relacionados, este tratamiento está contraindicado en algunas mujeres, como aquéllas con sangrado vaginal/uterino sin diagnóstico o con antecedente o sospecha de cáncer de endometrio, y no es una opción aceptable para otras. Además, la mayoría de los preparados son efectivos en la disminución de signos y síntomas de atrofia vaginal, pero difieren ligeramente en sus perfiles de efectos adversos.

El anillo y las tabletas vaginales causan menos flujo o descarga vaginal que los óvulos y cremas, lo que puede ser preferible en algunas mujeres. La preferencia personal de las pacientes determinará la elección del producto.

- Todos los estrógenos tópicos disponibles en la actualidad presentan absorción sistémica, el grado dependiendo de la dosis y de la formulación. Todos son eficaces; la preferencia personal de la paciente debe ser respetada y determinará la forma del tratamiento.

¿Se requiere el uso de una progestina con la administración de estrógenos tópicos?

Numerosos estudios clínicos y una revisión de Cochrane han evaluado la necesidad del uso concurrente de una progestina en mujeres en tratamiento con estrógenos vaginales. Los preparados estudiados incluyen estriol en crema y óvulos, estradiol en tabletas vaginales en dos dosis: 25 µg y 10 µg, crema de ECE en dos dosis, y anillos vaginales impregnados de estradiol. Si bien los preparados de estriol no parecen estimular el endometrio, los estrógenos conjugados y preparados de estradiol sí podrían hacerlo en forma dosis-dependiente.

En la revisión de Cochrane de 2006⁵⁰, se reportó hiperplasia endometrial en dos estudios que usaron cremas de estrógenos conjugados y no hubo hiperplasia en otro estudio con óvulos de estriol.

Dos estudios recientes con tabletas vaginales de estradiol de 25 µg y crema de ECE en dosis baja durante uno o dos años, no encontraron hiperplasia endometrial, y otro estudio

de tabletas vaginales de estradiol de baja dosis (10 µg) durante un año tampoco encontró hiperplasia en 284 biopsias, ni cambios en el grosor endometrial a lo largo del estudio⁵¹.

Un estudio de 48 semanas, que comparó un anillo vaginal que libera estradiol con tabletas vaginales de estradiol de 25 µg, no encontró cambios en el grosor endometrial en ninguno de los grupos, pero encontró menor sangrado en el grupo que utilizaba el anillo, comparado con el que utilizaba tabletas vaginales⁵².

En un estudio reciente con crema de ECE en dosis baja (0,3mg) se reportó un endometrio proliferativo en 6 de 423 mujeres con un seguimiento de más de 52 semanas, y no hubo casos de hiperplasia ni de carcinoma⁵³.

La incidencia de hiperplasia observada en estos estudios es muy baja y similar a la observada en la población postmenopáusica no tratada. Una revisión de estrógenos tópicos de 2009 concluyó que ningún estudio evidencia proliferación endometrial luego de 6-24 meses de uso⁵⁴, de manera que la literatura proporciona tranquilidad respecto a la seguridad de los preparados estrogénicos vaginales de baja dosis y no apoya el uso concomitante de progestinas sistémicas para la protección endometrial.

Esta evidencia ha sido apoyada en las guías de práctica clínica recientes de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS)⁵⁵ y de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)³³. Ninguna de estas organizaciones aboga por el uso de progestinas en mujeres que utilizan preparados estrogénicos tópicos en forma apropiada.

Hechos clínicos importantes de notar son: primero, que parece haber un vínculo entre la dosis y el tipo de estrógenos usados y la respuesta endometrial. Los médicos clínicos deberían prescribir la menor dosis efectiva y advertir a las pacientes no exceder la frecuencia recomendada de administración del producto elegido, si bien una paciente ocasional pudiere requerir uso más frecuente para obtener una respuesta satisfactoria.

Segundo, hay muy poca evidencia para comprobar la seguridad más allá de 1 año de uso para cualquier producto vaginal. Los médicos

clínicos deberían estar conscientes de la falta de evidencia, y las pacientes, ser advertidas sobre la necesidad de investigar apropiadamente si se presenta cualquier sangrado vaginal inesperado.

- Los preparados vaginales de estradiol y estrógenos conjugados pueden estimular el endometrio en forma dosis-dependiente. El uso apropiado de estrógenos tópicos no requiere una progestina agregada para protección endometrial, aunque no hay datos de tratamientos mayores de un año.

Rol de andrógenos y DHEA

La vulva y la vagina están dotadas de receptores tanto de estrógenos como de andrógenos. Investigaciones previas han sugerido la importancia de la deficiencia de receptores/acción de andrógenos en condiciones como liquen escleroso. Datos recientes sugieren que en la vagina el receptor de estrógenos α es importante en la regulación de la concentración de receptores de andrógenos en la capa fibrovascular; que estos niveles de concentración se correlacionan bien con el índice de proliferación celular en la vagina, y por ende los niveles son bajos en la vaginitis atrófica⁵⁶.

Sería lógico asumir, por lo tanto, que la terapia androgénica puede jugar un rol importante en mujeres con molestias por atrofia vaginal. Sin embargo, hay muy pocos datos disponibles sobre terapia con testosterona vaginal. La mayor parte de la información sobre testosterona en mujeres postmenopáusicas proviene de estudios con testosterona transdérmica en tratamiento del síndrome de deseo sexual hipoactivo; además, la mayoría de los estudios también incluye el uso de estrógenos. Si bien la mayoría de los datos ha mostrado beneficios de la terapia comparada contra placebo sobre diversos parámetros de función sexual, estos datos no contribuyen a la evaluación del efecto de testosterona vaginal. Sin embargo, un estudio reciente compara los efectos de 1 g de crema de ECE (0,625 mg) con una combinación de crema con la misma dosis de estrógeno y además testosterona (0,5 g de testosterona al 2%) y placebo. Tras 12 semanas de terapia, comparada con placebo, ambos grupos hormonales mostraron mejorías similares y significativas en

parámetros de salud vaginal. También se observó que el grupo de la combinación con testosterona tuvo una mayor mejoría en la función sexual. No obstante, el grupo que recibió testosterona exhibió niveles séricos significativamente más altos de testosterona libre, que aumentó en 154%, sugiriendo que corresponde a una forma de terapia sistémica⁵⁷. Existe un ensayo clínico en curso que evalúa los efectos del anillo vaginal que libera estradiol o crema de testosterona vaginal (1%) en mujeres con cáncer mamario, pero estos resultados aún no se encuentran disponibles⁵⁸.

Se ha generado, sin embargo, una buena cantidad de datos con dehidroxiapiandrosterona (DHEA) intravaginal. Siguiendo el concepto de los esteroides que se secretan con acción local en los tejidos (intracrinología), la DHEA se ha administrado en la vagina, en óvulos de base lipofílica, en dosis de 0,25% (3,25 mg) a 1% (13 mg DHEA). Estudios clínicos con esta terapia vaginal en fase 3, con muestra aleatoria en mujeres postmenopáusicas, han mostrado que la DHEA, estrógenos y diversos metabolitos no se elevan sobre el rango postmenopáusico normal en las 12 semanas de tratamiento. Los datos de eficacia han mostrado mejoría significativa con todas las dosis testeadas comparadas contra placebo y en todos los parámetros de maduración vaginal, disminución del pH, mejoría en los síntomas clínicos de atrofia, como también disminución del dolor con la actividad sexual⁵⁹. Es de interés que, a pesar de no haber efecto sobre los esteroides sistémicos, la DHEA intravaginal mejoró varios parámetros de la función sexual, incluyendo dominios como el deseo sexual⁶⁰. Esperamos estudios de más largo plazo para confirmar estos interesantes datos.

- La DHEA tópica puede resultar un tratamiento adicional útil para la atrofia urogenital.

Duración, monitoreo y eventos adversos de la terapia

En la actualidad no hay indicaciones relativas a la duración de la terapia. La única recomendación es que, si se va a implementar una terapia a largo plazo, se deben usar dosis bajas. Invariablemente, las mujeres obtendrán alivio sustancial de sus síntomas luego de alrededor de tres semanas

de tratamiento, si bien en algunas mujeres se pueden requerir cuatro a seis semanas antes de apreciar una mejoría adecuada. Alrededor de 80-90% de las mujeres logrará mejoría subjetiva, y el fracaso del tratamiento obliga a una reevaluación para excluir otras condiciones subyacentes, como dermatitis/dermatosis o vulvodinia. Sorprendentemente, existe una escasez de datos para el uso de preparados de estrógenos locales más allá de 6 meses, aunque es bien sabido que los síntomas frecuentemente vuelven cuando se discontinúa el tratamiento. Esto ocurre porque la mayoría de los preparados utilizados están autorizados por sólo tres a seis meses de uso continuo, además de la preocupación no demostrada acerca de que el uso más allá de seis meses podría llevar a patología endometrial.

Efectos adversos de la terapia estrogénica local

Efectos adversos serios son particularmente poco comunes. Sin embargo, todos los preparados pueden asociarse con eventos adversos menores y pueden causar irritación o prurito vaginal, descarga y sangrado vaginal, dolor pelviano, sensibilidad mamaria y parestesias. La ocurrencia de estos eventos varía dependiendo de los preparados utilizados y, en general, parece que las cremas pueden asociarse con más de estos eventos que las tabletas y el anillo. Esto puede deberse al preparado en sí, a una mayor absorción o al uso inadvertido de dosis más altas que las recomendadas al ser administradas en la vagina⁶¹.

Los efectos potenciales de la terapia estrogénica local en la inducción de hiperplasia endometrial ya han sido discutidos. En todos los estudios, no existe evidencia de aumento de eventos tromboembólicos o aumento de metástasis en sobrevivientes de cáncer mamario, en mujeres utilizando tabletas vaginales para el alivio de sus síntomas.

En la actualidad, no hay motivos para que las mujeres con atrofia vaginal sintomática no utilicen terapia estrogénica local de baja dosis, por el tiempo que sea necesario según la presencia de síntomas. No obstante, es prudente investigar en forma completa a aquellas pacientes que se presenten con cualquier tipo de sangrado vaginal para descartar patología endometrial⁶².

- El uso a largo plazo de preparados de estrógenos vaginales tópicos en dosis baja no está contraindicado.

Tratamiento con estrógenos locales post cáncer mamario o ginecológico

Las terapias para el cáncer, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y/o manipulación hormonal (especialmente inhibidores de aromatasa), pueden tener un impacto en el funcionamiento sexual. Los inhibidores de aromatasa pueden causar atrofia vaginal severa. Los médicos involucrados en el manejo de estas mujeres con cáncer deberían tener sensibilidad ante los posibles efectos de las terapias en la vida y actividad sexual de la paciente. En mujeres con cáncer mamario o ginecológico, 30-100% puede tener disfunción sexual⁶³. Si bien la terapia estrogénica sistémica es la más efectiva, ésta puede estar contraindicada, mientras que los tratamientos no hormonales con humectantes vaginales y lubricantes durante el acto sexual pueden ser utilizados sin limitaciones. Los estrógenos tópicos vaginales son usualmente más eficaces en el alivio de la sequedad vaginal.

La mayoría de los cánceres mamarios y ginecológicos son hormono-sensibles. Los cánceres de células escamosas del cuello uterino no responden a hormonas, pero la radioterapia local puede reducir el número de receptores de estrógenos y disminuir en consecuencia la respuesta a terapia estrogénica tópica.

Una pregunta importante es si se pueden usar estrógenos vaginales en forma segura en mujeres con cánceres hormono-sensibles, a saber, mamarios, ováricos, endometriales y adenocarcinoma del cuello uterino. Es probable que la absorción vaginal varíe de una mujer a otra y que el aumento en la frecuencia de administración a una aplicación/día (en lugar de dos veces por semana, que es la frecuencia recomendada) pueda asociarse a sensibilidad mamaria. No existe un tipo de estudio que permita hacer recomendaciones bajo una política basada en evidencias. Sin embargo, en mujeres en tratamiento con tamoxifeno por cáncer de mama, existe muy baja preocupación por el posible compromiso que pueda tener el uso de estrógenos locales en los efectos del tamoxifeno,

sino más bien que la eficacia de los estrógenos vaginales pueda comprometerse por el tamoxifeno. Esta situación es diferente en mujeres tratadas con inhibidores de aromatasa, donde se antagoniza la producción de estradiol y no la unión con el receptor de estradiol. Sólo un estudio ha reportado sobre 1.472 mujeres con cáncer de mama con uso de estrógenos vaginales; 23,2% de las mujeres había usado algún estrógeno vaginal, pero sólo 4,7% era debido a síntomas vaginales. Alrededor de la mitad (47%) de las mujeres estaba usando tamoxifeno⁶⁴. No se observó un aumento en la recurrencia luego de un seguimiento promedio de 5,5 años, pero el diseño de este estudio no permite confirmar cualquier ausencia de riesgo. Los inhibidores de aromatasa tienden a causar síntomas de deficiencia estrogénica más severos que el tamoxifeno y, por lo tanto, tienen un mayor impacto sobre la función sexual.

Para las mujeres con cáncer mamario son preferibles las terapias no hormonales, pero cuando éstas no son efectivas, pueden utilizarse estrógenos vaginales en la mínima dosis efectiva y con asesoría apropiada para la paciente.

Luego de cáncer endometrial, la recurrencia más frecuente ocurre en la cúpula vaginal, generando así preocupación por un posible aumento del riesgo con la terapia estrogénica vaginal. No existen datos. Luego de cáncer de ovario, aunque se han expresado algunas aprehensiones con el tratamiento sistémico, no hay información que sugiera un riesgo aumentado de recurrencia con terapia estrogénica ya sea sistémica o local. Tras cualquier cáncer ginecológico puede ser apropiado discutir el riesgo relativo del uso de estrógenos con el equipo de oncólogos y también con la paciente.

- La atrofia vaginal es una consecuencia frecuente del tratamiento de muchos cánceres ginecológicos.
- Existen pocos datos sobre el uso de estrógenos vaginales en mujeres con cánceres ginecológicos hormono-sensibles.
- Luego de un cáncer ginecológico, el uso de estrógenos locales puede no estar contraindicado; estas mujeres deben recibir asesoría adecuada sobre sus riesgos y

beneficios, tomando en cuenta sus factores de riesgo individual.

- El uso de terapia estrogénica local en mujeres en tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas requiere una orientación cuidadosa y discusión con el equipo oncológico.

Conclusiones y recomendaciones

La atrofia vaginal postmenopáusica es una causa frecuente de síntomas molestos causados por la deficiencia de estrógenos, sin embargo, es poco reconocida por los profesionales de la salud, y las mujeres a menudo son renuentes a consultar o quejarse de ello. El tratamiento con estrógenos locales es simple, seguro y relativamente poco costoso, y puede transformar la calidad de vida de una mujer.

Las recomendaciones principales del Grupo de Escritura de la Sociedad Internacional de Menopausia, son las siguientes:

- El tratamiento debiera comenzarse tempranamente y previo a los cambios atróficos irreversibles.
- El tratamiento debe ser continuado para mantener los beneficios.
- Todos los preparados estrogénicos locales son eficaces y la preferencia de la paciente generalmente determina el tipo de tratamiento.
- No se requiere indicar una progestina adicional al uso de estrógenos locales en dosis baja, aunque no existen datos sobre tratamientos de largo plazo (más de 1 año).
- Si los estrógenos son inefectivos o no se desea usarlos, los lubricantes e hidratantes vaginales pueden aliviar los síntomas causados por sequedad.
- Es fundamental que, en su rutina de atención, los proveedores de salud se comprometan a abrir una discusión abierta y sensible con las mujeres postmenopáusicas acerca de su salud urogenital, para asegurar la detección temprana y el manejo apropiado de la atrofia vaginal sintomática.

Conflictos de interés. El Grupo de Escritura no reporta ninguna asociación o relación financiera con ninguna compañía farmacéutica, diferente de acuerdos de consultorías, honorarios por conferencias en reuniones científicas, y apoyo de investigación. Los detalles de todas las divulgaciones científicas han sido actualizados en un archivo de la Secretaría de la Sociedad Internacional de Menopausia.

Fuentes de financiamiento. Además de los fondos de la Sociedad Internacional de Menopausia, se recibieron subvenciones educativas sin restricciones de Bayer Schering Pharma, EndoCeutics, Inc, Lil Drug Store, MSD Israel, y Novo Nordisk FemCare AG. La industria no tuvo influencia en la elección de los colaboradores, ni en el contenido o escritura de las Recomendaciones, ni en la publicación definitiva.

Referencias

1. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.
2. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249:2195-2198.
3. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, *et al.* Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:620-627.
4. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, Monga AK. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. *BJOG* 2006;113:39-46.
5. Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, *et al.* Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:204-212.
6. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Phys* 2000;61:3090-3096.
7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445-448.
8. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with

- and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005;51:777-781.
9. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, *et al.* Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003;188:1054-1058.
 10. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, *et al.* Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prevent* 2003;27:472-480.
 11. Bergman A, Karram MM, Bhatia NN. Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:211-213.
 12. Semmelink HJ, de Wilde PC, van Houwelingen JC, Vooijs GP. Histomorphometric study of the lower urogenital tract in pre and postmenopausal women. *Cytometry* 1990;11:700-707.
 13. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
 14. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009;63:138-141.
 15. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456-460.
 16. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: Women's perceptions on the menopause and postmenopause hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-375.
 17. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, *et al.* Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *BJOG* 1997;104:87-91.
 18. Nappi RE, Nijland NA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:10-16.
 19. Huang KE, Xu L, I NN, Jaisamrarn U. The Asian Menopause Survey: knowledge, perceptions, hormone treatment and sexual function. *Maturitas* 2010;65:276-283.
 20. Blümel JE, Chedraui P, Barón G, *et al.* Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-1148.
 21. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, *et al.* Menopausal transition in Movima women, a Bolivian native-American. *Maturitas* 2005;51:380-385.
 22. Statistics South Africa. www.statssa.gov.za
 23. Walker AR, Walker BF, Ncongwane J, *et al.* Age of menopause in black women in South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:797-801.
 24. Sidibe EH. Menopause in Africa. *Ann Endocrinol(Paris)* 2005;66:105-107.
 25. Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E, *et al.* Sexual expression and its determinants in the post-menopausal woman. *Maturitas* 1984;6:19-29.
 26. Simon JA, Komi J. Vulvovaginal atrophy negatively impacts sexual function, psychosocial well-being, and partner relationships. Poster presented at North American Menopause Association Annual Meeting; October 3-6, 2007, Dallas, Texas.
 27. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1270-1275.
 28. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:91-104.
 29. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002;109:339-344.
 30. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, *et al.* Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999;2:197-204.
 31. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms-recommendations for clinical evaluation (Draft Guidance). Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf>

32. North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*, 3rd edn. The North American Menopause Society, 2007:55.
33. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
34. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopause transition. *J Sex Med* 2005;2:133-145
35. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727.
36. Calleja-Agius J, Brincat M. Urogenital atrophy. *Climacteric* 2009;12:279-285.
37. van der Laak J, de Bie L, de Leeuw H, de Wilde P, Hanselaar A. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerized cytometry. *J Clin Pathol* 2002;55:446-451.
38. Bygdeman M, Swahn M. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-263.
39. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, *et al.* Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404-412.
40. Woods R, Colville N, Blazquez J, Cooper A, Whitehead M. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. *Menopause Int* 2004;10:17.
41. Weed S. *Menopausal Years: The Wise Woman Way - Alternative Approaches for Women*. Woodstock, New York: Ash Tree, 1992.
42. Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49:334-337.
43. Le Veque F, Hendrix S. Oral pilocarpine to treat vaginal xerosis associated with chemotherapy-induced amenorrhoea in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl):14S, Abst 8099.
44. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, Nohales F, Julia M. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52(Suppl 1):S46-52.
45. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? *Climacteric* 2010;13:201-202.
46. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, *et al.* Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.
47. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:425-432.
48. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219-227.
49. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321-327.
50. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500.
51. Ulrich L, Naessen T, Elia D, *et al.* Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:228-237.
52. Weisberg E, Ayton R, Darling G, *et al.* Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005;8:883-892.
53. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, *et al.* Efficacy and safety of low dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-727.
54. 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.

55. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, *et al.* IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-194.
56. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosis and chronic vaginitis. *Br J Dermatol* 2008;158:319-328.
57. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-1290.
58. Vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in early stage breast cancer patients (E-String). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00698035?view=resulys> - Accessed 2009 Feb 23.
59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, *et al.* Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-922.
60. Labrie F, Archer D, Bouchard P, *et al.* Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-931.
61. 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;14:357-369.
62. Kalentzi T, Panay N. Safety of vaginal oestrogen in postmenopausal women. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2005;7:241-244.
63. Krychman ML, Pereira L, Carter J, Amsterdam A. Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer. *Oncology* 2006;71:18-25.
64. 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.
65. Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Semin Reprod Med* 2005;223:126-140.