

Terapia hormonal y no hormonal en la vaginitis atrófica posmenopáusica: cura y satisfacción a mediano y a largo plazo de los síntomas

FRANKLIN J. ESPITIA DE LA HOZ*; HOOVER OROZCO GALLEG0**; LINA MARÍA ECHEVERRI OCAMPO***

Resumen

Objetivos: Evaluar la mejoría de la vaginitis atrófica a mediano plazo en las pacientes sometidas a tratamiento médico con lubricante (K-Y Gel ®) y comparar esta terapia con estriol, estrógenos conjugados equinos y ácido hialurónico.

Método: Evaluación prospectiva de 216 pacientes con vaginitis atrófica sometidas a alguna de las terapias señaladas entre julio de 2013 y junio de 2015 en la clínica La Sagrada Familia de Armenia, Quindío, Colombia, Suramérica. Se formuló lubricante en 60, estriol en 54, estrógenos equinos conjugados (EEC) en 54 y ácido hialurónico en 48 pacientes. Las pacientes fueron evaluadas en el seguimiento por el mismo especialista.

Resultados: El seguimiento promedio para el lubricante fue 10,5, estriol 12,9, estrógenos equinos conjugados 11,7 y ácido hialurónico 8,7 meses. La mejoría total o parcial fue de 87% para el lubricante, estriol 75%, estrógenos conjugados equinos 63% y ácido hialurónico 72%. La mejoría a 18 meses para el lubricante fue de 81%, estriol 78%, estrógenos equinos conjugados 54% y ácido hialurónico 48%. Las pacientes que se formularon con solo el lubricante mantienen la mejoría en un 96%, significativamente mejor al 75,9% de las que se sometieron a otra terapia.

Conclusiones: La terapia con el lubricante tiene excelentes resultados sobre la vaginitis atrófica a mediano plazo; esta mejoría se logra y mantiene con más frecuencia, cuando se practica actividad sexual. Los síntomas urogenitales ceden en un porcentaje importante de pacientes, independiente de la terapia utilizada; aunque esto es mucho más significativo con la hormonoterapia.

Palabras clave: atrofia vulvovaginal, menopausia, sequedad vaginal, estrógeno vaginal, dispareunia.

Summary

Objectives: To evaluate the improvement of medium-term atrophic vaginitis in patients undergoing medical treatment with lubricant and compare this therapy with estriol, conjugated equine estrogen and hyaluronic acid.

* MD. Ginecología y Obstetricia. Universidad Militar Nueva Granada. Uroginecología, Vulvovaginoplastia y rejuvenecimiento vaginal con láser. Hospital San José/FUCS/Unicamp Brasil. Correo electrónico: espitiafranklin@hotmail.com

** Licenciatura en Física y Matemáticas, Maestría en Física, Universidad Tecnológica de Pereira (UTP)

*** Médico y cirujano. Universidad del Quindío. Hospitalaria Medicina Materno Fetal, Clínica La Sagrada Familia, Armenia, Quindío, Colombia.

Method: Prospective evaluation of 216 patients with atrophic vaginitis subject to any of the aforementioned therapies between July 2013 and June 2015 in the Clínica La Sagrada Familia in Armenia, Quindío, Colombia, South America. Estriol was given to 54 patients, conjugated equine estrogens (CEE) at 54, hyaluronic acid to 48 and lubricant was formulated in 60 patients' respectively. Patients were assessed at follow-up by the same specialist.

Results: The mean follow-up to the lubricant was 10.5, estriol 12.9, conjugated equine estrogen and hyaluronic acid 11.7 8.7 months respectively. The total or partial improvement was for the lubricant 87%, estriol 75%, conjugated equine estrogens and hyaluronic acid 63% and 72%. The improvement at 18 months for the lubricant was 81%, estriol 78%, conjugated equine estrogen 54% and 48%. Patients that were formulated with only the lubricant maintain improvement by 96%, significantly better than 75.9% of those on other therapy.

Conclusions: Therapy with the lubricant has excellent results on atrophic vaginitis in the medium term; this improvement is achieved and maintained more often when sexual activity is practiced. Urogenital symptoms subside a major, independent of the therapy used, and percentage of patients being much more significant with the hormone.

Key words: Vulvovaginal atrophy. Menopause. Vaginal dryness. Vaginal estrogen. Dyspareunia.

Introducción

Las molestias en la vulva y la vagina (labios externos, introito y demás) son comunes en las mujeres de todas las edades; sin embargo, se incrementan con la menopausia. La disminución en la producción de estrógenos después de la menopausia se asocia frecuentemente con atrofia vaginal^{1,2}. Dicha disminución lleva a la sequedad vaginal (27% a 55%) —a menudo el primer síntoma reportado—³, enrojecimiento e irritación vaginal (50%), prurito, ardor, flujo vaginal, dolor y dispareunia (32 % a 41%)^{4,5}; con el tiempo, puede encogerse y estrecharse la apertura de la cavidad vaginal y la vagina misma; también pueden presentarse síntomas urinarios (urgencia urinaria, nicturia y disuria)^{6,7}. Esta conjugación de síntomas puede afectar negativamente tanto la función sexual⁸ como la calidad de vida de la mujer, en general^{9,10}. Todos estos cambios anatómicos y fisiológicos surgen de un estado hipoestrogénico que caracteriza esta época de la mujer; e incluyen la disminución de la vascularización vaginal, lubricación vaginal reducida, y adelgazamiento del epitelio vaginal, junto con proliferación de tejido conectivo, la fragmentación de la elastina y la hialinización del colágeno¹¹.

La disposición de menos células epiteliales vaginales para ser exfoliadas, aunada a un contenido inferior de glucógeno, conduce a una

disminución de la hidrólisis en glucosa y a posteriormente a la menor conversión en ácido láctico por los lactobacilos; en consecuencia, hay un aumento en el pH vaginal y pérdida de los lactobacilos, lo que lleva a la colonización de patógenos oportunistas¹²⁻¹⁴.

El diagnóstico de la vaginitis atrófica se realiza a través de síntomas informados por las pacientes y se confirma por el examen ginecológico. El clínico debe ser consciente de los signos visibles y de los síntomas reportados¹. El examen ginecológico revela el vello vulvar escaso, la disminución de la grasa subcutánea en el monte de Venus, los labios reducidos de volumen, el clítoris retraído, y la lubricación vaginal inadecuada o ausente con un introito seco, brillante y pálido^{11,15}. El nivel de células parabasales se utiliza para definir el índice de maduración vaginal (IMV), que es la relación proporcional entre las células parabasales, intermedias y superficiales en el epitelio escamoso vaginal¹⁶; se puede utilizar como un indicador del grado de atrofia vaginal. Un IMV de = 49 sugiere poco o ningún efecto estrogénico, 50-64 indica un efecto estrogénico moderado y 65-100 es compatible con un efecto estrogénico dominante¹¹.

La vaginitis atrófica es crónica, progresiva y a diferencia de los síntomas vasomotores, no se resolverá con el tiempo y sin tratamiento, por lo

que con frecuencia requiere tratamiento^{17,18}, ya que sus síntomas suelen ser más severos y molestos. La vaginitis atrófica, consecuencia del déficit estrogénico, dificulta el coito al disminuir la lubricación¹⁹, lo cual no facilita la sexualidad penetrativa, puesto que hay una disminución del flujo sanguíneo, disminución de la percepción sensorial periférica y como consecuencia se desencadena una dificultad en la capacidad de respuesta al estímulo sexual que lleva a la anorgasmia y la dispareunia.

En el tratamiento de la vaginitis atrófica se han incluido diferentes estrategias, clasificadas en no farmacológicas y farmacológicas; estas últimas se han dividido en no hormonales u hormonales. El estímulo de hábitos de vida saludables, abandonar el tabaquismo, moderar la ingesta de alcohol, evitar el sedentarismo, prevenir la obesidad mediante la práctica de ejercicio físico diario y procurar llevar una vida sexual activa, son las estrategias no farmacológicas recomendadas²⁰; la masturbación también ha demostrado que aumenta el flujo sanguíneo genital en mujeres menopáusicas, lo que puede ayudar a mantener la salud urogenital²³.

Las estrategias farmacológicas no hormonales son los lubricantes e hidratantes vaginales, isoflavonas, vitaminas D y E, y otros diversos tratamientos alternativos complementarios homeopáticos²⁴. Los lubricantes vaginales son eficaces para el alivio de la sequedad e irritación vaginal a corto plazo, pero deben aplicarse con frecuencia a fin de proporcionar un alivio permanente, y además requieren de una nueva aplicación antes del coito para disminuir la irritación durante la actividad sexual¹⁵. Los hidratantes vaginales proporcionan alivio a largo plazo de la sequedad vaginal^{25,26}. Las isoflavonas locales producen cambios madurativos en la citología, generando un efecto beneficioso sobre la hidratación vaginal, recuperación del pH y mejoría de la elasticidad y el volumen del fluido vaginal²⁷. A la vitamina D se la ha implicado en la regulación del crecimiento y diferenciación del epitelio escamoso poliestratificado de la vagina²⁸; y se da un aumento en la lubricación vaginal con la Vitamina E²⁹. Los beneficios del ácido hialurónico incluyen la restauración de la superficie de la mucosa vaginal, la adecuada hidratación y la protección

contra el ambiente externo, así como la disminución en el envejecimiento fisiológico de los tejidos vulvares y vaginales³⁰.

La terapia estrogénica ha demostrado ser el tratamiento más efectivo³³⁻³⁵, y su uso tópico local es preferible a los medicamentos sistémicos cuando los síntomas vaginales son la única queja^{36,37}; la elección de la terapia dependerá de la gravedad de los síntomas, la eficacia y seguridad del tratamiento para cada paciente, así como de sus preferencias³⁸.

El uso del láser vaginal de CO2 fraccional ha demostrado que proporciona seguros y eficaces resultados de remodelación tisular en la vaginitis atrófica^{39,40}.

Objetivos del estudio: Evaluar la mejoría de la vaginitis atrófica a mediano plazo en las pacientes sometidas a tratamiento médico con lubricante y comparar esta terapia con estriol, estrógenos conjugados equinos y ácido hialurónico.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo comparativo de todas las pacientes con vaginitis atrófica diagnosticadas clínicamente (criterios clínicos: combinando los síntomas referidos por las pacientes, la situación clínica y la inspección visual), sometidas a algún tipo de tratamiento en la clínica La Sagrada Familia, Armenia, Quindío, Colombia, Suramérica, entre julio de 2013 y junio de 2015. En este estudio se compararon cuatro tratamientos: lubricante (K-Y Gel®), estriol, estrógenos equinos conjugados y ácido hialurónico, en mujeres entre 54 y 75 años de edad con vaginitis atrófica sintomática, las cuales fueron controladas durante 24 meses. Se consideraron 216 pacientes que fueron asignadas aleatoriamente en grupos A, B, C y D. La población fue aleatorizada secuencialmente, incluyéndola en el estudio a través de un sistema de sorteo de exposición utilizando números aleatorios mantenidos en sobres sellados y opacos en cada uno de los tratamientos. El Grupo A, integrado por 60 mujeres, recibió tratamiento con lubricante: se aplicaban 5 cc cada 6 horas, distribuidos en la vulva e intravaginal; el grupo B se integró con 54 mujeres, las cuales recibieron tratamiento con estriol, aplicándose 0,5 gr/día, dos veces por semana, intravaginal;

el grupo C fue integrado con 54 pacientes, las cuales recibieron estrógenos equinos conjugados, aplicándose 0,5 gramos/día, dos veces por semana, intravaginal; y el grupo D lo integraron 48 mujeres, las cuales recibieron tratamiento con ácido hialurónico 5 mg/día, dos veces por semana, intravaginal. A cada una de las mujeres se le revisó con un intervalo de cuatro semanas y se les proporcionó el tratamiento en el mismo periodo. Con el propósito de evaluar el efecto del tratamiento local sobre los síntomas urogenitales, se usó una puntuación validada y modificada de la Menopause Rating Scale (MRS)⁴¹, una escala específica para evaluar la calidad de vida en el climaterio, para la sintomatología referida: se pidió a las mujeres valorar su sequedad vaginal, sensación de ardor o quemazón, prurito vulvar y vaginal, dispareunia, disuria, nicturia, polaquiuria e incontinencia urinaria. Los síntomas fueron calificados en función de su intensidad (0: nulo, 1: leve, 2: moderado y 3: severo). Véase la tabla 1.

Tabla 1. Intensidad de los síntomas relacionados con la vaginitis atrófica

Síntomas	Puntuación media $\pm$ SD
Dispareunia,	2.16 $\pm$ 0.42
Disuria,	1.35 $\pm$ 0.39
Incontinencia urinaria	1.51 $\pm$ 0.36
Nicturia,	1.83 $\pm$ 0.33
Polaquiuria	1.95 $\pm$ 0.48
Prurito vulvar y vaginal,	2.07 $\pm$ 0.42
Sensación de ardor o quemazón,	2.25 $\pm$ 0.45
Sequedad vaginal	2.49 $\pm$ 1.74

En cada visita las pacientes contestaron un cuestionario referente a la respuesta clínica percibida por ellas, y reportaron las complicaciones asociadas a cada uno de los tratamientos; al finalizar el estudio las mujeres contestaron un cuestionario referente a la respuesta clínica percibida al terminar el tratamiento. El comité de ética médica aprobó la investigación al considerarla sin riesgos biológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales, y estableció las normas para el manejo de la historia clínica. Las participantes en el estudio dieron su consentimiento informado firmado.

El criterio de inclusión fueron mujeres con vaginitis atrófica sintomática; los criterios de exclusión fueron la presencia de citologías anormales e infecciones vaginales, y el uso de la terapia hormonal o tratamiento vaginal en los últimos 6 meses. Las características demográficas y los datos basales fueron similares en todos grupos.

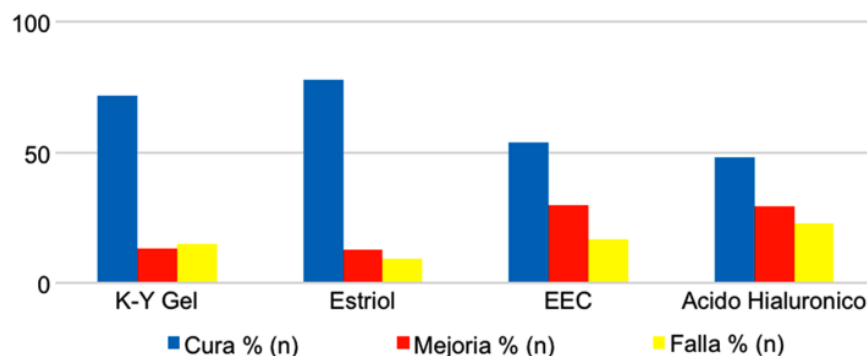
Análisis estadístico. Los datos obtenidos en la historia clínica se analizaron con base en la distribución por edad, raza, paridad, índice de masa corporal (IMC), nivel educativo, estado civil, adicción al tabaquismo, área de procedencia, nivel socioeconómico y régimen de salud; mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de variables continuas de distribución normal se utilizó la prueba de ANOVA; las variables ordinales y las continuas de distribución no paramétrica se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis para valorar la significancia estadística de los resultados. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2). La correlación entre variables ordinales se midió con el índice de correlación (rho) de Spearman. Las variables continuas se expresan como promedio, desviación estándar (DE) y rango; las categóricas y ordinales, como porcentaje, a menos que se indique lo contrario. En el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 9.2 (Stata Soft Corp, TX, Estados Unidos).

Resultados

Características sociodemográficas de los cuatro grupos de acuerdo a su régimen terapéutico (tabla 2).

Los cuatro grupos estudiados, A (lubricante (K-Y Gel®), B (estriol), C (estrógenos equinos conjugados) y D (ácido hialurónico), no muestran diferencias en sus características generales de edad, paridad e índice de masa corporal, entre otras.

La desaparición de la sintomatología con el lubricante, en un plazo promedio de 13,8 meses, es del 71,6%, llegando a 84,9% al incluir a las pacientes que mejoraron parcialmente (gráfica 1).



Gráfica 1. Resultados del tratamiento.

La desaparición de la sintomatología a mediano plazo con las otras terapias fue menor al lubricante y al estriol, siendo el estriol la terapia que tiene mejores resultados (90,6%). Estas diferencias no son estadísticamente significativas si se incluyen las mujeres que mejoraron parcialmente (tabla 3).

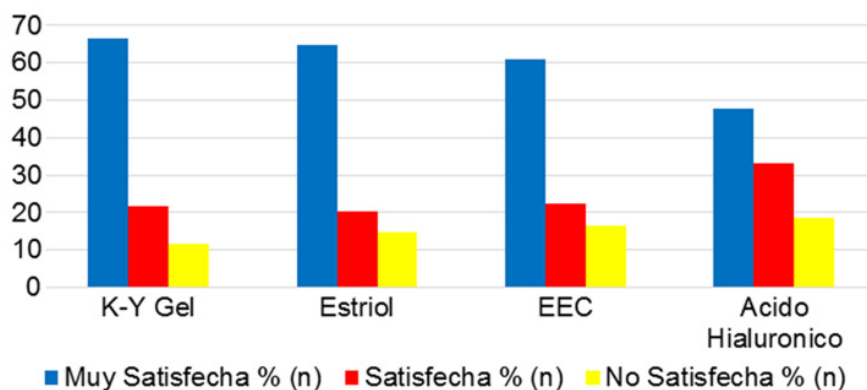
El grado de satisfacción de las terapias se correlaciona con el grado de curación ($r = 0,6891$; $p < 0,0001$), mostrándose satisfechas o muy satisfechas el 84,9% % de las pacientes tratadas con el lubricante y el 90,6% con estriol (gráfica 2). La satisfacción con las otras terapias es alta a pesar de que la desaparición de la sintomatología es menor al estriol; 83,3% para los estrógenos conjugados equinos y 81,2% para el ácido hialurónico (tabla 3).

Los efectos adversos más frecuentes fueron la pigmentación de los genitales externos con el estriol y los estrógenos conjugados equinos, siendo más frecuentes con este último; además de que su uso prolongado desencadenó efectos

sistémicos (pigmentación areolar, aumento de volumen mamario), encontrándose en un 22,22% (12/54) para el estriol y 38,88% (21/54) para los estrógenos equinos conjugados; efectos que no se presentaron en ninguna de las mujeres tratadas con el lubricante ni con el ácido hialurónico.

Todas las mujeres tratadas con el lubricante y el estriol se mantuvieron asintomáticas al final de los 24 meses de seguimiento, lo que resultó significativamente mayor al 83,3% de las tratadas con estrógenos equinos conjugados o al 81,2% de las tratadas con ácido hialurónico. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa, a menores eventos adversos y mayor mejoría de los síntomas urinarios, en las pacientes del grupo de estriol y de estrógenos equinos conjugados sexualmente activas.

El análisis de sobrevida muestra diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) entre las mujeres tratadas con estriol y las tratadas con ácido hialurónico, que a 18 meses evidencia un 77,7% y 47,9% de satisfacción, respectivamente.



Gráfica 2. Grado de satisfacción de los pacientes.

Tabla 2. Características sociodemográficas de las pacientes

Variable	K-Y Gel	Estriol	EEC	Ácido hialurónico	Valor p
Pacientes (n: 72)	60	54	54	48	-
Edad (rango)	57,6 ± 9,3 (55-71)	58,5 ± 8,4 (54-75)	50,7 ± 4,2 (57-75)	61 ± 10,4 (52-71)	0,06
Raza					0,45
Blanca	71,6% (43/60)	68,5% (37/54)	59,2% (32/54)	85,4% (41/48)	
Negra	28,3% (17/60)	31,4% (17/54)	40,7% (22/54)	14,5% (7/54)	
Paridad (rango)	3,6 ± 2,4 (1-9)	4,5 ± 2,5 (1-12)	5,6 ± 3,9 (1-15)	5,4 ± 2,7 (1-6)	0,3
IMC promedio ± DE (rango)	24,6 (21,4-43,7)	28,1 ± 4,6 (24,5-37,6)	30,2 ± 3,1 (26,7-34,5)	31,5 ± 3,57 (27,5-35,8)	0,75
Nivel educativo					0,69
Primaria	41,6% (25/60)	33,3% (18/54)	27,7% (15/54)	18,7% (9/48)	
Secundaria	35% (21/60)	20,3% (11/54)	51,8% (28/54)	29,1% (14/48)	
Superior	23,3% (14/60)	46,2% (25/54)	20,3% (11/54)	52% (25/48)	
Estado civil					<0,01
Con pareja	76,6% (46/60)	88,8% (48/54)	64,8% (35/54)	89,5% (43/48)	
Sin pareja	23,3% (14/60)	11,1% (6/54)	35,1% (19/54)	10,4% (5/48)	
Tabaquismo					0,12
Si	53,3% (32/60)	38,8% (21/54)	48,1% (26/54)	31,2% (15/48)	
No	46,6% (28/60)	61,1% (33/54)	51,8% (28/54)	68,7% (33/48)	
Procedencia					0,09
Rural	18,3% (11/60)	25,9% (14/54)	29,6% (16/54)	14,5% (7/48)	
Urbano	81,6% (49/60)	74% (40/54)	70,3% (38/54)	85,4% (41/48)	
Nivel socioeconómico					0,87
Alto	41,6% (25/60)	44,4% (24/54)	27,7% (15/54)	56,2% (27/48)	
Medio	35% (21/60)	38,8% (21/54)	62,9% (34/54)	31,2% (15/48)	
Bajo	23,3% (14/60)	16,6% (9/54)	9,2% (5/54)	12,5% (6/48)	
Régimen de salud					0,72
Contributivo	76,6% (46/60)	66,6% (36/54)	77,7% (42/54)	85,4% (41/48)	
Subsidiado	23,3% (14/60)	33,3% (18/54)	22,2% (12/54)	14,5% (7/48)	

Tabla 3. Resultados a mediano plazo y satisfacción de las pacientes.

Variable	K-Y Gel	Estriol	EEC	Ácido hialurónico	Valor p
Seguimiento(meses) promedio $\pm$ DE (mínimo - máximo)	13,8 $\pm$ 5,7 (5,4-24)	17,4 $\pm$ 8,1 (10,2-24)	14,1 $\pm$ 5,1 (7,2-24)	11,4 $\pm$ 4,8 (8,4-24)	0,18
Cura % (n)	71.6 (43/60)	77.7 (42/54)	53.7 (29/54)	47.9 (23/48)	0,15
Mejoría % (n)	13.3 (8/60)	12.9 (7/54)	29.6 (16/54)	29.1 (14/48)	
Falla % (n)	15 (9/60)	9.2 (5/54)	16.6 (9/54)	22.9 (11/48)	
Muy Satisfecha % (n)	66.6 (40/60)	64.8 (35/54)	61.1 (33/54)	47.9 (23/48)	0,69
Satisfecha % (n)	21.6 (13/60)	20.3 (11/54)	22.2 (12/54)	33.3 (16/48)	
No satisfecha % (n)	11.6 (7/60)	14.8 (8/54)	16.6 (9/54)	18.7 (9/48)	

Esta diferencia no se aprecia al comparar el estriol con el lubricante, que muestra una satisfacción a los 18 meses de 88,2%, ni con los estrógenos equinos conjugados que muestran un 83,3% de satisfacción.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados de cura y satisfacción a los dos años de iniciado el estriol y el lubricante son de 87,6% y 81,3% respectivamente, lo que prueba que son eficaces para el tratamiento de la vaginitis atrófica posmenopáusica, tal como lo muestran otros estudios^{42,43}; mientras que con los estrógenos equinos conjugados y el ácido hialurónico son de 64,8% y 53,7% respectivamente, lo que demuestra que ambas opciones pueden ser útiles si las comparamos con otros estudios^{44,45}. Esto es destacable, ya que nuestras pacientes son sexualmente activas en un gran porcentaje (84,9%).

Las pacientes tratadas con estriol y estrógenos equinos conjugados tienen una mayor proporción de cura y satisfacción de la sintomatología urinaria a los dos años de seguimiento, en relación con las que se trataron con el lubricante y el ácido hialurónico, demostrándose en este estudio, al igual que en otros, una vez más, que la terapia básica para vaginitis atrófica es la estrogenoterapia^{46,47}. Las mujeres tratadas con ácido hialurónico tuvieron más recidiva de la sintomatología al compararlas con las otras terapias.

Es alentador reportar que existe una mejoría significativa, superior al 72%, en las mujeres tratadas con cualquiera de las terapias utilizadas en este estudio, evidenciando una mejoría de la sequedad vaginal en más del 78% de las pacientes a los dos años de seguimiento. Cifras similares o superiores se obtuvieron para la mejoría de los otros síntomas de la vaginitis atrófica, como la dispareunia, la disuria, la nicturia, la poliaquiuria, el prurito vulvovaginal y la sensación de ardor o quemazón. Lo que demuestra que la terapia local con estrógenos, administrada por vía vaginal, no siempre es necesaria, opinión que comparten otros estudios⁴⁸; por lo tanto, las cremas o geles que contienen ácido hialurónico o el lubricante K-Y Gel® pueden representar una opción alternativa de tratamiento en aquellas mujeres que no aceptan la terapia estrogénica o que la tienen contraindicada, ya que alivian o mejoran la sequedad, la irritación y el ardor o quemazón mediante el aumento de la humedad, tal como lo han descrito otros estudios^{49,50}.

En este estudio los efectos adversos están relacionados con el tratamiento hormonal (estriol y estrógenos equinos conjugados), mientras que no fueron mencionados por las pacientes durante el tratamiento no hormonal (lubricante y ácido hialurónico). Sin embargo, se hacen necesarias más investigaciones para evaluar los potenciales beneficios de una terapia más larga de las terapias no estrogénicas, así como su comparación con otros tratamientos no hormonales.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CONCLUSIONES

En nuestra serie la terapia con estriol y el lubricante (K-Y Gel ®) mostró resultados a mediano plazo promisorios de cura y satisfacción, con cifras de efectos adversos aceptables. Los síntomas urinarios mostraron una franca mejoría luego de instaurada cualquiera de las terapias, siendo mayor la satisfacción con la terapia con estrógenos a largo plazo. Las mujeres tratadas con el estriol y el lubricante tuvieron mejores resultados a mediano y a largo plazo en la satisfacción sexual.

La eficacia y seguridad de la terapia tópica local con estrógenos (estriol y estrógenos equinos conjugados) a largo plazo es fácil de observar cuando se realiza un seguimiento adecuado de las pacientes.

En este estudio la respuesta de la mucosa vaginal atrófica a la terapia no hormonal, por vía vaginal, fue efectiva para su recuperación parcial o total; por lo tanto, la recomendamos como terapia de primera línea, sin desconocer que la estrogenoterapia es el tratamiento más efectivo.

Es importante señalar que los resultados de este estudio, aunque significativos, provienen de medidas evaluadas subjetivamente de vaginitis atrófica.

Referencias

1. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med.* 2009; 6(8): 2133-2142.
2. Moreira ED, Glasser DB, Nicolosi A, Nicolosi A, Duarte FG, Gingell C; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems and help-seeking behavior in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU Int.* 2008; 101(8): 1005-1011.
3. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med.* 1993; 49(11): 799-808.
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause.* 2010; 17(1): 194-203.
5. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingus S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas.* 1996; 24: 31-36.
6. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas.* 2004; 49(4): 292-303.
7. Brown KH, Hammond CB. Urogenital atrophy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14(1): 13-32.
8. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause.* 2008; 15(4 Pt 1): 661-666.
9. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric.* 2012; 15(1): 36-44.
10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281(6): 537-544.
11. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther.* 2010; 23(5): 514-522.
12. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(1): 87-94.
13. Bachman GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3090-3096.
14. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997; 314(4): 228-231.
15. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52: S46-S52.
16. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—Cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995; 21: 51-56.
17. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20(9): 888-902.

18. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13(6): 509-522.
19. Gupta P, Ozel B, Stanczyk FZ, Felix JC, Mishell DR Jr. The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status. *Menopause*. 2008; 15(1): 94-97.
20. Sinha A, Ewis AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013; 16(3): 305-312.
21. 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.
22. 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: 463-473.
23. Laan E, van Lunsen RHW. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1997; 18: 126-133.
24. Jenkins MR and Sikin AL. Update on Nonhormonal Approaches to Menopausal Management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008; 75: S17-S24.
25. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23: 259-263.
26. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*. 1994; 61: 178-180.
27. 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, doubleblind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 257-264.
28. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2004; 49: 334-337.
29. Weed S. Menopausal Years: The Wise Woman Way – Alternative Approaches for Women. Woodstock, New York: Ash Tree, 1992.
30. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Vaginal Gel to Ease Vaginal Dryness: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Parallel-Group, Clinical Trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10: 1575-1584- .
31. Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The Comparison of Hyaluronic Acid Vaginal Tablets with Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011; 283: 539-543.
32. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005; 19: 308-318.
33. 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.
34. North American Menopause Society. The hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19(3): 257-271.
35. Al-Baghdadi O, Ewis AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009; 12: 91-105.
36. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888-902; quiz 903.
37. Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol – drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008; 5: 132-138.
38. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13(6): 509-522.
39. Zerbinati N, et al. Microscopic and ultra-structural modifications of postmenopausal

- atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015; 30: 429-436.
40. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014; 17: 363-369.
 41. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider H, Strelow F, Lothar Heinemann L, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2004; 2: 45-52.
 42. 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: 1130-1139.
 43. 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.
 44. Ibe C, Simon JA. Vulvovaginal atrophy: Current and future therapies. *J Sex Med.* 2010; 7: 1042-1050.
 45. 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: 156-157.
 46. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52S: S46-S52.
 47. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WF, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000; 7(3): 156-161.
 48. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril.* 1994; 61: 178-180.
 49. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause.* 2012; 19: 109-117.
 50. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011; 17: 403-408.