



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 26 núm. 3

JULIO-SEPTIEMBRE DE 2020

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
Resolución Mingobierno núm. 107 de 1995

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno Núm. 107 de 1995

Volumen 26 - Núm. 3- Año 2020

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares (Cali)

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

Comité Financiero

Frank José Ospina Morales, Adriana Patricia Camero Lascano,
Beatriz Sierra Londoño

Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Andrés Calle M.	Ginecólogo	Quito	Camilo Rueda Beltz	Ginecólogo	Bogotá
Pieter Chedraui	Ginecoobstetra	Guayaquil	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Juan E. Blümer	Endocrinólogo	Chile
Giuseppe Rosano	Internista	Italia	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	EUA
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	Marco Gambacciani	Ginecólogo endocrino	Italia

Comité Editorial

Gustavo Gómez Tabares, MD.	Cali	Luciano Melo P., MD. PhD.	Brasil
Gladys E. Canaval E., Enf. PhD.	Cali	José R. Cifuentes B, MD. PhD.	Cali
Nilson R. de Melo, MD. PhD.	Brasil	Néstor O. Siseles, MD. PhD.	Argentina

Comité WEB

Dirección, Junta Directiva Nacional

Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Gustavo Gómez T.	Ginecólogo endocrino	Cali
Fabio Sánchez E.	Ginecólogo	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Ginecóloga	Medellín

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina 103

Teléfonos: 3164633026 - 2853173

Correo electrónico: asomenopausianacional@gmail.com

Página web: www.asomenopausia.com

Bogotá, Colombia

Correo electrónico del editor: gusgomez@univalle.edu.co

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista
es responsabilidad exclusiva de los autores.

JUNTA DIRECTIVA NACIONAL
Asociación Colombiana de Menopausia (2019-2021)

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
Norella Ortega, MD - Secretaria
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Fiscal
Sonia Oliva Martínez, MD - Vocal

Franklin Espitia de la Hoz, MD - Vicepresidente
María Fernanda Martínez - Tesorera
Janire Buelvas Caparroso, MD - Vocal
Frank José Ospina, MD - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo Bogotá (2019-2021)

Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Presidenta
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Vicepresidenta
Luis María Murillo Sarmiento, MD - Secretario
Fernando Rosero Mera, MD - Tesorero
Germán Baron Castañeda, MD - Fiscal
Martha Inés Perez Santiesteban-Vocal
Johana Alexandra Fory Hernández-Vocal

Capítulo de Antioquia (2019-2021)

Jorge Alberto Tirado Mejía, MD - Presidente
María Eugenia Turizo Rendón, MD - Vicepresidenta
Margarita Rocío Álvarez Giraldo, MD - Secretaria
Sandra Milena Escobar Osorio- Tesorera
Carlos Eduardo Moncada Aristizábal - Fiscal
Luis Carlos Murillo Valencia, MD - Vocal
Beatriz Sierra Londoño - Vocal
María Cristina Betancur Hernández - Vocal

Periodo 2019 - 2021

Capítulo de Bolívar

Janire Buelvas Caparroso, MD - Presidente
Julio Faciolince Camargo, MD - Vicepresidente
Mónica de la Osa, MD - Secretaria
Samuel Cantillo Villar, MD - Tesorero
Irina Sequeda Luján, MD - Vocal
Junior Bustillo, MD - Vocal
Jaime Barrios Amaya, MD - Fiscal

Capítulo Eje Cafetero

Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Presidente
Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Vicepresidente
Francisco Jimeno Gómez, MD - Secretario
Cesar Augusto Grajales Marulanda, MD - Tesorero
Luis Miguel Jiménez Sanz-Fiscal
María del Pilar Arango Arango, MD - Vocal
Andrés Leonardo Naranjo Cardona, MD - Vocal

Capítulo del Atlántico

Norella Ortega, MD - Presidenta
Ricardo Castilla, MD - Vice presidente
Silvia Valencia, MD - Secretaria
Darío Valencia - Tesorero
Ricardo Torrents, MD - Fiscal

Capítulo de Nariño

Sonia Oliva Martínez, MD - Presidenta
Dolly Pantoja, MD - Vicepresidenta
Mauricio Caicedo, MD - Secretario
Luis Fernando de los Ríos, MD - Tesorero
Jaime Vallejo, MD - Vocal
Filipo Morán - Vocal

Capítulo de Santander

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente
Sergio Augusto Alvernia González MD - Vicepresidente
Irma Moreno Hernández, MD - Secretaria
Luisa de la Concepción Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Oscar Gómez León, MD - Fiscal
Martin Bernardo Mejía Carreño - Vocal
Rocío Guarín Serrano, MD - Vocal

Capítulo Valle del Cauca

María Cecilia Arturo Rojas, MD - Presidenta
Hoover Orlando Canaval Erazo, MD - Vicepresidente
Ana María Arias Galeano, MD - Secretaria
José Ignacio Zúñiga Gamba, MD - Tesorero
Farid Amastha Hissami, MD - Fiscal
Fernando Ávila Sánchez, MD - Vocal

Armada digital

OPR DIGITAL SAS
Correo electrónico:
carlosmoreno.opr@gmail.com
Bogotá, D. C., Colombia

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3ª. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

CONTENIDO

EDITORIAL

La educación continua virtual: ¿quiénes son los favorecidos? Gustavo Gómez Tabares	5
--	---

DECLARACIÓN DE POSICIÓN DE NAMS

Declaración de posición del síndrome genitourinario de la menopausia 2020 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia	6
--	---

ARTÍCULO DE REVISIÓN. ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

Hirsutismo y estados hiperandrogénicos Gustavo Andrés Hernández Becerra, Gustavo Gómez Tabares	35
--	----

CASOS CLÍNICOS

Preguntas y comentarios	53
--------------------------------	----

RESÚMENES ESCOGIDOS DE MENOPAUSIA	59
--	----

Foto de portada:

En todo el vasto reino animal que abarca el planeta, los caballitos de mar (y sus parientes peces pipa y dragones marinos) son las únicas especies cuyos miembros masculinos dan a luz a crías. Esta fotografía submarina muestra un caballito de mar coreano macho (*Hippocampus haema*) liberando juveniles al agua frente a las costas de Japón. Sci. Am. 20 de noviembre de 2020 - Andrea Thompson.

LA EDUCACIÓN CONTINUA VIRTUAL ¿QUIÉNES SON LOS FAVORECIDOS?

Creo que todos estamos de acuerdo en que la pandemia ha traído cosas buenas, regulares y malas; también, en que no todos lo sufren así, pues lo que para algunos es bueno, para otros no lo es o lo es menos. Ha sido como una ruleta, y algunos en todos los campos han sido favorecidos -como por ejemplo los servicios a domicilio, los supermercados, el internet, las empresas de comunicación virtual-, mientras otros han sido extremadamente perjudicados -por ejemplo los restaurantes, los conciertos, los deportes masivos, el transporte-.

De hecho, la educación médica ha sufrido cambios extremos y, al parecer, definitivos. La relación de nosotros los docentes con nuestros alumnos no ha parado, y creo que, como los trabajadores de las empresas y las multinacionales, estamos trabajando más que antes, y se ha intensificado para mejorar. En esta forma, los mayores, a quienes nos cuidan más, estamos alejados de las consultas apretadas y hemos reemplazado el examen presencial con pacientes y alumnos por revisión de casos clínicos -al menos en mi caso-, y esto me ha parecido que es una actividad positiva. Cuando hay necesidad y voluntad, aparece la creatividad.

Ahora bien, la avalancha de conferencias, cursos y simposios organizados por las sociedades científicas y patrocinados por las casas farmacéuticas ha roto todos los récords. Las casas farmacéuticas se han tenido que reinventar, y como la visita médica ha desaparecido -al menos por ahora-, esta, a su vez, se ha reinventado con la financiación de conferencias (científicas o no), dirigidas o no, con conferencistas (académicos o no), y obviamente la idea es visitar masivamente a muchos más médicos, más congregados y atrapados. Desafortunadamente, ha sido tal la cantidad programada de actividades de ese tipo, que se cruzan tres o más de estas en el mismo horario; así, como en la televisión, se tiene de acuerdo a lo más desocupado de la gente en horarios de rating altos -6 a 8 p. m.- y sábados a. m. que, me imagino, valen más.

Como en el fútbol con el estadio vacío, pero con la televisión, las sociedades científicas mantienen sus finanzas con lo que las casas farmacéuticas aportan para el diseño, la búsqueda y la consecución de conferencistas, espacios de muestra comercial y propaganda *in vivo*. No conozco cifras concretas, pero los laboratorios deben ser muy generosos, pues los gastos en esas actividades presenciales les costaban mucho dinero cuando tenían que pagar hoteles, auditorios, equipo de comunicación, pasajes de conferencistas y médicos invitados, cenas masivas, etc. En efecto, ahora ya no hay conferencistas para trasladar ni hoteles que reservar para alojarlos; no hay nadie a quien invitar; no hay cenas que programar, y tampoco honorarios de conferencia que pagar.

Como lo dijimos al principio, hay unos más favorecidos; y en este caso, además de los laboratorios farmacéuticos, están las empresas y los profesionales de la comunicación virtual.

Todo esto lleva hipotéticamente a considerar que hay unos que quieren que la pandemia acabe y otros que no -¿serán los que no usan tapabocas ni guardan distancia ni se lavan la manos?-. Y lo cierto puede ser que, hasta que no haya una vacuna efectiva y duradera, las cosas, para bien o para mal, no van a cambiar mucho.

Gustavo Gómez Tabares
Editor en jefe

Declaración de posición de NAMS

Declaración de posición del síndrome genitourinario de la menopausia 2020 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia

Resumen

Objetivo: Actualizar y ampliar la declaración de posición de 2013 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) sobre el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), del cual la atrofia vulvovaginal (AVV) sintomática es un componente.

Métodos: Un panel de reconocidos expertos en el campo de la salud genitourinaria revisó la literatura para evaluar nueva evidencia sobre terapias hormonales vaginales, así como sobre otras opciones de manejo disponibles o en desarrollo para SGM. Se realizó una búsqueda de PubMed identificando literatura médica sobre AVV y SGM desde la declaración de posición de 2013 sobre el papel de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para AVV en mujeres posmenopáusicas. El panel revisó y agregó recomendaciones sobre la base de la evidencia actual. Las conclusiones y recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por la Junta Directiva de la NAMS.

Resultados: El síndrome genitourinario de la menopausia afecta aproximadamente del 27 al 84% de las mujeres posmenopáusicas y puede perjudicar significativamente la salud, la función sexual y la calidad de vida. Dicho síndrome es probablemente subdiagnosticado y tratado insuficientemente. No obstante, en la mayoría de los casos, los síntomas se pueden controlar de forma eficaz. Una serie de terapias de venta libre y aprobadas por el gobierno, disponibles en los Estados Unidos y Canadá, demuestran efectividad, dependiendo de la gravedad de los síntomas. Aquellas incluyen lubricantes y humectantes vaginales, estrógenos vaginales y dehidroepiandrosterona (DHEA), terapia hormonal sistémica y el agonista/antagonista de estrógenos ospemifeno. Faltan estudios a largo plazo sobre la seguridad endometrial del estrógeno vaginal, la DHEA vaginal y el ospemifeno. No hay suficientes ensayos controlados con placebo de terapias basadas en energía, incluido el láser, para tener conclusiones sobre eficacia y seguridad o para hacer recomendaciones de tratamiento.

Conclusiones: Los médicos pueden resolver muchos síntomas genitourinarios angustiantes y mejorar la salud sexual y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas al instruir las sobre el diagnóstico y manejo adecuado del SGM. La elección de la terapia depende de la gravedad de los síntomas, la eficacia y la seguridad de los tratamientos para la paciente individual y de la preferencia de esta. Las terapias no hormonales disponibles sin receta médica proporcionan suficiente alivio para la mayoría de las mujeres con síntomas leves. Los estrógenos vaginales en dosis bajas, la DHEA vaginal, la terapia con estrógenos sistémicos y el ospemifeno son tratamientos eficaces para el SGM moderado a grave. Cuando se administra estrógeno vaginal en dosis bajas o DHEA u ospemifeno, no está indicado un progestágeno; sin embargo, la seguridad endometrial no se ha estudiado en ensayos clínicos de más de un año. Actualmente, no hay datos suficientes para confirmar la seguridad del estrógeno vaginal o la DHEA o el ospemifeno en mujeres con cáncer de mama; el manejo del SGM debe considerar las necesidades de la mujer y las recomendaciones de su oncólogo.

Palabras clave: dispareunia, síndrome genitourinario de la menopausia, ospemifeno, dehidroepiandrosterona vaginal, sequedad vaginal, estrógenos vaginales, atrofia vulvovaginal.

Abstract

Objective: To update and expand the 2013 position statement of The North American Menopause Society (NAMS) on the management of the genitourinary syndrome of menopause (GSM), of which symptomatic vulvovaginal atrophy (VVA) is a component.

Methods: A Panel of acknowledged experts in the field of genitourinary health reviewed the literature to evaluate new evidence on vaginal hormone therapies as well as on other management options available or in development for GSM. A search of PubMed was conducted identifying medical literature on VVA and GSM published since the 2013 position statement on the role of pharmacologic and nonpharmacologic treatments for VVA in postmenopausal women. The Panel revised and added recommendations on the basis of current evidence. The Panel's conclusions and recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Results: Genitourinary syndrome of menopause affects approximately 27% to 84% of postmenopausal women and can significantly impair health, sexual function, and quality of life. Genitourinary syndrome of menopause is likely underdiagnosed and undertreated. In most cases, symptoms can be effectively managed. A number of over-the-counter and government-approved prescription therapies available in the United States and Canada demonstrate effectiveness, depending on the severity of symptoms. These include vaginal lubricants and moisturizers, vaginal estrogens and dehydroepiandrosterone (DHEA), systemic hormone therapy, and the estrogen agonist/antagonist ospemifene. Long-term studies on the endometrial safety of vaginal estrogen, vaginal DHEA, and ospemifene are lacking. There are insufficient placebo-controlled trials of energy-based therapies, including laser, to draw conclusions on efficacy and safety or to make treatment recommendations.

Conclusions: Clinicians can resolve many distressing genitourinary symptoms and improve sexual health and the quality of life of postmenopausal women by educating women about, diagnosing, and appropriately managing GSM. Choice of therapy depends on the severity of symptoms, the effectiveness and safety of treatments for the individual patient, and patient preference. Nonhormone therapies available without a prescription provide sufficient relief for most women with mild symptoms. Low-dose vaginal estrogens, vaginal DHEA, systemic estrogen therapy, and ospemifene are effective treatments for moderate to severe GSM. When low-dose vaginal estrogen or DHEA or ospemifene is administered, a progestogen is not indicated; however, endometrial safety has not been studied in clinical trials beyond 1 year. There are insufficient data at present to confirm the safety of vaginal estrogen or DHEA or ospemifene in women with breast cancer; management of GSM should consider the woman's needs and the recommendations of her oncologist.

Key words: dyspareunia, genitourinary syndrome of menopause, ospemifene, vaginal dehydroepiandrosterone, vaginal dryness, vaginal estrogen, vulvovaginal atrophy.

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) describe los síntomas y signos resultantes del efecto de la deficiencia de estrógenos en la mujer en el tracto genitourinario. Los síntomas asociados con SGM son altamente prevalentes, pues afectan aproximadamente del 27 al 84% de mujeres posmenopáusicas.¹⁻⁴

En un reporte de más de 900 mujeres sometidas a exámenes de rutina, el SGM fue identificado en el 84% de las mujeres, 6 años después de la menopausia.⁴

Los síntomas principales incluyeron sequedad vaginal, sexo doloroso, ardor y disuria. En

contraste con los síntomas vasomotores (SVM), que generalmente mejoran con el tiempo, el SGM es generalmente progresivo sin terapia eficaz. No obstante, a pesar de la alta prevalencia del SGM y la falta de mejoría sin tratamiento, solo una minoría de las mujeres afectadas busca ayuda o se les ofrece tratamiento por parte de sus proveedores de atención médica.^{5,6}

En una encuesta de 1.858 mujeres posmenopáusicas de EE. UU. con síntomas genitourinarios, el 50% nunca había usado ninguna terapia para este problema⁶. Así, la renuencia de las mujeres como de los proveedores de salud para iniciar la discusión de los síntomas genitourinarios y las preocupaciones de seguridad sobre las terapias hormonales contribuye a la evaluación y el tratamiento limitados del SGM.^{7,8}

El síndrome genitourinario de la menopausia a menudo tiene efectos adversos significativos en la salud sexual de una mujer y en su calidad de vida (CV).⁹ Mujeres que no son sexualmente activas también experimentan síntomas molestos de SGM, que afectan las actividades de la vida diaria.¹⁰ En el estudio Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) ta en línea Insights, Views & Attitudes (VIVA), una encuesta de 3520 mujeres posmenopáusicas en seis países, el 45% informó experimentar síntomas vaginales, y el 75% sintió que sus síntomas afectaron negativamente sus vidas.¹¹ En 500 mujeres de EE. UU. en la encuesta VIVA, del 48% con enfermedades vaginales, los síntomas más comunes fueron sequedad vaginal y dolor durante el coito.⁵ Las mujeres en dicha encuesta describieron estos eventos adversos (EA) como consecuencia del malestar vaginal:

- Efecto negativo en sus vidas (80%).
- Efectos adversos sobre la intimidad sexual (75%).
- Sentirse menos sexuales (68%).
- Sentirse viejas (36%).
- Consecuencias negativas en el matrimonio/relación (33%).
- Efecto negativo sobre la autoestima (26%).
- Baja calidad de vida (25%).

En la Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (RE-VIVE),⁷ una encuesta de 3.046 mujeres estadounidenses, estas informaron que sus síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV):

- condujeron a cierta pérdida de intimidad (85%);
- disminuyeron el disfrute del sexo (59%);
- interfirieron con su relación (47%);
- afectaron negativamente el sueño (29%);
- en general afectaron negativamente el disfrute de la vida (27%).

Esta declaración de posición actualizada revisa la ciencia del envejecimiento genitourinario y evalúa la seguridad y eficacia de las opciones de tratamiento disponibles para mujeres posmenopáusicas con SGM.

Métodos

Un panel de nueve miembros compuesto por médicos expertos e investigadores en el campo de la salud genitourinaria revisó la literatura para evaluar nueva evidencia sobre estrategias de manejo, incluyendo estrógenos vaginales, dehidroepiandrosterona vaginal (DHEA), ospemifeno y otras opciones de manejo disponibles o en desarrollo para el SGM sintomático. La búsqueda de la literatura se realizó utilizando los términos «síndrome genitourinario de la menopausia/SGM», «atrofia vulvovaginal/AVV», «vaginitis atrófica», «dispareunia», «sequedad vaginal» y «lubricación vaginal». Si la evidencia era contradictoria o inadecuada para formar una conclusión, se establecía una opinión basada en el consenso.

El borrador completo del Panel de la Declaración de Posición actualizada fue presentado a la Junta Directiva de la NAMS para revisión, comentarios y ediciones adicionales. Dicha junta está compuesta de médicos e investigadores de múltiples especialidades y disciplinas. Estos aprobaron la Declaración de posición con modificaciones después de la revisión final del Panel.

Terminología

El síndrome genitourinario de la menopausia describe los síntomas y los signos resultantes

del efecto de la deficiencia de estrógenos en el tracto genitourinario femenino, incluida la vagina, los labios, la uretra y la vejiga.¹² Este síndrome incluye síntomas genitales de sequedad, ardor e irritación; síntomas urinarios y condiciones de disuria, urgencia e infecciones recurrentes del tracto urinario (ITU); y síntomas sexuales de dolor y sequedad.

Los cambios físicos y los signos son variados. Las mujeres pueden experimentar algunos o todos los síntomas y signos, que deben ser molestos para un diagnóstico del síndrome. Se deben descartar otras causas de signos y síntomas similares, incluyendo dermatosis vulvovaginales, infección o cáncer.

La atrofia vulvovaginal es un componente del SGM.¹³ Aunque AVV era el término comúnmente utilizado en el pasado para describir los cambios genitourinarios de la menopausia, tiene limitaciones. La atrofia vulvovaginal describe la apariencia de los tejidos genitales, pero no los síntomas asociados. No incluye cambios en el tracto urinario relacionados con la deficiencia de estrógenos, y la palabra atrofia tiene asociaciones negativas para las mujeres. La denominación síndrome genitourinario de la menopausia se desarrolló durante una conferencia de consenso de expertos¹² y posteriormente fue aceptada como el término preferido por muchas sociedades médicas, incluyendo la Sociedad Norteamericana de Menopausia y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

Anatomía y fisiología

En las mujeres el tracto urinario inferior y genital comparten un origen embriológico con la uretra, el trigono vesical, el vestíbulo vulvar y la vagina superior, todos derivados del mismo tejido del seno urogenital primitivo rico en receptores de estrógenos (RE).¹⁴ La vulva también se deriva del seno urogenital, pero el epitelio de los labios mayores es de origen ectodérmico. La vagina se compone de un epitelio interior escamoso estratificado, una capa muscular media y una capa exterior fibrosa. En presencia de estrógenos endógenos después de la pubertad y antes de la menopausia, el revestimiento de la vagina está caracterizado por una superficie gruesa y rugosa que está bien

vascularizada y lubricada en la mayoría de las mujeres.

El estrógeno es un regulador dominante de la fisiología vaginal y la parte inferior del tracto urinario. El receptor de estrógeno está presente en los tejidos vaginales de las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, mientras que ER- β parece tener poca o ninguna expresión en el tejido vaginal posmenopáusico. La terapia de estrógenos (ET) no parece afectar la presencia de ER- β .¹⁶

La densidad del receptor de estrógeno es más alta en la vagina, pero disminuye a través de los genitales externos y hasta la piel. La densidad del receptor de andrógenos es la inversa; existen niveles bajos en la vagina y niveles más altos en los genitales exteriores. Los receptores de progesterona se encuentran en la vagina y el epitelio de transición de la unión vulvovaginal.¹⁷

También se han encontrado receptores de estrógeno en los sistemas autónomos y las neuronas sensoriales en la vagina y la vulva. Se ha informado que la terapia de estrógenos disminuye la densidad del nociceptor sensorial de las neuronas en la vagina. Esta función puede servir para disminuir la incomodidad asociada con SGM.¹⁸ Con respecto a los receptores de estrógeno y progesterona del tracto urinario inferior, estos se han identificado en la uretra, la vejiga y músculos del suelo pélvico.¹⁴

La fisiología cambiante del epitelio vaginal después de la menopausia no se comprende completamente. Sobre la base de un modelo de cultivo celular que utilizó células epiteliales vagino-cervicales se encontraron la disminución de los niveles de estrógeno y el envejecimiento como factores independientes en la disminución de permeabilidad paracelular vaginal-cervical, un cambio potencialmente relacionado con la sequedad vaginal.¹⁹ Con atrofia, la microscopía de montaje en húmedo muestra más de un glóbulo blanco por célula epitelial y células epiteliales vaginales inmaduras con núcleos relativamente grandes (células parabasales). La citología muestra un aumento de células parabasales e intermedias, y las células superficiales disminuyen o están ausentes.²⁰

Las poblaciones de células inmunes parecen ser similares o ligeramente disminuidas en nú-

mero, con una capacidad citolítica similar a antes de la menopausia.²¹⁻²³ Sin embargo, algunos estudios muestran diferencias en marcadores inflamatorios en el fluido vaginal de mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas.²⁴

Los cambios hormonales a lo largo del ciclo de vida influyen en el microbioma vaginal desde el nacimiento hasta la posmenopausia.^{25,26} Durante los años reproductivos, la presencia de una comunidad microbiana dominada por especies de *Lactobacillus* está asociada con un pH más bajo y menor riesgo de vaginosis bacteriana (VB), infecciones de transmisión sexual, infecciones urinarias e infección por VIH.²⁷⁻³⁵

Después de la menopausia, las mujeres tienen menos probabilidades de tener una comunidad bacteriana vaginal de *Lactobacillus* dominante y menos probablemente tengan un pH vaginal bajo.^{26,36,37} Aunque investigaciones basadas en cultivos muestran una cantidad significativamente menor de *Lactobacillus* vaginal en mujeres posmenopáusicas,³⁷ varios estudios de secuenciación más recientes observan en cerca de la mitad una alta proporción de lactobacilos.^{38,39} En un estudio, una mayor proporción de *Lactobacillus* correlacionada inversamente con examinador, informó sequedad en mujeres posmenopáusicas,³⁸ pero en otro estudio no hubo asociación entre el predominio de *Lactobacillus* y la gravedad de los síntomas informados por la paciente⁴⁰.

La comunidad de bacterias vaginales de mujeres posmenopáusicas tiene muchas similitudes con la de las mujeres en edad reproductiva con vaginosis bacteriana (VB): pH alto,³⁶ mayor diversidad,⁴¹ y una anormal puntuación de Nugent.⁴² Sin embargo, en muchas mujeres con SGM, estas anomalías reflejan una disminución de lactobacilos en lugar de un aumento de la prevalencia de patógenos.^{42,43} El tratamiento con estrógeno sistémico o tópico se asocia con un aumento en la detección de lactobacilos vaginales.^{44,45} Esto sugiere que para muchas mujeres posmenopáusicas, el mejor enfoque para promover una comunidad microbiana vaginal sana no es una terapia con antibióticos (como para tratar la VB) sino más bien una terapia de estrógeno vaginal.

Presentación

El diagnóstico de SGM requiere la presencia de ambos hallazgos característicos del examen y síntomas molestos. Los síntomas más comúnmente reportados incluyen irritación de la vulva, lubricación vaginal inadecuada, ardor, disuria, dispareunia y flujo vaginal. Estos síntomas afectan negativamente la función sexual y a menudo son los más angustiantes.^{12,46,47}

Los signos del SGM incluyen atrofia labial, sequedad vaginal, estenosis introital, atrofia del clítoris y fimosis del prepucio.

El SGM severo puede resultar en una superficie vaginal que es friable e hipopigmentada, con petequias, ulceraciones y desgarros, así como en hallazgos uretrales como carúnculas, prolapso o pólipos. El sangrado puede ocurrir por un trauma mínimo, como inserción de espéculo. Aumentan los cambios atróficos genitourinarios y la probabilidad de trauma, dolor, infecciones urinarias recurrentes, sangrado con o después del sexo, y ausencia de actividad sexual.^{20,47}

El síndrome genitourinario de la menopausia más comúnmente se desarrolla en el contexto de hipoestrogenismo asociado con menopausia natural. Los estados hipoestrogénicos también pueden ocurrir en el contexto de insuficiencia ovárica primaria (POI), menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral con o sin histerectomía), amenorrea hipotalámica, estado posparto y lactancia materna, uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina o inhibidores de la aromatasas (IA), y tratamientos contra el cáncer como cirugía, radioterapia pélvica o quimioterapia, que rinden ovarios inactivos, ya sea de forma temporal o permanente.

Varios estudios sugieren que la deficiencia temprana de estrógenos es causada por menopausia prematura o IOP que se asocia con disfunción sexual más severa en comparación con controles de la misma edad.^{48,49} Mujeres más jóvenes con atrofia vaginal y dispareunia pueden estar especialmente angustiadas por cambios en la función sexual.

Las mujeres con menopausia quirúrgica suelen presentar un mayor perfil de síntomas graves de SGM que las mujeres con menopausia,

probablemente debido a la disminución concomitante, abrupta y persistente del 50% en los niveles de andrógenos circulantes que ocurre, además de la pérdida de estradiol.^{50,51} El síndrome genitourinario de la menopausia que se desarrolla en el contexto de la menopausia inducida por quimioterapia se ha asociado en algunos estudios con mayor disfunción y angustia sexual⁵²⁻⁵⁴ y con peores resultados de calidad de vida.⁵⁵⁻⁵⁸ Mujeres más jóvenes con SGM relacionado con la menopausia inducida por el tratamiento del cáncer pueden estar especialmente angustiadas por los cambios en la función sexual.^{52,55} El estrés, la fatiga y los cambios de humor que acompañan un diagnóstico de cáncer y su tratamiento también contribuyen a problemas sexuales.

Los inhibidores de la aromatasas (IA) reducen la recurrencia del cáncer de mama al bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos induciendo un profundo estado de deficiencia de estrógenos. La magnitud y la duración de la deficiencia de estrógenos inducida por IA dan lugar al desarrollo de SGM grave en la mayoría de las supervivientes, particularmente dado que ahora es típica la terapia de duración prolongada.⁵⁹⁻⁶¹ En comparación con el tamoxifeno, los IA resultan en una mayor incidencia de sequedad vaginal y dispareunia, provocando que un gran porcentaje de usuarias de IA expresen insatisfacción con su vida sexual.^{60,62-64}

Evaluación y diagnóstico

La evaluación de SGM incluye antecedentes y examen pélvico. Un historial médico puede identificar factores contribuyentes, etiologías alternativas e intervenciones terapéuticas eficaces. El examen pélvico debe identificar signos consistentes con SGM y eliminar otras condiciones patológicas que pueden causar síntomas similares.

Historia

Porque es posible que las mujeres no informen espontáneamente los síntomas de SM y preocupaciones sexuales relacionadas, los proveedores de atención médica deben preguntar acerca de los síntomas en todas las mujeres

perimenopáusicas y posmenopáusicas como parte de una revisión sistemática de rutina.

La encuesta EMPOWER preguntó a 1.858 casos de menopausia de mujeres estadounidenses con síntomas que sugirieran el SGM y encontró que en mujeres que nunca habían usado ningún tratamiento, casi las tres cuartas partes nunca habían hablado de sus síntomas con un proveedor de atención médica.⁶ La razón principal de esta reticencia era la suposición de que el GSM era simplemente una parte natural del envejecimiento con la que las mujeres necesitaban vivir.

Resultados de la encuesta Women's Voices in the Menopause revelaron que en más de 1.000 encuestadas estadounidenses, un tercio de las que tenían molestias vaginales no habían hablado con nadie respecto a su condición y otro tercio prefirió que se iniciara la discusión sobre las molestias vaginales por sus proveedores de atención médica.⁶⁵

Los resultados de esta encuesta subrayan la importancia de que los médicos sean proactivos al preguntar a las mujeres menopáusicas si están presentes síntomas sugestivos de SGM. El objetivo de la historia es determinar si los síntomas del SGM están presentes, si son molestos y cómo afectan la salud sexual y la calidad de vida de la mujer. En ausencia de síntomas, los cambios atróficos observados en el examen no necesariamente requieren tratamiento, aunque las mujeres deben ser informadas de que estos cambios pueden agravarse con el tiempo sin gestión proactiva.

Los síntomas similares al SGM son el resultado de muchas otras afecciones. El diagnóstico diferencial incluye alergia o condiciones inflamatorias (p. ej., liquen escleroso, liquen erosivo plano, vaginitis inflamatoria descamativa, dermatitis de contacto y penfigoide cicatricial), candidiasis vulvovaginal y otras infecciones, traumatismos, cuerpos extraños, malignidad, vulvodinia, vestibulodinia, dolor pélvico crónico, hipertonia del suelo pélvico provocada (previamente conocida como vaginismo) y otras afecciones médicas (p. ej., diabetes, lupus eritematoso) o trastornos psicológicos.

Una etiología alternativa es más probable en mujeres con enfermedades crónicas o síntomas vulvovaginales recurrentes que estaban presentes antes de la menopausia.

La documentación del SGM debe incluir una descripción de síntomas, incluido el momento de aparición, la duración, el nivel de angustia y el efecto sobre la calidad de vida. Una historia sexual que incluye relación(es) de pareja, nivel actual y tipos de actividad sexual y el efecto de los síntomas del SGM en la vida sexual y las relaciones con la pareja es útil para determinar las estrategias de manejo.

Deben discutirse las intervenciones previas, incluyendo su eficacia y efectos adversos. Para una mujer con antecedentes de cáncer, información adicional es relevante, incluido el sitio del cáncer, la edad en el momento del diagnóstico, estado del receptor hormonal, tratamientos (pasado, actual) y tipo de menopausia (espontánea o inducida). Tratamientos de cáncer, especialmente la cirugía y la radioterapia, pueden dañar el epitelio vaginal, el suministro vascular y la anatomía del canal vaginal. Algunas mujeres tratadas experimentan vagina estrecha o acortada. Cambios genitourinarios asociados con los tratamientos del cáncer pueden producir dolor con exámenes pélvicos, dispareunia, infecciones urinarias recurrentes y mayor riesgo de infecciones vaginales^{52,66}.

Examen físico

El examen pélvico ayuda a excluir otras condiciones vulvovaginales que pueden causar síntomas similares. A medida que el SGM progresa, el examen de los genitales externos a menudo revela un volumen reducido de mons pubis y pigmentación y prominencia (telescópica) reducidas del tejido de labios mayores y labios menores y más eritema del meato uretral. La carúncula uretral, una excrecencia benigna de tejido inflamatorio que surge del meato uretral posterior, es común en mujeres posmenopáusicas y probablemente está relacionada con hipoestrogenismo. El clítoris puede retroceder y en algunos casos volverse completamente al ras con el tejido circundante. El tejido vestibular puede palidecer.

Si se nota que el introito es estrecho, es apropiado utilizar un espéculo vaginal pediátri-

co con lubricante. La mucosa vaginal puede aparecer lisa (pérdida de rugosidad), brillante y seca. Puede resultar un traumatismo cerrado mínimo del espéculo en petequias (que refleja adelgazamiento de la mucosa) o sangrado (friabilidad). Con progresión del SGM, la atenuación de los fornices de la vagina puede ser evidente y el cuello uterino puede aparecer enrojecido, con el ápice vaginal.

Con la vaginitis atrófica, puede haber secreción marrón o amarilla (a veces maloliente). Con SGM severo, puede haber tal acortamiento de la bóveda vaginal y estrechamiento del introito, que la inserción del espéculo y la inspección visual de la bóveda vaginal y el cuello uterino pueden no ser posibles.

Aunque el índice de maduración vaginal (IVM) y el pH vaginal se evalúan de forma rutinaria en ensayos clínicos, esto no es esencial para realizar un diagnóstico de SGM en la práctica clínica.

Con el SGM, el pH vaginal suele ser superior a 5,0. La microscopía de Wetmount muestra más de un glóbulo blanco por célula epitelial, células epiteliales vaginales inmaduras con núcleos relativamente grandes (células parabasales) y reducidos o lactobacilos ausentes. Puede ocurrir una repoblación con flora diversa, incluyendo organismos entéricos comúnmente asociados con IUT.⁶⁷ La aparición de la montura húmeda en el SGM grave puede ser difícil de distinguir de la vaginitis inflamatoria desquamativa o liquen plano erosivo vaginal.⁶⁸ Se debe considerar el cultivo o la biopsia vulvovaginal si hay hallazgos atípicos o si los síntomas vulvovaginales no se resuelven después de una prueba de estrógenos vaginales o DHEA.

Los síntomas de una mujer no siempre se correlacionan con las recomendaciones. Por ejemplo, una mujer que no es sexualmente activa puede tener pocos síntomas, a pesar de los signos de enfermedad genitourinaria avanzada y atrofia en el examen. En contraste, una mujer con una vida sexual activa puede quejarse de sequedad y malestar con el sexo, mientras que el examen pélvico sugiere solo atrofia leve. Es de destacar que las mujeres que no son sexualmente activas también pueden ser molestadas por síntomas relacionados con el SGM, incluyendo

malestar con el ejercicio o disuria, y, no obstante, obtener beneficio del tratamiento.

Por lo tanto, tanto la historia como el examen son esenciales para producir un diagnóstico correcto.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento del SGM es aliviar los síntomas. Para la mujer con SGM, después de excluir otras causas de sus síntomas, el tratamiento se puede abordar de manera escalonada según la gravedad de los síntomas. Terapias de primera línea para los síntomas menos graves incluyen lubricantes no hormonales de vulva y vagina con actividad sexual y humectantes vaginales de acción prolongada utilizados regularmente (varias veces por semana). Aunque no con el apoyo de ensayos clínicos, pueden ser adecuados los ejercicios de estiramiento vaginal suave y regular (p. ej., inserción sin dolor de un dedo o dilatador). La actividad sexual puede reducir los síntomas del SGM.

Las terapias de prescripción incluyen estrógenos vaginales en dosis bajas, insertos vaginales de DHEA y ospemifeno oral. Para mujeres con dispareunia moderada a severa asociada con SGM con SVM concurrentes, la TH transdérmica y la oral son opciones efectivas. La reducción de síntomas puede llevar de 1 a 3 meses, y la terapia continua es generalmente necesaria porque es probable que los síntomas reaparezcan al cese del tratamiento. Faltan datos de resultados sobre la recurrencia de los síntomas.

Algunas mujeres incluso pueden tener estrechamiento vaginal o hipertoniá del suelo pélvico provocada, que limita la penetración vaginal.

El estiramiento suave de la vagina con el uso de lubricantes o dilatadores vaginales de tamaños graduados (o un dilatador expandible) puede desempeñar un papel importante en la restauración y el mantenimiento de la función vaginal para la penetración. Reiniciar relaciones sexuales regulares una vez que la penetración vaginal vuelva a ser cómoda, si se desea, puede ayudar a mantener la flexibilidad vaginal. Muchas mujeres con esta afección se benefician de la derivación para fisioterapia del piso pélvico

(PFPT).^{69,70} El inicio de tratamiento farmacológico para restaurar la integridad del tejido antes de iniciar la dilatación vaginal y/o PFPT puede facilitar el progreso.

Terapias sin receta

Lubricantes y humectantes

Las terapias de primera línea para aliviar los síntomas de SGM incluyen lubricantes vaginales no hormonales de venta libre (OTC) y humectantes, varios de los cuales están disponibles; pero se han realizado pocos estudios clínicos sobre la eficacia de estos productos.

La crema hidratante vaginal es un producto bioadhesivo que se usa regularmente, más a menudo dos o tres veces por semana, independientemente del momento de la actividad sexual. El objetivo de uso es reducir diariamente los síntomas del SGM, así como facilitar la actividad sexual cómoda. Datos que sugieren una mejoría de los síntomas genitourinarios de los tratamientos sin hormonas son escasos y, a la fecha, no existen datos de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, que comparen directamente terapias de estrógeno vaginal en dosis bajas o DHEA vaginal con tratamientos no hormonales comúnmente utilizados. Un estudio aleatorizado, controlado, pero a corto plazo, demostró la efectividad de un gel pH balanceado comparado con placebo en mujeres tratadas por cáncer de mama. No obstante, se notó una leve irritación con la administración.⁷¹

En un ensayo controlado aleatorio (ECA; N^o 4302), se observó mejoría en la gravedad de los síntomas más molestos en los tres brazos: la tableta de estradiol vaginal (más gel placebo), el humectante vaginal (más tableta de placebo) y los brazos dobles de placebo.⁷² En ese ensayo, el gel de placebo probablemente tenía propiedades lubricantes.

Los lubricantes vaginales son utilizados por ambos (o todos) las parejas para disminuir la incomodidad causada por la fricción durante las relaciones sexuales. El uso regular también se ha asociado con un aumento del placer y la facilidad del orgasmo.⁷³ En una revisión y un

metaanálisis, el efecto del uso de lubricante en la gravedad de los síntomas no se pudo comparar en estudios debido a la heterogeneidad. Sin embargo, el metaanálisis de los resultados de la función sexual mostró una pequeña ventaja para terapias basadas en hormonas sobre lubricantes para restaurar la función sexual.⁷⁴ Un pequeño estudio cruzado en sobrevivientes de cáncer de mama demostró un mayor beneficio con lubricantes a base de silicona comparados con los basados en agua.⁷⁵

En estudios que examinan la seguridad de los humectantes personales y los lubricantes, los investigadores encontraron que una serie de productos son hiperosmolares.^{76,77} Esta característica es asociada con la toxicidad y el daño celular epitelial en cultivos de células epiteliales y explantes ectocervicales. Los lubricantes isoosmolares y a base de silicona no tenían este efecto. La Organización Mundial de la Salud recomienda una osmolaridad de menos de 1200 mOsm/kg.⁷⁸ También se encontró que una jalea y un humectante eran tóxicos para los lactobacilos. Hay muy pocos datos en la salud y la seguridad sobre los efectos de los lubricantes que contienen sabores (azúcar), propiedades de calentamiento o solventes y conservantes como propilenglicol y parabenos. Un estudio sobre el uso de productos vaginales en mujeres de 18 a 65 años informó acerca de un riesgo 2,2 veces mayor de VB en mujeres que usaban vaselina en comparación con los controles y mayor colonización con especies de *Candida* con usuarios de aceites en comparación con no usuarios.⁷⁹

Debido a que no hay informes publicados sobre la irritación potencial de los lubricantes y humectantes vaginales de venta libre, las mujeres pueden probarlos en un pequeño parche de piel durante 24 horas antes de usarlos por vía intravaginal. Si el producto que prueban con éxito en la piel todavía causa irritación en la vagina, una mujer puede cambiar a un producto isoosmolar, sin propilenglicol o basado en silicona.

Cabe destacar que los lubricantes a base de aceite pueden erosionar los condones; sin embargo, la mayoría de las marcas de los lubricantes a base de agua y silicona son seguros para el látex y compatibles con condones.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polímero que se encuentra en el cartílago y otros tejidos blandos del cuerpo y que se agrega a muchos productos comerciales para el cuidado de la piel y a productos para curar heridas debido a su supuesto efecto de atraer humedad a cualquier área en la que se aplica. En cuatro pequeños ECA que compararon ácido hialurónico con placebo o TE vaginal, el primero se asoció con una disminución similar de la severidad de la sequedad y la dispareunia.⁸⁰⁻⁸³ Hasta la fecha, no hay evidencia de que los productos con ácido hialurónico tengan un mayor beneficio que los lubricantes o humectantes de ácido no hialurónico.

Productos a base de hierbas

Los productos a base de hierbas parecen ineficaces para el SGM. El estudio Herbal Alternatives for Menopause, un ECA doble ciego en 351 mujeres, no identificó cambios en la sequedad vaginal, la citología vaginal, la hormona estimulante del folículo o los niveles de estradiol, después del tratamiento durante un año con cohosh negro, un suplemento multibotánico o soya.⁸⁴

Terapias recetadas

Para mujeres con síntomas persistentes de SGM después de tratamiento sin intervenciones de hormonas, las terapias recetadas pueden proporcionar un mayor beneficio.

Estrógeno vaginal

El estrógeno administrado por vía vaginal proporciona suficiente estrógeno para aliviar los síntomas genitourinarios con una absorción mínima y se prefiere a la terapia sistémica cuando solo se administra cuando los síntomas genitourinarios están presentes.^{85,86} Cuando se necesita TH sistémica para tratar otros síntomas de la menopausia, una mujer también generalmente puede obtener una resolución satisfactoria de sus síntomas genitourinarios, aunque se pueden agregar estrógenos vaginales en dosis bajas adicionales si es necesario.

Los estudios de eficacia de la TE vaginal en dosis bajas utilizan tanto medidas subjetivas y como de resultado objetivas. Los efectos subje-

tivos son a menudo evaluados utilizando medidas de resultado informadas por el paciente que incluyen mejoras en síntomas como dispareunia, sequedad vaginal y síntomas del tracto urinario inferior y resultados informados como la apariencia del tejido vulvovaginal. Los resultados objetivos incluyen disminuciones en pH vaginal, aumentos en el número de lactobacilos vaginales, y cambios favorables en la citología vaginal y/o uretral (mayor número y porcentaje de células superficiales y menos número y porcentaje de células parabasales).^{87,88}

Eficacia

La ET vaginal de dosis baja está disponible en varias formas, que incluyen crema (estradiol, estrona y estrógenos conjugados), anillo intravaginal de estradiol de liberación lenta y una tableta vaginal e inserto estradiol. Los productos varían en dosis y formulación.⁸⁹⁻⁹⁷ Todos los productos aprobados han demostrado eficacia en ECA controlados con placebo.^{86,98-111} En los Estados Unidos, la FDA requiere datos de eficacia para el tratamiento de un síntoma más molesto, que incluye dispareunia, sequedad vaginal, irritación vaginal/vulvar, dolor vaginal, disuria o sangrado asociado con la actividad sexual. La dispareunia y la sequedad vaginal son las indicaciones más comunes para la TE vaginal en dosis bajas.

La eficacia comparativa de las diversas formas de TE vaginal se evaluó en una revisión Cochrane de 2016 que compara 19 ensayos.¹¹² Esta revisión concluyó que todos los productos probados alivian los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia con eficacia similar. No obstante, los análisis comparativos de estos ensayos están limitados por variaciones en los métodos y medidas de resultado, tamaños de muestra pequeños, falta de cegamiento y heterogeneidad sustancial de resultados. Algunos ensayos de la misma preparación de estrógeno utilizaron diferentes dosis o programas de dosificación. Algunas pruebas incluyeron preparados no aprobados para su uso en los Estados Unidos o en Canadá.

Estrógenos vaginales y síntomas urinarios

En una revisión sistemática de 2014 que incluyó 44 ECA, la evaluación de los síntomas

urinarios fue variable, lo cual sugiere menor calidad de evidencia sobre la efectividad de los estrógenos para los síntomas urinarios en comparación con los síntomas vulvovaginales.¹¹³ Esta revisión informó sobre evidencia de calidad moderada en apoyo a la TE vaginal en el tratamiento de la incontinencia de urgencia e infecciones urinarias recurrentes y calidad baja o muy baja de evidencia que respalda el uso de TE vaginal para mejorar disuria, frecuencia y urgencia urinaria, nicturia e incontinencia de esfuerzo.

Una revisión Cochrane de TE vaginal para la incontinencia urinaria determinó que la TE vaginal mejora la incontinencia (riesgo relativo [RR], 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,64-0,86) pero ese estrógeno sistémico solo y en combinación con el progestágeno empeora la incontinencia (RR, 1,32; IC del 95%, 1,17-1,48 y RR, 1,11; IC del 95%, 1,04-1,18, respectivamente).¹¹⁴

La mayoría de estos estudios se realizaron por razones distintas a síntomas urinarios, no utilizaron herramientas validadas para evaluar severidad de los síntomas y calidad de vida, y mostraron cambios estadísticamente significativos pero no clínicamente relevantes. Por ejemplo, en el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study HERS las mujeres asignadas al azar a terapia sistémica con estrógenos orales más progestágenos experimentaron 0,7 episodios de fugas más por semana en comparación con 0,1 episodios menos en el grupo placebo; pero ambos cambios cumplieron con la definición *a priori* de «sin cambios en la severidad de la incontinencia».¹¹⁵

Se han realizado pocos ensayos comparando la TE vaginal con otros tratamientos para los síntomas del tracto urinario posmenopáusicos. Dos pequeños ensayos que compararon la TE vaginal (estrógenos equinos conjugados) con la terapia de los músculos del suelo pélvico (PFMT) para incontinencia favorecieron el PFMT sobre el estrógeno vaginal,¹¹⁴ pero un ensayo que comparó estriol solo con estriol combinado con la rehabilitación del suelo pélvico favoreció la terapia combinada.⁶⁹

La comparación del anillo de estradiol con la oxibutinina oral mostró eficacia similar para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, pero con

diferentes efectos adversos EA; la oxibutinina resultó en más sequedad de boca, estreñimiento, y visión borrosa, mientras que el anillo de estradiol resultó en más flujo vaginal.¹¹⁶ Cuando las mujeres presentan ambos síntomas vulvovaginales y urinarios, una prueba inicial de TE vaginal es prudente. Si los síntomas urinarios no son lo suficientemente mejorados o resueltos después de 3 meses de TE vaginal, el uso de otras terapias basadas en la evidencia para los síntomas del tracto urinario está justificado.¹¹⁷

La infección del tracto urinario (ITU) recurrente, definida como la aparición de dos cultivos comprobados de ITU en 6 meses o tres ITU comprobadas por cultivo en un año, comúnmente afecta a mujeres posmenopáusicas y es un componente del SGM.¹¹⁸ El tratamiento del SGM con TE vaginal (crema de estrógeno equino conjugado o estradiol en dosis bajas, anillo vaginal) en un pequeño ECA redujo la frecuencia de IU recurrentes en mujeres posmenopáusicas.¹¹⁹ Un ECA de crema de estradiol vaginal (0,5 mg) en mujeres posmenopáusicas con infecciones urinarias recurrentes llevó a una disminución significativa en el número de episodios de infecciones urinarias por año (0,5 frente a 5,9).¹²⁰ En otro ensayo aleatorizado, se encontró que el anillo de estradiol de dosis baja prolonga el tiempo hasta la próxima recurrencia en mujeres posmenopáusicas con infecciones urinarias recurrentes y disminuye el número de recurrencias por año (RR, 0,64).¹²¹

A las mujeres que usan un pesario vaginal para el tratamiento de prolapso uterovaginal a menudo se les recomienda utilizar TE vaginal para facilitar el uso del pesario y limitar las posibles complicaciones como flujo vaginal y erosiones de la pared vaginal. Faltan datos prospectivos, pero los estudios observacionales muestran menos tasas de interrupción y menos flujo vaginal cuando junto con el pesario las usuarias son tratadas con TE vaginal.¹²²

La seguridad

La TE vaginal en dosis bajas tiene un perfil de riesgo más favorable que la TE sistémica porque las dosis de estrógeno son significativamente más bajas.⁸⁹⁻⁹⁷ Los estrógenos se absorben sistémicamente de la vagina de una manera dosis-dependiente y, en general, los

niveles de estrógeno en el suero registrados con el uso de TE vaginal en dosis bajas permanecen dentro del rango de posmenopausia.¹²³ Una revisión de las mediciones sistémicas de estradiol en mujeres posmenopáusicas normales no tratadas mostró niveles basales de 3,1 pg/ml a 4,9 pg/ml usando ensayos altamente sensibles como cromatografía líquida o gas/espectroscopia de masas y niveles que fueron indetectables a 10,5 pg/ml usando el radioinmunoensayo menos sensible.⁸⁵ Los niveles séricos de estradiol con el uso de anillo vaginal de dosis bajas (liberando aproximadamente 7,5 mg/día) variaron de 5 pg/ml a 10 pg/ml.^{107,124,125} Los niveles séricos de estradiol con el uso de la tableta vaginal de 10 mg variaron de 3 pg/ml a 11 pg/ml.¹²⁶⁻¹²⁸ Los niveles de estradiol sérico después del uso diario del inserto vaginal de 4 mg y 10 mg durante 14 días fueron de 3,6 pg/ml y 4,6 pg/ml, respectivamente, lo cual no fue estadísticamente diferente del placebo (4,3 pg/ml). Después de un uso dos veces por semana durante 84 días, no hubo diferencia en los niveles séricos de estradiol en comparación con la línea de base o el placebo.

Niveles séricos de estradiol asociados con el uso de crema de estradiol vía vaginal se derivan de datos más antiguos que utilizan una mayor dosis y ensayos menos sensibles que carecen de precisión para niveles de estrógeno.¹²⁹ El uso diario de crema de estradiol 0,5 mg (500 mg) durante 3 semanas no resultó en algún cambio en el estradiol sérico.¹³⁰ En contraste, otro estudio mostró que el uso diario de la crema de estradiol 0,2 mg (200 mg) al día resultó en niveles de estradiol en suero que aumentaron desde un valor inicial de 16,6 pg/ml a 37,2 pg/ml después de 3 semanas de uso.¹³¹ El uso de 0,3 mg de crema de estrógenos conjugados (EC) 3 veces por semana durante 6 meses no produjo cambio alguno en los niveles séricos de estradiol o estrona.¹³² Cabe destacar que los EC contienen una cantidad significativa de compuestos, algunos estrogénicos y algunos antiestrogénicos, por lo que los niveles séricos de estradiol y estrona después del uso de EC pueden no reflejar la actividad estrogénica real.

Se han notificado casos de sangrado vaginal, dolor de mamas y náuseas en algunos ensayos de crema de estrógeno vaginal. Estos síntomas son relacionados con la dosis y sugieren que

esta fue lo suficientemente grande para resultar en una absorción sistémica significativa.

Los eventos adversos asociados con el uso de TE vaginal incluyen flujo vaginal, candidiasis vulvovaginal, sangrado vaginal, y dolor de mama. Diferentes perfiles de EA pueden reflejar variaciones en la formulación y la dosis del producto.^{133,134}

Los riesgos típicamente asociados con la TE sistémica, que incluyen cáncer de mama y endometrio y enfermedad cardiovascular (ECV), se han evaluado en varios ensayos de TE. Sin embargo, faltan datos de ensayos clínicos más allá de un año, porque la duración más larga de cualquier ECA fue de 52 semanas¹³⁵. La seguridad endometrial se evaluó en dos revisiones sistemáticas que incluían ECA y grandes estudios observacionales.^{136,137} En 20 ECA, 2.983 mujeres estuvieron expuestas a TE vaginal hasta un año. Hubo un caso de cáncer de endometrio (0,03%) y 12 casos de hiperplasia endometrial (0,4%). Los casos fueron esporádicos y su incidencia fue similar a la tasa de referencia en la población general. Una revisión Cochrane de ECA de 2016 no reportó diferencias significativas entre formulaciones de los estrógenos vaginales en términos de grosor endometrial o hiperplasia o la proporción de mujeres con EA¹¹².

Grandes estudios observacionales que evalúan exposiciones más prolongadas a la TE vaginal no identificaron aumento de cáncer de endometrio. En el estudio Women's Health Initiative-Observational, la tasa de cáncer de endometrio no fue estadísticamente diferente en las usuarias de TE vaginal en comparación con no usuarias (1,3 frente a un caso por 1.000 mujeres-año, respectivamente).

Por lo tanto, la aparición de hiperplasia y cáncer de endometrio con el uso de TE vaginal en dosis bajas es rara y consistente con tasas en la población general.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) no aumentó con el uso de TE vaginal en una revisión Cochrane de 2016, una revisión sistemática de 2020 de ECA, y tres grandes estudios observacionales.^{112,135,137-139} Cabe destacar que se carece de datos sistemáticos, prospectivos, sobre mujeres con alto riesgo de TEV.

Un estudio de cohorte prospectivo de aproximadamente 45.000 mujeres en el Women's

Health Initiative Observational examinó los riesgos asociados con el uso de TE vaginal. Los resultados evaluados incluyeron enfermedad coronaria (CHD), cáncer invasivo de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, fractura de cadera, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y muerte. Los resultados fueron muy tranquilizadores, sin un mayor riesgo de ECV o cáncer en mujeres posmenopáusicas que usan estrógenos vaginales.¹³⁵ Otro estudio de cohorte prospectivo de aproximadamente 54.000 mujeres posmenopáusicas, el Nurses' Health Study, también fue muy tranquilizador con respecto a la seguridad de la TE vaginal. No había aumento en los resultados de salud evaluados con el uso de TE vaginal, incluyendo ECV (infarto de miocardio total, accidente cerebrovascular, embolia/TEV), fractura de cadera y cáncer (invasivo total, mama, endometrio, ovario y colorrectal).¹³⁸ En un metaanálisis en el 2019, los investigadores utilizaron datos de participantes individuales de 58 estudios observacionales informados entre 1992 y 2018 para evaluar las asociaciones entre la terapia hormonal y cáncer de mama.¹⁴⁰ No se encontró el uso de estrógenos vaginales asociado con el riesgo de cáncer de mama.

Posibles contraindicaciones de la terapia con estrógenos vaginales

Aunque la mayoría de las mujeres con SGM son candidatas a dosis bajas de TE vaginal, el uso está contraindicado en mujeres con sangrado vaginal/uterino no diagnosticado y debe suministrarse con precaución en mujeres con neoplasia dependiente de estrógenos.

El manejo del SGM en mujeres con cánceres no hormonodependientes es similar al de las mujeres sin antecedentes de cáncer.

La ET vaginal en dosis bajas no se ha estudiado en mujeres de mayor riesgo de trombosis, pero puede usarse con precaución dada la absorción sistémica mínima, la ausencia de un efecto de primer paso por el hígado, y efecto mínimo, si lo hay, sobre los factores protrombóticos. Es de destacar que en estudios observacionales grandes, ni los estrógenos vaginales ni formulaciones transdérmicas sistémicas de TE se han asociado con un mayor riesgo de TEV¹³⁹.

Aunque las concentraciones de estrógenos circulantes generalmente permanecen dentro del rango de la menopausia con dosis bajas vaginales de TE, el prospecto de estos productos incluye la misma advertencia en un recuadro sobre el riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de mama, trastornos cardiovasculares y probable demencia que acompaña a los productos TH sistémicos. Las mujeres deben ser instruidas sobre las diferencias entre dosis bajas vaginales y TE sistémico y estar preparadas para la advertencia en el recuadro o, de lo contrario, no pueden iniciar el tratamiento prescrito.

Productos de estrógeno vaginal

Varios productos de estrógenos vaginales de dosis baja han sido aprobados para su uso en los Estados Unidos y Canadá, incluyendo cremas (estradiol, estrona y estrógenos conjugados), un anillo intravaginal de estradiol de liberación lenta y una tableta vaginal e inserto estradiol.⁸⁹⁻⁹⁷

Las cremas de estrógeno vaginal se usan generalmente dos o tres veces por semana, las tabletas y los insertos de estradiol se usan dos veces por semana, y el anillo de estradiol se cambia cada 3 meses. Cremas, tabletas e insertos de estrógeno se utilizan diariamente durante 2 semanas al inicio del tratamiento para mejoría más rápida de los síntomas.⁸⁹⁻⁹⁷ Un producto de TE vaginal (Femring) administra una dosis sistémica de estradiol y ha sido aprobado para el tratamiento del SVM además del SGM.¹⁴¹

Femring no debe confundirse con Estring, que proporciona una dosis baja de estradiol y está indicado solo para SGM. No hay datos que sugieran una ventaja para el uso inicial de combinación de estrógenos sistémicos y vaginales en casos de SGM grave.

La terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas se puede individualizar para identificar la dosis más baja y la frecuencia de uso que proporcione el efecto deseado. Aunque la eficacia es similar entre los productos disponibles, se dispensan cremas de estrógeno con un aplicador que puede ofrecer un alivio calmante más inmediato de los síntomas, posiblemente debido a la naturaleza emoliente del vehículo. Otra ventaja potencial de las cremas es que se pueden

aplicar digital y directamente a la vulva y los tejidos vestibulares. Sin embargo, algunas mujeres consideran las cremas como sucias, y algunas informan de sensibilidad al vehículo utilizado en estas.

Con la entrega de crema de estrógeno, la usuaria tiene la responsabilidad de preparar la dosis, ya que la cantidad de crema insertada no proviene de una unidad de dosificación preempaquetada, lo cual puede llevar al uso de dosis superiores a las recomendadas. Por otro lado, las implicaciones clínicas de la posible absorción de estrógenos de la pareja masculina permanecen desconocidas.

Las tabletas e insertos de estradiol de dosis baja son convenientes formulaciones de estrógeno vaginal de dosis fija. Aunque dos dosis de la tableta vaginal (25 mg y 10 mg) demostraron ser eficaces, solo la dosis más baja (10 mg) está disponible en Estados Unidos y Canadá.^{101,102,107-109,111,142} Hay dos dosis aprobadas del inserto vaginal (4 mg y 10 mg), con la dosis de 4 mg que proporciona la fórmula más baja disponible de TE vaginal.¹⁴³⁻¹⁴⁵

El anillo vaginal de estradiol de liberación sostenida y dosis baja proporciona 90 días de estradiol continuo. En los ECAs con este sistema de administración de estrógenos se ha documentado constantemente alivio efectivo de síntomas genitourinarios que incluyen dispareunia, disuria e incontinencia de urgencia.^{99,100,103-107}

El anillo de estradiol puede cambiar de posición o desprenderse con evacuaciones intestinales, maniobras de Valsalva, duchas vaginales o penetración vaginal sexual, particularmente en mujeres con prolapso uterovaginal o histerectomía. Se anima a las usuarias de anillos vaginales para quitar y reemplazar sus propios anillos vaginales, a menos que sientan molestias por destreza limitada que dificulte el autocuidado.

El anillo puede permanecer en la vagina durante la actividad sexual. No hay datos que sugieran una reacción alérgica al producto de silicona.

Si hay una estenosis significativa de la vagina, el uso regular de dilatadores vaginales graduados puede ser necesario después del inicio

de la crema de estrógenos; un inserto antes de que pueda ser colocado un anillo de estrógeno.

Dada la eficacia similar entre las formulaciones de estrógenos vaginales, las mujeres deben recibir información sobre todas las opciones, que guíe la elección con preferencia personal. A pesar de que algunas mujeres prefieren las cremas de estrógeno por permitir la aplicación vulvar vestibular y vaginal, otras encuentran las cremas desordenadas y no le gusta limpiar el aplicador después de su uso. Debido a que las cremas no proporcionan una dosis fija y específica de estrógeno, otras opciones pueden ser preferidas si la dosificación es cuidadosa y predecible.

Si se desean resultados cuidadosos de los niveles de estrógeno en suero, las tabletas de estradiol vaginal y los insertos son convenientes y solo requieren aplicación dos veces semanal después de 2 semanas de uso diario. La tableta es colocada en la vagina con un aplicador de plástico, mientras que el inserto se coloca con un dedo. La preferencia por el método de inserción puede determinar la elección del producto. Para mujeres que se sienten cómodas usando un anillo vaginal, esta formulación es conveniente, pues requiere colocar un anillo nuevo solo cuatro veces al año. Las formulaciones de estrógenos vaginales suelen ser costosas y la variación en el precio depende de la cobertura del seguro particular de la mujer, lo cual también puede ser un factor en la elección del producto.

Dehidroepiandrosterona vaginal

La dehidroepiandrosterona (también conocida como prasterona) es una hormona esteroidea que funciona como intermediario en la biosíntesis de andrógenos y estrógenos. Un inserto vaginal de DHEA de dosis baja se usa a diario con un aplicador y está aprobado en los Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de la dispareunia moderada a grave en mujeres menopáusicas.⁸⁹⁻⁹⁷ La dehidroepiandrosterona es transformada por las células de la mucosa vaginal en estrógenos, incluido el estradiol, y en andrógenos, incluida la testosterona.¹⁴⁶ Los ECA de doce semanas han demostrado la eficacia de 6,5 mg de DHEA al día para mejorar el índice de

maduración vaginal IMV, el pH vaginal, la dispareunia y la sequedad vaginal en mujeres menopáusicas con SGM. La secreción vaginal fue el EA más común informado por el 6% de las participantes en el estudio. En 422 mujeres que recibieron DHEA durante 52 semanas, la muestra de endometrio demostró que este se encontraba inactivo o atrófico en todas las participantes.¹⁴⁷

Ospemifeno

El ospemifeno es un agonista/antagonista de estrógenos y el único producto disponible por vía oral aprobado para el tratamiento de sequedad y dispareunia moderada a severa. Está disponible en Estados Unidos, pero no en Canadá.^{97,148} ECA de doce semanas han demostrado la eficacia de 60 mg de ospemifeno al día, pues mejora IMV, pH vaginal, dispareunia, sequedad vaginal, y hallazgos del examen genital.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Un estudio de 52 semanas de eficacia y extensión de seguridad en 180 mujeres mostró una mejora en el examen visual de la vagina, sin casos de TEV, hiperplasia endometrial o cáncer.¹⁵² Los síntomas vasomotores fueron los EA más frecuentes, con tasas del 2% en el grupo de placebo y el 7,2% en el grupo que tomó 60 mg de ospemifeno. Se demostró que el ospemifeno reduce las infecciones urinarias recurrentes en un estudio observacional retrospectivo de 6 meses¹⁵³.

La información de prescripción de ospemifeno contiene precauciones similares a las de los estrógenos y otros agonistas/antagonistas de estrógenos, incluido un mayor riesgo de cáncer de endometrio y ECV.⁹⁷ Con respecto al cáncer de mama, el etiquetado establece que el ospemifeno no debe usarse en mujeres con cáncer de mama conocido o sospechado porque el fármaco no se ha estudiado adecuadamente en este grupo. El ospemifeno, sin embargo, demostró actividad antiestrogénica en estudios preclínicos de modelos de cáncer de mama.¹⁵⁴ En tejido mamario humano *ex vivo*, el ospemifeno inhibió la proliferación y la estimulación opuesta causada por estradiol, de manera similar pero no tan potente como los agonistas/antagonistas de estrógenos tamoxifeno y raloxifeno.¹⁵⁵

En estudios preliminares, el ospemifeno de 60 mg se ha asociado con una disminución del riesgo para el cáncer de mama y de la recurrencia de este cáncer.¹⁵⁶

Duración de la terapia y seguimiento

La mejoría en los síntomas de SGM ocurre típicamente a las pocas semanas de iniciar la terapia¹⁵⁷; sin embargo, pueden ser necesarias 12 semanas de tratamiento para obtener el máximo beneficio. En ausencia de contraindicaciones, la terapia debe continuarse siempre que sea necesario para el manejo de los síntomas, ya que estos se repetirán tras la interrupción. Los datos de seguridad de los ensayos clínicos se limitan a un año, pero los estudios observacionales demuestran seguridad con uso a largo plazo.

Según los datos disponibles, pero limitados, de seguridad, el uso de un progestágeno^{112,126} y la vigilancia endometrial de rutina^{112,158,159} no son recomendados en mujeres de bajo riesgo que usan dosis vaginales bajas de TE. Mujeres con mayor riesgo de cáncer de endometrio por obesidad o diabetes pueden justificar la vigilancia endometrial.

Debido a que el sangrado uterino es generalmente un signo de proliferación de endometrio, cualquier manchado o sangrado requiere una minuciosa evaluación que puede incluir ecografía transvaginal (TVU) y/o biopsia de endometrio.

Testosterona

Se ha utilizado crema tópica de testosterona para el tratamiento de enfermedades vulvovaginales, incluyendo liquen escleroso y vestibulodinia, a pesar de los datos limitados de eficacia.^{160,161} Además, aunque no aprobada por el gobierno para esta indicación, hay datos limitados que apoyan el uso de crema de testosterona vaginal para el tratamiento de SGM. Una prueba piloto de 4 semanas en 20 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama encontró que la testosterona vaginal (150 mg y 300 mg) mejoró la dispareunia, la sequedad vaginal y el IMV sin aumentar el estradiol; la testosterona media aumentó de 15,5 ng/dl a 21,5 ng/dl (P^{1/4}.02).¹⁶² Un ECA de 12 semanas en 76 mujeres menopáusicas que tomaban IA después del tratamiento para el

cáncer de mama en estadio temprano, que informaron sobre sequedad, dispareunia o disminución de la libido en comparación con la dosis baja del anillo vaginal de estradiol con crema de testosterona vaginal compuesta, mejoraron los síntomas de SGM y el deseo sexual en ambos brazos de tratamiento. La observación al inicio del estudio de que los niveles del estradiol en suero aumentaron en las participantes del ensayo complica la interpretación de estos hallazgos.¹⁶³

Los datos de los ensayos son insuficientes para recomendar el uso de testosterona para el SGM.¹⁶⁴ Se necesitan estudios más largos y más amplios para evaluar la seguridad y la eficacia.

Terapias energéticas

Dispositivos basados en energía vulvovaginal, incluidos láseres (CO2 fraccional, Erbio: YAG) y dispositivos de radiofrecuencia están bajo investigación como tratamientos para SGM, pero ninguno tiene la aprobación de la FDA para esta indicación. En una comunicación de seguridad del 2018, la FDA emitió una advertencia pública sobre el uso de estos dispositivos con fines cosméticos vaginales, indicando que la efectividad y la seguridad de los dispositivos aún no se ha establecido.¹⁶⁵

Se cree que los dispositivos vulvovaginales basados en energía mejoran la salud vaginal al causar microtraumatismos, que inducen formación de colágeno, angiogénesis y engrosamiento epitelial. El láser de CO2 fraccionado ha demostrado seguridad y eficacia en los tejidos de la piel, la cara y el cuello.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Utilizando una sonda adaptada a la vagina, la terapia con láser vaginal de CO2 fraccional induce cambios morfológicos en la vagina; a este respecto, datos de estudios pequeños apoyan la mejora de los síntomas de SGM como la sequedad vaginal y la dispareunia.¹⁷⁰⁻¹⁷⁸ Varios ECA han comparado la terapia láser a la ET vaginal. En general, ningún tratamiento fue superior a otro, y los estudios no fueron diseñados para evaluar la no inferioridad.¹⁷⁹⁻¹⁸² Los dispositivos de radiofrecuencia son no ablativos y emiten ondas electromagnéticas enfocadas que calientan las capas superficiales del tejido. Varios ECA que evalúan la eficacia de los dispositivos en el tratamiento del SGM están en progreso.

La seguridad

Eventos adversos asociados con terapias basadas en energía incluyen molestias durante los tratamientos, cicatrices vaginales, laceraciones vaginales al reanudar el coito y persistencia y/o empeoramiento de la dispareunia.¹⁸³ Además, estos tratamientos son costosos y generalmente no cubiertos por aseguradoras.

Declaraciones de consenso sobre el uso de varias terapias basadas en energía para el tratamiento del SGM han sido publicadas por sociedades profesionales que resumen el pequeño pero creciente conjunto de pruebas y preocupaciones sobre la seguridad.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Ensayos adicionales aleatorizados, prospectivos y controlados de forma simulada, del tamaño y alcance adecuados, son necesarios antes de que estas terapias puedan recomendarse de forma rutinaria para el tratamiento de SGM.

Consideraciones de tratamiento en mujeres con cáncer de mama

El tratamiento del SGM en mujeres con cáncer de mama puede ser complicado por 1) tratamiento adyuvante (IA o tamoxifeno), que reduce las concentraciones de estrógeno o antagoniza los efectos de este; 2) etiquetado de productos; 3) datos limitados de ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama o supervivientes; y 4) ausencia de acuerdo entre la comunidad oncológica y otros profesionales involucrados en la salud genitourinaria y sexual.

Muchas mujeres con cáncer de mama y SGM se beneficiarán del uso regular de humectantes vaginales, lubricantes para uso en la actividad sexual y PFPT. Para síntomas persistentes, otras terapias pueden ser beneficiosas, incluida la lidocaína tópica, dosis bajas de TE vaginal, DHEA vaginal, ospemifeno y terapias vaginales basadas en la energía.¹⁸⁸⁻¹⁹¹

De acuerdo con el etiquetado de la FDA, la TE vaginal en dosis bajas está contraindicada para las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, el uso no indicado en la etiqueta de varios productos puede ser aceptable debido a su absorción sistémica muy baja.¹⁹² Las formulaciones de TE vaginal en dosis bajas, incluidos la tableta, el inserto y el anillo de

estradiol, resultan en estradiol sérico dentro del rango posmenopáusico y similar al placebo.^{145,146} Varias organizaciones, incluido el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, han respaldado el uso de estrógenos vaginales en dosis bajas en mujeres con cáncer de mama, incluida la enfermedad RE-positiva. Una revisión sistemática y el metaanálisis también sugieren seguridad, basados en el empleo de TE vaginal en dosis bajas en sobrevivientes de cáncer de mama y el uso concomitante de IA.¹⁹³ Muchos oncólogos permiten el uso de TE vaginal de dosis baja o DHEA vaginal en sus pacientes con cáncer de mama cuando los síntomas de SGM persisten después de ensayos de intervenciones no hormonales y la calidad de vida se ve afectada negativamente.

El uso de DHEA vaginal para SGM en mujeres con cáncer de mama no está contraindicado, pero el etiquetado estadounidense recomienda precaución porque el estrógeno es un metabolito de la DHEA.⁹⁵

La DHEA no se ha estudiado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama; los niveles de estradiol y testosterona permanecen dentro del rango de la posmenopausia.¹⁹⁴

No se recomienda el ospemifeno para el tratamiento de SGM en mujeres con cáncer de mama conocido o sospechado porque el fármaco no se ha estudiado adecuadamente en este grupo. Los datos preliminares sobre ospemifeno sugieren tanto una disminución del riesgo de cáncer incidente de mama, como un riesgo reducido de recurrencia de cáncer de mama con esta terapia.¹⁵⁶

Ensayos clínicos de terapia con láser para SGM en supervivientes de cáncer de mama proporcionan pruebas limitadas de seguridad y eficacia en esta población de pacientes.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Estos estudios generalmente no tienen un control positivo o falso; hay deficiencia de muchos de los estudios sobre estos dispositivos.

Educación

Los proveedores de atención médica deben educar a las mujeres sobre el SGM y los cambios urogenitales que a menudo ocurren con la menopausia.

Muchas mujeres desconocen que la sequedad vaginal, el IU recurrente, el malestar con la actividad sexual y otros síntomas del SGM son consecuencia de la deficiencia de estrógenos. A diferencia de los SVM, que normalmente mejoran con el tiempo, los síntomas del SGM a menudo empeoran en ausencia de tratamiento. Las mujeres también pueden no saber que hay medicamentos recetados y de venta libre eficaces y seguros. Las mujeres sexualmente activas tienen más probabilidades de notar síntomas de SGM y buscar atención, pero las mujeres sexualmente inactivas también se beneficiarán de la educación sobre SGM. Mujeres preocupadas por el futuro de la función urogenital pueden considerar el uso preventivo de lubricantes, humectantes, dilatadores vaginales o terapias recetadas, pero no hay evidencia que apoye este enfoque. Se desconoce si el tratamiento para preservar la función sexual o prevenir la aparición futura del SGM está indicado en ausencia de síntomas urogenitales.

Conclusiones y recomendaciones

- Se recomienda educación y detección del SGM en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. [Nivel C]
- Las terapias de primera línea para mujeres con SGM incluyen tratamientos con lubricantes no hormonales con actividad sexual y uso regular de humectantes vaginales de acción prolongada. [Nivel A]
- Para mujeres con SGM moderado a grave y aquellas que lo padecen y no responden a lubricantes y humectantes, hay varias opciones seguras y efectivas disponibles:
 - TE vaginal de dosis baja [Nivel A]
 - DHEA vaginal [Nivel A]
 - Ospemifeno [Nivel A]
 - TE sistémica (cuando los SVMs también están presentes) [Nivel A]
- Para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, el manejo depende de las preferencias de la mujer, la severidad de los síntomas y la comprensión de los riesgos potenciales después de la consulta con su oncólogo. [Nivel C]
- Aunque el etiquetado del producto para dosis bajas vaginales de TE señala riesgos asociados con HTA sistémica (que incluye cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, TEV, cáncer de mama y endometrio), estos son muy poco probables dada la absorción sistémica mínima y los hallazgos tranquilizadores de ensayos clínicos y estudios observacionales. [Nivel B]
- No se recomienda el uso de un progestágeno con dosis bajas de TE vaginal, aunque en mujeres con mayor riesgo de cáncer de endometrio se puede justificar la vigilancia del endometrio. Los datos de ensayos clínicos de seguridad endometrial no están disponibles para su uso por más de un año, aunque los estudios observacionales resultan tranquilizadores con respecto al uso a largo plazo. [Nivel B]
- No se recomienda la vigilancia endometrial de rutina para mujeres asintomáticas que usan TE vaginal en dosis bajas. El ultrasonido transvaginal o la terapia intermitente con progestágenos pueden ser considerados para mujeres con mayor riesgo de cáncer de endometrio. [Nivel C]
- El manchado o sangrado en una mujer posmenopáusica requiere una evaluación completa que puede incluir ETV y/o biopsia de endometrio. [Nivel A]
- Terapias basadas en dispositivos de energía, que incluyen láser vaginal y radiofrecuencia, requieren estudios de control simulado a largo plazo de seguridad y eficacia antes de que su uso rutinario pueda ser recomendado. [Nivel C]
- La terapia para el SGM debe continuarse con el seguimiento clínico, mientras los síntomas molestos estén presentes. [Nivel C]

Fuerza de la recomendación

Nivel A: respaldado por evidencia científica suficiente y consistente.

Nivel B: respaldado por evidencia limitada o inconsistente.

Nivel C: basado principalmente en la opinión de expertos.

Agradecimientos y declaración de conflictos de intereses

La NAMS agradece las contribuciones del Panel Editorial de la Declaración de Posición de GSM NAMS 2020 y el trabajo del Consejo de Administración de la NAMS sobre esta declaración de posición. Los autores, los planificadores, los revisores y el personal que estaban en una posición de controlar e influir en el contenido de esta actividad fueron requeridos para revelar cualquier relación financiera relevante de las personas o su cónyuge/pareja que hubiera ocurrido dentro de los últimos 12 meses con cualquier interés comercial, cuyos productos o servicios estuvieran relacionados con el contenido de CME.

Después de revisar las divulgaciones de todos los involucrados en el contenido de esta actividad, la NAMS ha implementado mecanismos para identificar y resolver cualquier conflicto para todos los involucrados, incluida la revisión del contenido por quienes no tenían conflictos de intereses.

Reconocimientos

The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel: Stephanie S. Faubion, MD, MBA, FACP, NCMP, IF, Lead; Professor and Chair, Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida; Penny and Bill George Director, Mayo Clinic Center for Women's Health; Medical Director, The North American Menopause Society, Pepper Pike, Ohio. Sheryl A. Kingsberg, PhD, Lead; Chief, Division of Behavioral Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Professor, Departments of Reproductive Biology and Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Amanda L. Clark, MD, MCR, NCMP; Affiliate Investigator and Urogynecology Physician, Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery, Center for Health Research, Kaiser Permanente Northwest, Portland, Oregon. Andrew M. Kaunitz, MD, FACP, NCMP; University of Florida Term Professor and Associate Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology; University of Florida College of Medicine—Jacksonville;

Medical Director and Director of Menopause and Gynecologic Ultrasound Services, University of Florida Women's Health Specialists—Emerson, Jacksonville, Florida. Susan Kellogg Spadt, PhD, CRNP, IF, FCST, CSC; Director of Female Sexual Medicine, Center for Pelvic Medicine, Drexel University College of Medicine; Widener University College of Human Service Professions; Academic Urology Center for Pelvic Medicine, Philadelphia, Pennsylvania. Lisa C. Larkin, MD, FACP, NCMP, IF; Lisa Larkin and Associates, Internal Medicine and Women's Health, Cincinnati, Ohio. Caroline M. Mitchell, MD, MPH; Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Director, Vulvovaginal Disorders Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts. Jan L. Shifren, MD, NCMP; Director, Midlife Women's Health Center, Massachusetts General Hospital; Vincent Trustees Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. James A. Simon, MD, CCD, NCMP, IF, FACP; Clinical Professor, George Washington University; Medical Director, Women's Health and Research Consultants, Washington, DC. NAMS recognizes the contributions of Ms. Carolyn Develen, NAMS Chief Operating Officer, and Ms. Kathy Method, MA, NAMS Communications Manager.

This position statement was reviewed and approved by the 2019-2020 NAMS Board of Trustees: Rebecca C. Thurston, PhD, President; Director, Women's Biobehavioral Health Laboratory; Professor of Psychiatry, Psychology, Epidemiology, and Clinical and Translational Science; University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania. Hadine Joffe, MD, MSc, President-Elect; Executive Director, Mary Horrigan Connors Center for Women's Health and Gender Biology; Paula A. Johnson Associate Professor of Psychiatry in the Field of Women's Health; Harvard Medical School; Vice Chair for Psychiatry Research, Department of Psychiatry; Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. James H. Liu, MD, NCMP, Immediate Past President; Arthur H. Bill Professor and Chair; Department of Obstetrics and Gynecology; University

Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Department of Reproductive Biology; Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Lisa C. Larkin, MD, FACP, NCMP, IF, Treasurer; Lisa Larkin and Associates, Internal Medicine and Women's Health, Cincinnati, Ohio. Carolyn J. Crandall, MD, MS, FACP, NCMP, FASBMR, Secretary; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles, California. Stephanie S. Faubion, MD, MBA, FACP, NCMP, IF, Professor and Chair, Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida; Penny and Bill George Director, Mayo Clinic Center for Women's Health; Medical Director, The North American Menopause Society, Pepper Pike, Ohio. Lisa Astalos Chism, DNP, APRN, NCMP, FAANP; Clinical Director, Women's Wellness Clinic; Sexual Health Counselor and Educator; Karmanos Cancer Institute; Adjunct Assistant Professor, Department of Surgery; Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan. Samar R. El Khoudary, PhD, MPH, BPharm, FAHA; Associate Professor, Department of Epidemiology, Epidemiology Data Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania. Michael R. McClung, MD, FACP, FASBMR, FACE; Founding Director, Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon, Professorial Fellow, Mary MacKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia. Susan D. Reed, MD, MPH; Research Director, Women's Reproductive Health Research Program; Professor and Vice Chair, Department of Obstetrics and Gynecology; Adjunct Professor, Epidemiology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington. Nanette F. Santoro, MD; Professor and E. Stewart Taylor Chair of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado. Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, FACP, NCMP; Associate Director, Barbra Streisand Women's Heart Center and Preventive and Rehabilitative Cardiac Center; Director, Women's Hormone and Menopause Program; Associate Professor of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California. Claudio N. Soares, MD,

PhD, FRCPC, MBA; Professor and Head, Department of Psychiatry, Queen's University School of Medicine; Executive Director, Research and Innovation, Providence Care Hospital; Executive Lead, Strategy and New Partnerships, Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND), St. Michael's Hospital, Kingston, Ontario, Canada. Isaac Schiff, CM, MD, Editor-in-Chief, Menopause; Joe Vincent Meigs Distinguished Professor of Gynecology, Harvard Medical School; Chief, Department of Obstetrics and Gynecology, Emeritus; The Women's Care Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

Conflicto de intereses

For the SGM

Position Statement Editorial Panel: Dr. Faubion and Dr. Shifren report no relevant financial relationships. Dr. Kingsberg reports Consultant/Advisory Board for Amag, Astellas, Dare, Duchesney, Endoceutics, Lupin, Materna, Mitsubishi Tanaba, Ovaco, Palatin Technologies, Pfizer, Sprout, Strategic Science Technologies, Therapeutics MD, and Viveve; Speaker for Amag and Therapeutics MD. Dr. Clark reports Consulting Fees for Butler Snow LLC; Grant Funding (paid to institution) from Pfizer. Dr. Kaunitz reports Consultant for Amag, Mithra, Pfizer; Clinical Trial Support (paid to institution) from Endoceutics, Mithra. Dr. Kellogg Spadt reports Speaker for Amag, Bonafide, Therapeutics MD. Dr. Larkin reports Consultant/Advisory Board for Amag, Lupin, Procter & Gamble, Therapeutics MD; Speakers' Bureau for Amag, Amgen, Therapeutics MD. Dr. Mitchell reports Spouse Employee at Sanofi Genzyme; Consulting for Scynexis. Research Funding from Merck. Dr. Simon reports Research/Grant Support from AbbVie, Bayer Healthcare, Endoceutics, GTx, Inc, Ipsen, Myovant Sciences; Consultant for AbbVie, Amag, Bayer HealthCare, CEEK Enterprises, Covance, Dare Bioscience, Duchesnay, Hologic, KaNDy/NeRRe Therapeutics, Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Shionogi, Sprout2, Therapeutics MD; Speaker for AbbVie, Amag, Duchesnay, Thera-

peuticsMD. For additional contributors, Ms. Develen and Ms. Method report no relevant financial relationships.

For the NAMS Board of Trustees members who were not members of the Editorial Panel: Dr. Crandall, Dr. El Khoudary, Dr. Shufelt, and Dr. Schiff report no relevant financial relationships. Dr. Thurston reports Consultant/Advisory Board for Astellas, Pfizer, Procter & Gamble, Virtue Health. Dr. Joffe reports Consultant/Advisory Board for Esai, Jazz, Merck, NeRRe/KaNDy, Sojournix; Grant/Research Support from Brigham and Women's Hospital Funds, Merck, NIH, NIA, NIMH, NCI, NeRRe/KaNDy, Pfizer, QUE Oncology, V Foundation; spouse employee for Merck, Arsenal Biosciences and Tango, consulting and equity. Dr. Liu reports Consultant/Advisory Board for Allergan, Amag, Astellas, Bayer, Dare', Ferring, Lupin, Mitsubishi, TherapeuticsMD; Research Grants from AbbVie, Allergan, Amag, Astellas, Femasys. All funds paid to the institution. Dr. Chism reports Consultant/Advisory Board for Hologic; Speakers' Bureau for Amag, Astellas, JDS Therapeutics; Royalties/Patents for Jones and Bartlett Publishing. Dr. McClung reports Consultant/Advisory Board for Amgen, Myovant; Speakers' Bureau for Amgen, Radius. Dr. Reed reports Grant/Research Support from Bayer, NIH; Royalties/Patents from UpToDate. Dr. Santoro reports Consultant/Advisory Board for Ansh Labs, Menogenix, Ogeda/Astellas; Stock/Ownership for Menogenix. Dr. Soares reports Consultant/Advisory Board for Lundbeck, Otsuka; Grant/Research Support from Ontario Research Fund, Ontario Brain Institute, AHSC AFP Innovation Fund.

Referencias

- Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
- Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661-666.
- Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:2133-2142.
- Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016;83:40-44.
- Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013;20:1043-1048.
- Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med* 2017;14: 413-424.
- 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.
- Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425-433.
- Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause* 2019;26:485-491.
- Shifren JL, Zincavage R, Cho EL, et al. Women's experience of vulvovaginal symptoms associated with menopause. *Menopause* 2018;26:341-349.
- Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267-274.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North

- American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-1068.
13. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:508-516.
 14. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155-162.
 15. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:1099-1102.
 16. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1325-1330.
 17. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:216-222.
 18. Griebeling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:630-635.
 19. Gorodeski GI. Estrogen modulation of epithelial permeability in cervical-vaginal cells of premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:1012-1019.
 20. Bachmann GA, Cheng RJ, Rovner E. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2007:263-270.
 21. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod* 2005;73:1253-1263.
 22. Meditz AL, Moreau KL, MaWhinney S, et al. CCR5 expression is elevated on endocervical CD4⁺ T cells in healthy postmenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:221-228.
 23. White HD, Yeaman GR, Givan AL, Wira CR. Mucosal immunity in the human female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Repro Immunol* 1997;37:30-38.
 24. Sivro A, Lajoie J, Kimani J, et al. Age and menopause affect the expression of specific cytokines/chemokines in plasma and cervical lavage samples from female sex workers in Nairobi, Kenya. *Immun Ageing* 2013;10:42.
 25. Thoma ME, Gray RH, Kiwanuka N, et al. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by gram stain among never sexually active pre- and postmenarcheal adolescents in Rakai, Uganda. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:42-47.
 26. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:450-458.
 27. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4680-4687.
 28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118:533-549.
 29. Lai SK, Hida K, Shukair S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J Virol* 2009;83:11196-11200.
 30. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663-668.
 31. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:319-325.
 32. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999;1:285-292.
 33. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999;180:1863-1868.

34. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-450.
35. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity* 2017;46:29-37.
36. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to folliclestimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1272-1277.
37. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 1997;25:S123-S126.
38. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011;6:e26602.
39. Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016;6:24380.
40. Mitchell CM, Srinivasan S, Zhan X, et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: a cross-sectional analysis. *Menopause* 2017;24:1160-1166.
41. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, Zenilman JM. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect* 2010;86:297-302.
42. Cauci S, Driussi S, De Santo. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002;40:2147-2152.
43. Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front Microbiol* 2019;10:193.
44. Galhardo CL, Soares JM, Simoes RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:85-89.
45. Heineman C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005;51:777-781.
46. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:561.
47. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging* 2019;36:897-908.
48. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342-347.
49. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262-266.
50. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91-96.
51. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040-3043.
52. Taylor CE, Meisel JL. Management of breast cancer therapy-related sexual dysfunction. *Oncology* 2017;31:726-729.
53. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sa´ DS, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause* 2005;12:436-443.
54. Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Ganz PA. Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause* 2001;8:111-119.
55. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006;11:96-110.
56. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006;24:2815-2821.

57. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001;92:1288-1298.
58. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054-1064.
59. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20:162-168.
60. Bradford A. Sexual outcomes of aromatase inhibitor therapy in women with breast cancer: time for intervention. *Menopause* 2013;20:128-129.
61. Kaunitz AM. Sexual dysfunction with aromatase inhibitor therapy: an underestimated problem? *NEJM Journal Watch: Women's Health* 2013;5-6.
62. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A; ATAC Trialsta9 Group. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.
63. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 2006;12:1056s-1060s.
64. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940.
65. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-238.
66. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout RA, et al. Radiation-induced morphological changes in the vagina. *Strahlenther Onkol* 2012;188:1010-1017.
67. Fisher BK. Normal anatomy of the vulva. In: Fisher BK, Margesson LJ, editors. *Genital Skin Disorders: Diagnosis and Treatment*. St Louis, MO: Mosby; 1998. pp. 99-107.
68. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011;117:850-855.
69. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:397-403.
70. Mercier J, Morin M, Zaki D, et al. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: a single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019;125:57-62.
71. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:922-927.
72. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:681-690.
73. Jozkowski KN, Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J Sex Med* 2013;10:484-492.
74. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas M, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:45-56.
75. Hickey M, Marino JL, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone- versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158:79-90.
76. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.
77. Wilkinson EM, aniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal microenvironment and implications for epithelial cell host response and barrier function. *J Infect Dis* 2019;220:2009-2018.

78. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19: 151-161.
79. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121:773-780.
80. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan 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. *J Sex Med* 2013;10:1575-1584.
81. Grimaldi EP, Restaino S, Inglese S, et al. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerv Ginecol* 2012;64:321-329.
82. 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. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 539-543.
83. LeDonne M, Caruso C, Mancuso A, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1319-1323.
84. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Erlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008;15:51-58.
85. Santen RJ, Pinkerton JV, Liu JH, et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause* 2020;27:614-624.
86. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-753.
87. Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A, et al. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause* 2018;25:500-507.
88. Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause* 2017;24:536-545.
89. Estrace [package insert]. Madison, NJ: Allergan; 2018.
90. Premarin [package insert]. Philadelphia, PA: Pfizer; 2015.
91. Estragyn [product monograph]. Montreal, Quebec, Canada: Searchlight Pharma; 2016.
92. Imvexxy [package insert]. Boca Raton, FL: TherapeuticsMD; 2019.
93. Vagifem [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; 2019.
94. Yuvaferm [package insert]. Bridgewater, NJ: Amneal Pharmaceuticals; 2016.
95. Intrarosa [package insert]. Waltham, MA: Amag Pharmaceuticals; 2018.
96. Estring [product insert]. New York: Pfizer; 2015.
97. Ospheña [package insert]. Florham Park, NJ: Shionogi; 2019.
98. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-263.
99. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:351-358.
100. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995;22:S43-S47.
101. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:255-260.
102. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17betaestradiol vaginal

- tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-161.
103. Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estradiol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;7:73-80.
 104. Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:171-176.
 105. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estradiol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:624-632.
 106. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000;107:1029-1034.
 107. 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;8:83-92.
 108. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:137-144.
 109. Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleid O, Wickstrøm E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estradiol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:293-297.
 110. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:99-107.
 111. Garcia LE. Efficiency of vaginal ovules of estradiol for treatment of symptoms of menopause. *Investigacion Medica Internacional* 1993;19: 159-165.
 112. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD001500.
 113. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124: 1147-1156.
 114. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD001405.
 115. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
 116. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.
 117. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary incontinence in women: a review. *JAMA* 2017;318:1592-1604.
 118. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ; Urologic Diseases of America Project. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology* 2016;90:50-55.
 119. Ferrante KL, Wasenda EJ, Jung CE, Adams-Piper ER, Lukacz ES. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019; [published online ahead of print June 19, 2019].
 120. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-757.
 121. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-1079.

122. Dessie SG, Armstrong K, Modest AM, Hacker MR, Hota LS. Effect of vaginal estrogen on pessary use. *Int Urogynecol J* 2016;27:1423-1429.
123. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3791-3797.
124. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:253-260.
125. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:944-947.
126. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-187.
127. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002;99:556-562.
128. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219-227.
129. Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1713-1719.
130. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus premarin cream in post-menopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980;2:311-319.
131. Martin PL, Yen SS, Burnier AM, Hermann H. Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. *JAMA* 1979;242:2699-2700.
132. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994;84:215-218.
133. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:263-267.
134. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glyco-gen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:326-328.
135. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20.
136. Constantine GD, Graham S, Lapane K, et al. Endometrial safety of lowdose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review. *Menopause* 2019;26:800-807.
137. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause* 2020;27:339-360.
138. Bhupathiraju N, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause* 2018;26:603-610.
139. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810. Erratum in: *BMJ* 2019;364:l162.
140. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-1168.
141. Femring [package insert]. Rockaway, NJ: Warner Chilcott; 2009.
142. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112:1053-1060.
143. Pickar JH, Amadio JM, Bernick BA, Mirkin S. Pharmacokinetic studies of solubilized estradiol given vaginally in a novel softgel capsule. *Climacteric* 2016;19:181-187.
144. Simon JA, Archer DF, Constantine GD, et al. A vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR,

has negligible to very low systemic absorption of estradiol: efficacy and pharmacokinetic data review. *Maturitas* 2017;99:51-58.

145. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, et al. Estradiol vaginal inserts (4mg and 10mg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2131-2136.
146. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-256.
147. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al; other participants of VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015;22:1289-1295.
148. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-154.
149. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013;20:623-630.
150. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-486.
151. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause* 2019;26:611-621.
152. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; The Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013;20:418-427.
153. Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:140-143.
154. Wurz GT, Soe LH, Degregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas* 2013;74:220-225.
155. Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, Kauko T, Erkkola R, Härkönen P. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo. *Menopause* 2016;23:719-730.
156. Cai B, Simon J, Villa P, et al. Lower incidence and recurrence of breast cancer in ospemifene treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*. In press.
157. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010;116:876-883.
158. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al; SOGC Joint Committee-Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:503-515.
159. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004;104:56S-61S.
160. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD008240.
161. Burrows LJ, Goldstein AT. The treatment of vestibulodynia with topical estradiol and testosterone. *Sex Med* 2013;1:30-33.
162. Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011;16:424-431.
163. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:313-319.
164. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's

- Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837-847.
165. US Food and Drug Administration. FDA warns against use of energybased devices to perform vaginal “rejuvenation” or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. July 30, 2018.
 166. Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160-1169.
 167. Tierney EP, Hanke CW. Fractionated carbon dioxide laser treatment of photoaging: prospective study in 45 patients and review of the literature. *Dermatol Surg* 2011;37:1279-1290.
 168. Tierney EP, Hanke CW. Ablative fractionated CO₂ laser resurfacing for the neck: prospective study and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009;8:723-731.
 169. Peterson JD, Goldman MP. Rejuvenation of the aging chest: a review and our experience. *Dermatol Surg* 2011;37:555-571.
 170. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, et al. Microablative fractional CO₂ laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause* 2019;26:248-255.
 171. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al. Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci* 2018;33:1047-1054.
 172. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D’Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin Breast Cancer* 2015;15:413-420.
 173. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, et al. Efficacy of fractional CO₂ laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. *Menopause* 2020;27:43-49.
 174. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO₂ laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause* 2018;25:657-662.
 175. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvovaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. *Maturitas* 2015;80:296-301.
 176. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, et al. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:841-846.
 177. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause* 2017;24:810-814.
 178. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015;30:429-436.
 179. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21-28.
 180. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27:50-56.
 181. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019; 26:833-840.
 182. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49:160-168.
 183. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019;26:423-427.
 184. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Fractional laser treatment of vulvovaginal atrophy and US Food and Drug Administration Clearance: position statement. May 2016. Reaffirmed July 2018.
 185. Alshiek J, Garcia B, Minassian V, et al. Vaginal energy-based devices [published online ahead

- of print April 22, 2020]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*.
186. Shobeiri SA, Kerkhof M, Minassian VA, Bazi T; IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Uogynecol J* 2019;30:371-376.
 187. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourol Urodyn* 2019;38:1009-1023.
 188. Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: treatments are available. *Cleve Clin J Med* 2018;85:760-766 Erratum in: *Cleve Clin J Med* 2018;85:860.
 189. Phua C, Baber R. The management of menopausal symptoms in women following breast cancer: an overview. *Drugs Aging* 2018;35:699-705.
 190. Streicher L, Simon JA. Sexual function post-breast cancer. *Cancer Treat Res* 2018;173:167-189.
 191. Goetsch M, Lim JY, Caughey AB. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3394-3400.
 192. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause* 2020;27:361-370.
 193. Pavlovic' RT, Jankovic' SM, Milovanovic' JR, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e731-e740.
 194. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al; other participating members of the Prasterone Clinical Research Group. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;159: 142-153.
 195. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, et al. Fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2020;28:3669-3677.
 196. Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study. *Menopause* 2019;26:1052-1058.
 197. Flint R, Cardozo L, Grigoriadis T, Rantell A, Pitsouni E, Athanasiou S. Rationale and design for fractional microablative CO2 laser versus photothermal non-ablative erbium: YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. *Climacteric* 2019;22:307-311.

Hirsutismo y estados hiperandrogénicos

GUSTAVO ANDRÉS HERNÁNDEZ BECERRA*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES**

Definiciones

Las manifestaciones clínicas debidas a un aumento en la acción de los andrógenos en la mujer son un motivo de consulta frecuente para el ginecólogo. Así, se encuentran pacientes que no solo presentan alteraciones fisiológicas, sino también de su imagen corporal y trastornos emocionales secundarios.

Ahora bien, es pertinente clarificar los siguientes términos que a diario se utilizan en forma no adecuada en la práctica clínica:

Hiperandrogenismo: Se define como el exceso en la producción de andrógenos en la mujer y sus manifestaciones clínicas comprenden presencia de hirsutismo, acné, seborrea, trastornos de ciclo menstrual y, menos frecuente, alopecia androgénica, cambios en el timbre de la voz y en el comportamiento sexual, sudoración excesiva, clitoromegalia y aumento en el volumen de los labios mayores.

Hipertrichosis: Es un aumento generalizado del vello del tipo lanugo (vello primario) sin distribución masculina. Es asociado con factores raciales y familiares o secundarios al uso de determinados fármacos. Generalmente ocurre en zonas como antebrazos y piernas, y menos frecuentemente en muslos y tronco. Clínicamente la paciente no lo percibe como molesto. Es independiente de un aumento en el nivel de andrógenos circulantes¹.

Hirsutismo: Se define como exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas consideradas típicamente de implantación androgénica incluyendo zona supralabial, mentón, pabellones auriculares, tórax, abdomen, espalda, glúteos, y cara interior y anterior de los

muslos. El hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos. Es un crecimiento excesivo no deseado del vello terminal con un patrón masculino (áreas andrógeno dependientes: cara, tórax, línea media, muslos). El aumento de la actividad androgénica en las glándulas sebáceas y apocrinas puede determinar la aparición del acné vulgar.

Hirsutismo idiopático. Ha sido descrito en aquellas pacientes con hirsutismo clínico que no se puede documentar con sustancias bioquímicas androgénicas corrientes (T, A4, DHEAS). En un porcentaje importante se encuentra 3α - 3β androstendiol glucuronido aumentado.

Hirsutismo familiar. Usualmente genético o racial. Hay componente familiar, con cejas, pestañas y color del cabello prominente y sin signos de disfunción androgénica.

Virilización: Cuadro más grave de hiperandrogenismo: hirsutismo acompañado de aumento de la masa muscular, clitoromegalia, alopecia, engrosamiento de la voz y aumento de la libido, disminución de tamaño mamario (desfeminización).

Los hallazgos que definen las pacientes hiperandrogénicas se caracterizan por la aparición de vello pigmentado y grueso en áreas masculinas y su evaluación se realiza mediante la implementación de la escala de Ferriman Gallwey modificada, asumiendo valores mayores a 8 como anormales. Es importante diferenciar el hirsutismo de la hipertrichosis, que se caracteriza por el crecimiento generalizado de vello sin distribución masculina e independiente de un aumento en el nivel de andrógenos circulantes.

* Residente IV año de Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre, Seccional Cali.

** Ginecología Endocrinología. Profesor Titular y Distinguido. Universidad del Valle.

Las causas del hiperandrogenismo pueden ser ováricas o extraováricas y pueden relacionarse con patologías benignas o tumorales; en el 70 a 80 % de los casos el síndrome de ovario poliquístico o *síndrome de ovario androgénico* es el responsable de su presentación, siendo esta última la patología endocrinológica más frecuente en la mujer con una prevalencia de hasta 14 % en la población general como lo veremos más adelante.³²

De acuerdo con la producción androgénica por el ovario, la glándula suprarrenal y la producción periférica se podría decir que los marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo ovárico serían la testosterona, el hiperandrogenismo suprarrenal, la DHEAS y el hiperandrogenismo periférico a través del hiperinsulinismo, especialmente el hiperandrogenismo suprarrenal. La androstendiona (A4) se produce en igual cantidad por la glándula suprarrenal y el ovario y se convierte en el plasma en testosterona.

Manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo según la edad (Tabla 1)

La producción y/o acción androgénica excesiva se presenta con diferentes signos y síntomas a lo largo de la vida dependiendo de la causa, la edad y el sexo de los pacientes y otras patologías asociadas.

Se manifiesta según la edad:

1. Hipertrofia del clítoris y labios mayores.
2. Hirsutismo.
3. Acné.
4. Seborrea.
5. Infertilidad.
6. Alopecia androgénica.
7. Cambios en el tono de la voz.

Tabla 1.

Feto	Edad prepuberal	Puberal y pospuberal
1. Fetos femeninos 2. (pseudohermafroditismo femenino): <ul style="list-style-type: none"> • Virilización de los genitales externos. • Desarrollo variable de los conductos de Wolff. • Virilización del cerebro. • Aceleración del crecimiento. 3. Fetos masculinos (virilización): <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del tamaño del pene. • Aceleración del crecimiento. 	1. Aceleración del crecimiento. 2. Aceleración de la edad ósea. 3. Hipertrofia muscular. 4. Aumento de la gravedad de la voz. 5. Pubarquia precoz. 6. Cambios de olor corporal. 7. Acné vulgaris. 8. Aumento del peso corporal. 9. Hidroadenitis supurativa. 10. Hipertrofia del clítoris. 11. Aumento del tamaño del pene.	1. Hirsutismo. 2. Acné. 3. Irregularidades menstruales. 4. Atrofia mamaria. 5. Infertilidad. 6. Aumento de la libido.

Fuente: autoría propia.

Fisiología de los andrógenos, producción y transporte

Los andrógenos son secretados por las gónadas y las glándulas suprarrenales en respuesta a la estimulación de la LH (hormona luteinizante) en los ovarios y la ACTH (adrenocorticotropina) en las glándulas suprarrenales.

El mecanismo de producción de los andrógenos es común para estas dos vías. Los esteroides considerados como andrógenos son los siguientes:⁴

- Dehidroepiandrosterona (DHEA).
- Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).
- Androstenediona ($\Delta 4$).
- Testosterona (T).
- 5α -dihidrotestosterona (DHT).

Los andrógenos biológicamente activos más importantes son la androsterona y la DHT.

La testosterona y el estradiol viajan en el plasma unidos a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG, sex hormone binding globuline).

La fracción libre (la que no se une a la anterior proteína transportadora) de la testosterona entra en los tejidos diana, y la fracción unida a proteínas carece de acción hormonal biológica.

Las concentraciones de proteína transportadora de hormonas sexuales disminuyen en el plasma en situaciones de exceso de andrógenos como medida de compensación; estas situaciones pueden ser la hiperinsulinemia, el hipercortisolismo, el exceso de hormona de crecimiento y la obesidad, aumentando así los niveles plasmáticos de testosterona libre. También en situaciones que alteran la depuración SHBG, como los estados hipotiroideos (aumenta la depuración) o hipertiroideos (disminuyen la depuración). Los estrógenos aumentan los niveles de SHBG.¹

La sensibilidad de los receptores de andrógenos de los folículos pilosos varía de acuerdo con la localización anatómica, existiendo manifestaciones clínicas no constantes debidas al exceso de andrógenos. Figura 1 y 2.

La testosterona es transportada por la globulina fijadora de hormonas sexuales SHBG (del inglés Sex Hormone Binding Globulin), es una glucoproteína que se fija a las hormonas sexuales, específicamente a la testosterona y el estradiol. El 80 % de testosterona se encuentra unida a SHBG, el 19 % a otras proteínas como la albúmina y otras globulinas (no acción hormonal), y el 1 %, que viaja libre, es el que ejerce los efectos en el tejido diana.²

Las concentraciones de proteína transportadora de hormonas sexuales disminuyen en el plasma en situaciones de exceso de andrógenos como medida de compensación. Estas situaciones pueden ser la hiperinsulinemia, el hipotiroidismo, el uso de corticoides, el hipercortisolismo, el exceso de hormona de crecimiento (GH) y la obesidad, aumentando así los niveles plasmáticos de testosterona libre. Los estrógenos y las hormonas tiroideas aumentan los niveles de SHBG. De esta manera tenemos situaciones que disminuyen la SHBG más testosterona libre y más efecto en el tejido diana.

La resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria genera como resultado el aumento excesivo de peso y puede resultar en la supresión de la SHBG a nivel hepático, produciendo elevación de la testosterona libre biológicamente activa y ocasionando como manifestación final el hirsutismo.

Hirsutismo: clasificación clínica y escalas utilizadas

Como ya lo mencionamos, se define como el crecimiento excesivo del vello terminal facial y en el cuerpo, en el cuello y la parte baja del abdomen con un patrón de distribución masculino. Ocurre en el 70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico/androgénico. El pelo nace del folículo piloso, que es un órgano dinámico que tiene la capacidad de regenerarse; el ciclo del cabello se compone de eventos repetitivos rítmicos de crecimiento, regresión y remodelación tisular. En el hirsutismo hay prolongación de la fase de crecimiento del pelo (anágena) y se observa cuando el vello se convierte en pelo terminal. Figura 3.

El grado de hirsutismo puede estar influenciado por la actividad relativa de la enzima 5α -

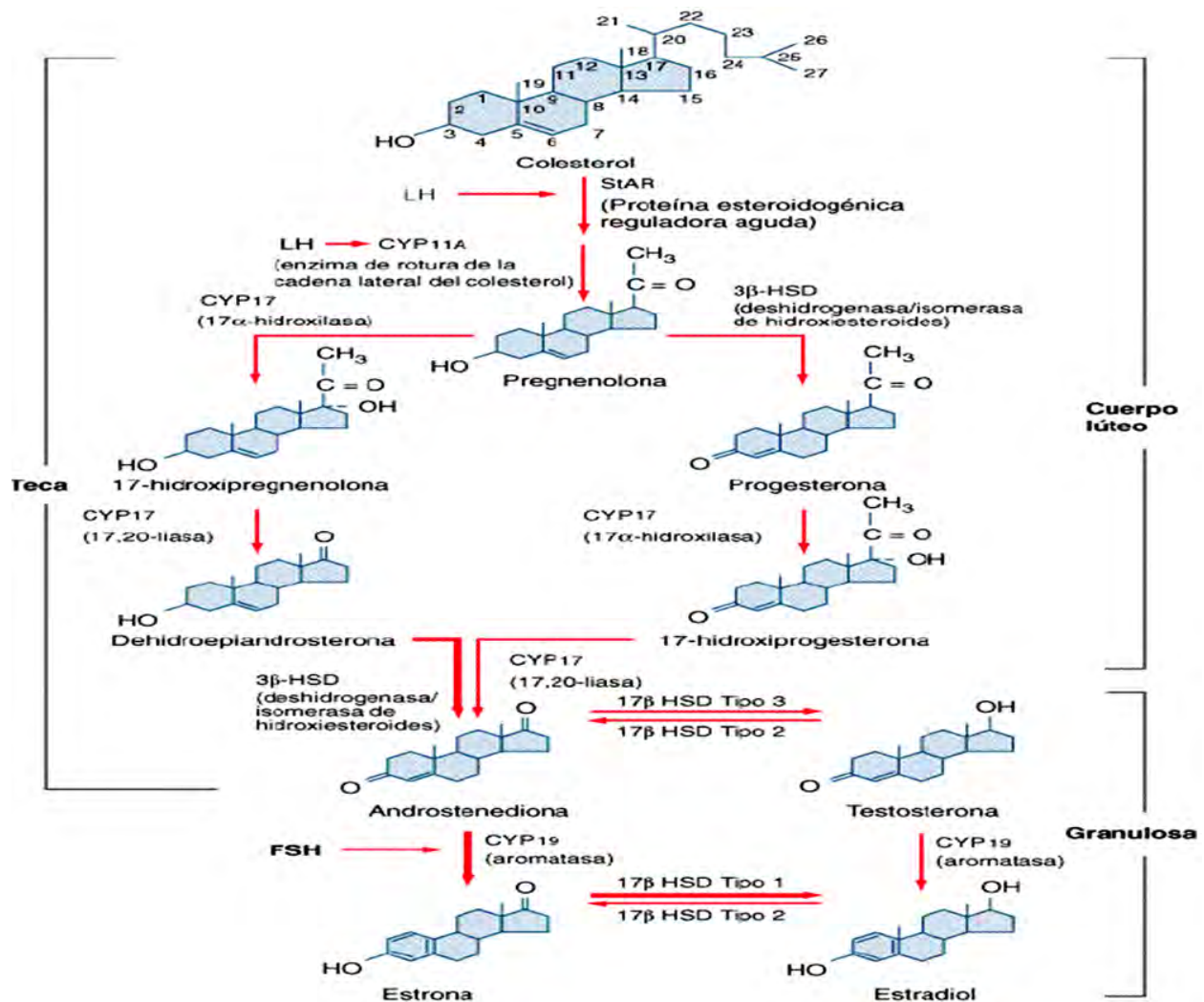


Figura 1. Biosíntesis esteroidea ovárica. Enzimas involucradas

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

- 3β-HSD2: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2;
- 17β-HSD1: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1;
- 17β-HSD3: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3;
- 17OH-pregnenolona: 17-hidroxipregnenolona;
- 17OH-progesterona: 17-hidroxiprogesterona;
- 18OH-corticosterona: 18-hidroxicorticosterona;
- CYP11A: colesterol desmolasa;
- CYP11B1: 11β-hidroxilasa;
- CYP11B2: aldosterona sintetasa;
- CYP17: 17β-hidroxilasa/17,20-desmolasa;
- CYP19: aromatasa;
- CYP21: 21-hidroxilasa;
- DHEA: dehidroepiandrosterona;
- DHEA-S: dehidroepiandrosterón sulfato;
- DHT: 5α-dihidrotestosterona;
- DOC: deoxicorticosterona;
- StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

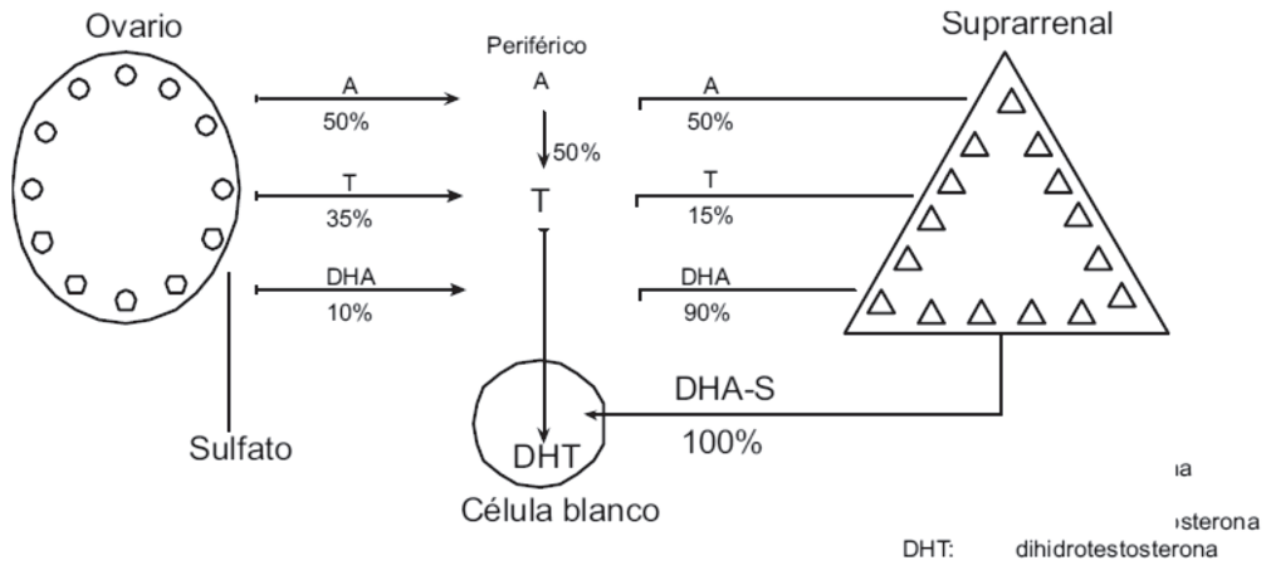


Figura 2. Producción de andrógenos. Al final T, DHEAS y A actúan a través del receptor de DHT

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

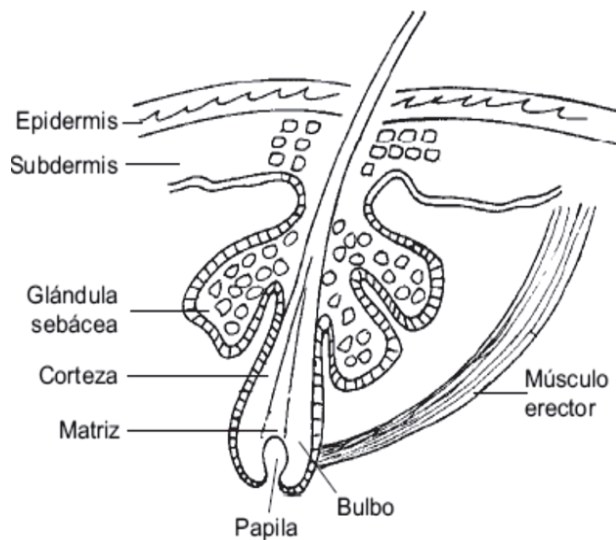


Figura 3. Folículo piloso.

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

reductasa que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es un metabolito activo. Existen diferencias étnicas y genéticas en la actividad de esta enzima, que puede modificar el grado de hirsutismo. Este puede estar acompañado de alopecia androgénica, con un patrón progresivo de pérdida de cabello debido al efecto en los folículos pilosos.³

Clasificación clínica del hirsutismo

El estándar de oro para la evaluación del hirsutismo es la puntuación de Ferriman-Gallwey.⁴ Incluye puntuaciones de 9 de las 11 áreas del cuerpo: labio superior, mentón, pecho, parte superior y baja de la espalda, parte superior e inferior del abdomen, brazo, antebrazo, muslo y porción inferior de la pierna (figura 4).

Si el crecimiento de pelo terminal en el área examinada no está presente se da un puntaje de:

0. Si es mínimo.
1. Más que mínimo pero no equivalente a un hombre adulto.
2. Equivalente a un hombre adulto.
3. Equivalente a hombres adultos sanos bien virilizados.

Puntuación Hirsutismo: Leve: 0-15, Moderado: 16-25, Grave: por encima de 25 (puntaje máximo de 36).

El examen de solo el mentón y el abdomen es un método de cribado simple y fiable para detectar el hirsutismo (Figura 5). Por otra parte, la reducción del número de zonas del cuerpo evaluadas puede aumentar la disposición de los participantes del estudio o pacientes a ser eva-

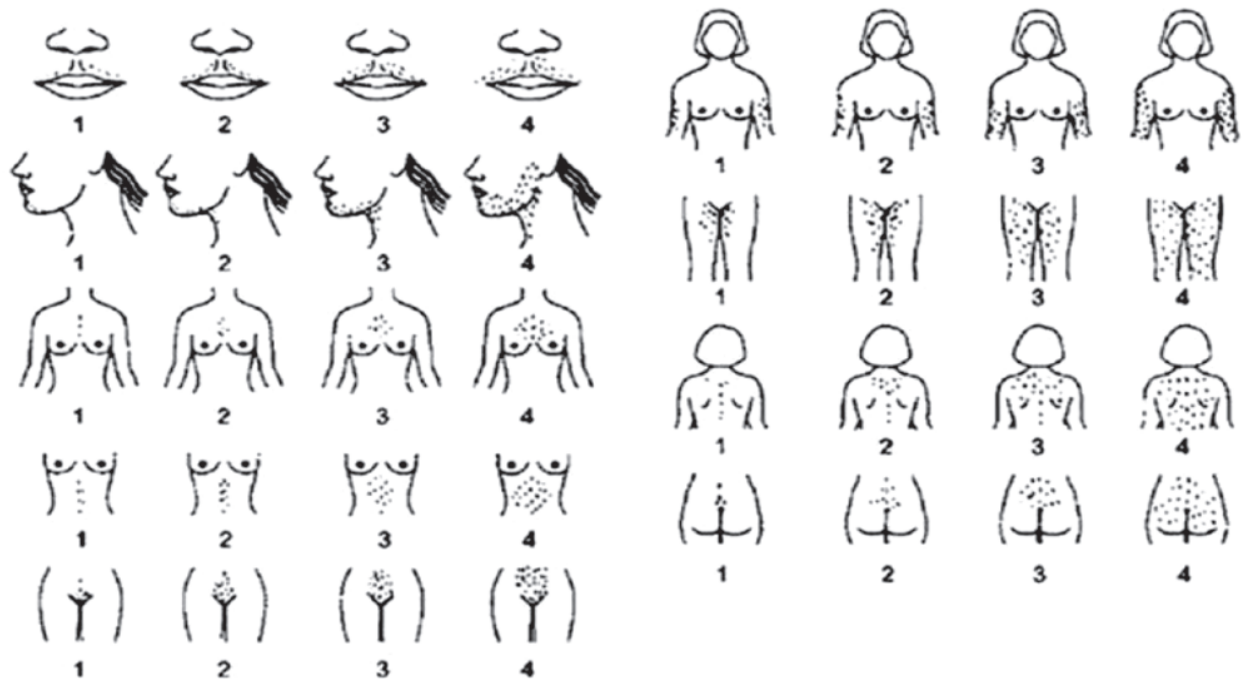


Figura 4. Se prefieren las escalas visuales estandarizadas al evaluar el hirsutismo, como la puntuación de Ferriman Gallwey modificada.³⁷

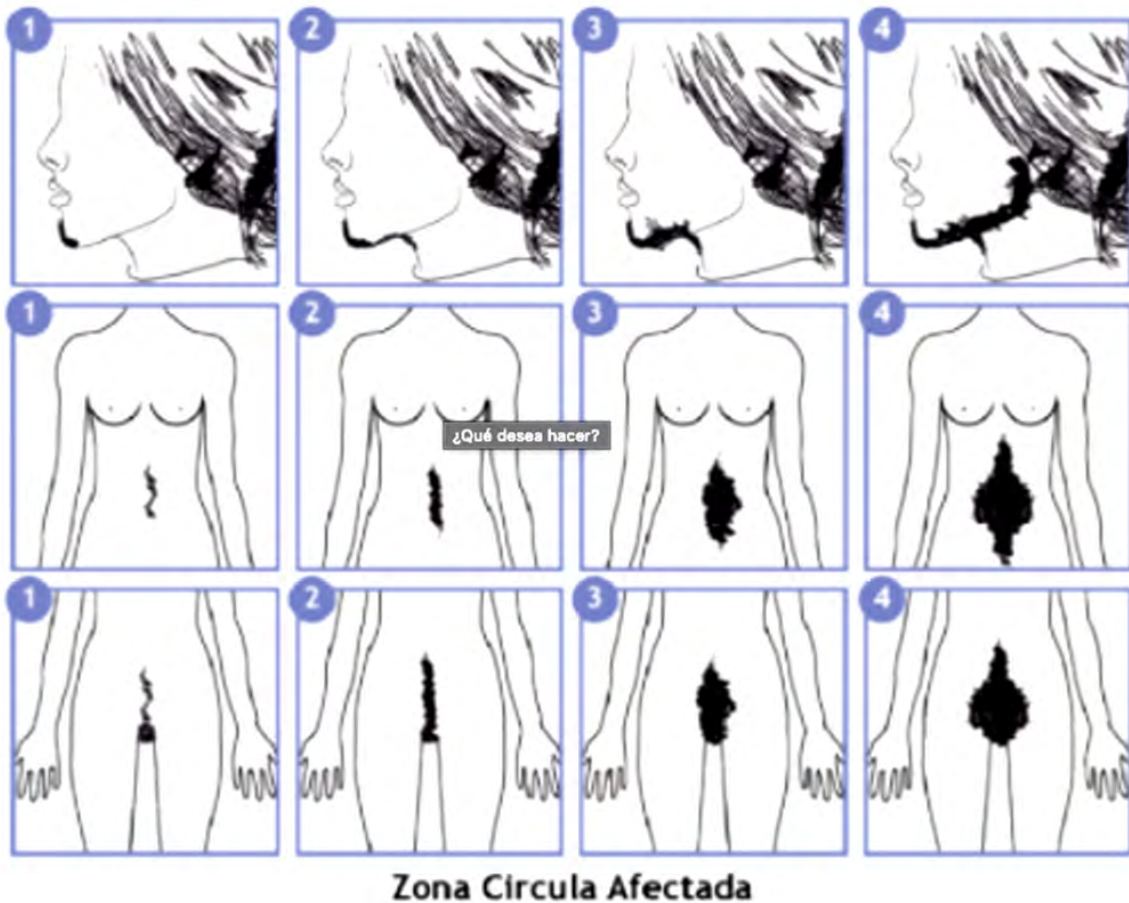


Figura 5. Puntaje de FG modificado.³⁸

luados. Al simplificar el método de evaluación y al reducir el número de zonas del cuerpo evaluadas, el potencial de error y la variabilidad entre observadores puede reducirse.

Causas de hiperandrogenismo

Se clasifican según el mecanismo fisiopatológico que lo origina, de la siguiente manera:^{5,6}

- Aumento en la producción endógena (secreción directa por gónadas y/o suprarrenales: o conversión periférica).
- Alteración en el transporte (la disminución de la SHBG incrementa los niveles de la testosterona libre).
- Bloqueo de su transformación en estrógenos (carencia de aromatasas).
- Alteración en la respuesta final (aumento de la actividad enzimática de la 5-alfa-reductasa y/o aumento en la sensibilidad del receptor androgénico).
- Administración de andrógenos exógenos.

Según el origen de la excesiva producción en (ver tabla 2):

Hiperandrogenismo no ovárico

Pubarquia o Adrenarca prematura: Se caracteriza por la aparición de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en niños. Es secundaria al aumento de la producción de andrógenos.⁴ Está asociada a aparición de vello axilar, acné y aumento del olor corporal. La edad ósea corresponde al crecimiento lineal de los pacientes. Los andrógenos suprarrenales están elevados, principalmente DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato). Puede acompañarse de aceleración del crecimiento y edad ósea adelantada.

Hay aumento de los niveles séricos de insulina por disminución de los niveles plasmáticos de IGFBP-1 (proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1) y SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales). Hasta el 10 a 20 % de estos pacientes presentan síndrome de ovario poliquístico/androgénico⁷

Tabla 2. Causas de hiperandrogenismo.

Hiperandrogenismo adrenal funcional	Hiperandrogenismo gonadal funcional
<ol style="list-style-type: none"> 1. Adrenarquia prematura. 2. Adrenarquia exagerada/desregulada. 3. Hiperplasia adrenal congénita (HAC). 4. Síndrome de Cushing. 5. Hiperprolactinemia. 6. Alteraciones en la acción y/o metabolismo del cortisol. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperandrogenismo ovárico funcional: <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de virilización extraováricos. • Defectos de esteroidogénesis ovárica. • Desregulación de la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa. 2. Elevación de LH. 3. LH potenciada: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperinsulinismo. • Hormona del crecimiento. • Atresia folicular. 4. Intersexos.
Sobreproducción periférica de andrógenos	Hiperandrogenismo tumoral
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidad. 2. Idiopática. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores adrenales. 2. Tumores ováricos. 3. Tumores secretores de gonadotropinas.

Fuente: autoría propia.

Hiperplasia suprarrenal congénita: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) reúne una serie de trastornos de herencia recesiva que resultan de mutaciones que reducen parcial o completamente la actividad de enzimas involucradas en la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos. En deficiencias de 21-hidroxilasa, 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa, 11 β -hidroxilasa, la síntesis de cortisol se traduce en un aumento de la secreción de ACTH, produciendo secreción excesiva de andrógenos suprarrenales.⁵ El 95% de los trastornos se debe a deficiencia de 21-hidroxilasa que produce aumento de la 17-hidroxiprogesterona y de andrógenos, y deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. En este síndrome se presenta virilización y aceleración de la edad ósea, y el diagnóstico diferencial se realiza determinando los niveles y después de estímulo con 1-24 ACTH de la concentración de 17-hidroxiprogesterona sérica. El compromiso enzimático en la hiperplasia suprarrenal congénita está dado en un 95% por la afectación de la 21 alfa hidroxilasa, y 10 % por la 11 beta hidroxilasa.

Hiperandrogenismo no ovárico

Síndrome de Cushing: Patología que se presenta con manifestaciones biológicas y químicas derivadas de la exposición a concentraciones persistentemente elevadas de glucocorticoides; puede cursar con desarrollo sexual prematuro, hirsutismo, acné e irregularidades del ciclo menstrual. El hirsutismo asociado a virilización es un marcador de exceso androgénico y obliga a descartar tumores suprarrenales secretores de glucocorticoides y andrógenos. La principal causa del síndrome es la administración exógena de esteroides; mientras que el síndrome de Cushing endógeno hace referencia a aumento de cortisol, ACTH y CRH.⁶

Tumores suprarrenales productores de andrógenos: Son muy raros; en las niñas hay virilización y clitorimegalia. El inicio de los síntomas es rápido, en momentos diferentes de la menarquia y con rápida progresión. Los carcinomas son de mayor tamaño que los adenomas y tienen gran mortalidad. Los carcinomas de la cortical suprarrenal tienen niveles elevados de dehidroepiandrosterona y testosterona, y se asocian al síndrome de

Beckwith-Wiedemann y Li-Fraumeni. Se diagnostica por tomografía o RNM, y el tratamiento es quirúrgico.

Resistencia a los glucocorticoides: Alteración del receptor de los glucocorticoides que altera su función en los tejidos diana. Hay aumento de la producción de ACTH y secreción de cortisol y andrógenos suprarrenales. Es un defecto heredado autosómico dominante. Se caracteriza por niveles elevados de cortisol con ausencia de manifestaciones de síndrome de Cushing.⁷

Hiperandrogenismo ovárico

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) o Síndrome de Ovario Androgénico (SOA).

Se define como un trastorno multifactorial, complejo, genético y endocrino que se caracteriza por trastornos menstruales y/o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y/o micropoliquistosis ovárica.⁸

Epidemiología

La prevalencia mundial de SOP/SOA va de 4 a 21 % en función de los criterios diagnósticos utilizados. Las variaciones en la prevalencia dentro de la misma definición en todos los países pueden ser explicadas en parte por las diferencias étnicas, por la variedad de enfoques utilizados para definir la población de estudio y la aplicación de diferentes métodos para evaluar las características clave del SOA. Los resultados de los estudios epidemiológicos del SOA dependen en gran medida de cómo se definieron la población estudiada y los fenotipos del SOA. Puede encontrarse hasta en un 35 % de las mujeres con amenorrea secundaria y 80 a 90% de las pacientes con oligomenorrea, en el 75 % de las pacientes que consultan por infertilidad por anovulación y en un 25 % en mujeres normales asintomáticas existe una tendencia familiar presentándose en el 32 % de las hermanas de pacientes con este diagnóstico, y en el 24 % de sus madres.⁹

Fisiopatología

El aumento de andrógenos está relacionado con aumento de la hormona luteinizante (LH), y una capacidad mejorada de las células de la teca que impulsa la producción y el exceso de

andrógenos ováricos. Hay secreción irregular de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) con aumento de la pulsatilidad, lo que ocasiona aumento de la LH. Este aumento de los andrógenos está asociado con obesidad androide, depósitos de grasa visceral y dislipidemia, lo cual contribuye a la resistencia a la insulina. La hiperandrogenemia, la obesidad y la hiperinsulinemia disminuyen la proteína globulina fijadora de hormonas sexuales, produciendo aumento de la testosterona bioactiva. El aumento de andrógenos se traduce en un aumento de estrógenos con un estro persistente que lleva a un aumento de LH y una disminución de FSH que, como resultado, no estimula el crecimiento folicular con detención en diferentes etapas de

su crecimiento con efecto morfológico directo sobre el ovario, produciendo aumento del número de los folículos, y aumentando la respuesta de las células de la granulosa a la hormona folículo estimulante, FSH³². Figura 6.

Las células de la teca son la principal fuente ovárica de andrógenos en este síndrome; además, estas células muestran una mayor capacidad de respuesta a la LH. Las influencias ambientales también juegan un papel importante en las disfunciones multisistémicas como son la obesidad, la alteración dinámica de la gonadotropina, la producción excesiva de andrógenos y la resistencia a la insulina que se presentan como las principales características de la enfermedad. Tabla 3.

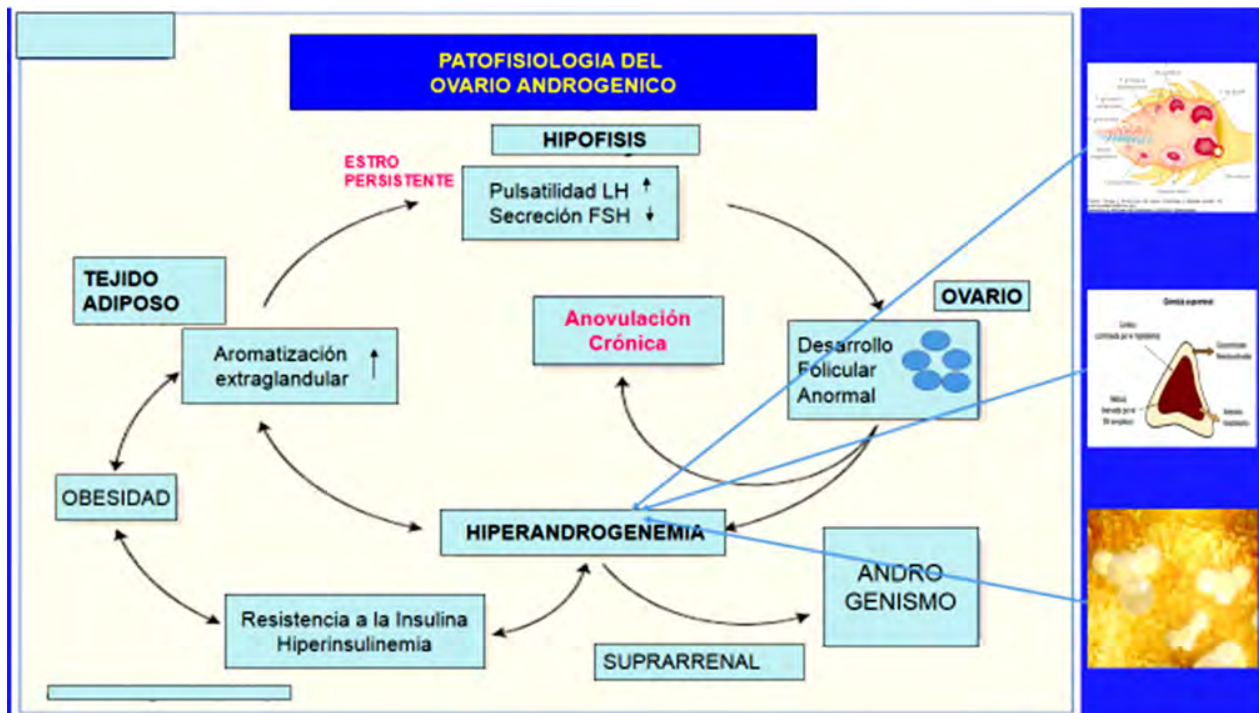


Figura 6. Fisiopatología de la micropoliquistosis del SOA.

Fuente: Tomado de Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.

Tabla 3. Principales características del SOP/SOA.

Disfunción endocrina	Disfunción reproductiva	Disfunción metabólica
Hipersecreción LH Disminución de FSH Hiperandrogenismo	Trastorno menstrual Dinámica folicular anormal Infertilidad Dislipidemia	S. metabólico Resistencia a la insulina ECV DM2

Fuente: autoría propia.

En la mujer con SOA la disminución de la sensibilidad del generador de pulsos de GnRH a la inhibición por retroalimentación de esteroides ováricos genera una rápida frecuencia de pulsos de GnRH en favor de la secreción de LH que puede tener efectos perjudiciales en la maduración de los oocitos, la fecundación, el embarazo y las tasas de aborto involuntario.

La disminución de la producción de FSH causa arresto folicular, aumento de los niveles de inhibina e incremento persistente de estrógenos. El aumento de los niveles de LH da como resultado hiperandrogenismo asociado a concentraciones elevadas de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y testosterona.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico/androgénico presentan disfunción reproductiva. Existen diferentes teorías de alteración de la función ovárica como son hipersecreción de LH, hiperandrogenemia, hiperinsulinemia, obesidad, disminución del activador del plasminógeno tisular y disfunción de la actividad endotelial, las cuales están relacionadas entre sí y se asocian a la anovulación y la alteración endometrial.

El SOA es probablemente la causa más común de infertilidad por anovulación; se ha asociado con un mayor riesgo de aborto involuntario después de una concepción espontánea o asistida, con una mayor incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre (25-73 %) y con anomalías de la secreción de LH hasta en el 81 % de las mujeres causando pérdida fetal recurrente. En las mujeres que tenían abortos involuntarios recurrentes, con o sin síndrome de ovario poliquístico, se han observado niveles mayores de andrógenos.¹⁰

La irregularidad menstrual es la presentación ginecológica más común de este síndrome; la oligomenorrea se observa en aproximadamente 85 a 90 % de las mujeres con SOA, mientras que hasta un 30 a 40 % de las pacientes presentan amenorrea.

La disminución en los niveles de FSH produce la detención del crecimiento folicular; y la producción en exceso de estrógenos e inhibina B por múltiples folículos pequeños puede inhibir la

secreción de FSH lo suficiente como para evitar la selección de un folículo dominante, lo cual contribuye al deterioro del desarrollo folicular.

La resistencia a la insulina (71 %) es la más común de las alteraciones metabólicas encontradas en las pacientes con SOA, seguida de la obesidad (52 %) y la dislipidemia (46,3 %), con una incidencia de 31,5 % para el síndrome metabólico. Los principales factores de riesgo que llevan a síndrome metabólico son la inactividad física y una dieta aterogénica, teniendo como característica clínica la obesidad abdominal o la adiposidad.

La resistencia a la insulina es fundamental en la patogénesis del SOA; es un precursor de la diabetes mellitus y además es uno de componentes del síndrome metabólico; se presenta en el 50 al 70 % de las pacientes con este trastorno endocrino y contribuye al hiperandrogenismo disminuyendo las SHBGs y estimulando la producción de LH.

La dislipidemia se presenta en el 85 % de las mujeres con SOA y se caracteriza por la elevación del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos, y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La obesidad es otro factor que está presente en por lo menos el 50% de las mujeres con SOP y contribuye a la resistencia de la insulina y el hiperandrogenismo; de hecho, se ha demostrado en los estudios que la obesidad abdominal es un predictor independiente del paso de la normoglicemia a la intolerancia a la glucosa o DM2.

El SOA se asocia con un riesgo 50 % mayor de enfermedad cardíaca coronaria en comparación con mujeres sanas de la misma edad. Los factores de riesgo cardiovasculares asociados incluyen resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, aumento del grosor del endotelio y deterioro de la elasticidad vascular. Un marcador que ha demostrado ser predictor de eventos vasculares agudos como el infarto agudo de miocardio o la enfermedad cerebrovascular es la proteína C altamente específica, la cual ha estado más elevada en pacientes con SOA.¹¹⁻¹⁷

Diagnóstico

En el consenso de expertos de la Sociedad Europea de la Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva realizado en Rotterdam en el 2003 se incorpora la morfología ovárica como criterio diagnóstico del SOP/SOA, definiéndola como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o ambos ovarios. Además, sugirió el diagnóstico en mujeres que cumplan 2 de los siguientes criterios:

1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
2. Oligomenorrea o amenorrea.
3. Morfología de ovario micropoliquístico.

Debe recordarse que la hiperinsulinemia, la hemorragia uterina anormal y la infertilidad son trastornos muy frecuentemente asociados con este síndrome, pero no se consideran criterios diagnósticos. Tabla 4.

HA hiperandrogenismo; DO disfunción ovulatoria; mPCO micropoliquistosis morfológica.

SOP/SOA clásico: fenotipos A y B

- Están asociados con la disfunción menstrual más pronunciada.
- Mayores aumentos en los niveles de insulina.
- Tasas más altas de resistencia a la insulina.
- Mayor riesgo de síndrome metabólico.
- Mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de la obesidad.
- Formas más graves de la dislipidemia aterogénica.
- Riesgo incrementado de esteatosis hepática.

SOP/SOA ovulatorio: fenotipo C.

- Niveles intermedios de andrógenos séricos, insulina, lípidos aterogénicos, puntuaciones de hirsutismo y prevalencia del síndrome metabólico, en comparación con los pacientes con “fenotipo clásico”. Los fenotipos SOP/SOA no hiperandrogénicos.
- Las diferencias en los patrones de ovulación entre los grupos pueden ser explicadas en parte por las diferencias entre los niveles de insulina y la distribución de tejido adiposo.

SOP/SOA no hiperandrogénico: fenotipo D.

- En la mayoría de los estudios, los pacientes con síndrome de ovario poliquístico no hiperandrogénico tenían el grado más leve de las enfermedades endocrinas y la disfunción metabólica y la menor prevalencia de síndrome metabólico.
- El número de mujeres con ciclos regulares alternados con ciclos irregulares fue más alto en mujeres con fenotipo D.

Distribución de los fenotipos

En general, los datos publicados indican que más de la mitad de los pacientes con SOP/SOA identificados dentro del contexto clínico pertenecían al fenotipo A, mientras que los otros tres fenotipos (es decir, B, C y D) tienen casi la misma prevalencia.

Desafortunadamente, existen pocos datos sobre la distribución de fenotipos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Los pocos estudios que han informado recientemente acerca de la distribución de fenotipos SOP/SOA según Rotterdam sugieren que

Tabla 4. Combinaciones (en paréntesis) de variables para diagnóstico de SOP/SOA de acuerdo con NIH-Rotterdam-Sociedad Exceso de Andr6genos.

Variable	NIH (2)	ROTTERDAM (4)	AE Y PCO (3)
Combinaciones	1. HA + DO	1. HA+DO+mPCO	1. HA+DO+mPCO
Con criterios para SOP/SOA	2. HA+DO+MpcO	2. HA+DO	2. HA+DO
		3. HA+ mPCO	3. HA+ mPCO
		4. DO+mPCO	

HA: hiperandrogenismo. **DO:** disfunción ovulatoria. **mPCO:** micropoliquistosis ovárica.

aproximadamente dos tercios de los pacientes con SOP/SOA identificados entre las poblaciones se pueden clasificar como fenotipos B y C, mientras que el fenotipo A y el D son casi igualmente infrecuentes.

Exámenes complementarios

Los exámenes sugeridos al evaluar una paciente con sospecha de síndrome de ovario poliquístico androgénico y que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperandrogenismo son FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, 17-OH progesterona, y DHEA-S cuando se sospecha un tumor suprarrenal. Adicionalmente se debe realizar ecografía pélvica transvaginal para verificar los hallazgos ecográficos descritos. La prueba de SHBG, albúmina y testosterona libre se realizaría con el objetivo de calcular el índice androgénico.¹²

Tratamiento

El enfoque terapéutico variará en función del deseo reproductivo de la paciente:

Tratamiento de SOA en pacientes sin deseos de fertilidad

Cuando la paciente no presenta deseo reproductivo a corto o mediano plazo los objetivos fundamentales del tratamiento son la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo. En este punto, los tratamientos irán dirigidos a dos niveles: general y local. Tratamientos sistémicos-farmacológicos (general). Como en todas las patologías el tratamiento debe ir dirigido al origen del hiperandrogenismo como causa principal del síndrome.¹³

Tratamientos sistémicos-farmacológicos

Anticonceptivos: Los anticonceptivos orales constituyen la primera opción para el tratamiento del SOA cuando se determina que el origen del hiperandrogenismo es ovárico.¹⁴

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de gonadotropinas y la secreción ovárica de andrógenos, incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, adi-

cional y concomitantemente inhibe la producción adrenal de andrógenos al inhibir LH y bloquea los receptores androgénicos. Es necesario tener siempre presente que el uso de ACO no constituye una terapia curativa, por ello al suspenderlos generalmente recidivará el hiperandrogenismo y la anovulación¹⁵.

Entre sus ventajas que lo hacen la primera opción de tratamiento se puede mencionar que asociados con algún antiandrogénico, evitan el embarazo y el déficit de virilización de fetos masculinos expuestos a dichos fármacos, o a los inhibidores de la 5- α reductasa. Además de impedir los trastornos menstruales que pueden producir, por ejemplo la espironolactona. Mientras algunos autores consideran que es una terapia que debe ser mantenida crónicamente en pacientes sin deseo de fertilidad, minimizando las complicaciones metabólicas, otros advierten sobre el incremento de la resistencia insulínica como la complicación a largo plazo, que puede dar lugar a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por lo cual debe vigilarse la aparición de disminución de la sensibilidad insulínica y alteración del perfil lipídico; siempre teniendo en cuenta la adecuada elección del progestágeno.¹⁶

Se utilizará la combinación de estrógenos con un progestágeno antiandrogénico (acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona) o androgénicamente y metabólicamente neutros (gestodeno, desogestrel, norgestimato).¹⁷

Antiandrógenos

La elección del antiandrogénico depende de cada caso en particular, tomando en cuenta el mecanismo de acción y los efectos adversos de cada droga. Los dos primeros son muy efectivos en suprimir la hiperandrogenemia, mientras que la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos. Los antiandrógenos, sin excepción, están contraindicados en el embarazo, ya que pueden provocar feminización de un feto masculino. Por lo tanto, deben usarse en combinación con un método anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual. La asociación de un antiandrogénico con un anticonceptivo oral potencia el efecto antiandrogénico.

- Espironolactona: Es un antagonista puro de la aldosterona, utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve; ejerce su efecto en la hipertensión arterial porque inhibe al citocromo P-450c17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además, inhibe la acción de la DHT al ocupar sus receptores.¹⁸
- Flutamida: Es un potente antiandrógeno con propiedades no esteroideas, sin acción estrogénica, progestacional, glucocorticoide o antigonadotropa. Su mecanismo de acción fundamental también es múltiple: inhibición competitiva de los andrógenos en su receptor periférico, inhibición significativa de la actividad de la 17-20 desmolasa suprarrenal e inhibición selectiva de la secreción de la DHEA-S (90-95 % de origen suprarrenal). Es más eficaz que la espironolactona, aunque puede requerir tratamiento estrógeno/progesterona adicional para el mantenimiento del ciclo. Puede producir daño hepático, a veces considerable.¹⁹
- Finasteride: Es un inhibidor selectivo de la 5 α reductasa (usado habitualmente en patología prostática). Se lo utiliza asociado con anticonceptivos orales para el mantenimiento del ciclo. Tiene su indicación fundamental en el hirsutismo idiopático-heredoconstitucional.²⁰

Progestágenos antiandrogénicos

Se utilizan en combinación con un estrógeno. Ellos son los siguientes:

- El acetato de ciproterona (ACP): Su acción antigonadotrópica da lugar a una disminución de la síntesis de testosterona por el testículo en el varón y de producción de andrógenos por las células de la teca en las mujeres, y por lo tanto a una reducción de los niveles séricos de testosterona. El efecto antigonadotrópico de acetato de ciproterona también se produce cuando se administra en combinación con agonistas de GnRH. El incremento inicial de testosterona provocado por la administra-

ción de este grupo de medicamentos se reduce por la administración de acetato de ciproterona. En la mujer disminuye el hirsutismo, reduciéndose también la alopecia androgenética y la hiperfunción de las glándulas sebáceas. Durante el tratamiento se inhibe la ovulación²¹. Importante saber su acción a nivel del folículo inhibiendo la 3 α - β androstendiol glucuronido actuando como antihirsutismo.

- Dienogest: Es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa *in vivo* y con actividad antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. Se une al receptor de la progesterona del útero humano con solo 10 % de la afinidad relativa de la progesterona, a pesar de lo cual tiene un intenso efecto progestágeno *in vivo*²². Figura 7.
- Drospirenona: Es un derivado de la 17 α espironolactona. Además de su acción antiandrogénica, tiene actividad antimineralocorticoide a las dosis utilizadas habitualmente en todos los casos. No debe esperarse respuestas clínicas en periodos inferiores a 6 a 9 meses, en los casos de hirsutismo. Se obtiene una respuesta más rápida en los casos de acné y seborrea.²³

Tratamiento local cosmético

Puede utilizarse en forma aislada o en combinación con los tratamientos sistémico-farmacológicos. Los métodos de remoción directa del pelo pueden ser temporales o permanentes. Los métodos permanentes incluyen fotodepilación y electrolisis. Los temporales son cera, aclarado del pelo, afeitar y agentes depiladores químicos.²⁴

1. *Eflornitina*: Es un agente para reducir el vello facial inhibidor de la ornitina descarboxilasa. Se aprobó en Estados Unidos en forma de crema 13,9 %. Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los periodos de remisión y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrógenos. Debe usarse como adyuvante del

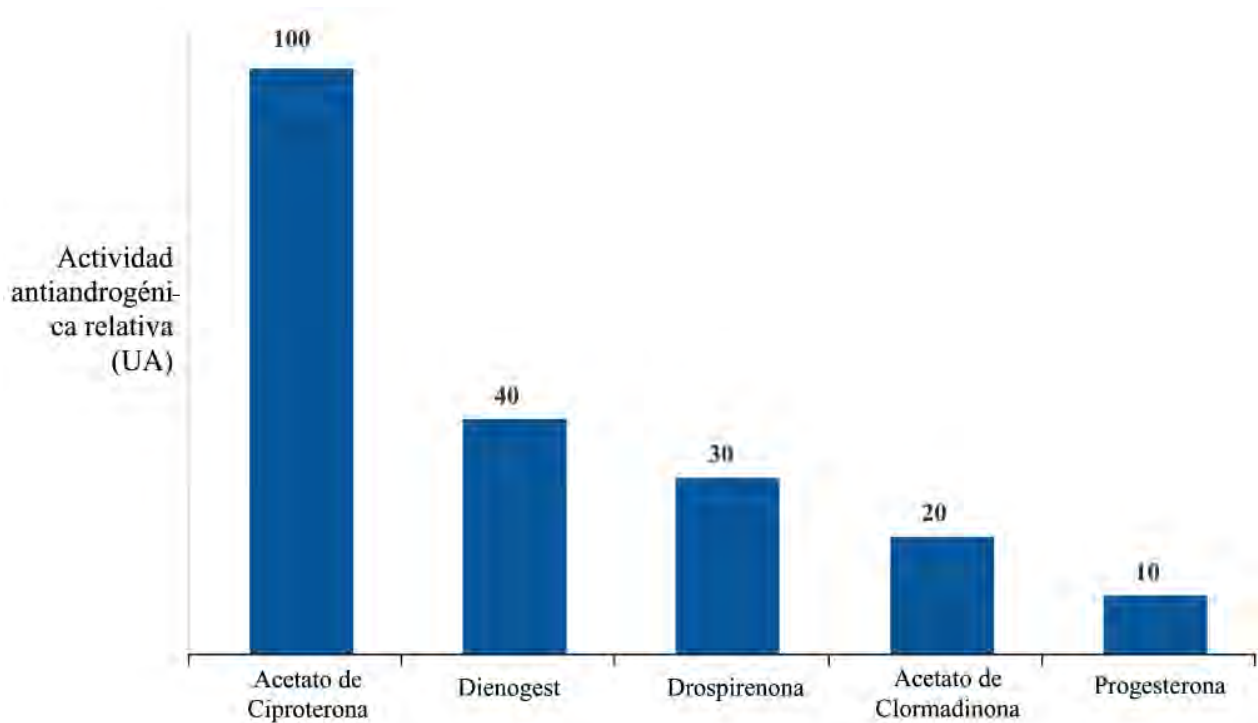


Figura 7. Actividad androgénica de principales progestágenos. Fuente: Autoría propia.

láser para mejorar resultados y prevenir la regeneración del vello. Así, es indicada principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos. Se utilizarán agentes antimicrobianos en casos de comedones infectados.²⁵

2. **Láser:** En la actualidad la terapia más efectiva, menos dolorosa y rápida. Los láser de diodo reducen hasta el 50 % del vello hasta 6 meses después del tratamiento; se debe tener en cuenta que la depilación láser funciona mejor en mujeres de piel clara, requiere menor energía de pulso, y la hiperpigmentación es el efecto adverso más común. El crecimiento de vello puede ocurrir en mujeres con hiperandrogenemia.²⁶

Tratamiento de SOA en pacientes con deseos de fertilidad

Tratamiento de primera línea

La inducción de la ovulación es un tratamiento que se realiza en aquellas pacientes con

infertilidad de origen ovulatorio y tiene como fin lograr la ovulación. Se recomienda realizar una ecografía basal con menstruación antes de comenzar la estimulación en todas las pacientes, así como seguir la monitorización hasta comprobar la ovulación, para así lograr evaluar el número de folículos estimulados y el grosor y estructura endometrial. Además, las ecografías seriadas permiten ver respuesta al medicamento, y en casos de una respuesta exagerada poder suspender el ciclo, para así evitar el riesgo de embarazo múltiple.²⁷ Hay que tener presente que, si no hay otras causales de infertilidad, el objetivo en las pacientes anovulatorias debe ser lograr la ovulación de un folículo y la reproducción de un ciclo normal. Esto no sólo significa un adecuado crecimiento folicular, sino también el logro de un adecuado grosor endometrial, de una textura endometrial normal, de una adecuada producción de moco cervical, que permita la migración espermática a través de este, y de una adecuada producción de progesterona en la fase posovulatoria.

En la búsqueda de un manejo óptimo y tomando en consideración las particularidades que implica la reproducción asistida en las pa-

cientes afectadas por el síndrome de ovario androgénico, se ha propuesto la administración de nuevos medicamentos, como los inhibidores de la aromataasa.²⁸

Se cree que los inhibidores de aromataasa inducen ovulación en mujeres con SOA a través de la reducción de la retroalimentación inapropiada de los estrógenos circulantes débiles produciendo un aumento en la secreción de FSH y el desarrollo folicular. Muchos de estos estrógenos pueden ser el resultado de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos por otros tejidos. El fármaco más utilizado es el letrozole, medicamento usado como inductor de ovulación, inhibidor de la aromataasa que ha demostrado ser efectivo en inducir la ovulación en aquellas pacientes resistentes al citrato de clomífero, CC.²⁹ Varios estudios han demostrado que el letrozole es tan efectivo como el CC en inducir la ovulación, así como en las tasas de embarazo por ciclo. El letrozole se administra durante 5 días después de comenzada la menstruación, empezando en el día 3 del ciclo. La dosis inicial es de 2,5 mg/día, la cual puede aumentarse hasta 5 mg/día dependiendo de la respuesta observada.³⁰

Tratamiento de segunda línea

La intervención de segunda línea es la administración de gonadotrofinas exógenas. Estas son glucoproteínas de origen hipofisario (FSH). La indicación de gonadotrofinas como inductoras de la ovulación se basa en el concepto fisiológico de que el inicio y el mantenimiento del crecimiento folicular se obtiene con un incremento transitorio de la FSH durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo. La administración de gonadotrofinas debe ser monitorizada en forma más estricta que el a fin de evitar la hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples. La terapéutica puede iniciarse al segundo o tercer día del ciclo, dependiendo del grado de reclutamiento folicular que se desee lograr (el inicio de la medicación el día 2 implica la posibilidad de obtener mayor número de folículos preovulatorios) usando los protocolos de dosis bajas, con regímenes *in crescendo* o *decreciendo*, o combinados.³¹

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH resultan en tasas de ovulación monofolicular de alrededor de 70 %, tasas de embarazo del 20 % y embarazos múltiples del 5,7 %; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menor al 1%.³²

Tratamiento de tercera línea

La tercera línea de tratamiento es la fertilización *in vitro*, FIV. La indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio.

Tratamiento de las patologías asociadas al SOA

El inicio del tratamiento debe comenzar siempre e indefectiblemente con medidas en cambios de estilo de vida, independientemente del estado de hiperandrogenismo, y que comprenden³³:

- Normalización del índice de masa corporal, en pacientes obesas.
- Indicar actividad física, en todos los casos.
- Abandono del hábito de tabaquismo.

Estas medidas, conjuntamente, pueden restaurar la ovulación hasta en un 40 % de los casos. La pérdida de peso, de forma significativa en la paciente hirsuta y obesa, reduce significativamente la insulina y la testosterona libre, al tiempo que incrementa los niveles de SHBG; ello conlleva un significativo cambio en la secreción de gonadotrofinas que puede ayudar incluso a conseguir ovulaciones espontáneas.³⁴

Indicación de metformina

El 50 a 70 % de las pacientes con SOA tienen resistencia a la insulina (RI). Se ha encontrado una correlación positiva entre el grado de insulinemia y el hiperandrogenismo. La disminución de la insulina se asocia con una significativa reducción del nivel sérico de testosterona. A su vez, la obesidad presente en alrededor del 50 % de las mujeres con SOA ejerce un efecto adicional sobre la RI.³⁵ La RI precede a los hallazgos clínicos de diabetes en 5 a 6 años, por lo que

resulta de gran utilidad la identificación temprana de las pacientes en riesgo en sus etapas iniciales.

La RI condiciona el desarrollo de dislipidemia, HTA, y alteraciones en el metabolismo de la glucosa que pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (tercera o cuarta década de la vida) e inciden en la aparición precoz de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria es más prevalente, y el riesgo de sufrir IAM está incrementado sustancialmente en pacientes con síndrome de ovario androgénico. Si bien son evidencias sugestivas, pues no hay aún evidencias directas acerca de tales riesgos.³⁶

Por lo expuesto, en pacientes SOA con RI es absolutamente necesario su tratamiento, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o bien con la utilización de metformina.

Los beneficios de la metformina:

- Mejora la sensibilidad periférica a la insulina.
- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Inhibe la absorción gastrointestinal de glucosa.

El uso de metformina en pacientes SOA hiperinsulinémicos:

- Mejora la tolerancia a la glucosa.
- Aumenta la sensibilidad insulínica.
- Normaliza la relación LH/FSH.
- Disminuye el PAI-1.
- Restaura ciclos menstruales.
- Mejora la tasa de embarazo.

Los efectos adversos más comunes relacionados a la metformina son los gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Estos efectos ocurren en el 10 al 50 % de los pacientes, pero se resuelven espontáneamente en días o semanas. Por este motivo, la administración debe realizarse de manera gradual, iniciando con dosis de 500 mg, y se podría llegar a dosis máximas de 2500 mg/día.³² En general, menos del 5 % de las pacientes presentan intolerancia a la droga.

Tumores secretores de andrógenos de origen gonadal

Son tumores derivados de células germinales. Se caracteriza por virilización rápida en niñas, y en las adolescentes hay hirsutismo, acné, oligomenorrea e incluso amenorrea.

Otros trastornos asociados a con la producción de andrógenos que trataremos en el futuro:

- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos: En esta patología los genitales los femeninos y no se produce virilización en los individuos XY.
- Déficit de 5 alfa reductasa: En este caso hay una alteración que impide la conversión de testosterona en dehidrotestosterona en los tejidos diana y puede cursar con defectos en la diferenciación de los genitales externos y posterior virilización.
- Déficit de 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa: Se altera la conversión de gama 4 androstendiona en testosterona.
- Disgenesia gonadal: Las gónadas son elementos testiculares poco diferenciados. Tienen fenotipo femenino normal con retraso puberal y en ocasiones se acompaña de virilización. Tiene un riesgo elevado de desarrollar tumores de célula germinales.
- Déficit de aromatasas: Esta enzima convierte los andrógenos ováricos en estrógenos. Hay virilización sin desarrollo mamario en la pubertad y acné.

Bibliografía

1. Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffmann R, et al. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. *European Journal of Dermatology*. 2009; 19(6):597-602.
2. ACE. Hyperandrogenic Disorders Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Prac At*. 2001;7(2).
3. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.

4. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev.* 1996;17:221-4.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133-60.
6. Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H, Rainey WE. Adrenal changes associated with adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:19-26.
7. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:420-2.
8. Escobar-Monrreale I. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update.* 2011;0(0):1-25.
9. Mira-Aubuchon MD. Polycystic ovary syndrome: current infertility management clinical. *Obstetrics and Gynaecology.* 2011; 54(4):675-84.
10. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic of Athens, Aretaieio Hospital, Themistokleous Street. Dionysos, Atenas, 2011, 13-16.
11. El-Maznya A, Nerkan AS. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary. *El Cairo,* 2010.
12. Kawwass JF. Algorithm for treatment of infertile women with polycystic ovary syndrome. Emory University School of medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. *Fertility Society Journal,* 2010.
13. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition, 2019.
14. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2006; 12(49):351-61.
15. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019.
16. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119874042.
17. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3(8): 1545-73.
18. Ganie MA, Rashid A, Sood M, Sofi NY, Wani IA, Nisar S, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2019;1-5.
19. Correction to: Fulghesu et al. Very low dose of flutamide in the treatment of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2018;34(5):i.
20. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Caliskan Z, Kocer D. Comparison of finasteride, metformin, and finasteride plus metformin in PCOS. *Acta Endocrinol Buchar Rom.* 2017;13(1):84-9.
21. Mueck AO, global AWARE (Appropriate care for Women with Androgen Excess) group. Treatment of hyperandrogenism in women with ethinylestradiol and cyproteroneacetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.* 2017;22(3): 170-1.
22. Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidecicchi T, Posar G, Giannini R, Gambacciani M. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept.* 2019;10:1-6.
23. Adeyanju OA, Olatunji LA. Drospirenone-containing oral contraceptives do not affect glucose regulation and circulating corticosterone. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019; 30(5).
24. Lee C-M. Laser-assisted hair removal for facial hirsutism in women: A review of evidence. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2018;20(3):140-4.
25. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician.* 2019;100(3):168-75.
26. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation

- and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society (Clinical Practice Guideline). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-57.
27. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. 2019. 133(6).
 28. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:152-9.
 29. ACOG Committee Opinion No. 738 Summary: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1182-3.
 30. Shao Y-H, Tulandi T. Letrozole and Unexplained Infertility: A Contemporary Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):832-4.
 31. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2016.
 32. Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ed. Katorce, 2000.
 33. Blank SK, McCartney CR, Marshall C. Los orígenes y las secuelas de la función neuroendocrina anormal en el síndrome de ovario poliquístico. Actualización sobre reproducción humana. 2006;12(4):351-61.
 34. Tarlatzis Y, et al. Consenso sobre el tratamiento de la infertilidad relacionado con el síndrome de ovario poliquístico. *Fertilidad y esterilidad.* 2008;89(3):505-22.
 35. ESHRE/ASRM. Taller de consenso sobre el SOP del grupo de talleres de Rotterdam sobre el SOP. Consenso revisado de 2003 sobre los criterios de diagnóstico y los riesgos para la salud a largo plazo relacionados con el síndrome de ovario poliquístico. *Fertilidad y esterilidad.* 2004;81(1):19-25.
 36. Comité de Práctica de la MAPE. La evaluación y el tratamiento del exceso de andrógenos. *Fertilidad y esterilidad.* 2006; 86(Supl. 4):s241-47.
 37. Brittany Y, Jarrett RD, Lin W An.A Commentary on the New Evidence-Based Lifestyle Recommendations for Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Potential Barriers to Their Implementation in the United States. *Human Reprod* 2018;33:1602-1618.
 38. Heather-Azzis, et al. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey Score: Is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism?, *Fertil Steril.* 2011.

Caso 1

Pregunta

Una mujer perimenopáusica de 50 años se presenta para la evaluación de algunos nuevos síntomas. Ella informa períodos menstruales irregulares en los últimos 6 meses. Además, ha estado experimentando algunos sofocos leves durante el día, que no son particularmente perjudiciales para sus actividades diarias. Su mayor preocupación se relaciona con los cambios de humor severos en los últimos 4 a 6 meses. En efecto, informa sentimientos de tristeza, desesperanza, sueño interrumpido, ansiedad y disminución del placer en actividades que ella había disfrutado previamente. Sin embargo, ella no ha tenido ningún cambio reciente en su salud física y no informa sobre nuevos factores estresantes en su vida. Pero sus síntomas del estado de ánimo le están ocasionando importantes dificultades para realizar su trabajo como enfermera gerente y en sus relaciones, incluyendo la que lleva con su marido, quien, por lo demás, antes la apoyaba.

Niega antecedentes de depresión crónica o ansiedad, pero experimentó depresión posparto después del nacimiento de cada uno de sus dos niños hace más de 20 años, cuando requería uso de un antidepresivo durante aproximadamente 3 meses cada vez. Su única condición médica crónica es un hipotiroidismo primario que se trata adecuadamente (una prueba reciente de niveles de hormona estimulante de la tiroides fue normal). Su puntuación PHQ-9 en la clínica es 17, lo cual significa depresión moderadamente severa. Su examen físico es normal, incluido un índice de masa corporal normal de 23 kg/m².

Ella se pregunta cuál es la mejor estrategia de tratamiento para sus síntomas depresivos.

¿Debería estar en terapia hormonal (HT)? ¿Ella es perimenopáusica y probablemente eso está afectando su estado de ánimo? ¿O es más apropiado considerar un antidepresivo junto con la terapia cognitivo-conductual? Ella no tiene ninguna contraindicación para el uso de

TH y está dispuesta a probarla si esa es la mejor opción para sí misma. ¿Cómo procederías con el manejo de esta paciente?

Comentario

En comparación con los hombres, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión en cualquier punto determinado durante sus años reproductivos.

Para algunos, la transición a la menopausia está caracterizada no solo por la ocurrencia de ciclos menstruales irregulares y síntomas vasomotores relacionados con la menopausia, SVM (sueño interrumpido y otros), sino también por la aparición de síntomas depresivos o un trastorno depresivo mayor (TDM; aparición reciente o episodio recurrente).

Aquellas mujeres que experimentan síntomas depresivos por lo general informan bajo estado de ánimo, disminución de la motivación o energía, disfrute reducido de las actividades habituales y trastornos del sueño.

Aunque estos síntomas no son graves ni lo suficientemente consistentes como para caracterizar un episodio depresivo, aún pueden conducir a deterioro psicosocial significativo y peor calidad de vida. De hecho, los estudios longitudinales sugieren que las mujeres tienen más probabilidades de experimentar síntomas depresivos durante los años perimenopáusicos (1,5 a 3,0 veces mayor riesgo) que durante sus años de premenopausia o posmenopausia. Un TDM también se puede diagnosticar a lo largo de los años de la transición de la menopausia y la posmenopausia temprana; es más probable que los episodios recurrentes ocurran, pero los investigadores también han documentado un ligero aumento para una nueva aparición de TDM durante este período de la vida.^{1,2}

Existen algunos factores de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos en mujeres de mediana edad que parecen ser omnipresentes a lo largo de la vida útil; son parte de un riesgo continuo que algunas mujeres llevan a lo largo de sus vidas y pueden incluir características

sociodemográficas (p. ej., ser negra o desempleada), factores relacionados con la salud (por ejemplo, ser fumadora, tener una peor salud) y factores psicosociales (por ejemplo, tener escaso apoyo social o estar expuesta más frecuentemente a eventos estresantes de la vida).³

Tener antecedentes de depresión o ansiedad crónica es uno de los más fuertes predictores de TDM durante la edad mediana.

Además, los informes anteriores de síntomas del estado de ánimo relacionados con hormonas (es decir, diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual o episodios depresivos posparto anteriores) están moderadamente asociados con síntomas depresivos durante la transición de la menopausia.

También hay factores de riesgo que parecen durar más tiempo o estar relacionados con el contexto, a menudo atribuidos a la ventana de vulnerabilidad para depresión durante los años de la edad mediana. Incluyen, por ejemplo, una mayor sensibilidad que algunas mujeres tienen a las variaciones hormonales durante la transición de la menopausia, la presencia/gravedad de los síntomas relacionados con la menopausia (problemas de sueño, SVM) y algunas de las condiciones médicas crónicas y eventos de vida estresantes que tienen más probabilidades de ocurrir durante este período en la vida.⁴

Esta paciente informa síntomas depresivos de intensidad moderada, posiblemente caracterizando un episodio depresivo recurrente asociado a sus episodios depresivos anteriores. Sus síntomas están afectando negativamente su vida, tanto profesional como interpersonalmente, y parece que no solo sean parte de su continuo riesgo (es decir, antecedentes de depresión con hormonas relacionadas con síntomas del estado de ánimo [dos episodios de depresión posparto]) sino que también estén asociados con algunos factores específicos relacionados con las ventanas (es decir, los síntomas depresivos surgieron en el contexto de ciclos irregulares y son concomitantes con otros síntomas molestos relacionados con la menopausia, como quejas vasomotoras y trastornos del sueño).

Ella ciertamente se beneficiaría de un enfoque de tratamiento, pero ¿cuál? O, más precisamente, ¿cuál primero?

Como recomendación general, un antidepresivo y terapias conductuales (particularmente terapias cognitivas conductuales [TCC]) constituyen la primera línea de tratamiento para la depresión durante toda la vida útil, incluidos los años de la edad mediana. Para esos episodios recurrentes, una respuesta previa a un antidepresivo específico (agente, clase) debe tenerse en cuenta en el momento de decidir qué probar primero.

Hay factores adicionales a considerar al tratar los síntomas depresivos en mujeres en la mediana edad, incluidas las preocupaciones de seguridad cuando hay que lidiar con condiciones médicas comórbidas (debido a posibles interacciones farmacológicas) y los efectos de diferentes agentes sobre la función de la sexualidad, el sueño y los SVM.

Los datos existentes respaldan la eficacia y tolerabilidad de varios inhibidores de la recaptación de serotonina y de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluidos fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, duloxetina, desvenlafaxina y vortioxetina.

La terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser eficaz no solo para la depresión sino también para problemas de sueño y los SVM. Cuando sea posible, ambas opciones (antidepresivos y TCC) deben formar parte del arsenal terapéutico.

Si esta paciente no puede o no quiere usar antidepresivos nuevamente (ella solo los usó brevemente hace más de 20 años) o se muestra reacia a participar en TCC, sería razonable considerar una prueba con terapia basada en estrógenos.

Factores que apoyan la eficacia y seguridad de una opción hormonal incluyen la intensidad de sus síntomas depresivos (moderados, pensamientos no suicidas), los posibles beneficios de la terapia hormonal para sus otros síntomas menopáusicos molestos asociados (sueño interrumpido, SVM, ansiedad), y su estado de salud general (es decir, no contraindicaciones para la terapia hormonal).

De hecho, las Clinical Guidelines of the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments recomiendan el uso de estradiol

transdérmico como un tratamiento de segunda línea (nivel 2) para el manejo del TDM durante la perimenopausia.⁶

Sobre la base de los datos y las directrices existentes, un ensayo breve (4-6 semanas) de estradiol transdérmico (50-100 µg/d) podría ser beneficioso para una mujer perimenopáusica que presenta SVM y síntomas depresivos concurrentes. Después del ensayo inicial breve de estrógenos, la necesidad de tratamiento antidepresivo (ya sea como en monoterapia o en combinación con estrógeno) y/o TCC podría reevaluarse.

La progesterona intermitente podría proporcionar protección endometrial con buena tolerabilidad.⁴

Las pacientes y los médicos son cada vez más conscientes de la aparición de depresión durante los años de la edad mediana y el efecto que esta condición puede tener en la calidad de vida y el funcionamiento de una mujer, además de otras quejas concurrentes como SVM, problemas de sueño o ansiedad. Las intervenciones terapéuticas deben ser adaptadas para abordar adecuadamente los diversos sistemas involucrados, y pueden incluir opciones farmacológicas, conductuales y/u hormonales, así como modificaciones de estilo de vida para promover el ejercicio regular y los cambios en la dieta.

Referencias

1. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med.* 2015;45(8):1653-1664.
2. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385-390.
3. Soares CN. Depression and menopause: an update on current knowledge and clinical management for this critical window. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):651-667.
4. Soares CN. Depression during the menopausal transition: window of vulnerability or continuum of risk? *Menopause.* 2008;15(2):207-209.
5. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al; Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause.* 2018;25(10):1069-1085.
6. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):588-603. Erratum in: *Can J Psychiatry.* 2017;62(5):356.

Claudio N Soares, MD, PhD, FRCPC, MBA
Professor and Head, Department of Psychiatry
Queen's University School of Medicine Kingston,
Ontario, Canada.
CAN-BIND Executive Lead, Strategy and New
Partnerships St. Michael's Hospital University of
Toronto, Canada.

Conflicto de intereses

Dr. Soares informa fondos para investigación y becas educativas del Ontario Brain Institute (OBI), la Ontario Research Funds – Research Excellence (ORF-RE) y la Academic Health Science Centre Alternative Funding Plan (AHSC AFP), Innovation Fund, y ser consultor para Sunovion, Merck, Otsuka y Lundbeck.

Caso 2

Pregunta

Una mujer de 64 años se presenta como de rutina para detección de cáncer de cuello uterino con prueba simultánea de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH) más citología (prueba de Papanicolaou). Hace veinte años le diagnosticaron displasia cervical de alto grado, y fue tratada con crioterapia. Desde entonces, ha tenido citología cada 3 años. Ella no ha tenido sexo con penetración en 25 años y no está en ninguna terapia hormonal. En el examen se nota síndrome genitourinario de la menopausia (GSM).

Ella encuentra insoportable el examen con espéculo y pregunta si, después de hoy, ella puede suspender con seguridad más exámenes de detección. ¿Cuál es la recomendación más reciente sobre continuar con la detección en esta mujer? Los resultados de la prueba son positivos para el VPH 18, y la citología resulta normal. ¿Ella necesita una colposcopia? Si es así, ¿el GSM tiene que ser abordado antes de más pruebas?, y ¿cómo debería ser tratada y por cuánto tiempo?

Comentario

Las pautas de consenso para anomalías cervicales en las pruebas de detección de cáncer y precursores de cáncer de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)¹ se publicaron en abril de 2020; el American College of Obstetrics and Gynecology aprobó oficialmente las nuevas directrices de gestión en octubre de 2020. Las nuevas guías se desarrollaron basadas en nuevas pautas de una mayor cantidad de datos longitudinales derivados de una base de datos disponible más grande que antes² y validada contra otras bases de datos.

Las recomendaciones de la guía se basaron en estimaciones de riesgo calculadas con datos de una gran cohorte prospectiva longitudinal de más de 1,5 millones de pacientes en Kaiser Permanente, Northern California. Con tan gran base de datos, fue posible construir estimaciones precisas del riesgo de adquirir o tener neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 3+ en los siguientes 5 años para muchos escenarios clínicos y combinaciones de los resultados de las pruebas pasadas y actuales.²

Por primera vez, ante los resultados de pruebas anteriores de una persona y su historial de tratamiento o la falta de antecedentes, las pruebas de detección se utilizan para estimar el riesgo de tener actualmente CIN 3+ o desarrollar CIN 3+ durante los próximos 5 años. Incluso información sobre la historia pasada ahora contribuye a la gestión prospectiva de decisiones, un paso hacia la personalización del cuidado de la salud.

Como antes, el objetivo de la detección y el manejo es descubrir lesiones cervicales premalignas y tratarlas antes de que ocurra la invasión. Esto se hace mediante la detección de anomalías citológicas y/o la presencia de una o más de 14 cepas de virus del papiloma humano (VPH), de alto riesgo, seguido de biopsia histológica diagnóstica de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)/CIN 2 o 3.

Además, lesiones precursoras del cáncer glandular pueden detectarse (citológicamente, como células glandulares atípicas [CGA], e histológicamente, como adenocarcinoma *in situ* [AIS]) y se tratan antes de que ocurra la invasión.

En consecuencia, el criterio de valoración clínico que el cribado y la evaluación buscan, es identificar CIN 2/3 + (que incluye CIN 2, CIN 2/3, CIN 3, AIS y cáncer).

Es muy probable que las lesiones de bajo grado retrocedan (o al menos no progresen a CIN 3+) y, por lo tanto, no deben tratarse en la mayoría de las circunstancias. También hay un mayor enfoque en tipos específicos de VPH, especialmente VPH 16 e infección por VPH 18, que confieren particularmente alto riesgo de lesiones precancerosas y cáncer.

Se sabe desde hace décadas que en la mayoría de casos el factor de riesgo importante para CIN 2/3 + es una infección persistente por VPH de alto riesgo. Cuando rondas sucesivas de cribado cervical son hechas con pruebas basadas en VPH (ya sea VPH solo o prueba de VPH más citología), es más fácil determinar si la infección VPH persistente está presente. Esta información es entonces integrada en las estimaciones de riesgo CIN 3+ que determinan las decisiones de gestión. Esta mejora conduce a decisiones de gestión que se adaptan más a la persona que confiando en los algoritmos «gené-

ricos» que fueron usados previamente; por lo tanto, las recomendaciones son basadas en el riesgo, no en los resultados.

Los escenarios se clasificaron en uno de seis estratos de riesgos o umbrales de acción clínica, que a su vez contenía una recomendación de gestión para vigilancia, colposcopia, colposcopia o tratamiento, o tratamiento acelerado. Es importante destacar que en el CIN 3+ inmediato el umbral de riesgo para la colposcopia es del 4% y más.

En lugar de confiar en un conjunto de algoritmos como en el pasado, el uso de la aplicación para dispositivos móviles (comprado por \$ 9,99) o calculadora de sitio web (gratis en www.asccp.org) es necesario para determinar los próximos pasos en el manejo de la paciente. Los médicos también pueden usar las pautas del 2019 para manejar a sus pacientes a través de las tablas en Egemen y colegas.² Para muchos médicos, este será el más profundo cambio en cómo se utilizan las pautas... Piense en ello como pasar de usar un mapa bidimensional a emplear un GPS mientras conduce.

¿Cuánto tiempo debe pasar esta paciente en detección, dado que tuvo una crioterapia hace 20 años por una lesión de alto grado?

Cerca del 20% de los cánceres de cuello uterino ocurren en pacientes mayores de 65 años. Para mitigar el riesgo de cáncer en pacientes mayores, las pautas de manejo previas incluyeron pruebas continuas en pacientes con resultados anormales, así como en aquellas que no cumplen con los criterios de salida. Sin embargo, fue señalado que la comodidad de la paciente y las limitaciones de posicionar y examinar a pacientes mayores deben entrar en la toma de decisiones compartidas sobre cuándo interrumpir el tamizaje.

Las pacientes con NIC 3+ anterior tienen un riesgo elevado de por vida de desarrollar cáncer cervical o de vagina y a menudo requieren pruebas de vigilancia después de los 65 años. Estudios de población a largo plazo han demostrado un aumento de dos veces en el riesgo de cáncer cervical después del tratamiento de HSIL histológico.

Las directrices de la ASCCP de 2012 recomendaban que las mujeres con enfermedad CIN 2+ conocida deben continuar la detección durante al

menos 20 años después del tratamiento, que en muchos casos se extiende después de los 65 años.

Sin embargo, las directrices de la ASCCP actualizadas de 2019 recomendaron vigilancia continua a intervalos de 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento de histología de alto grado (HSIL, CIN 2, CIN 3, AIS) o citología de alto grado (HSIL o ASC-H persistente). Después de completar este período de observación, la vigilancia continua en intervalos de 3 años puede continuar mientras la paciente goza de una salud razonablemente buena; por el contrario, la interrupción de la vigilancia es recomendada para pacientes con expectativa de vida limitada.

Si se encuentra que esta paciente no tiene residuos de enfermedad en colposcopia y biopsia, se continúa la vigilancia con la prueba del VPH sola o se prefiere realizar una prueba conjunta cada 3 años, mientras que la detección con citología cervical sola es aceptable solo si las pruebas basadas en el VPH no son factibles.

Dado el resultado de sus pruebas recientes (VPH 18 citología normal positiva), ¿cuál es el siguiente paso en la gestión?

El uso de la aplicación ASCCP agiliza la toma de decisiones para esta paciente. Las entradas son estas:

- Situación clínica: edad: 35 a 65, manejo de los resultados de los exámenes de rutina.
- Resultado de la prueba actual: VPH positivo (genotipado, VPH 18), citología normal.
- Resultados anteriores: normal dos veces.
- Recomendación: colposcopia.

La prueba primaria de VPH de 2015 para detección del cáncer cuello uterino: orientación clínica provisional³ recomendó que cualquier paciente con resultado positivo para VPH 16 o VPH 18 debe someterse a colposcopia, independientemente de los resultados de la citología o incluso sin haber tenido un cribado citológico.

Las directrices de la ASCCP de 2019 han dado un paso, además, recomendando que las pacientes que son positivas para el genotipo 16 o 18 del VPH deben tener citología refleja realizada por el mismo laboratorio, ya que el tratamiento acelerado (por ejemplo, un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP], sin

anterior colposcopia biopsia) es el preferido si en una paciente se encontró que tenía VPH 16 y HSIL en citología.

Cuando se ve a la paciente para su visita de colposcopia, es muy probable que la unión escamocolumnar no sea visible, debido tanto a su crioterapia previa como a su edad.

En consecuencia, un legrado endocervical y múltiples biopsias exocervicales, incluso si no se ven lesiones, están indicados.

Porque la paciente tiene GSM y encuentra el examen con espéculo doloroso, ¿la terapia de estrógeno tópico, antes que la colposcopia, mejora su capacidad para tolerar cómodamente el procedimiento?

Según el éxito del estrógeno tópico en el tratamiento de la dispareunia,⁴ es probable que la terapia de estrógeno tópico durante 3 a 6 semanas⁵ haga que la colocación del espéculo sea menos dolorosa. De hecho, no se espera que el corto retraso de tiempo para completar la terapia afecte la probabilidad de progresión. Además, en dos estudios^{6,7} hay evidencia de que el pretratamiento con el estrógeno tópico aumentará la probabilidad de colposcopia satisfactoria; aunque ninguna de dichas investigaciones evaluó pacientes con antecedentes de crioterapia.

Otras intervenciones que pueden hacer el procedimiento de colposcopia más cómodo son el uso de un espéculo pequeño con abundante aplicación de un lubricante a base de agua, el posicionamiento con muletas de rodilla (en lugar de estribos) y la distracción con la música, la conversación con la paciente o la guía con imágenes durante el procedimiento.

Una revisión Cochrane de 2016⁸ citó evidencia de dos pequeños ensayos que muestran que las mujeres que tenían un tratamiento de colposcopia tuvieron menos dolor y pérdida de sangre si el cuello uterino era inyectado con una combinación de un anestésico local y un vasoconstrictor en comparación con placebo.

Aunque tomar analgésicos orales (por ejemplo, ibuprofeno) antes del tratamiento en el cuello uterino en la clínica de colposcopia es recomendada en algunas guías; la evidencia de dos pequeños ensayos no mostró que esta práctica redujera el dolor durante el procedimiento.

Referencias

1. Perkins RB, Guido RS, Castle PE., et al; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131.
2. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-143.
3. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):330-337.
4. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. *J Sex Med.* 2011;8(3):666-674.
5. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas. New Edition.* 3rd ed. Rockville, MD:ASCCP; 2011.
6. Richards A, Dalrymple C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(3):440-444.
7. Beniwal S, Makkar B, Batra S, Gandhi G, Goswami D, Zutshi V. Comparison of vaginal versus oral estradiol administration in improving the visualization of transformation zone (TZ) during colposcopy. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):QC18-21.
8. Gajjar K, Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD006120.

Michael S Policar, MD, MPH Professor Emeritus of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences UCSF School of Medicine Policar Lectures San Rafael, California

Conflicto de intereses

Dr. Policar reporta ser consultor de Evofem Bioscience.

Bone mineral density in women with deep infiltrating endometriosis who have undergone early bilateral oophorectomy

Densidad mineral ósea en mujeres con endometriosis infiltrante profunda que se han sometido a una ooforectomía bilateral temprana

Gosset, Anna MD; Escanes, Claire MD; Pouilles, Jean-Michel MD; Vidal, Fabien MD, PhD; Tanguy Le Gac, Yann MD; Plu-Bureau, Geneviève MD, PhD; Trémollières, Florence A. MD, PhD

Menopausia: 9 de noviembre de 2020 - Publicación del volumen antes de la impresión - Edición -doi: 10.1097/GME.0000000000001696

Resumen

Objetivo: Estudiar la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con y sin endometriosis infiltrante profunda pélvica (EIP) que se sometieron a ooforectomía bilateral temprana (OB).

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en 83 mujeres que se sometieron a OB precoz antes de los 45 años, 31 por EIP y 52 por otra condición clínica. Todas las mujeres respondieron un cuestionario asistido por computadora estandarizado para registrar sus datos clínicos e históricos y fueron examinadas médicamente. La DMO de la columna lumbar y del cuello femoral se midió mediante absorciometría de rayos X de energía dual después de la OB temprana. Simultáneamente, también se midieron el calcio sérico, la paratiroides intacta, la 25-hidroxivitamina D y el telopéptido C reticulado. Se calcularon los *odds ratio* ajustados y no ajustados (con intervalos de confianza [IC] del 95%) para la endometriosis mediante regresión logística.

Resultados: La DMO media de la columna lumbar y del cuello femoral fue significativamente mayor en las mujeres que se sometieron a OB temprana por EIP que en aquellas que se sometieron a OB temprana por otra condición clínica. Después de ajustar la edad en la medición de la DMO, los años desde la menopausia, la edad en la menarquia y el índice de masa corporal, la razón de probabilidades de endometriosis asociada con un aumento de 1 DE en la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral fue de 2,59 (IC del 95%: 1,45-4,62) y 2,16 (IC del 95%: 1,23-3,81), respectivamente.

Conclusión: Las DMO más altas de la columna lumbar y del cuello femoral se asocian con un aumento en la probabilidad de EIP pélvico en mujeres que se sometieron a OB temprana. Esto podría esperarse en la medida en que la endometriosis se asocie en sí misma con un estado de estrógeno mejorado, aunque se necesitan más estudios para confirmar tal hipótesis. Estos hallazgos sugieren que la medición de la DMO podría contribuir al manejo hormonal de la menopausia quirúrgica en mujeres con EIP.

Edad, historial de menstruación y cerebro

Age, menstruation history and brain

Ambikairajah, Ananthan BSc, MTeach, PhDc; Tabatabaei-Jafari, Hossein MD; Hornberger, Michael PhD; Cherbuin, Nicolas PhD¹

Menopausia: 26 de octubre de 2020 - Publicación del volumen antes de la impresión - Edición -doi: 10.1097/GME.0000000000001688

Resumen

Objetivos: Investigar la asociación transversal entre las medidas de la historia de la menstruación (incluido el estado menopáusico, la edad de la menopausia, la edad de la menarquia, la duración de la etapa reproductiva y el volumen cerebral.

Métodos: Se incluyeron mujeres (de 45 a 79 años) del Biobanco del Reino Unido ($n = 5.072$) después de excluir a aquellas que 1) se habían sometido a histerectomía u ooforectomía bilateral, 2) alguna vez usaron terapia hormonal menopáusica, 3) alguna vez tuvieron un accidente cerebrovascular o 4) eran perimenopáusicas. Se calcularon múltiples modelos de regresión jerárquica lineal para cuantificar la asociación transversal entre las medidas de la historia de la menstruación y el volumen cerebral. Se aplicó un análisis de sensibilidad basado en el emparejamiento de propensión por edad (y otras covariables demográficas/de salud) para estimar las diferencias en los volúmenes cerebrales entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas emparejadas.

Resultados: Las mujeres posmenopáusicas tenían 1,06% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 1,05-1,06) y 2,17% (IC del 95%, 2,12-2,22) mayor volumen cerebral total (VCT) y volúmenes hipocampales (VH), respectivamente,

que las mujeres premenopáusicas. El análisis de sensibilidad con muestras de la misma edad produjo resultados consistentes (VCT: 0,82%, IC del 95%, 0,25-1,38; HV: 1,33%, IC del 95%, 0,01-2,63). Por cada año de aumento en la edad por encima de los 45 años, las mujeres posmenopáusicas experimentaron una reducción del VCT un 0,23% mayor que las mujeres premenopáusicas (IC del 95%, $\pm 0,60$ a $\pm 0,14$), lo que no se observó para el VH. Además, cada año el inicio tardío de la menopausia después de los 45 se asoció con un 0,32% (IC del 95%, $\pm 0,35$ a $\pm 0,28$) y un 0,31% (IC del 95%, $\pm 0,40$ a $\pm 0,22$) menores de VCT y VH respectivamente. Cada año adicional en la edad de la menarquia se asoció con un 0,10% (IC del 95%, 0,04-0,16) de VCT más grande, que no se detectó para el VH.

Conclusiones: La menopausia puede contribuir al volumen cerebral más allá de los efectos típicos del envejecimiento. Además, la edad temprana de la menarquia, la edad tardía de la menopausia y el aumento de la duración de la etapa reproductiva se asociaron negativamente con el volumen cerebral. Se requieren más investigaciones para determinar si la asociación negativa entre la edad de la menopausia y el VH es potencialmente un indicador de vulnerabilidad futura a la demencia.

Tendencias del cáncer de vulva asociadas a la edad en EE. UU.

Age-associated trends of vulvar cancer in the US

Khadraoui, Hanaa BA; Thappa, Sarab DO; Smith, Marianne MD; Davidov, Adi MD; Castellanos, Mario R. MD

Menopause: October 26, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/GME.0000000000001687

Resumen

Objetivo: A lo largo de los años, las sociedades médicas se han alejado de recomendar exámenes pélvicos de rutina en mujeres asintomáticas mayores de 65 años. En consecuencia, el examen vulvar es un componente en gran parte descuidado del examen físico, a menos que se envíe a un especialista para una evaluación ginecológica. En reconocimiento de estas recomendaciones, analizamos las tendencias estadounidenses en la incidencia, la edad y el estadio del cáncer de vulva en el momento del diagnóstico, la supervivencia y la asociación con el virus del papiloma humano (VPH).

Métodos: Los casos de cáncer de vulva y de cuello uterino de 1992 a 2014 se extrajeron de los resultados finales, epidemiología y vigilancia del Instituto Nacional del Cáncer, y se analizaron y compararon los datos de los Centros para el Control de Enfermedades sobre la edad en el momento del diagnóstico, el estadio de la enfermedad y la asociación con el VPH. Se extrajeron y calcularon las tasas de incidencia y mortalidad.

Resultados: De 1992 a 2014, hubo un aumento del 14,3% en las tasas de cáncer de vulva. La tasa de incidencia promedio absoluta

fue de 2,25, y el VPH todavía se observa en los carcinomas vulvares en mujeres de 65 años o más. Las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino se redujeron en un 34,2%, mientras que las tasas de mortalidad por cáncer de vulva se mantuvieron sin cambios. Mostramos que el aumento de los intervalos para la detección del cáncer de cuello uterino se asocia con la detección del cáncer de vulva en una etapa más avanzada. La proporción de casos de cáncer de vulva diagnosticados en mujeres menores de 50 años disminuyó de manera constante, del 42,05% de los casos en 1992-1996 al 19,75% del total de casos en 2012-2015. Mientras tanto, los casos de cáncer de vulva diagnosticados en mujeres mayores de 65 años aumentaron del 36,62% de los casos en 1992-1996 al 49,82% de los casos en 2012-2015.

Conclusión: La incidencia de cáncer de vulva aumenta con la edad, con una mediana de edad de diagnóstico de 67 años, y los tumores VPH (+) se presentan en los años 70 y 80. Aunque las sociedades médicas no recomiendan habitualmente un examen genital externo en mujeres de 65 años o más, mostramos que esta es una oportunidad perdida para mejorar los resultados del cáncer en algunas mujeres mayores.

Eficacia de la terapia con progestina sola para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Una revisión sistemática

Efficacy of progestin-only therapy for the treatment of menopausal symptoms. A systematic review

Dolitsky, Shelley N. MD; Cordeiro Mitchell, Christina N. MD; Stadler, Sarah Sheehan MD; Segars, James H. MD

Menopausia: 26 de octubre de 2020 - Publicación del volumen antes de la impresión - Edición -doi: 10.1097/GME.0000000000001676

Resumen

Importancia: La menopausia se asocia con síntomas molestos para muchas mujeres, incluidos cambios de humor, sofocos, problemas para dormir y fatiga. La progesterona se prescribe comúnmente en combinación con la terapia con estrógenos. Aunque la monoterapia con progestágenos se ha utilizado como tratamiento de los síntomas de la menopausia en mujeres con contraindicaciones para los estrógenos, no se ha establecido la vía y la dosis óptimas de la monoterapia con progestina.

Objetivo: Evaluar si la progestina como tratamiento independiente es eficaz para tratar los síntomas vasomotores y del estado de ánimo asociados con la menopausia.

Revisión de evidencia: Realizamos una revisión sistemática utilizando las bases de datos PubMed y Embase desde enero de 1980 hasta enero de 2020. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que investigaron diferentes formas de progestina para el tratamiento de los síntomas vasomotores o del estado de ánimo asociados con la menopausia.

Recomendaciones: Una búsqueda sistemática de 892 estudios identificó siete ECA con un total de 601 pacientes. La literatura disponible fue heterogénea en términos de formulación y dosis de progesterona; la administración varió

de 5 a 60 mg de progesterona transdérmica, 10 a 20 mg de acetato de medroxiprogesterona oral y 300 mg de progesterona micronizada oral. La duración del tratamiento también difirió entre los estudios, desde 21 días hasta 12 meses (mediana: 12 semanas). Tres de siete ECA informaron que el tratamiento con progestina produjo una mejoría de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres posmenopáusicas. El estudio más grande que administró progestina oral con 300 mg de medroxiprogesterona oral informó una mejora del 58,9% en el SVM (frente al 23,5% en el grupo placebo, $n=133$), mientras que el estudio más grande que utilizó progesterona transdérmica no informó mejoría ($n=230$). Ningún estudio informó una mejora de los síntomas del estado de ánimo. Los efectos secundarios, como dolores de cabeza y sangrado vaginal, fueron significativos en cinco de siete ECA y llevaron a la interrupción del tratamiento en el 6 al 21% de las pacientes.

Conclusiones y relevancia: En algunos ensayos se informó un efecto beneficioso con la vía transdérmica de mayor duración y con el tratamiento oral en dosis más altas para el SVM para el tratamiento con progesterona sola. Este informe puede ayudar a ilustrar los estudios futuros de la terapia con progestina sola para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.