El papel de los estrógenos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas*

POSICIÓN DE LA NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2007

RESUMEN

Objetivo. Crear una posición basada en las evidencias por la North American Society (NAMS) en el papel de los estrógenos locales vaginales de terapia estrogénica (TE) para el tratamiento de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas.

Diseño. La NAMS siguió los principios generales establecidos por las guías de la medicina basada en la evidencia para crear este documento. Un panel de clínicos e investigadores conocidos como expertos en el campo de la enfermedad genitourinaria se reunieron para revisar, sintetizar e interpretar la evidencia corriente de la TE vaginal para la atrofia vaginal, desarrollar conclusiones y hacer recomendaciones. Su asesoría se usó para apoyar al Comité directivo de la NAMS para publicar esta declaración de posición.

Resultados. Los estudios randomizados controlados, aunque limitados, han mostrado que bajas dosis de estrógenos locales vaginales son efectivas y bien toleradas para tratar la atrofia vaginal. Todos los productos comerciales de baja dosis de estrógenos locales vaginales en los EUA para el tratamiento de la atrofia vaginal son igualmente efectivos a las dosis recomendadas por el laboratorio.

Conclusiones. La escogencia de la terapia debe ser guiada por la experiencia clínica y la preferencia de los pacientes. El progestágeno es generalmente no indicado cuando se administran dosis bajas de estrógenos para la atrofia vaginal. Los datos son insuficientes para recomendar vigilancia anual de endometrio en mujeres asintomáticas que han tenido TE vaginal.

La TE vaginal se puede continuar en las mujeres a tanto tiempo como la sintomatología esté presente.

Para mujeres tratadas por cánceres no hormono-dependientes, el manejo de la atrofia vaginal es similar al de las mujeres sin historia de cáncer.

Para mujeres con historia de cáncer hormono-dependiente, las recomendaciones de manejo son dependientes de la preferencia de cada una de las mujeres de acuerdo con su oncólogo.

Palabras clave: menopausia y atrofia vaginal, estrógenos vaginales, posmenopausia, sequedad vaginal, dispareunia, tratamientos de cáncer y NAMS.

ABSTRACT

Objective. To create an evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) on the role of local vaginal estrogen therapy (ET) for the treatment of vaginal atropHy in postmenopausal women.

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T., MD.

Design. NAMS followed the general principles established for evidence-based guidelines to create this document. A panel of clinicians and researchers acknowledged to be experts in the field of genitourinary disease was enlisted to review, synthesize, and interpret the current evidence on vaginal ET for vaginal atropHy, develop conclusions, and make recommendations. Their advice was used to assist the NAMS Board of Trustees in publishing this position statement.

Results. Randomized controlled trials, albeit limited, have shown that low-dose, local vaginal estrogen delivery is effective and well tolerated for treating vaginal atropHy. All of the low-dose vaginal estrogen products approved in the United States for treatment of vaginal atropHy are equally effective at the doses recommended in labeling.

Conclusions. The choice of therapy should be guided by clinical experience and patient preference. Progestogen is generally not indicated when low-dose estrogen is administered locally for vaginal atropHy. Data are insufficient to recommend annual endometrial surveillance in asymptomatic women using vaginal ET.

Vaginal ET should be continued for women as long as distressful symptoms remain.

For women treated for non-hormone-dependent cancer, management of vaginal atropHy is similar to that for women without a cancer history.

For women with a history of hormone-dependent cancer, management recommendations are dependent upon each woman's preference in consultation with her oncologist.

Key words: Menopause, vaginal atropHy, vaginal estrogen, postmenopause, vaginal dryness, dyspareunia, cancer treatments, NAMS.

Los síntomas que resultan de la atrofia vaginal son queja frecuente de las mujeres posmenopáusicas. Aunque los síntomas vasomotores acompañan típicamente la pérdida de la producción de estrógenos por el ovario, ellos usualmente pasan después de un tiempo independientemente de si los estrógenos son usados. En contraste los síntomas vaginales, los cuales incluyen sequedad vaginal, irritación, prurito vulvovaginal y dispareunia, son usualmente progresivos y no se resuelven espontáneamente. Si no se tratan, la atrofia vaginal puede resultar en un malestar por años, con un impacto significante en la calidad de vida.

Un estimado de un 10% a 40% de mujeres posmenopáusicas tienen síntomas relacionados con la atrofia vaginal. La mayoría de los casos de atrofia vaginal sintomática requieren tratamiento; sin embargo, sólo cerca del 25% de las mujeres sintomáticas buscan ayuda médica.

La terapia estrogénica (TE), administrada por vagina en dosis bajas y sistémicamente, es considerada como el estándar terapéutico para atrofia vaginal moderada o severa. La liberación local de estrógenos está disponible en EUA en productos aprobados para terapia como cremas, tabletas y anillos para el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal, con menos efectos adversos que la vía sistémica.

El objetivo de esta declaración de posición es evaluar la seguridad y efectividad de los productos estrogénicos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas y dar una guía para su uso a los médicos, asistentes médicos, enfermeras practicantes, enfermeras y otros profesionales de la salud al cuidado de esta población, especialmente aquellos en el campo de la obstetricia y ginecología, medicina interna, cuidado primario, geriatría y urología.

Para esta declaración de posición, la NAMS revisó sistemáticamente la literatura médica relevante. Usando el MEDLINE, de base, se hizo una búsqueda de ensayos clínicos, meta-análisis y guías prácticas publicadas en inglés y relacionadas con TE vaginal para atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Las palabras médicas de búsqueda fueron posmenopausia,

disfunción fisiológica sexual (incluyendo dispareunia, vaginismo, y vaginitis) y enfermedad vaginal, con subtítulos en epidemiología, diagnóstico, prevención, control y terapia. La National Guideline Clearinghouse fue consultada para guías de la práctica clínica relevantes y la librería Cochrane se buscó para revisiones sistemáticas. Se dio prioridad para evidencia de estudios clínicos controlados randomizados y a meta-análisis de tales estudios, seguidos por evidencia de estudios observacionales controlados, usando los criterios ya descritos[1-3]. Las conclusiones de otros guías basadas en las evidencias también se revisaron . Debido a que los estándares de cuidado y opciones de tratamiento difieren a través del mundo, el foco se limitó a terapia disponible en NA.

Al desarrollar esta declaración de posición, la NAMS hizo una lista de cinco personas del comité editorial compuesta por expertos en endocrinología, ginecología y enfermedad genitales femeninas. El comité editorial revisó, sintetizó e interpretó los datos publicados, sacó conclusiones e hizo recomendaciones.

Si la evidencia era contradictoria o inadecuada para sacar conclusiones, un consenso basado en opiniones fue establecido. Los estándares de parámetros prácticos de la posición de la NAMS se describieron en un editorial[4].

El Comité ejecutivo de la NAMS fue responsable por la revisión final y la aprobación de esta declaración de posición.

Causas de atrofia vaginal

La vagina se compone de una capa interna de epitelio escamoso estratificado, una pared media muscular y una capa exterior fibrosa. Antes de la menopausia en la presencia de estrógenos endógenos, la vagina se caracteriza por una superficie gruesa rugosa, un flujo sanguíneo aumentado y lubricación vaginal.

Los estrógenos son el mecanismo regulador dominante de la fisiología vaginal. Los receptores estrogénicos alfa están presentes en los tejidos vaginales de mujeres pre y posmenopáusicas, mientras los receptores estrogénicos beta parece que están presentes solo en los tejidos vaginales premenopáusicos[5,6]. La TE exógena tiene múltiples efectos sobre la vagina; incluyendo el flujo sanguíneo, mejora el grosor epitelial, reduce el pH y aumenta las secreciones.

Disminución de los niveles de estrógenos

La atrofia vaginal está asociada comúnmente con la disminución de los niveles de estrógenos que acompaña la menopausia (espontánea o inducida) y el envejecimiento. La disminución de los niveles de estrógenos está también asociada con atrofia de la vulva y el tracto urinario bajo, comúnmente referido como atrofia urogenital. Sin embargo, este artículo se enfoca solo en la atrofia vaginal.

El término atrofia vaginal describe las paredes vaginales como delgadas, pálidas secas y a veces inflamadas (p. ej. vaginitis atrófica). Cuando los niveles normales de estrógenos circulantes en la premenopausia disminuyen durante la perimenopausia o después de una menopausia inducida, la vagina se acorta y se estrecha. Las paredes vaginales pueden mostrar pequeñas petequias (es decir, puntos redondos, no protuberantes, rojo-púrpura causados por hemorragia intradérmica o submucosa) y se vuelve más delgada (a menudo solo unas pocas capas de células de grosor), menos elástica, y progresivamente más lisa en cuanto disminuyen más los pliegues rugosos. El flujo sanguíneo vaginal disminuye.

Aunque las glándulas sebáceas permanecen prominentes, su secreción disminuye y el inicio de la lubricación durante el acto sexual se demora[7].

La información de ciencias básicas sobre el epitelio vaginal es escasa. En un sistema modelo que usó cultivos de células epiteliales vagino-cervicales, tanto la edad como la disminución de niveles de estrógenos se encontraron como factores independientes en la disminución de la permeabilidad para células vagino-cervicales, la cual a su vez podría tener un impacto sobre la sequedad vaginal[8]. Los cambios citológicos en los tipos de células epiteliales vaginales se caracterizan por un aumento de las células parabasales e intermedias y una disminución sustancial de las células superficiales. En las mujeres premenopáusicas, predominan las células intermedias y superficiales; se encuentran pocas células parabasales[7]. Otros factores que pueden jugar un papel en la salud vaginal incluyen el factor de crecimiento epidérmico, los retinoides y el óxido nítrico.

En las mujeres premenopáusicas, el pH ácido del fluido vaginal es un componente importante en las defensas no específicas contra los patógenos. Con la estimulación de estrógenos, el epitelio vaginal produce glucógenos, que se desdobla a glucosa. Especies de bacilos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual es responsable del pH ácido de la vagina. Cuando la estimulación estrogénica falta, los lactobacilos disminuyen, lo cual cambia el pH de la vagina a la alcalinidad[9]. El pH aumenta 5.0 o más sobre el rango de 3.5 a 4.5[10]. Este pH más alto permite la colonización de la vagina por flora fecal y otros patógenos.

Todos esos cambios aumentan la posibilidad de trauma, infección, dolor y pueden resultar en dispareunia. Dejar sin tratar la atrofia vaginal puede resultar en una superficie vaginal friable, con petequias, ulceraciones, desgarros y sangrado a menudo al menor trauma (p. ej. inserción del espéculo, coito)[7,11].

Tratamientos de cáncer

La atrofia vaginal sintomática puede estar asociada con tratamientos de cáncer como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia endocrina, pues esos tratamientos pueden resultar en cambios en el epitelio vaginal, trastornos de la irrigación y alteraciones anatómicas en el canal vaginal. Muchos tratamientos de cáncer pueden también causar falla ovárica temporal o definitiva, lo cual en la mujer premenopáusica puede terminar en cambios vaginales

Los efectos de los tratamientos de cáncer pueden asociarse con exámenes pélvicos dolorosos, dispareunia, aumento del riesgo de infecciones vaginales, y estrechamiento y acortamiento de la vagina[12].

Los síntomas vaginales relacionados con una menopausia abrupta inducida por quimioterapia (p. ej. malestar, sequedad, dispareunia) están asociados con una mayor disfunción sexual[13-15], como también unos más pobres resultados de calidad de vida[16-20].

La terapia endocrina para cáncer de mama está también asociada con síntomas vaginales. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) varían en su efecto en el epitelio vaginal. Un SERM, el tamoxifeno, ejerce su acción antiestrogénica en la mama; sin embargo, también produce efectos estrógeno-agonistas en el útero y la vagina. La secreción vaginal es el síntoma más frecuente[21,22] y hay un pequeño aumento de la incidencia de moniliasis vaginal[23]. Otro SERM, el raloxifeno, se ha encontrado que tiene pocos efectos vaginales adversos[24-27].

Comparados con el tamoxifeno, los inhibidores de aromatasas tienen una significante mayor incidencia de sequedad vaginal y dispareunia[21,28-30].

Evaluación de la Paciente

La mayoría de los casos de atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas resultan de más bajos niveles estrogénicos asociados con la menopausia. El momento del inicio de los síntomas de atrofia vaginal con respecto al tiempo desde la menopausia varía de una mujer a otra[31].

Historia médica

Las reducciones peri y posmenopáusicas de la producción de los estrógenos ováricos no son, sin embargo, la única causa potencial de la atrofia vaginal. Una meta de la historia clínica médica es descartar otras causas, incluyendo otros estados hipoestrogénicos (p. ej. falla ovárica prematura, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia, y posiblemente lactancia prolongada), algunas terapias endocrinas (p. ej. SERMs, inhibidores de aromatasas y hormona liberadora de gonadotropinas (agonista y antagonistas de GnRH.) y menopausia médicamente inducida (p. ej. tratamiento de cáncer). Síntomas similares pueden ser experimentados por mujeres posmenopáusicas que sufren de infección, trauma, cuerpo extraño, reacciones alérgicas, condiciones inflamatorias de la vulva, tumores benignos y malignos, otros desórdenes médicos (p. ej. diabetes, lupus eritematoso) y causas sicológicas.

Los síntomas de atrofia vaginal incluyen sequedad vaginal (75% de las mujeres posmenopáusicas), dispareunia (38%) y prurito vaginal, secreciones y dolor (15%)[32]. Síntomas de irritación urinaria, urgencia y sensación de quemadura con la orina pueden ser reportados. El sangrado vaginal puede ocurrir si la atrofia es severa.

La información que se debe recolectar durante la historia de la paciente, incluye su relación de pareja, actividad sexual actual, historia de inter-

venciones, metas terapéuticas para síntomas vaginales y nivel de percepción de malestar relacionado con los síntomas reportados. Se deben incluir las respuestas fisiológicas, sicológicas y comportamentales a los síntomas.

Para una mujer con historia de cáncer, se debe obtener información adicional: sitio del cáncer, cáncer hormona-dependiente, tipo(s) de tratamiento para el cáncer (anterior y actual), edad de la mujer al momento del diagnóstico y edad actual, y tipo de menopausia (espontánea o inducida). La sequedad vaginal es un síntoma común entre mujeres tratadas para cáncer, pero puede no estar relacionado con la pérdida de estrógenos. Para mujeres más jóvenes con menopausia inducida, la sequedad vaginal está asociada con dispareunia y otros cambios anormales en el funcionamiento sexual[15,20].

La estenosis vaginal es una secuela común asociada con cirugía y terapia radioactiva para enfermedades malignas ginecológicas. Intervenciones (como dilatadores, lubricantes) se usan a menudo después de la terapia para minimizar esta complicación, pero el uso rutinario de esta práctica médica no es universal. Si no se inician esas intervenciones, la mujer puede experimentar malestar crónico, exámenes pélvicos dolorosos, y dispareunia. Algunas mujeres pueden no ser capaces de una actividad sexual. Así, una historia del uso de tales intervenciones y su resultado es esencial.

Examen físico

Se pueden ver discrepancias entre los síntomas de una mujer y el hallazgo al examen físico. Los signos observados durante la evaluación de la vulva y la vagina cambian con el grado de atrofia.

En estados tempranos, el epitelio del vestíbulo es delgado y seco, y la vagina es moderadamente eritematosa. Como progresa la atrofia, hay pérdida de la grasa de los labios, haciendo los labios mayores descolgados y no diferenciándose de los labios menores. Como el prepucio que cubre el clítoris disminuye, el clítoris parece más grande[32,33]. El tejido de la vulva se va volviendo pálido, delgado y seco. Puede haber sensibilidad a la palpación en el vestíbulo. La vagina pierde elasticidad, se acorta, se estrecha, se vuelve menos distensible y puede fácilmente traumatizarse e irritarse. El epitelio vaginal tiene una apariencia alisada, seca, teniendo varios grados desde eritema hasta palidez. Se va alisando gradualmente, perdiendo su rugosidad, y los fornices se pueden obliterar, haciendo aparecer el cuello rápidamente con la válvula del espéculo. Se pueden ver petequias en el vestíbulo o en la vagina. Se pueden presentar secreciones espesas.

Con la atrofia vaginal, el pH de la vagina es típicamente mayor de 5.0. Una muestra al microscopio muestra más de una célula blanca por célula epitelial, las células epiteliales inmaduras con un núcleo relativamente grande (células parabasales) y reducidos o ausentes los actobacilos puede haber repoblación con diferente flora, incluyendo microorganismos entéricos asociados comúnmente con infección del tracto urinario (itu)[33]; el extendido de la atrofia es idéntico a las células descamatorias inflamatorias de la vaginitis, el liquen plano vaginal; por lo tanto, un ensayo de estrógenos adecuados vaginales es esencial para diferenciar las dos condiciones.

Tratamiento

El objetivo primario del manejo de la atrofia vaginal es regresar los cambios anatómicos de atrofia. Las terapias de primera línea para mujeres con atrofia vaginal incluyen lubricantes vaginales no hormonales y humectantes, como también una actividad sexual constante. Para atrofia vaginal sintomática que no responde a esas opciones se requiere prescripción de terapia. La premisa básica es tratar una condición causada por una baja de adecuada estimulación hormonal y el suplemento con esa hormona; la misma premisa se aplica a los tratamientos farmacológicos para la atrofia vaginal. A diferencia de los cambios relacionados con la edad en los tejidos urogenitales, la mayoría de los efectos vaginales de disminución de niveles de estrógenos pueden reversarse.

Los estrógenos exógenos, liberados sistémica o localmente, son el estándar terapéutico para la prescripción de la terapia. Sin embargo, aunque la TE sistémica (oral, transdérmica) es un tratamiento efectivo para una variedad de síntomas menopáusicos asociados con la deprivación de estrógenos, incluyendo la atrofia vaginal, pueden estar contraindicados o no ser aceptados por algunas mujeres por sus potenciales efectos adversos, especialmente con el uso a largo plazo. La TE local vaginal puede dar suficientes estrógenos para revertir los cambios atróficos en el tejido vaginal

y aliviar los síntomas asociados, al mismo tiempo que se limita su absorción sistémica. Con la limitada absorción sistémica, el metabolismo enterohepático no ocurre y así las bajas dosis de estrógenos vaginales alcanzan un efecto en el tejido similar al de las de los estrógenos administrados oral o transdérmico. Sin embargo, las dosis bajas de estrógenos locales no tienen efecto en la reducción de los síntomas vasomotores o en la disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Una revisión sistemática de los resultados de ensayos clínicos muestra que los estrógenos administrados vaginalmente mejoran significativamente la citomorfología y los síntomas de atrofia vaginal[34]. Los efectos de la TE vaginal en otras secuelas de envejecimiento urogenital, como la frecuencia y urgencia urinaria, incontinencia urinaria (ITU), son menos claros, tal vez porque esas condiciones tienen una causa multifactorial más compleja no relacionada claramente con la deficiencia de estrógenos o el envejecimiento tisular.

Tipos de estrógenos vaginales

Se han usado varios tipos y modos de aplicación de estrógenos en el tratamiento de la atrofia vaginal. En la Tabla 1. se muestra una lista de los productos aprobados en los EUA y Canadá para el tratamiento de la atrofia vaginal (atrofia vulvar y vaginal, vaginitis atrófica, kraurosis vulvar). Los que liberan una dosis localizada de estrógenos son la crema de estradiol (Estrace crema vaginal, disponible en EUA no en Canadá), la crema vaginal con EEC (Premarin, crema vaginal), el anillo de silastic de liberación de estradiol (Estring) y la tableta de hemihidrato de estradiol (Vagifem).

En Colombia tenemos crema de EC, (Premarin® y Estermax®); crema de estriol, (Ovestin®) y óvulos vaginales de estriol (Ortogynest® y Ovestin®) (nota del editor). El régimen óptimo de tratamiento y la dosis efectiva mínima, aún no ha sido establecidos para cada preparación, y los regímenes usados clínicamente reflejan los protocolos de tratamiento empleados en los estudios, la disponibi-

Tabla 1. Productos para terapia estrogénica vaginal aprobados por el gobierno para el tratamiento de atrofia vaginal en los EUA y Canadá

Composición	**Nombre del producto**	**Dosificación según la etiqueta**
Crema vaginal		
Estradiol	Estrace vaginal crema	Iniciar con: 2.0-4.0 g/día por 1-2 semanas Continuar con: 1.0 g/día (0.1 mg ingrediente activo/g)
Estrógenos conjugados	Premarin vaginal crema	0.5-2.0 g/d (0.625 mg ingrediente activo/g)
Anillo vaginal		
Estradiol	Estring	Contenido del dispositivo 2 mg liberar 7.5 µg/día for 90 días
Acetato de estradiol	Femring	Dosis sistemática del dispositivo contiene 12.4 o 24.8 mg acetato de estradiol libera 50 o 100 µg/día estradiol for 90 días
Tableta vaginal		
Hemihidrato estradiol	Vagifem	Iniciar con: 1 tableta/día por 2 semanas de Continuar con: 1 tableta dos veces semanalmente (tablets contiene 25.8 µg de hemihidrato de estradiol equivalente a 25 µg de estradiol)

lidad comercial y las marcas aprobadas por el gobierno.

Otros productos de estrógenos vaginales que están disponibles en los EUA y no en Canadá es el anillo con acetato de estradiol (Femring); este producto libera una dosis sistémica de estrógenos y por lo tanto no se considera en esta revisión, aunque una de sus indicaciones es la atrofia vaginal.

Se han comparado otros estrógenos vaginales, pero no están disponibles entre los productos aprobados para su uso en EUA y Canadá. Estos incluyen estriol de liberación en pesarios, tabletas, cremas y supositorios (disponibles en Colombia) y estradiol liberado vía vaginal en óvulos. Hay varios compuestos de fabricación bajo receta disponibles.

Una revisión Cochrane de resultados de 16 trabajos clínicos realizados en 2.129 mujeres posmenopáusicas usando uno de tres tipos de productos de estrógenos cremas vaginales de EC, tabletas vaginales de hemihidrato de estradiol y el anillo vaginal de estradiol, concluyó que todos fueron igualmente efectivos para aliviar los síntomas subjetivos de atrofia vaginal tales como sequedad vaginal, irritación y dispareunia[34].

Crema vaginal

La crema vaginal ha sido usada por más tiempo que otro tipo de TE vaginal. EC administrados vaginalmente contienen 0.625 mg de EEC por gramo. La eficacia en estudios aleatorizados controlados se ha mostrado con dosis entre 0.5 y 2.0 g (liberando de 0.3 a 1.25 mg de EC) en esquemas que van de una vez diaria a dos o tres veces semanales[35-39]. Las mujeres reportan alivio de los síntomas con dosis tan bajas como 0.5 g (0.3 mg de EC) administrados una vez por la noche[40] (ver "evidencia"). No hay estudios controlados randomizados para una crema que contengan estradiol (Estrace® crema vaginal).

La terapia local con una crema vaginal de estrógenos consiste típicamente de una dosis de carga de 2 a 4 g/d por dos semanas. Después de la respuesta terapéutica inicial, la frecuencia puede ser reducida. Un esquema de mantenimiento de una a tres dosis por semana es usualmente suficiente, pero podría establecerse como la dosis y frecuencia más baja de estrógenos vaginales que produzcan el efecto deseado. En las cremas vaginales, asegurarse que las dosis equivalentes a cantidades bajas y muy bajas de estrógenos son dependientes de la cantidad de crema insertada por la usuaria, puesto que la crema no está en unidad dosificada antes de empacarla. Se recomienda una dosis al menos 12 horas antes de una actividad sexual.

Anillo de estradiol

El anillo de liberación de estradiol (Estring®) contiene 2 mg de estradiol micronizado y libera 7.5 μg de estradiol cada 24 horas. Se coloca un anillo en la vagina cada 90 días. Se ha documentado consistentemente alivio de los síntomas de atrofia en estudios randomizados controlados con esta preparación[36,37,41-45] (ver "evidencia").

El anillo vaginal ha mostrado en estudios randomizados ser significantemente más efectivo que el placebo[42] y tan efectivo como la crema de EC[36,37] o las tabletas vaginales con estradiol[45] o estriol[43]. El anillo vaginal produjo proliferación endometrial similar con crema de EC de 0.625 en uno de estos estudios[36] pero menos en otro estudio cuando se comparó con crema de 1.25 mg de EC[37].

Durante los 90 días que permanece el anillo en la vagina liberando una dosis sostenida de estradiol, puede cambiar de posición o desacomodarse y salirse por los movimientos intestinales, maniobras de Valsalva, duchas o coito vaginal. Idealmente las usuarias quitan y reemplazan sus propios anillos vaginales, aunque el malestar y la habilidad limitada pueden hacer difícil ese procedimiento. No hay necesidad de remover el anillo durante la actividad sexual, aunque las opiniones son variadas con el uso de tampones con el anillo. No hay datos que sugieran que pueda ocurrir una reacción alérgica con el plástico del Silasticv.

Tabletas vaginales

Las tabletas vaginales (Vagifem®) contienen 25.8 μg de hemihidrato de estradiol micronizado, lo cual es equivalente a 25 μg de estradiol; la eficacia en estudios randomizados se ha mostrado con un régimen de una tableta vaginal de 25 μg insertada (en el fondo posterior de la vagina) una

vez al día por dos semanas, seguida de una tableta de 25 μg dos veces por semana[38,39,45-48].

Estudios controlados randomizados indican que las tabletas vaginales en el mercado son más efectivas que el placebo[46,49,50] y tan eficaces como el anillo de estradiol y la crema de EC[38,39].

Evidencia

Se ha usado la medición de varios objetivos para cuantificar el efecto del tratamiento con estrógenos en la vagina, incluyendo mejoría en los síntomas de atrofia, y la preferencia de las pacientes. Los resultados medidos como objetivo han incluido disminución del pH vaginal, aumento del número del lactobacilo vaginal, cambios en la citología vaginal/uretral a favor de las células superficiales y/o cambios en los cultivos de orina. El estradiol sérico, los niveles de FSH, el grosor endometrial al ultrasonido, la histología endometrial y la presencia de sangrado después de la administración de progesterona han sido usados para determinar seguridad, no la eficacia de la TE vaginal.

La evidencia base acerca de la TE vaginal no es robusta; es como los resultados que deben ser interpretados con cuidado. Una revisión de la literatura del 2002 por Crandall[51] identificó 22 estudios controlados randomizados evaluando la TE vaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas o signos de atrofia vaginal. Una revisión de Cochrane en el 2003 encontró 29 estudios[34], pero solo 16 (un total de 2.129 mujeres) tenían sus criterios de inclusión. De esas, solamente tres fueron controladas con placebo.

Análisis comparativos de esos estudios son limitados por variaciones en métodos y objetivos medidos, muestras pequeñas, y sustancial heterogeneidad en los resultados. Por ejemplo, algunos estudios de la misma preparación de estrógenos usaron diferentes dosis y esquemas. Algunos estudios incluyeron preparaciones que no están aprobadas para su uso en EUA o Canadá.

Varios estudios que reportaron eficacia comparable de preparaciones no fueron ciegos. Además, los efectos a largo plazo (al menos uno) de tratamiento no han sido bien documentados. Sin embargo, hay consenso general entre las oficinas reguladoras del gobierno de que los datos confirman la eficacia de la TE vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal, especialmente si la causa es deficiencia de estrógenos.

Síntomas vaginales

El alivio de los síntomas de atrofia vaginal con TE vaginal se ha considerado en estudios abiertos no controlados y en estudios comparativos (de equivalencia) con diferentes preparaciones de estrógenos. Solo existen cuatro estudios randomizados doble ciegos, controlados con placebo, y en cada estudio un producto diferente y cada uno usó diferentes medidas de resultados.

En un estudio con uso del anillo de estradiol[42], la terapia alivió significativamente la dispareunia comparada con el placebo después de 24 semanas; sin embargo, otros síntomas atróficos no fueron estudiados. En un estudio con uso de tabletas de estradiol[46], se notó significante mejoría de la atrofia vaginal moderada a severa. Después de 12 semanas de terapia, los síntomas persistían en el 10.7% de las mujeres tratadas, comparadas con el 29.9% de las receptoras de placebo (p 0.0001). Se reportaron síntomas subjetivos de dispareunia vaginal en el 8% y el 24.4% en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente (p 0.002).

El síntoma de sequedad también se redujo significativamente en las mujeres tratadas comparadas con las que recibían placebo (14.7% vs. 28.2%, p 0.002) después de 12 semanas del estudio. En un estudio controlado con placebo de óvulos vaginales liberando 3.5 mg de estriol[49], las mujeres que recibieron estriol mejoraron de los síntomas urogenitales y también mejoraron los síntomas vasomotores, incluyendo los fogajes, comparadas con las del placebo. La formulación de estriol no está aprobada para productos en EUA y Canadá.

Un estudio randomizado de 12 semanas comparando la crema de EC con una no hormonal de policarbonil y un gel humectante (Replens®)[35] documentó que tanto el gel como la crema de EC mejoraron estadísticamente, en forma significativa, la humedad vaginal, el volumen de fluidos y la elasticidad, sobre la línea de base. Sin embargo, en un análisis Cochrane de los resultados[34] se encontró que la crema de estrógenos es más efectiva que el gel en todos los tres resultados.

En los otros estudios clínicos que no usaron placebo de control, los investigadores compararon

la eficacia de los anillos vaginales con las tabletas, los anillos con las cremas y las tabletas con las cremas, todas en diferentes dosis. Para mejoría en los signos y síntomas de la atrofia vaginal, la equivalencia terapéutica se mostró entre el anillo de estradiol y la crema de EC[36,37], y el anillo de estradiol y productos de estriol (pesarios, cremas, tabletas)[41,44]; cremas de EC y tabletas de estradiol[38,39], y el anillo de estradiol y tabletas de estradiol[45]. Se encontraron pequeñas diferencias estadísticas en algunos síntomas en la revisión de Cochrane[34], aunque estas no se pueden trasladar a las diferencias clínicas marcadas en el alivio de los síntomas entre las preparaciones.

Apariencia vaginal

Algunos autores han usado la mejoría en la apariencia del grosor de la vagina para medir la eficacia terapéutica de la TE vaginal, y se han desarrollado algunas herramientas de puntajes para este propósito[52,53]. Como con los síntomas de atrofia vaginal, los signos (palidez, sequedad, friabilidad, petequias) se mejoran significativamente con todas las preparaciones vaginales de estrógenos, y ningún producto parece ofrecer una ventaja terapéutica diferente[34,51]. El gel humectante no hormonal mejora la apariencia vaginal a un grado equivalente a la crema de EC[35], posiblemente como resultado de su efecto humectante hidrofílico sobre el tejido vaginal.

pH vaginal

La TE restaura el pH vaginal a los niveles premenopáusicos restableciendo el número normal de lactobacilos en la flora vaginal. Entre los estudios controlados randomizados de la TE vaginal en mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal, se han hecho varias evaluaciones de pH como resultado primario[35,37,38,41,43,54]. Comparadas con la línea de base, todas las preparaciones vaginales de estrógenos disminuyen significativamente el pH de los valores pretratamiento de aproximadamente 6.0 a menos de 5.0. Los geles humectantes vaginales también disminuyen el pH, pero el análisis comparativo ha mostrado que las cremas de estrógenos y los anillos son más efectivos para reducir el pH que las tabletas de estrógenos y los geles humectantes. No hay diferencias estadísticas en la eficacia en mejorar el pH entre las cremas vaginales y los anillos[37,41].

Resultados similares para pH se encontraron en otros estudios que midieron los síntomas urinarios. En un estudio randomizado, controlado con placebo, de 93 mujeres posmenopáusicas con ITU recurrente[55], la crema de estriol aplicada vaginalmente (0.5 mg una vez por la noche por dos semanas, y luego dos veces por semana) cambios de pH (promedio 5.5 a 3.8) comparada con placebo (p 0.001). Los investigadores también reportaron la aparición del lactobacilo vaginal después de un mes en el 61% de las mujeres tratadas frente a ninguna en el grupo placebo (p 0.001). Los resultados de un estudio preliminar, randomizado y controlado con placebo de 67 mujeres posmenopáusicas con síntoma urinarios recurrentes de las cuales 37 ya habían sido tratadas con TE sistémica[56], mostraron que el pH vaginal fue significantemente más bajo con crema de EC 1 g en días alternos, pero no con crema placebo.

Datos de estudios que emplean pacientes como su propio control también apuntaron a los efectos y beneficios de la TE sobre los valores de pH. En un brazo abierto marcado de un estudio de anillo vaginal de liberación de estradiol (liberación de 7.5 mg/día) en 222 mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal[57], doce semanas de terapia disminuyeron significativamente el pH a 4.6 de un valor pretratamiento de 6.0 (p 0.0001). En el estudio de Ayton y col.[36], comparando el anillo de estradiol y la crema de EC, el pH vaginal fue disminuido de un valor pretratamiento promedio de 6.3 en ambos grupos a valores de 4.6 (anillo) y 4.7 (crema vaginal) después de 12 semanas de terapia.

Citología vaginal

La TE induce maduración de la mucosa vaginal, cambiando la mucosa atrófica de una población de células predominantemente parabasales a una población de células superficiales, basado en la evaluación citológica. La restauración de la citología vaginal normal es usada frecuentemente como un objetivo de medición para establecer el efecto hormonal del tratamiento.

En estudios randomizados, el anillo de estradiol[42], la crema de EC[35], y las tabletas de estradiol[46] ejercen una clara acción citológica en la mucosa vaginal comparados con el placebo o geles humectantes. El efecto parece ser rápido, generalmente observado cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y se mantuvo o mejoró en el

curso del tratamiento entre 12 y 48 semanas. Los efectos de maduración citológica parecen ser iguales en estudios que comparan las cremas, los anillos, o tabletas[36,38,41-43,45]. Una dosis menor de estradiol administrada en un estudio clínico vía tableta vaginal (10mg dos veces semanales, después de tres semanas de inicio de 10 mg diarios) mostró que mejora la citología vaginal[58].

Condiciones no vaginales

El beneficio terapéutico de la TE vaginal se ha observado en condiciones diferentes a la atrofia vaginal, incluyendo el tratamiento de disfunción sexual debido a la atrofia vaginal y la prevención de frecuentes ITUs, posiblemente por el alivio de la irritación durante el coito[38,47,55,59-62]. Sin embargo, estas condiciones no se incluyen en el enfoque de esta declaración de posición. TE vaginal para la medicación de condiciones a la vagina.

La TE debe considerarse para tratar los síntomas asociados a la atrofia vaginal en condiciones asociadas al uso de medicamentos como agonistas y antagonistas de GnRH, inhibidores de aromatasas y SERMs.

El uso de agonistas de GnRH ha sido usado para crear un estado de hipoestrogenismo con el fin de manejar enfermedades que responden positivamente al uso de estrógenos, principalmente endometriosis y miomatosis uterina. Los agonistas de GnRH pueden causar síntomas vasomotores y sequedad vaginal como también reducción de la DMO. Para las mujeres que tienen sequedad vaginal después de agonistas de GnRH, el manejo es el mismo que para otras mujeres con TE vaginal. Estudios recientes han examinado el uso de TH en conjunto con GnRH agonistas para mejorar los síntomas de hipoestrogenismo[63].

En las sobrevivientes de cáncer de mama que usan terapia adjunta con el inhibidor de aromatasas anastrazole y, en menor grado, tamoxifeno se ha reportado aumento de los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia[21,28]. Aunque se sabe que algunas veces hay un aumento inicial en los niveles sistémicos de estrógenos durante las primeras semanas de TE vaginal, los niveles disminuyen después de un mes[64]; este es un reporte reciente de que esto ocurre en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama cuando se usan inhibidores de aromatasas y TE vaginal, lo cual ha preocupado acerca del uso de TE vaginal en esta población[65].

El SERM raloxifeno es neutral con relación a la vagina. Estudios randomizados controlados han examinado el raloxifeno en combinación con un humectante vaginal frente a EC vaginales (n 187) o en combinación con el anillo de estradiol (n 91) en mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal.

El raloxifeno no se asoció con un efecto negativo significante en esos estudios[27,66,67], demostrando que el raloxifeno puede ser usado con éxito con estrógenos vaginales o mezclas humectantes en mujeres sanas posmenopáusicas con atrofia vaginal.

Aunque hay evidencia citológica de que el tamoxifeno tiene acción estrogénica en la vagina, este hallazgo no cuadra con los síntomas clínicos de las pacientes que usan este SERM. El tamoxifeno ha sido asociado con un aumento de las secreciones vaginales y sequedad vaginal en algunos estudios[68,69]. El uso de dosis bajas de TE vaginal combinada con tamoxifeno no ha sido estudiado.

Efectos adversos

Todas las dosis bajas vaginales locales de TE que han sido aprobadas en EUA y Canadá difieren ligeramente en su perfil de efectos adversos. En general las cremas se piensa que están asociadas con más efectos adversos que las tabletas y los anillos, tal vez porque hay un gran potencial de pacientes que se aplican dosis más altas que las recomendadas con las cremas. Una revisión de Cochrane[34] no reportó diferencias significantes entre los métodos de liberación en términos de hiperplasia, grosor endometrial o de proporción de mujeres con efectos adversos.

Sangrado vaginal y mastodinia

Los efectos adversos más comúnmente reportados asociados con TE vaginal son el sangrado vaginal y la mastodinia, aunque la náusea y el dolor perineal también se presentan. En estudios clínicos randomizados el sangrado vaginal se asoció con el anillo de estradiol y las cremas de EC[36] como también con las tabletas de estradiol[45]. El dolor mamario depende de la absorción de los estrógenos vaginales y los subsecuentes niveles de estrógenos alcanzados; por lo tanto el manejo debe revisarse.

Parestesias y desórdenes endometriales benignos

Casos aislados de parestesias y desórdenes endometriales benignos han sido reportados con

la liberación de estrógenos vía tabletas de estradiol y de estriol; sin embargo, no hubo diferencia entre los dos tipos[47].

Candidiasis

Dos estudios encontraron prurito y malestar vaginal sugestivos de candidiasis[36,37]. La incidencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas no ha sido extensamente estudiada, pero datos preliminares sugieren que las mujeres que experimentan menopausia espontánea y usan TE vaginal pueden estar en riesgo más alto[70].

Absorción sistémica

Una pequeña serie de investigación endocrina sugirió que la administración vaginal de estradiol aumenta los niveles de estradiol sérico y endometrial más que la ruta oral[64,71,72]. En al menos un estudio, la administración vaginal de estradiol micronizado resultó en absorción de estrógenos por el endometrio; los autores compararon este hallazgo al efecto de primer paso de Buterine[73]. Aun con las dosis más bajas usadas en este estudio (7.5 mg diario o 25 mg dos veces por semana) se mostró evidencia de absorción sistémica, y el estudio encontró que fue absorbido en proporción gramo por gramo[72].

Los niveles de estradiol se usaron como indicadores de absorción sistémica en la revisión de Cochrane[34]. Los resultados mostraron unos niveles significativamente más altos de estradiol (pero dentro de los rangos posmenopáusicos) en el grupo de crema de EC comparados con el grupo de tabletas de estradiol y en el grupo de tabletas de estradiol comparado con el grupo de anillo de estradiol. No hay datos de la absorción sistémica comparando la crema con el anillo.

Hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio

Hay preocupación acerca de los efectos estimulantes de la TE sobre el endometrio. Aunque la hiperplasia endometrial es dependiente de la dosis de estrógenos y la duración de la terapia, pocos estudios han medido el riesgo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma en mujeres que usan estrógenos vaginales sin oposición (es decir sin agregar progestágenos). La revisión de Cochrane[34] reportó que no hay diferencias significativas entre los anillos vaginales, tabletas, o cremas para hiperplasia, grosor endometrial y la proporción de mujeres con efectos adversos. El uso de tabletas vaginales de estradiol se asoció con proliferación endometrial similar a las tabletas vaginales de estriol en un estudio[39]. Debido a que la dosis de crema es medida por la mujer, existe el potencial de usar más estrógenos de lo prescrito, siendo necesario decirle al paciente el uso correcto del aplicador para la dosis.

Se encontraron dos casos de proliferación endometrial moderada o hiperplasia en un pólipo endometrial en el estudio de Nachtingall[37] de anillo frente a crema de EC, y se encontraron dos casos de hiperplasia (una simple y otra compleja sin atipia) con la crema de EC en el estudio de Rioux y col.[39] de crema frente a tabletas vaginales.

Manejo del Paciente

La clave del manejo del paciente con atrofia vaginal incluye la selección del paciente, escogencia de la TE vaginal, la necesidad de progestágenos suplementarios, la duración del tratamiento con TE vaginal y la monitoría posterior.

Selección del paciente

Mujeres posmenopáusicas con síntomas de atrofia vaginal moderada a severa, quienes no responden a terapia de libre prescripción, pueden ser candidatas para TE vaginal local.

La TE administrada vaginalmente es apropiada para mujeres quienes han usado previamente TE sistémica o terapia de estrógenos-progestágenos (TEP) como también para mujeres quienes nunca han usado TE/TEP y que se vuelven sintomáticas. La TE vaginal es inapropiada para mujeres con sangrado vaginal/uterino sin diagnóstico y puede no ser apropiada para mujeres con tumores estrógeno-dependientes por el potencial efecto de recurrencia de cáncer. El papel de la TE vaginal en mujeres en riesgo de trombosis no ha sido estudiado.

Para mujeres que han sido tratadas para cánceres no hormono-dependientes, el manejo de la atrofia vaginal podría ser similar al de las mujeres sin historia de cáncer, con la excepción de mujeres con irradiación pélvica. Para estas mujeres, se puede indicar tratamiento vaginal local a dosis bajas después del tratamiento para estimular la regeneración

epitelial, promover la cicatrización y mejorar la elasticidad y lubricación vaginal.

Para mujeres con historia de cánceres hormono-dependientes, se recomiendan los lubricantes y humectantes como primera línea de tratamiento[74-76]. Estudios clínicos randomizados de TH sistémica en sobrevivientes de cáncer de mama no han mostrado beneficios y han aumentado la preocupación de posible daño aumentando el riesgo de recurrencias[77,78]. Por otra parte, faltan datos de seguridad sobre la terapia vaginal con dosis bajas.

Reconociendo que la absorción sistémica de estrógenos de dosis bajas de TE vaginal es mínima[45], no se sabe si aun en pequeñas cantidades de absorción pueda tener un resultado negativo en mujeres con cánceres hormono-dependientes. Sin embargo, algunas mujeres con cánceres hormono-dependientes quienes reportan atrofia vaginal de moderada a severa y cuyos síntomas no responden a terapias no hormonales pueden querer discutir los riesgos-beneficios de dosis bajas de TE local para el alivio de los síntomas[15,79]. Algunas sobrevivientes de cáncer, sin embargo, evitan terapias asociadas con un peligro potencial debido al miedo a la recurrencia, a pesar de su nivel de síntomas mostrados[79,80].

La experiencia de cáncer incluye muchos factores que influyen en el ajuste psicológico durante y después del tratamiento. Por lo tanto, es importante que el esquema de manejo tenga en cuenta el peso del efecto de los síntomas físicos y sicológicos en el contexto de la vida de la mujer. Un manejo comprensivo incluye educación, consejería y soporte de que se ha visto mejoría en los resultados en sobrevivientes de cáncer con síntomas muy molestos de sequedad vaginal y dispareunia[74].

Escogencia de la TE vaginal

Casi todos los productos de TE/TEP sistémicos y vaginales están aprobados para el tratamiento de los síntomas moderados y severos de la atrofia vaginal y vulvar, tales como sequedad vaginal, dispareunia y vaginosis atrófica. Cuando la TH es considerada solamente para esta indicación, la terapia local vaginal de TE (y no sistémica) está indicada. Debido a la evidencia de la similar eficacia entre los productos de bajas dosis locales vaginales de TE, la escogencia de cuál TE vaginal usar puede estar basada en la preferencia del paciente[81].

Necesidad de progestágeno

La NAMS en su declaración de posición del 2007 se pronunció acerca de que el uso de estrógenos y progestágenos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas[81] indica que los progestágenos en general no están indicados cuando se administran dosis bajas de estrógenos localmente para la atrofia vaginal. En la revisión de Cochrane[34], los autores concluyen que los datos disponibles no pueden contestar la pregunta de si las mujeres necesitan progestágenos para contrarrestar los efectos adversos de la posible absorción vaginal de estrógenos liberados por el anillo, crema o tabletas más allá de seis meses.

Duración de la terapia y monitoría

La mejoría de los síntomas de la atrofia vaginal ocurre típicamente a pocas semanas de iniciar la TE vaginal; sin embargo, algunas mujeres necesitan el uso de estrógenos vaginales por cuatro a seis semanas antes de que se vea una mejoría adecuada.

Aunque la eficacia parece ser similar para los productos disponibles, las cremas parecen ofrecer una más rápida mejoría y bienestar, aunque algunas usuarias las consideran muy pegajosas. Si hay una estenosis significativa del introito vaginal, una crema de estrógenos usada con un dilatador puede ser necesaria antes de que pueda ser insertado el anillo o la tableta vaginal. No hay datos que sugieran ventaja para el uso inicial de estrógenos vaginales locales y sistémicos al mismo tiempo en el caso de atrofia severa.

Al final, la mejoría subjetiva ocurre en el 80% al 90% de las mujeres tratadas con terapia vaginal local de estrógenos[82]. La atrofia vaginal que no responda a los estrógenos puede ser debida a dermatosis/dermatitis o vulvodinia no diagnosticada; así pues, la falla al tratamiento requiere una evaluación posterior y un examen cuidadoso.

Para mujeres con atrofia vaginal, las dosis bajas locales vaginales de TE deben continuar el tiempo necesario mientras dure el malestar de los síntomas. No hay datos de seguridad más allá de los 12 meses, pero no se ha establecido límite de tiempo para la terapia.

Si una mujer está en riesgo de cáncer endometrial, está usando una dosis alta de TE vaginal o tiene síntomas (manchado, sangrado por depriva-

ción), se requiere una vigilancia estricta. En estos casos, algunos clínicos realizan una prueba costo-efectiva de progesterona o una ecografía transvaginal particularmente en pacientes de alto riesgo (p. ej. obesas). Sin embargo, los datos son insuficientes para recomendar un control anual en mujeres que usan TE vaginal[34,83,84].

Conclusiones y recomendaciones

- Metas primarias en el manejo de la atrofia vaginal son el alivio de los síntomas y la regresión de los cambios anatómicos.
- La primera línea de terapia para mujeres con atrofia vaginal incluye lubricantes no hormonales y humectantes.
- Para atrofia vaginal sintomática que no responde a lubricantes y humectantes vaginales, puede requerirse prescripción de terapia.
- Estudios controlados randomizados en mujeres posmenopáusicas, aunque limitados, han mostrado que estrógenos de dosis bajas locales vaginales son efectivos y bien tolerados para el tratamiento de la atrofia vaginal con absorción sistémica limitada.
- Todos los productos de dosis bajas de estrógenos vaginales locales aprobados para el tratamiento de la atrofia vaginal: crema vaginal de estradiol, crema vaginal de EC, anillo vaginal de estradiol y tableta vaginal de hemihidrato de estradiol son equivalentemente efectivos a la dosis recomendada. La escogencia depende de la experiencia clínica y la preferencia del paciente.
- Los progestágenos generalmente no están indicados cuando dosis bajas de estrógenos se administran localmente para la atrofia vaginal.
- Si una mujer está en alto riesgo de cáncer endometrial, esta usando una dosis mayor de TE vaginal o tiene síntomas (manchado, sangrado por deprivación), se necesita seguimiento estricto. No hay datos suficientes para recomendar un control anual en mujeres asintomáticas que usan TE vaginal.
- La TE vaginal debe continuar tanto como los síntomas persistan.
- Para mujeres tratadas para cánceres no hormonales, el manejo de la atrofia vaginal es similar que para las mujeres sin historia de cáncer. Para mujeres con historia de cáncer hormono-dependiente, el manejo y recomendaciones son dependientes de cada mujer y de su preferencia en acuerdo con su oncólogo.

Soporte comercial

Esta actividad ha sido financiada por una donación educativa irrestricta de Novo Nordisk Inc.

Reconocimientos

La NAMS agradece la contribución especial de los siguientes miembros del Comité Editorial: Gloria A. Bachmann, MD (Chair), Associate Dean for Women's Health, Professor of Obstetrics and Gynecology and Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, Director of Women's Health Institute, Chief of OB/GYN Service, Robert Wood Johnson University Hospital, New Brunswick, NJ; Shawna L. Johnston, MD, Associate Professor, Departments of Obstetrics & Gynaecology and Urology, Chair, Division of Urogynaecology and Reconstructive Pelvic Surgery, Queen's University. Kingston, ON, Canada; Bruce Kessel, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, and Women's Health, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, HI; M. Tish Knobf, RN, pHD, Associate Professor, Yale University School of Nursing, New Haven, CT; and Elizabeth G. Stewart, MD, Assistant Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, Director, Stewart-Forbes Vulvovaginal Service, Harvard Vanguard Medical Associates, Burlington, MA.

La revisión final fue realizada y aprobada por el Comité Directivo de NAMS 2006-207: Marilyn L. Rothert, pHD, RN, FAAN (President), Professor, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; Victor W. Henderson, MD, MS (President-elect), Professor, Departments of Health Research & Policy and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (Treasurer), Professor,

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Director, The Women's Place, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Leon Speroff, MD (Secretary), Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Robert R. Freedman, pHD, Professor, Departments of Psychiatry and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; J. ChristopHer Gallagher, MD, Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Section of Bone Metabolism, Creighton University Medical School, Omaha, NE; Steven R. Goldstein, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; George I. Gorodeski, MD, pHD, Professor of Reproductive Biology, Oncology, and pHysiology and BiopHysics, Case Western Reserve University School of Medicine, Case Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Cleveland, OH; Risa Kagan, MD, Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay pHysicians Medical Group, Berkeley, CA; Nancy K. Reame, MSN, pHD, FAAN, Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing and Director, DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Isaac Schiff, MD (Ex Officio), Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School, Chief, Vincent Memorial Ob/Gyn Service, Massachusetts General Hospital, Editor-in-Chief, Menopause, Boston, MA; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA; and Wulf H. Utian, MD, pHD (Ex Officio), Arthur H. Bill, Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, Cleveland Clinic, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. The Society also acknowledges the contributions of Ian D. Graham, pHD, Vice-President for Knowledge Translation, CIHR, Associate Professor, School of Nursing, and Associate Professor, Medicine, Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Senior Social Scientist, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Health Research Institute, ON, Canada; Kathryn J. Wisch, NAMS Managing Editor; and Pamela P. Boggs, MBA, NAMS Director of Education and Development.

Declaración de intereses

La NAMS se asegura de alcanzar un balance, independencia y objetividad en todas sus actividades educativas. A todos aquellos involucrados en actividades de educación médica continuada se les pide que hagan declaraciones de intereses de ellos, sus esposas/esposos, que hayan tenido durante los últimos 12 meses con un interés comercial cuyos productos o servicios son discutidos en la actividad de educación médica o con cualquier financiador de esa actividad sobre el cual ellos tienen control. Por el Comité Editor: Dr. Bachmann reporta: soporte en investigación Berlex, Duramed, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Wyeth; Conferencista Johnson & Johnson, Wyeth. Dr. Johnston reporta: comité Asesor Paladin Labs Canadá; conferencista Paladin Labs Canadá, Wyeth Canadá. Dr. Kessel reporta: soporte en Investigación Procter & Gamble, Wyeth; conferencista Berlex, Merck, Procter & Gamble, Wyeth. Dr. Knobf reporta: relaciones financieras no significantes. Dr. Stewart reporta: relaciones financieras no significantes. El Comité Directivo de la NAMS reporta la siguiente lista de todas las relaciones financieras no necesariamente las relacionadas con esta actividad educacional: Dr. Clarkson reporta: miembro del grupo en educación hormonal; conferencista Wyeth. Dr. Freedman reporta: Consultor Alexza, Duramed, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, Pfizer, Vela, Wyeth; soporte en investigación GlaxoSmithKline, National Institutes of Health, Organon. Dr.Gallagher reporta: Consultor, investigador Organon, Pfizer, Wyeth. Dr. Goldstein reporta: Comité asesor EliLilly, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Procter & Gamble. Dr. Gorodeski reporta: Director, Comité Médico Asesor CytoCore. Dr. Henderson reporta: Consultor del grupo de Educación Hormonal Wyeth. Dr. Kagan reporta: comité asesor Merck; Consultor Merck, Roche/GlaxoSmithKline; grupo de Investigación

Amgen, Aventis, Eli Lilly, Novartis, Procter & Gamble, Roche/GlaxoSmithKline, Wyeth; Conferencista Merck, Roche/GlaxoSmithKline. Dr. Pinkerton reporta: Consultor Boehringer Ingelheim, Duramed, Merck; Grupo de Educación en Hormonas; MemberVNational Women's Health Resource Center; soporte para investigación Solvay, Wyeth; Conferencista Merck. Dr. Reame reporta: Consultor Cypress Bioscience, Procter & Gamble; soporte en investigación Novo Nordisk, Procter & Gamble. Dr. Rothert reporta: ninguna relación financiera significante. Dr. Schiff reporta: comité asesor del the consumer magazine of the American College of Obstetricians and Gynecologists; Editor-in-chief de Menopause, la revista official de The North American Menopause Society. Dr. Speroff reporta: Consultor Warner/Chilcott; grupo de Investigación Barr, Berlex, Organon, Wyeth. Dr. Stuenkel reporta: Ninguna relación financiera significante. Dr. Utian reporta: Comité asesor y consultor: Barr/Duramed, Berlex, Depomed, Endoceutics, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Roche/GlaxoSmithKline; soporte en investigación: Amylin, Barr, Berlex, Bristol Myers Squibb, Duramed, Eli Lilly, Forest, Galen, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Neurocrine, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, pHarmacia, Procter & Gamble, Roche, Sepracor, Solvay, 3M, Wyeth, Yamanouchi. Para contribuyentes adicionales, Ms. Boggs, Dr. Graham y Ms. Wisch no reportan relaciones financieras significantes.

Referencias

1. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274: 1800-1805. *Menopause*, 2007; 14(3): 367. Nams Position Statement.
2. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines [editorial]. *BMJ* 1998; 317: 427-428.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of evidence based clinical guidelines. Available at: http://www.sign.ac.uk. Accessed November 14, 2006.
4. Boggs P, Utian W. The North American Menopause Society develops consensus opinions [editorial]. *Menopause* 1998; 5: 67-68.
5. Chen G-D, Oliver RH, Leung BS, et al. Estrogen receptor > and A expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 1099-1102.
6. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms > and A messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1325-1330.
7. Bachmann GA, Ebert GA, Burd ID. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects.* pHiladelpHia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 195-201.
8. Gorodeski GI. Vaginal-cervical epithelial permeability decreases after menopause. *Fertil Steril* 2001; 76: 753-761.
9. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 286-291.
10. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1272-1277.
11. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopauseVcytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 51-56.
12. Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, Corn B, Martin E, Hanks GE. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol pHys* 1993; 27: 825-830.
13. 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.
14. 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.

15. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2371-2380.

16. 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.

17. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis N. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2815-2821.

18. Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 183-199.

19. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4184-4193.

20. 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.

21. Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (BArimidex, 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.

22. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham L, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2669-2695.

23. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633-643.

24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al, for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.

25. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-2751.

26. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-565.

27. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, Siddhantis S, Plouffe L. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atropHy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 346-352.

28. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-4271.

29. 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.

30. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Canc Res* 2006; 12(Suppl 3): S1056-S1060.

31. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atropHy and atropHic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997; 314: 228-231.

32. Wines N, Willsteed E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 149-158.

33. Fisher BK. Normal anatomy of the vulva. In: Fisher BK, Margesson LJ, eds. Genital Skin Disorders: Diagnosis and Treatment. St

Louis, MO: CV *Mosby Publishing*, 1998; 99-107.

34. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atropHy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003/2005(4): CD001500.

35. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61: 178-180.

36. 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. *BJOG* 1996; 103: 351-358.

37. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S43-S47.

38. 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.

39. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17Aestradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atropHic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156-161.

40. 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.

41. Barentsen R, van de Weijer pH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atropHy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 73-80.

42. 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.

43. 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 estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atropHy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 624-632.

44. 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.

45. 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.

46. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17A-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. 368 Menopause, 2007; 14(3). The North American Menopause Society Nams Position Statement.

47. Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleeidet O, Wickstrom E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atropHy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-297.

48. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 187-197.

49. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991; 13: 99-107.

50. Garcia LE. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. Investigación Médica Internacional 1993; 19: 159-165.

51. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atropHy. *J Women's Health* 2002; 11: 857-877.

52. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S1-S5.

53. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a pHysical examination scale to assess vaginal atropHy and inflammation. *Climacteric* 1999; 2: 197-204.

54. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atropHy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259-263.

55. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-757.

56. Notelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas* 1995(Suppl 22): S31-S33.

57. Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for the treatment of postmenopausal urogenital atropHy. *Maturitas* 1993; 16: 145-154.

58. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atropHy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-187.

59. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.

60. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106: 940-945.

61. 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.

62. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOCG clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atropHy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 222-228.

63. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 83-89.

64. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-197.

65. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584-587.

66. Kessel B, Nachtigall L, Plouffe L, Siddhanti S, Rosen A, Parsons A. Effect of raloxifene on sexual function in postmenopausal women. *Climacteric* 2003; 6: 248-256.

67. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atropHy in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 45-52.

68. Malinovszky KM, Cameron D, Douglas S, et al. Breast cancer patients'experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy (C-PET). *Breast* 2004; 13: 363-368.

69. Marttunen MB, Cacciatore B, Hietanen P, et al. Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2001; 84: 897-902.

70. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 203-211.

71. Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1480-1483.

72. Tourgeman DE, Slater CC, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril* 2001; 75: 200-202.

73. Tourgeman DE, Boostanfar R, Chang L, Lu J, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Is there evidence for preferential delivery of ovarian estradiol to the endometrium? *Fertil Steril* 2001; 75: 1156-1158.

74. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zebbechi 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.

75. Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, Verma S, Clemons M. A practical guide to

the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 573-578.

76. Zibecchi L, Greendale GA, Ganz PA. Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30: 393-405.

77. Col NF, Kim JA, Chleboskwi RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 7: R535-R540.

78. Zielinski SL. Hormone replacement therapy for breast cancer survivors: an unanswered question? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 955.

79. Bond B, Hirota L, Fortin J, Col N. Women like me: reflections on health and hormones from women treated for breast cancer. *J Psychosocial Oncol* 2002; 20: 39-57.

80. Knobf MT. Carrying on: the experience of premature menopause in women with early stage breast cancer. *Nurs Res* 2002; 51: 9-17.

81. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 168-182.

82. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atropHy: prevention and treatment. *pHarmacotherapy* 2001; 21: 464-480.

83. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al. The detection and management of vaginal atropHy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 503-515.

84. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care pHysicians. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004; 104(Suppl 4): 56S-61S.