Artículo de Revisión

Síndrome genitourinario de la menopausia: revisión

LUIS CLAUDIO ERICK HERNÁNDEZ ANGELES*, CAMIL CASTELO-BRANCO**

Resumen

El término atrofia vulvogenital o vaginitis atrófica ha sido considerado por muchos inexacto para describir los síntomas asociados a la menopausia, como cambios en la vagina, la vulva y el tracto urinario inferior, asociados a la deficiencia de estrógenos. La palabra atrofia tiene connotaciones negativas en las mujeres de edad mediana. En el 2014 la International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) y la North American Menopause Society (NAMS) formalmente aprobaron la nueva terminología –Síndrome Genitourinario de la Menopausia– y la definieron como un conjunto de síntomas y signos asociados a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que involucran cambios en los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo, el introito, la vagina, la uretra y la vejiga. En el presente trabajo hicimos una revisión de la bibliografía que brinda conceptos actuales relacionados a la evolución, los factores de riesgo y los métodos diagnósticos, así como diferentes opciones de tratamiento.

Palabras clave: Síndrome genitourinario de la menopausia, vaginitis atrófica, menopausia, atrofia vulvovaginal.

Abstract

The terms vulvovaginal atrophy and atrophic vaginitis have been considered by many to be inexact for describing the range of menopausal symtoms associated with physical changes of the vagina, vulva and lower urinary tract associated with estrogen deficiency. Furthemore, the word atrophy, has negative connotations for midlife women. In 2014 the Board of Directors of the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) and the Board of The North American Menopause Society (NAMS) formally endorsed the new terminology –genitourinary syndrome of menopause – and is defined as a collection of symptoms and signs associated with a decrease in estrogen and other sex steroids involving changes to the labia major/minoría, clítoris, vestibule/introitus, vagina, urethra and bladder. In this work we made a bibliographic review that brings up concepts related to its evolution, risk factors, diagnostic methods and different treatment options.

Keywords: Genitourinary Syndrome of Menopause, Atrophic vaginitis, Menopause, Vulvovaginal atrophy.

* Hospital Ginecoobstetricia Número 4 «Luis Castelazo Ayala». Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. Hospital Ginecoobstetricia Número 4 «Luis Castelazo Ayala». Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. Correo electrónico: luisclaudioer@hotmail.com

** Institut Clínic of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic-Institut d´Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Faculty of Medicine-University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Introducción

Debido a la privación estrogénica, la menopausia conlleva la aparición de una serie de síntomas, como alteraciones menstruales, sofocos, sudoración nocturna, insomnio y síntomas urogenitales. Estos últimos los sufren más del 50% de las mujeres posmenopáusicas, aunque también pueden aparecer en mujeres de cualquier edad con una deficiencia transitoria o definitiva de la función ovárica y, de forma fisiológica, durante el posparto o la lactancia; asimismo, pueden afectar a mujeres con antecedente de ooforectomía quirúrgica o en tratamiento con fármacos de efecto antiestrogénico indicados por la presencia de miomas, endometriosis o cáncer de mama.

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer (ISSWSH) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) definieron en 2014 el término Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM) como un conjunto de signos y síntomas asociados a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que conlleva cambios en labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga e incluye la aparición de sequedad vaginal, sensación de quemazón e irritación, falta de lubricación, incomodidad, y síntomas urinarios como urgencia, disuria e infecciones urinarias recurrentes[1].

La vaginitis atrófica se define como un adelgazamiento y una pérdida de elasticidad del epitelio vaginal que puede causar prurito, sequedad, sangrado, leucorrea, dispareunia y signos inflamatorios. Los cambios del epitelio atrófico predisponen a sufrir infecciones vaginales que exacerban la sintomatología, y contribuyen a la disfunción sexual, afectando así de forma negativa a la calidad de vida. La dispareunia disminuye el deseo sexual, la frecuencia coital y, consecuentemente, la lubricación vaginal**.**

Los síntomas vasomotores mejoran con el tiempo, pero los síntomas urogenitales tienden a empeorar por la deficiencia continuada de estrógenos. La vagina, la vulva, la uretra y el trígono tienen receptores estrogénicos, por lo que la terapia de sustitución hormonal es el tratamiento de elección. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia de la atrofia genitourinaria entre las mujeres, solo una cuarta parte de ellas consultan en busca de atención médica. Influencias culturales, religiosas y sociales modulan estos porcentajes, así como la creencia de que estos síntomas son los esperables y normales en esta etapa de la vida[2].

La terapia hormonal disminuye el pH vaginal, aumenta la revascularización del epitelio vaginal e incrementa el número de células superficiales, revirtiendo la atrofia. Aunque su eficacia ha sido demostrada, la terapia hormonal sustitutiva está contraindicada en algunas pacientes y no es aceptada por otras. Existen diversas alternativas, como tratamientos homeopáticos, fitoterapia, lubricantes o hidratantes vaginales, que pueden contribuir a mejorar los síntomas.

Etiología y factores de riesgo

El estradiol es el estrógeno circulante predominante en mujeres premenopáusicas, y es producido por los folículos ováricos a partir de la aromatización de la androstendiona a estrona, y posteriormente, de la conversión de esta en estradiol. La concentración de estradiol se sitúa en los 40-60 pg/mL al inicio de la fase folicular, alcanza picos de 200-600 pg/mL durante la ovulación y decae hasta 100 pg/mL durante el inicio de la fase lútea, alcanza un nuevo pico de 200 pg/mL en la fase lútea media y decrece de nuevo hasta 30-50 pg/mL antes de la menstruación. Durante la menopausia, existe una reducción drástica de la producción de estrógenos, cuya concentración disminuye hasta un 95%[2].

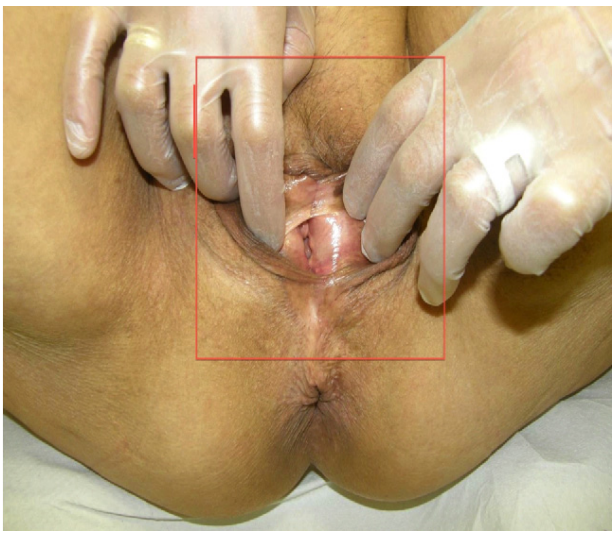
Existen receptores estrogénicos en la vulva, la vagina y los músculos del suelo pélvico[3]. El número de receptores estrogénicos en la mucosa vaginal disminuye después de la menopausia; sin embargo, estos receptores nunca desaparecen y, en respuesta a los estrógenos exógenos, su número retorna a concentraciones normales[4].

Entre sus múltiples efectos, los estrógenos que actúan sobre los receptores en la vulva y la vagina mantienen el colágeno del epitelio, conservando su grosor y elasticidad; a su vez, mantienen los mucopolisacáridos y el ácido hialurónico, que son responsables de la superficie epitelial; por último, mantienen el flujo sanguíneo vaginal óptimo. La disminución de

estrógenos debilita las *tight junctions* (uniones oclusivas) intercelulares del epitelio vaginal y cervical, e incrementa la resistencia del espacio lateral intercelular. Esto explicaría el descenso de la permeabilidad, que ocasiona una disminución de la lubricación del tracto genital inferior en mujeres posmenopáusicas. Las secreciones vaginales se reducen desde 4 g/4 h a 1,7 g/4 h[5].

Por todo ello en la vaginitis atrófica el epitelio se vuelve seco y poco elástico causando inflamación, sangrado, prurito y dispareunia; el canal vaginal se estrecha y se hace poco distensible; la piel de la vulva se adelgaza, los labios menores se fusionan, y el clítoris, el útero y los ovarios reducen su tamaño (fotografías 1 y 2).

La menopausia es la causa principal de vaginitis atrófica. Cualquier condición que provoque un estado hipoestrogénico puede ocasionar atrofia vaginal. Algunos ejemplos serían la ooforectomía bilateral; el fallo ovárico prematuro; la quimioterapia, la radioterapia o la embolización de arterias uterinas (que pueden producir fallo ovárico, temporal o permanente); el uso de medicación con efecto antiestrogénico como tamoxifeno, danazol, medroxiprogesterona, leuprolida o nafarelina; la reducción de la producción estrogénica en el posparto y durante la lactancia, y la hiperprolactinemia de causa hipotalámica-hipofisaria, con una disminución secundaria de la producción de estrógenos ováricos[6].



Fotografía 1. Imagen que muestra atrofia vulvogenital, sequedad, palidez y brillo.



Fotografía 2. Imagen que muestra atrofia vulvogenital, sequedad, palidez y brillo.

Como factores moduladores, figuran el hábito tabáquico, la nuliparidad vaginal, la cirugía vaginal previa y el cese de la actividad coital, ya que la actividad sexual ayuda a preservar el epitelio vaginal y previene la contractura y la rigidez.

Diagnóstico

En la tabla 1 se resumen los procedimientos empleados para llegar a determinar el diagnóstico de la atrofia vaginal y la vaginitis atrófica. La sospecha clínica basada en la edad de la paciente y la historia clínica son el primer paso para establecer el diagnóstico de vaginitis atrófica. Durante la anamnesis, es importante averiguar si la paciente utiliza sustancias que puedan producir síntomas similares, como perfumes, jabones, etc.

En cuanto a la vagina, disminuye el grosor de los labios mayores y aumenta su friabilidad. El epitelio vaginal se muestra brillante, pálido, liso y seco (fotografía 1). Signos inflamatorios como las petequias, el eritema, el sangrado, la leucorrea y el aumento de la vascularización sugieren infección (vaginitis). Pueden producirse equimosis y laceraciones alrededor del introito después del coito o tras la exploración con espéculo, incluso con sangrado vaginal.

Puede aparecer un tejido prominente en el meato uretral (carúncula uretral), así como

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico.

SOSPECHA CLÍNICA	
Disminución de estradiol	***Factores que aumentan la atrofia***
Menopausia. Lactancia. Ooforectomía. Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.	Tabaquismo. Niveles disminuidos de andrógenos. Escasas relaciones sexuales/virginidad.
CONFIRMACIÓN CLÍNICA	
Síntomas vaginales	***Síntomas del tracto urinario inferior***
Sequedad. Quemazón. Prurito. Leucorrea. Dispareunia.	Urgencia urinaria. Poliuria. Inestabilidad vesical. Incontinencia urinaria. Infecciones urinarias de repetición
DIAGNÓSTICO	
Exploración genital	***pH vaginal***
Vulva: irritación, distrofia, lesiones malignas o premalignas.	Aumentado.
Labios mayores: disminución del grosor, irritación, friabilidad.	
Vagina: • Atrofia: palidez, disminución de la rugosidad, sequedad, brillo. • Vaginitis: eritema, petequias, aumento de la vascularización, sangrado.	***Citología vaginal*** Aumento de la proporción de células. parabasales e intermedias.
Uretra: carúnculas uretrales proliferativas, prolapso y pólipos uretrales.	

pólipos uretrales o signos de prolapso uretral. Estos síntomas pueden observarse también en situaciones de infección, vaginitis inflamatoria descamativa o reacciones alérgicas secundarias a jabones, lubricantes, espermicidas, desodorantes o tejidos sintéticos[7].

El pH vaginal se encuentra aumentado en la vaginitis atrófica, y puede medirse fácilmente colocando una tira reactiva en la vagina. Para la correcta interpretación del pH vaginal es necesario descartar la presencia de restos de semen o infecciones vaginales. A diferencia de la época

fértil, durante la menopausia el pH vaginal suele ser superior a 5. El glucógeno es el sustrato de los lactobacilos de Döder-lein, que convierten la glucosa en ácido láctico, de modo que crean un ambiente ácido que protege el área urogenital de las infecciones. Un epitelio atrófico, pobre en glucógeno, presenta un pH vaginal superior que favorece el crecimiento de patógenos procedentes de la piel y la flora rectal (estreptococos, estafilococos y coniformes), así como por *Candida*, *Trichomonas* y vaginosis bacteriana[8] (tabla 2).

Tabla 2. Microorganismos vaginales hallados en mujeres sanas.

Microorganismo	Prevalencia (%)
Lactobacillus spp.	98
Corynebacterium spp.	95
Staphylococcus epidermidis	93
Staphylococcus aureus	28
Enterobacterias *(Escherichia coli)*	47
Anaerobios gramnegativos	42
Anaerobios grampositivos	40
Streptococcus B hemolítico	6
Streptococcus grupo D	50
Gardnerella vaginalis	15
Candida albicans	30
Ureaplasma urealyticum	17-42

Los hallazgos de laboratorio muestran unos valores elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) y unos valores disminuidos de estradiol. Ni el estudio hormonal ni la realización de cultivos vaginales son estudios imprescindibles para el diagnóstico de atrofia vaginal[7]. Un endometrio lineal (<4-5 mm) medido por ecografía transvaginal sugiere un estado hipoestrogénico y apoya el diagnóstico clínico de atrofia vaginal.

En la evaluación microscópica de un frotis vaginal se identifica la pérdida de células superficiales asociada a la atrofia y, al mismo tiempo, se descarta una posible infección concomitante que justifique la sintomatología de vaginitis. El frotis muestra células epiteliales parabasales pequeñas y redondeadas, caracterizadas por poseer grandes núcleos. La flora, antes dominada por lactobacilos, es reemplazada por una flora mixta con bacilos gramnegativos y cocos grampositivos. El número de leucocitos polimorfonucleares aumenta, sobre todo si coexiste infección.

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con infecciones vaginales (candidiasis, tricomoniasis, vaginosis bacteriana, vaginitis inflamatoria descamativa), reacciones locales a agentes ambientales (como perfumes, desodorantes, jabones, espermicidas, lubricantes o tejidos sintéticos), liquen plano vaginal y neoplasias cervicales o vaginales, sobre todo si existe metrorragia poscoital.

Para valorar de forma más precisa la repercusión de la sintomatología causada por la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, puede recurrirse al Vaginal Health Index o test de salud vaginal (tabla 3). Este test valora datos objetivos, como la elasticidad media vaginal, la fluidez y consistencia de la secreción, el grado de hidratación o la friabilidad de la mucosa epitelial. Cuanto menor es la puntuación, mayor es el grado de atrofia. Puede ser útil para evaluar la severidad de la atrofia y la respuesta al tratamiento. Recientemente ha sido desarrollado un cuestionario para la medición de los síntomas vulvovaginales, el cual contiene 21 preguntas, que miden 4 ámbitos: síntomas, emociones, impacto en la vida e impacto sexual[24].

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mejorar la sintomatología y revertir los cambios anatómicos causados por la atrofia vaginal (tabla 4). Las indicaciones de nuevos fármacos para el tratamiento de la atrofia vaginal son evaluadas en Norteamérica por la Food and Drug Administration (FDA), quien recomienda que los estudios evalúen a las doce semanas versus placebo, tres puntos de corte: 1) mejoría de la mayoría de las molestias moderadas a severas identificadas por las pacientes; 2) disminución del pH vaginal y 3) cambios en el índice de maduración vaginal (disminución de las células parabasales y aumento de las células superficiales)[31].

Tabla 3. Vaginal Health Index.

	Elasticidad media	Fluidez y consistencia de la secreción	pH	Mucosa epitelial	Hidratación
1	Ausente	Ausente	6,1	Petequial antes del contacto	Ausente, mucosa inflamada
2	Escasa	Escasa, amarilla	5,5-6,0	Sangrado con contacto leve	Ausente, mucosa no inflamada
3	Suficiente	Superficial, fina, blanca	5,1-5,5	Sangrado con el rascado	Mínima
4	Buena	Moderada, fina, blanca	4,7-5,0	No friable, mucosa delgada	Moderada
5	Excelente	Normal (blanca)	=4,6	No friable, mucosa normal	Normal

A menor puntuación, mayor grado de atrofia urogenital. Bachmann GA. Vulvovaginal complaints. New York: Raven Press, 1994.

Tabla 4. Tratamiento de la atrofia vaginal.

Terapia hormonal		
Estrógenos	Sistémicos Locales	Comprimidos, parches, geles e implantes. Cremas, geles, óvulos y anillos vaginales.
Tibolona		
Terapias no hormonales		
Geles policarbofílicos		
Fitoterapia	Belladona, licopodio, brionia, ortiga, raíz del dong quai, raíces de comfrey, tintura de palma, wild yam, cápsulas acidófilas	
Vitaminas	Vitamina D, vitamina E, vitamina A	
Análogos de la hormona paratiroidea		
Hidratantes y lubricantes		

Terapia hormonal sistémica y local

La terapia estrogénica es la más efectiva para las mujeres que presentan sintomatología moderada-severa derivada de la atrofia vaginal. Hasta la década de los noventa la terapia hormonal sustitutiva era de elección para el tratamiento de la atrofia genital, pero más tarde sus indicaciones quedaron limitadas a la sintomatología climatérica severa, debido a sus posibles efectos secundarios[9].

Los estrógenos revierten los cambios anatómicos propios de la atrofia, disminuyen el pH y la sequedad vaginal, revascularizan el epitelio, e incrementan las secreciones vaginales y el número de células superficiales en la citología. Así, restauran la flora vaginal normal y reducen

la frecuencia de las infecciones vaginales y del tracto urinario[10].

Existen diversas vías de administración de terapia estrogénica, tanto sistémicas (vía oral, transdérmica en forma de parches o geles, implantes cutáneos) como locales (óvulos, supositorios, cremas, anillos)[17]. Diversas revisiones muestran que todas las rutas son igualmente efectivas para el tratamiento de la atrofia vaginal, dependiendo la elección de una u otra vía de las preferencias y el perfil de la paciente[11].

La dosis y la duración del tratamiento deben ser una decisión individualizada en función de la sintomatología. La bibliografía indica que las dosis bajas o incluso ultrabajas de terapia hormonal sustitutiva garantizan la eficacia terapéutica minimizando los efectos adversos. Se acepta que una dosis baja es menos de 50 mcg por aplicación vía vaginal[24]. Se recomienda usar la mínima dosis efectiva, que logre el máximo efecto terapéutico con el mínimo número de efectos secundarios (tabla 5).

Con la administración local de estrógenos, el grado de absorción sistémico es inicialmente bajo debido al epitelio atrófico, pero se incrementa al aumentar la vascularización por el efecto estrogénico. Las dosis bajas de estrógenos se asocian a un menor grado de efectos sistémicos, como tensión mamaria, *spotting* (oligometrorragia) o estimulación del endometrio. Sin embargo, las bajas dosis de estrógenos locales recomendadas para el tratamiento de la atrofia vaginal no alcanzan valores suficientes para paliar la sintomatología vasomotora o prevenir la pérdida de masa ósea posmenopáusica[2]. La combinación del tratamiento hormonal oral con el local puede ser útil en algunos casos. Por ejemplo, las mujeres en tratamiento con dosis ultrabajas de estrógenos (parche de 14 μg o 0,5 mg de estradiol oral) para los síntomas vasomotores pueden experimentar síntomas de atrofia vaginal; en estas pacientes deberían pautarse estrógenos locales adicionales.

Como se ha señalado, existen múltiples preparados de estrógenos en el mercado. Un metaanálisis que estudió la eficacia de la vía oral y la vaginal concluyó que todas las presentaciones son igualmente efectivas para paliar la sintomatología de la vaginitis atrófica[12].

El gel transdérmico de estradiol, que supone un aporte de 0,125 mg de estradiol diario con una dosis de 0,87 g/día, es un ejemplo de dosis ultrabaja: es la mínima dosis efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la atrofia vulvovaginal en las mujeres posmenopáusicas[13].

Los parches transdérmicos consiguen una absorción de hormonas (estrógenos y/o progesterona) estable y prolongada; estas están contenidas en un adhesivo con una capa sensible a la presión[14]. Un parche de 14 μg/día tiene un efecto sobre el pH vaginal y los índices de maduración similar al del anillo vaginal de 7,5 μg/día. Tras 2 años de tratamiento con 14 μg/día de estradiol (sin oposición con progestágenos o placebo), las tasas de hiperplasia o proliferación endometrial y de sangrados vaginales irregulares fueron similares[15].

Speroff[16] observó que el anillo de estrógenos mejoraba la sequedad vaginal y la dispareunia, así como la disfunción sexual evaluada mediante el Greene Climacteric Questionnaire. Los anillos vaginales de estrógenos comercializados en Estados Unidos para tratar los síntomas climatéricos (tanto locales como sistémicos) proporcionan unos niveles plasmáticos de

Tabla 5. Dosis de preparados estrogénicos de la terapia hormonal sustitutiva

	Dosis			
	Ultrabaja	**Baja**	**Normal**	**Alta**
17-beta-estradiol	0,5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
Valerianato de estradiol	–	1 mg	2 mg	–
Estradiol transdérmico	14 μg	25-37,5 μg	50 μg	75-100 μg
Estrógenos equinos conjugados			0,625 mg	1,25 mg

estrógenos de 40,6 pg/mL para la dosis de 0,05 mg y de 76 pg/mL para la de 0,1 mg.

Además existen comprimidos de estrógenos vaginales de diversas dosis, desde 10 hasta 25 μg de estradiol, que se administran diariamente durante 2 semanas y luego 2 veces por semana. Los niveles plasmáticos de estradiol se incrementan ligeramente con este tratamiento, pero sin sobrepasar los niveles normales en la posmenopausia.

Otra opción son las cremas vaginales, que se ponen en la vagina mediante un aplicador. Las dosis recomendadas se sitúan en los 0,3-0,5 g de estrógenos conjugados o estradiol cristalizado (equivalen a 30-50 μg de estradiol), que modifican la citología y no incrementan los estrógenos plasmáticos sustancialmente. La dosis de 2 g, indicada para mujeres con sintomatología severa, sí eleva los niveles plasmáticos de estrógenos, por lo que no se recomienda su uso de forma prolongada. Los hombres expuestos a cremas vaginales de estrógenos durante las relaciones sexuales los absorben, pero no de forma clínicamente significativa[13].

Con la administración local de estrógenos en una dosis baja no parece necesaria la administración concomitante de progestágenos para evitar la hiperplasia endometrial.[18] Todas las formas de administración local han sido evaluadas midiendo la línea endometrial mediante ecografía[14]. Un estudio sobre mujeres tratadas con 0,3 mg de estrógenos conjugados locales detectó un caso de hiperplasia endometrial mediante biopsia[20], lo que sugiere que hay que ser cautos con la administración de estos tratamientos hormonales. Sin embargo, con preparados de dosis estándar, aunque administrados por vía vaginal (4 g de crema equivalen a 0,625 mg de estrógenos conjugados), los estrógenos plasmáticos se elevan hasta 500 pg/mL, disminuyendo la concentración de gonadotropinas e induciendo una alteración endometrial. En estos casos es necesario añadir progestágenos para prevenir la hiperplasia de endometrio en mujeres no histerectomizadas[2].

Promestrieno

Es un dietil-eter del estradiol que se encuentra disponible como terapia local en Europa; las formulaciones utilizadas con mayor frecuencia son semisólidas (crema y óvulos vaginales). En estudios clínicos no ha mostrado tener efectos estrogénicos sistémicos, es efectivo en el alivio de los síntomas de la atrofia vaginal con mínimos efectos adversos.[19] Debido a su escasa absorción vaginal puede ser una opción terapéutica de primera línea en aquellas pacientes que no necesitan los efectos sistémicos de los estrógenos, particularmente en aquellas que tienen cáncer sintomático[24].

Tibolona

Es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. Sus efectos se deben a la actividad de sus metabolitos en varios tejidos. Tiene un mecanismo de acción tejido-específico: en el hueso y en la mucosa vaginal produce un efecto estrogénico y en el tejido endometrial funciona como un progestágeno, sin efecto estrogénico, mientras que en el sistema nervioso central y en el hígado funciona como andrógeno. En la mama, inhibe la conversión de sulfato de estrona a estradiol.

La tibolona reduce de forma significativa los síntomas vasomotores y la atrofia genital. Sus propiedades estrógeno-androgénicas proporcionan una mejora en la función sexual de las mujeres posmenopáusicas, y se ha observado un aumento del flujo sanguíneo vaginal en la respuesta a fantasías eróticas, lo que sugiere un doble mecanismo de acción en la respuesta sexual femenina. La bibliografía revela que, en comparación con placebo, la tibolona produce una reducción significativa de los síntomas urinarios como la nicturia y la urgencia miccional[20].

Ospemifeno

Es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE) aprobado en el 2013 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la dispareunia moderada a severa causada por la atrofia vulvovaginal. Sus efectos se deben a la unión del receptor de estrógenos. Evaluaciones histológicas revelan aumento del grosor, mucificación y vacuolización del epitelio vaginal; se ha observado cambios en el endometrio (entre 0,4 y 0,7 mm a las doce semanas) y no se ha reportado hiperplasia, cáncer de endometrio o

cambios en la cavidad uterina. Además los datos disponibles sugieren efectos de quimioprevención en el cáncer de mama así como reducción en el recambio óseo. Los efectos adversos son bochornos (7,5 vs. 2,5%), espasmos musculares (3,2 vs. 0,9%) y riesgo potencial de eventos trombóticos[21,22].

Terapias vaginales no hormonales

En algunos casos las terapias estrogénicas están contraindicadas o se consideran de riesgo a largo plazo. Además, algunas mujeres no quieren recurrir a tratamientos hormonales. En estas situaciones, existen lubricantes y cremas hidrantantes vaginales para combatir la sequedad vaginal y los síntomas de atrofia genital[23].

La Sociedad Norteamericana de Menopausia así como la Sociedad Española de Menopausia[24] recomienda el uso de lubricantes y cremas hidratantes vaginales de forma regular como tratamiento para las mujeres que refieren sintomatología leve. Estos productos mejoran el coito y mantienen las secreciones vaginales disminuyendo la sequedad vaginal, aunque no revierten los cambios anatómicos en la mucosa[25].

Los geles vaginales policarbofílicos crean una capa húmeda sobre el tejido vaginal. Hay un producto en forma de gel que contiene ácido hialurónico, liposomas de agua, fitoestrógenos derivados del *Humus lupulus* y vitamina E, cuya eficacia está sustentada por dos estudios clínicos. Administrado dos veces por semana, ha demostrado utilidad para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres menopáusicas, además de mejorar la sequedad y restablecer el pH vaginal; en comparación con los estrógenos, no parece modificar la morfología vaginal.

Los liposomas son pequeñas microesferas recubiertas de una capa lipídica que almacenan agua en su interior para luego liberarla lentamente. De este modo garantizan la hidratación vaginal durante un periodo prolongado. Los liposomas pueden atravesar las membranas celulares, lo que les permite hidratar las capas más profundas del tejido vaginal.

El ácido hialurónico[26] también aporta hidratación. Es capaz de acumular 1.000 veces su peso en agua y posteriormente liberarla. Forma una película líquida que tiene como propiedades la protección, lubricación y regeneración tisular. La película protege el epitelio vaginal, pues permite la disminución de la irritación cutánea, mejora la lubricación y favorece la cicatrización. Los componentes vegetales naturales del extracto de lúpulo refuerzan la acción del ácido hialurónico al estabilizar y proteger la mucosa vaginal. También favorecen la regeneración del epitelio vaginal durante los síntomas de la menopausia.

La vitamina E es un antioxidante que protege las membranas celulares frente a los radicales libres nocivos derivados del tabaquismo, el estrés y el ejercicio físico intenso, entre otros[7].

Otra opción es la administración de probióticos con lactobacilos como adyuvantes en el tratamiento de infección urogenital recurrente[24], sea en forma de una cápsula de gel que se introduce en la vagina o en forma de pesario que contiene lactobacilos en forma sólida[7].

Estos productos se consideran alternativas seguras y efectivas para el tratamiento de la atrofia genital en mujeres posmenopáusicas, sobre todo cuando la terapia hormonal está contraindicada[6]. La vaselina no es una buena opción para las vaginitis atróficas y se desaconseja cuando se usan preservativos, pues es incompatible con el látex[26].

Fitoterapia

Aunque se han propuesto diversas terapias alternativas para el tratamiento de la atrofia, ninguna de ellas ha demostrado eficacia en ensayos aleatorizados y comparativos con placebo[26].

Ni una dieta rica en soja ni la administración de genisteína oral (54 mg/día) han demostrado diferencias respecto a placebo en el estudio citológico[27]. Solo la administración de isoflavona gel ha demostrado aumentos en la capa superficial e intermedia del epitelio vaginal después de 12 semanas de tratamiento[22]. Otros productos de fitoterapia destinados al tratamiento de la vaginitis atrófica incluyen la brionia, el licopodio y la belladona. La infusión de ortiga (250 mL/día) rehidrata los tejidos vaginales y las raíces de *Symphytum* mejoran la

lubricación en el momento del coito. Por su parte, la raíz de *Angelica sinensis* parece que mejora el grosor de la pared vaginal y la lubricación. Finalmente, otros productos naturales usados para este fin son la tintura de palma, la *Dioscorea villosa*, la camomila, la flor de caléndula y el té verde.

Otros tratamientos y novedades terapéuticas

La vitamina D promueve la diferenciación de los queratinocitos y también modula su proliferación en la epidermis. La vitamina E (en dosis de 100-600 UI diarias orales o mediante su administración tópica) alivia la sequedad y la irritación vaginal. La vitamina A también ha sido utilizada en pacientes menopáusicas con atrofia vaginal.

La diferenciación del epitelio escamoso es un proceso complejo, y cada paso se caracteriza por la expresión de genes específicos que incluyen diversas proteínas y las queratinas. Las cornifinas son una familia de precursores de las queratinas, y diversos estudios preliminares indican que los niveles de expresión de cornifinas cambian en estadios avanzados de malignidad del epitelio cervical. Así, las cornifinas podrían ser un buen marcador del estadio de malignidad en el tracto genital femenino[28].

Una nueva posibilidad en el tratamiento de la atrofia vaginal consiste en la microablación fraccionada con láser CO2; se ha utilizado en regiones del cuerpo para producir nuevo colágeno y fibras elásticas y se ha documentado ex vivo el aumento de la vascularización posterior a la aplicación laser. Aunque los resultados actuales son prometedores, el mecanismo aún no está completamente claro[2]

La actividad sexual, incluida la masturbación, ayuda a mantener un epitelio vaginal sano, ya que preserva la elasticidad vaginal e impide la estenosis del introito. El beneficio de las relaciones sexuales no parece estar relacionado con los niveles de estrógenos, sino con los niveles de andrógenos y gonadotropinas, que mantendrían el epitelio vaginal en ausencia de los primeros. Sin embargo, el mecanismo de acción de estos factores no ha sido claramente establecido en algunos estudios observacionales[30].

Conclusiones

- La utilización de estrógenos vaginales constituye el tratamiento de primera elección para la atrofia genital. La administración de una dosis baja de estrógenos en forma de anillos, comprimidos o cremas es igualmente efectiva para la sintomatología genitourinaria. Los niveles de evidencia de las distintas alternativas terapéuticas se recogen en la tabla 6.
- Los síntomas urológicos no solo son debidos a la privación estrogénica, y aunque mejoran con los estrógenos tópicos, pueden ser menos resolutivos.
- Los niveles plasmáticos resultantes de la terapia local dependen de la dosis administrada; las dosis bajas no se asocian a efectos adversos sistémicos como el engrosamiento endometrial, por lo que no se

Tabla 6. Niveles de evidencia de las distintas opciones de tratamiento de la atrofia vulvo-vaginal.

Actividad sexual regular	II-2B
Medicina alternativa y complementaria	II-2B
Hidratantes vaginales	II-2B
Estrógenos sistémicos	I-A
Comprimidos vaginales de estradiol	I-A
Anillo intravaginal de estradiol	I-A
Ospemifeno	I-A
Cremas vaginales con estrógenos	I-A

recomienda el tratamiento concomitante con progestágenos.

- Actualmente, no existe evidencia sobre la seguridad de los tratamientos hormonales para combatir la atrofia genital en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, aunque los tratamientos tópicos con una dosis ultrabaja de estrógenos parecen prometedores.
- Se debe garantizar una normativa que regule los criterios de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la atrofia genital, así como las medidas que son clínicamente relevantes. El tratamiento debe ser individualizado, y los clínicos han de estar familiarizados con los trastornos de las mujeres posmenopáusicas y los tratamientos disponibles, incluida la salud sexual.

Referencias

1. Portman DJ, Gass ML. 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. *Maturitas*. 2014; 79: 349-354.
2. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol*. 2008; 51: 549-555.
3. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, et al. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1999; 71: 1099-1102.
4. Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008; 20: 219-225.
5. Gorodoski GI. Aging and estrogen effects on transcervical-transvaginal epithelial permeability. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 345-351.
6. Castelo Branco C, Rostro F. Treatment of atrophic vaginitis. *Therapy*. 2007; 4: 349-353.
7. Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Compounds for the treatment of atrophic vaginitis. *Expert Opin Ther Pat*. 2008; 18: 1385-1394.
8. Lepargneur JP, Rousseau V. Protective role of the Doderleïn flora. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002; 5: 485-494.
9. Al-Baghdadi O, Ewies A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009; 12: 91-105.
10. Wilson JD, Lee RA, Balen AH, et al. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogens levels. *Int J STD AIDS*. 2007; 18: 308-311.
11. Willhite LA, O'Conell MB. Urogenital atrophy prevention and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 464-480.
12. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 722-727.
13. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, et al. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment symptomatic of postmenopausical women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 588-596.
14. Kunihiko M, Kenichi H, Masahiro Y. US Classification 424449000; 514170000. 2004.
15. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultra-low dose of transdermal estradiol. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 779-787.
16. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 823-834.
17. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 8: CD001500.
18. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD000402.
19. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23: 259-263.
20. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, et al. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2006; 13: 917-925.

21. DeGregorio MW, Zerbe RL, Wurz GT. Ospemifene: A first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. *Steroids*. 2014; 90: 82-93.

22. Lima SM, Saito YS, Fabiano RB. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavona vaginal gel. *Maturitas*. 2013; 74: 252-258.

23. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 2010; 17: 194-203.

24. Sánchez BR, Manubens M, Navarro MC, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014; 78: 146-150.

25. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopausal Society. *Menopause*. 2007; 14: 357-369.

26. Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obst Ginecol*. 2012; 55(8): 408-415.

27. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2007; 14: 648-655.

28. Jetten AM, De Luca LM, Nelson K, et al. Regulation of cornifin-alpha-expression in the vaginal and uterine epithelium by estrogen and retinoid acid. *Mol Cell Endocrinol*. 1996; 123: 7-15.

29. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climateric* 2015: 18; 219-225.

30. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26: 404-412.

31. Pickar JH. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2013; 75: 3-6.