

Enfoque individual del manejo de la atrofia vaginal en América Latina

An individualized approach to the management of vaginal atrophy in Latin America

SANTIAGO PALACIOS, MD, PHD, ROSSELLA E. NAPPI, MD, PHD, MARLA SHAPIRO, CM, MDCM, CCFP, MHSC, FRCPC, FCFP, NCMP, NILSON ROBERTO DE MELO, MD, PHD, MARÍA CELESTE OSORIO WENDER, MD, PHD, CÉSAR EDUARDO FERNANDES, MD, PHD, DOLORES PARDINI, MD, PHD, ROGÉRIO BONASSI MACHADO, MD, PHD, JAIME KULAK JR, MD, PHD, CUAUHTÉMOC CELIS-GONZÁLEZ, MD, MABEL T. MARTINO, MD, RITA R. PIZZI, MD, PAULINA VILLASECA, MD, EDUARDO STORCH, MD, LUIS FERNANDO DANCKERS, MD Y JOSÉ ALBERTO HERNÁNDEZ-BUENO, MD

Resumen

Objetivo: En ausencia de pautas específicas para América Latina, una región donde el impacto de la menopausia es cada vez más importante, una opinión especializada basada en evidencia sobre el manejo de la atrofia vaginal ayudará mejorar los resultados.

Métodos: Se convocó una reunión de la junta asesora en Sao Paulo, Brasil, para discutir recomendaciones prácticas para el manejo de la atrofia vaginal en mujeres en América Latina. Antes de la reunión, los médicos consideraron varios aspectos de la condición, resumiendo la información en consecuencia. Esta información fue discutida durante la reunión. El consenso de expertos ahora se resume.

Resultados: En América Latina, dada la edad relativamente temprana de la menopausia, será beneficioso crear conciencia sobre atrofia vaginal entre las mujeres antes de entrar en la menopausia, considerando las actitudes culturales e involucrando a las parejas como lo apropiado. Se debe informar a las mujeres sobre las modificaciones del estilo de vida, incluida la atención a la higiene genital, ropa de vestido y actividad sexual, y se les anima a buscar ayuda tan pronto como experimenten molestias vaginales. A pesar de que el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento, es preferible un tratamiento rápido. Una gama de tratamientos está disponible. Para abordar la patología subyacente, la terapia con estrógenos locales puede proporcionar un alivio eficaz de los síntomas, con la opción de preparación guiada por preferencia de la paciente. Se debe considerar un enfoque de tratamiento individualizado, dando atención a situaciones específicas de las pacientes.

Conclusiones: Es fundamental que las mujeres estén facultadas para comprender la atrofia vaginal. Educar a las mujeres y los proveedores de atención médica que participen en un diálogo abierto facilitará la apreciación de los beneficios y los medios para mantener la salud urogenital, ayudando a mejorar los resultados en la mediana edad y más allá. Las mujeres deberían recibir esta educación antes de la menopausia.

Palabras clave: síndrome genitourinario de la menopausia, América Latina, manejo, menopausia, atrofia vaginal, salud vaginal.

Abstract

Objective: In the absence of guidelines specific for Latin America, a region where the impact of menopause is becoming increasingly important, an evidence-based specialist opinion on management of vaginal atrophy will help improve outcomes.

Methods: An advisory board meeting was convened in São Paulo, Brazil, to discuss practical recommendations for managing vaginal atrophy in women in Latin America. Before the meeting, physicians considered various aspects of the condition, summarizing information accordingly. This information was discussed during the meeting. The expert consensus is now summarized.

Results: In Latin America, given the relatively early age of menopause, it will be beneficial to raise awareness of vaginal atrophy among women before they enter menopause, considering cultural attitudes and involving partners as appropriate. Women should be advised about lifestyle modifications, including attention to genital hygiene, clothing, and sexual activity, and encouraged to seek help as soon as they experience vaginal discomfort. Although treatment can be started at any time, prompt treatment is preferable. A range of treatments is available. By addressing the underlying pathology, local estrogen therapy can provide effective symptom relief, with choice of preparation guided by patient preference. An individualized treatment approach should be considered, giving attention to patients' specific situations.

Conclusions: It is critical that women are empowered to understand vaginal atrophy. Educating women and healthcare providers to engage in open dialogue will facilitate appreciation of the benefits and means of maintaining urogenital health, helping to improve outcomes in middle age and beyond. Women should receive this education before menopause.

Key words: Genitourinary syndrome of menopause, Latin America, Management, Menopause, Vaginal atrophy, Vaginal health.

Introducción

La disminución del estrógeno asociada a la menopausia conduce a atrofia vaginal: esto puede afectar a aproximadamente a la mitad de todas mujeres posmenopáusicas y puede influir negativamente en el bienestar y asociaciones, pero con frecuencia no se reconoce y a menudo es subtratada.¹ Proporcionando una base para un enfoque informado para el manejo de la menopausia, una revisión sistemática previa publicada de datos globales informó que las mujeres en América Latina tienden a experimentar un inicio relativamente temprano de menopausia². Esto puede tener efectos negativos sustanciales en la calidad de vida y salud sexual^{1,2}. Con sistemas sociales débiles en protección, con desigualdades en el cuidado de la salud y un envejecimiento gradual de la población, la situación en América Latina puede ser de particular importancia y preocupación.² Además, datos recientes han demostrado que, a pesar de la angustia que pueden experimentar por la afección, muchas mujeres en esta región desconocen la naturaleza de la atrofia vaginal posmenopáusica y pueden no apreciar que esta es una enfermedad crónica.³ Por consiguiente, es crítico que las mujeres puedan poder enten-

der la atrofia vaginal, apreciando que es un cambio patológico, que no mejorará con el tiempo: más bien que es un problema de estilo de vida; las mujeres deben ser informadas de la causa y posibles opciones de tratamiento.

Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal posmenopáusica fueron publicadas por la Menopause Internacional Society (IMS) Writing Group en 2010.⁴ La mayoría de los datos presentados eran del mundo occidental, pero la información de otros lugares, incluida América Latina, también se consideró. Sin embargo, no fueron proporcionados consejos de gestión adaptados a las mujeres en Latinoamérica. Una declaración de posición sobre el manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática fue posteriormente producida por la North American Society (NAMS) en 2013,⁵ con una declaración de posición de terapia hormonal actualizada en 2017,⁶ centrada en la situación imperante en los Estados Unidos y Canadá. El manejo de la condición también se ha descrito en una declaración de posición publicada por la European Menopause and Andropause Society (EMAS) en 2015.⁷

En ausencia de pautas específicas para mujeres en Latinoamérica, se convocó una junta

asesora en junio de 2016 en Sao Paulo, Brasil, para facilitar la consideración de recomendaciones regionales para el manejo de la atrofia vaginal. Este artículo describe el consenso de expertos alcanzado finalmente, reportado en el contexto de otra literatura disponible.

Métodos

Impulsada por la falta de pautas específicas para mujeres con atrofia vaginal en América Latina, una reunión de la junta asesora fue convocada por Novo Nordisk Health Care AG, Suiza, que entabló un diálogo con médicos experimentados en el tratamiento de esta condición para seleccionar un grupo de individuos de países de toda la región. El aporte de las perspectivas norteamericana y europea fue proporcionado por participantes adicionales. La reunión se celebró en Sao Paulo, Brasil, en junio de 2016, y fue presidida por el autor principal (SP). Los participantes discutieron la necesidad de recomendaciones prácticas para el tratamiento de la atrofia vaginal adaptadas a mujeres en América Latina, y puntos a incluir al respecto. Miembros de Novo Nordisk estuvieron presentes en la reunión, pero los puntos en este artículo representan las opiniones de los autores.

Antes de la reunión, los autores consideraron diferentes aspectos de atrofia vaginal en profundidad, resumiendo dicha información, en consecuencia, en función de sus conocimientos y experiencia. Durante la reunión, la información resumida se discutió hasta que se llegó a un acuerdo. Los puntos principales de las discusiones fueron capturados en el texto distribuido al grupo de autores después de la reunión, para revisión y acuerdo final. El contenido del documento actual se basa en el consenso alcanzado.

Dado el tamaño y los compromisos del grupo de autores, para permitir que las opiniones de todos fueran tomadas en cuenta de manera efectiva, la recopilación del manuscrito se completó en octubre de 2018, con la aprobación del autor de la versión final cuando tuvo lugar. Para garantizar que los puntos capturados estuvieran actualizados, estos se presentaron en el contexto de la evidencia disponible cuando se produjo la versión final. Esto implicaba una revisión de la situación prevaleciente, según lo

determinado a la luz del conocimiento de los autores, la información actual del producto y otra información relevante de material publicado después de la reunión original (con PubMed buscando ayudar a identificar este último).

Este artículo pretende resumir recomendaciones pragmáticas, relativas al trato de la mujer en Latinoamérica; no es un reemplazo de las pautas existentes, pero es una opinión especializada, basada en evidencia, que refleja el punto de vista del grupo de autores. Aunque el término «atrofia vaginal» se usa arriba, otros síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos también pueden ser aparentes, y esto es abarcado por el término «atrofia vulvovaginal», mientras que el «síndrome genitourinario de la menopausia» (GSM) también ha sido propuesto como un término que puede ser más aceptable al conversar con mujeres afectadas.⁸ El GSM implica «cambios en los labios mayores/menores, clítoris, vestibulo/introito, vagina, uretra y vejiga»,⁸ y puede incluir síntomas genitales (sequedad, ardor, e irritación), sexuales (falta de lubricación, incomodidad o dolor, y función deteriorada), y urinarios (urgencia, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario).⁸

Dada la naturaleza amplia de esta definición, los síntomas del GSM pueden surgir no solo de cambios hormonales sino también a través del envejecimiento y otros factores que afectan la vejiga y el piso pélvico.

A la luz de la terminología variable, el presente artículo se centrará en atrofia vaginal/vulvovaginal relacionada con la deficiencia de estrógenos, que puede asociarse con sintomatología vaginal y urinaria.

Resultados y discusión

Para proporcionar una narrativa coherente, los enfoques para la gestión de atrofia vaginal en América Latina se consideran en términos de la epidemiología de la condición, su diagnóstico, y las opciones de tratamiento disponibles, antes de resaltar la importancia del tratamiento individualizado.

Epidemiología

Aunque los síntomas vasomotores asociados con la menopausia tienden a resolverse con

el tiempo, los síntomas de atrofia vaginal/vulvovaginal son generalmente progresivos y a menudo requieren tratamiento.^{4,5} Para producir recomendaciones informadas para el manejo de atrofia vaginal en América Latina, con la intención de facilitar mejores resultados para las mujeres afectadas, es apropiado considerar la situación en esta región.

Los datos publicados ilustran una propensión a la menopausia, la cual ocurre relativamente temprano en mujeres de América Latina, donde se ha informado que la mediana de edad al inicio oscila entre 43,8 a 53 años, mientras que los valores correspondientes para América del Norte y Europa corresponden a 50,5 a 51,4 y 50,1 a 52,8 años, respectivamente.²

Esos datos latinoamericanos son de una encuesta que involucra 17.150 mujeres que residen en 47 áreas urbanas en 15 países.¹⁰ En toda la muestra, la mediana de edad en la menopausia fue 48,6 años, y el inicio anterior se asoció con factores que incluyen un nivel educativo más bajo y vivir en países más pobres o a mayor altitud (más de 2.000 metros sobre el nivel del mar).¹⁰

Como los síntomas de la menopausia son multidimensionales, reflejan una combinación de factores que incluyen las percepciones de los individuos,² con una mayor esperanza de vida y mayores expectativas.¹¹

Hay implicaciones para el creciente número de mujeres afectadas en América Latina que deseen permanecer funcionales y proactivas en varios aspectos de la vida: familiar, laboral, recreacional, intelectual, emocional y sexual. De hecho, en Latinoamérica, el manejo de la menopausia es cada vez más importante.¹²

Una serie de estudios, informados por el Grupo Colaborativo para Investigación del Clímax en América Latina (REDLINC) involucrando mujeres de 40 a 59 años en esta región, proporcionó información sobre los efectos de la menopausia.¹³⁻¹⁵

Considerando 8.373 mujeres que residen en 12 países latinoamericanos, el 54,5% presentó algún grado de síntomas vasomotores¹⁴; estos deterioran gravemente la calidad de vida, como ha sido evaluado por los puntajes totales de la

Escala de Calificación de Menopausia (MRS) (OR] 4,7; IC 95%, 4,1-5,3), con aparición de síntomas tempranos en la premenopausia.¹⁴ Del mismo modo, insomnio y sueño pobre, asociados con síntomas menopáusicos, que ocurren desde la premenopausia, afectan al 56,6% de una cohorte de 6.079 mujeres de 11 países.¹⁵ Además, el uso del índice de función sexual femenina (FSFI), que implica dominios que evalúan el deseo, la excitación, el orgasmo, el dolor, la lubricación y la satisfacción, en 5.391 mujeres sexualmente activas (11 países), mostró que 56,8% tienen disfunción sexual (puntaje FSFI total 26,55), aunque la prevalencia varió entre diferentes poblaciones (21,0-98,5%)¹³; se encontró que el principal factor de riesgo es una disminución de la lubricación vaginal (OR 3,86; IC 95%, 3,37-4,43).¹³

En América Latina, el impacto de la menopausia en las mujeres en la vida sexual es motivo de preocupación frecuente⁴ y los datos de REDLINC descritos anteriormente han elaborado informes anteriores de aspectos de la disfunción sexual en países individuales. Por ejemplo, un estudio que involucró a 456 mujeres de 45 a 60 años en Campinas, Sao Paulo, Brasil, reportó dispareunia y sequedad vaginal en 1,8 y 1,1%, respectivamente; pero en mujeres la vergüenza puede haber afectado estos datos, ya que los resultados fueron obtenidos de entrevistas en el hogar realizadas por personal no médico.¹⁶ En un estudio hospitalario posterior, la dispareunia/sequedad vaginal fue evidente en 28,8%, de una cohorte de 354 mujeres climatéricas de 40 a 65 años de la ciudad de Cuiabá en Brasil, una población caracterizada por bajos niveles socioeconómicos.¹⁷ Datos autoinformados de 200 mujeres brasileñas de 40 a 65 años que residen en la ciudad de Belo Horizonte y con al menos 11 años de educación formal, indicaron una prevalencia de dispareunia de 39,5%, con 51,4% de aquellas afectadas que reportan falta de lubricación vaginal.¹⁸

En la cohorte de mujeres climatéricas de Cuiabá,¹⁷ 31,1% experimentaban pérdida de la libido. Esta fue la queja más común (51%) entre mujeres peri y posmenopáusicas en una muestra de 125 nativas americanas bolivianas, las Movima, de 35 a 54 años,¹⁹ mientras que la dispareunia también fue frecuente (40%). En

otro estudio, que involucró a 573 mujeres posmenopáusicas de 45 a 59 años en comunidades indígenas aisladas, quechua (Perú) y zenú (Colombia), también fueron encontradas 95,1 y 92,3%, respectivamente, con síntomas urogenitales severos (según lo determinado por la subescala urogenital MRS).²⁰

Por lo tanto, los efectos de la menopausia deben considerarse en un contexto social: sociedades que otorgan gran importancia a la procreación pueden ver la menopausia negativamente a través de la asociación con pérdida de juventud y fertilidad,¹⁹ y el manejo debe ser adaptado a los requisitos vigentes, particularmente en vista del acceso desigual en la atención de la salud en países de América Latina.²¹

Investigaciones posteriores en Chile mostraron que la consideración de los síntomas puede ser influenciada por las percepciones, expectativas y actitudes de las mujeres, sus parejas y su entorno.²²

Considerando que en una reciente revisión sistemática de la disfunción sexual femenina en Brasil se enfatizó la importancia de las políticas de salud relevantes para el manejo del paciente.²³

Se confirmaron los resultados sintomáticos y el potencial psicosocial y sus implicaciones en la encuesta Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA-LATAM), en la que el 91% de 2.509 mujeres de 55 a 65 años, con domicilio en Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México, completaron un cuestionario en línea que consideró que la incomodidad vaginal tendría consecuencias negativas para varios aspectos de la vida.³

Evidencia de una gama de efectos negativos en mujeres con la atrofia vulvovaginal es proporcionada por un cuerpo sustancial de datos de América del Norte y más allá. Por ejemplo, un estudio de cohorte que involucró a 9.080 mujeres de los Estados Unidos de 40 a 79 años, y con atrofia vulvar/vaginal recién diagnosticada, demostró una incidencia significativamente mayor ($P < 0,001$) de cada una de las seis afecciones genitourinarias (infecciones del tracto urinario; otro/síntomas genitourinarios no específicos; otro/enfermedades inflamatorias de los órganos pélvicos femeninos; trastornos menopáusicos;

dolor genital femenino y otros síntomas, y otros/trastornos genitales femeninos no especificados) en comparación con controles emparejados.²⁴ En otro estudio de cohorte, el Study of Women's Health Across the Nation [SWAN]), que inscribió a 3.000 mujeres estadounidenses de 42 a 52 años y evaluó cambios en el funcionamiento sexual en la transición menopáusica, la sequedad vaginal se mostró altamente asociada con dolor y menor excitación, así como con menos satisfacción emocional y placer físico²⁵; esto sugiere plausibilidad causal para una disminución de la función sexual en términos de aumento de dolor y disminución de la libido.²⁵ Además, varias encuestas han descrito el impacto adverso genitourinario relacionado con los síntomas menopáusicos sobre calidad de vida y salud sexual en mujeres con residencia en Norteamérica y Europa: VIVA fue originalmente realizado en estos dos continentes,²⁶ mientras que otras encuestas incluyen Revealing Vaginal Effects at Mid-Life (REVEAL),²⁷ Women's Voices in Menopause,²⁸ HealthyWomen,²⁹ Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER),^{30,31} Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE),³² and Women's EMPOWER.²⁷ Las anteriores encuestas han puesto de manifiesto que las mujeres en América del Norte y Europa pueden ser reacias a hablar sobre la atrofia vaginal con sus proveedores de atención médica y la importancia de proveedores de atención médica que adoptan un enfoque proactivo para iniciar discusiones sobre esto; el asesoramiento debe tener en cuenta rasgos de personalidad de las mujeres involucradas.³³

Además de incluir mujeres posmenopáusicas de 55 a 65 años que tengan atrofia vaginal (n. 4.100), la encuesta CLOSER³⁰ inscribió parejas masculinas de mujeres con estas características (n 4,100). En general, el 82% de los hombres querían hablar con sus compañeras sobre sus síntomas, y el 68% se sintió cómodo con tales conversaciones.³⁰ La comparación de respuestas entre áreas geográficas mostró que una proporción menor de mujeres en el norte que el sur de Europa informó a sus compañeros cuando experimentaron los primeros síntomas (67% vs. 75%; $P < 0,05$) y que una proporción similar de hombres en estas regiones (86%) estaban dis-

puestos a discutir este tema.³¹ En el contexto de una discusión abierta entre partes involucradas (mujeres, sus parejas y proveedores de atención médica), la «Pausa en pareja» ha sido introducida recientemente como nuevo paradigma de gestión para abordar las necesidades sexuales de ambos miembros de una pareja de ancianos en lugar de abordar necesidades individuales del paciente en forma aislada.³⁴

Puntos clave

Es necesario educar a las mujeres y a los proveedores del cuidado de la salud para facilitar el diálogo abierto con el fin de crear conciencia de la atrofia vaginal y la importancia de mantener salud urogenital (que se considera a continuación); esto puede en definitiva ayudar a mejorar la calidad de vida y la función sexual de las mujeres en la mediana edad y más allá.

Con referencia específica a América Latina, dada la edad relativamente temprana a la cual ocurre la menopausia, será beneficioso para proporcionar dicha educación a las mujeres antes que ingresan a la menopausia, considerando la biología menopáusica en el contexto de actitudes culturales y la participación de parejas de mujeres, según corresponda.

Diagnóstico

La evaluación clínica ayuda a identificar el mejor enfoque terapéutico.³⁵ El diagnóstico se ha descrito en publicaciones producidas por una variedad de organizaciones (por ejemplo, la Sociedad de Obstetras y ginecólogos de Canadá,³⁶ IMS,⁴ NAMS,⁵ EMAS,⁷ y Endocrine Society³⁷), así como en otros lugares (p. ej., Bachmann y Nevadunsky,³⁸ Goldstein et al.,³⁹ Keil,⁴⁰ y Mac Bride et al.⁴¹), y por lo tanto solo se considerará brevemente.

El diagnóstico es esencialmente clínico⁴¹; la evaluación implica obtener el historial de una paciente junto con un examen pélvico,⁵ y se basa en el juicio clínico, teniendo en cuenta los síntomas de la paciente, la situación clínica y los hallazgos de la inspección visual.⁴ La sintomatología de la atrofia vaginal incluye sequedad vaginal, sangrado/manchado, prurito, dolor, ardor, presión o secreción maloliente, así como dispareunia y problemas urinarios asocia-

dos (mayor frecuencia de micción, urgencia urinaria, incontinencia e infección del tracto urinario).³⁸⁻⁴⁰ Al examen de una paciente afectada, la pérdida de tejido conectivo en la vulva puede producir contracción de los labios mayores, pérdida de los labios menores y estrechamiento del introito.³⁶ El canal vaginal muestra contracción, clásicamente con un aspecto pálido y seco y pérdida de pliegues rugosos.³⁶ Es evidente la dilución del epitelio vaginal, posiblemente con tejido epitelial friable y hemorragias petequiales submucosas³⁶.

También se deben considerar los diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta dermatosis, liquen plano, liquen escleroso, y así sucesivamente, y condiciones subyacentes como trastornos autoinmunes, infecciones y neoplasias malignas^{4,5}.

Aunque no es necesario para un diagnóstico clínico de atrofia vaginal, medidas cuantitativas y más objetivas están disponibles y se han utilizado para evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos^{4,5}; la severidad de las pacientes más molestas se pueden registrar con los síntomas, se puede medir el pH vaginal (con valores mayores de 5,0 que generalmente indican agotamiento de estrógenos³⁸) y el índice de maduración vaginal (IMV), en el que aumentaron las proporciones de células intermedias y parabasales indicativas de agotamiento de estrógenos). Recientemente, el índice de salud vaginal,⁴² que incluye mediciones de pH vaginal, se ha propuesto como medida objetivo que puede integrarse en el diagnóstico.⁴³ Además, y de particular relevancia para la práctica en América Latina, también se ha descrito un índice cuantitativo en español para evaluar la atrofia vulvar: la Escala Palacios (tabla 1)⁴⁴.

El índice de salud vaginal⁴² considera la lubricación, y la Escala Palacios⁴⁴ incluye evaluación del dolor/malestar, los cuales forman parte del FSFI,⁴⁵ como se usa en datos de REDLINC. El FSFI incluye preguntas sobre la frecuencia y dificultad para lubricarse (mojarse) y mantener lubricación (humedad), así como preguntas sobre la frecuencia y la severidad del dolor o molestia durante o después de la penetración vaginal. La MRS,⁴⁶ que también se informa en conjuntos de datos de REDLINC,

también pregunta sobre la sensación sintomática de sequedad o ardor en la vagina, dificultad con las relaciones sexuales.

Cuando las mujeres afectadas por atrofia vaginal acuden a clínicas en Brasil, las formas más frecuentes en que mencionan su sintomatología es con referencia a la sequedad vaginal (*ressecamento vaginal*), falta de lubricación (*falta de lubrificacao*), y relaciones sexuales dolorosas (*dor na relacao*). Síntomas similares se describen en países de habla hispana: sequedad (sequedad) y relaciones sexuales dolorosas (dolor); también puede mencionarse baja libido (disminución del deseo) y menor respuesta sexual (disminución de la respuesta).

Puntos clave

Mujeres afectadas por atrofia vaginal, que pueden describir esto en términos de sequedad y disfunción sexual, deberían ser alentadas a buscar ayuda tan pronto como experimenten molestias vaginales. Se necesita un diagnóstico adecuado para las mujeres con síntomas de atrofia vaginal, excluyendo otras causas como infecciones, enfermedades dermatológicas o neoplasias.

Tratamiento

Modificaciones del estilo de vida

Como las variaciones geográficas en las actitudes pueden reflejarse en atención vulvovaginal, son requeridos los planes de manejo individualizados, incluyendo orientación y asesoramiento relacionados con higiene y modificaciones del estilo de vida.⁴⁷ Se recomienda educación proactiva en relación con la salud vaginal⁵, lo cual es valioso para promover el concepto de salud vaginal;⁴⁸ es de apoyo la idea de «cuanto antes, mejor»⁴⁹ como un enfoque para abordar la sintomatología.

Como una característica importante de la vida cotidiana de las mujeres,⁵⁰ la higiene genital es una consideración primaria.⁵¹ La higiene genital es generalmente enseñada temprano en la vida, pero a medida que las mujeres progresan a la mitad de edad, pueden asumir aspectos específicos de mayor relevancia con respecto a la atrofia vaginal. Tales aspectos han sido considerados en publicaciones anteriores (p. ej.,

Calleja-Agius y Brincat,⁴⁷ Guaschino et al.,⁵⁰ Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología [FLASOG]⁵¹) y la atención debe ser dada para evitar irritaciones de cualquier tipo: las mujeres deben usar ropa interior preferiblemente de algodón holgado (no nailon o licra), cambiar según sea necesario, y no se usa para dormir; el polvo utilizado para lavar ropa interior puede contener escamas de lejía de soda, que debe lavarse con varios enjuagues; los jabones deberían ser no abrasivos y de bajo pH; y las toallas sanitarias solo deberían usarse si hay sangrado, aquellas sin película plástica externa pueden disminuir la humedad local y los cambios regulares ayudarán a mantener la vulva seca y limpia. Aunque las mujeres pueden usar cremas hidratantes y lubricantes para tratar los síntomas de la atrofia vaginal (Edwards y Panay,⁵² ver también más abajo), otros medicamentos tópicos sin receta no se recomiendan.

La preservación de la función sexual puede ser alentada por actividad sexual regular,⁵ aunque el mejor tipo de actividad sexual para la prevención de síntomas no se ha establecido.⁵³

Además, se debe aconsejar a las pacientes que adopten estilos de vida que eviten los factores de riesgo asociados con los síntomas atróficos: fumar, un índice de masa corporal mayor de 27 kg/m² y falta de actividad física.^{47,53,54}

Puntos clave

Las mujeres en riesgo de desarrollar atrofia vaginal deben ser informadas sobre los beneficios de modificaciones del estilo de vida apropiado, incluida la atención a la higiene genital, la ropa y la actividad sexual.

Terapia hormonal

Terapia local con estrógenos

De acuerdo con las recomendaciones anteriores que indican una preferencia para usar la terapia local de estrógenos para la atrofia vaginal en la ausencia de otras razones para el tratamiento,⁴ la posición de declaración NAMS sobre atrofia vulvovaginal considera la terapia con estrógenos como el estándar terapéutico para síntomas moderados a severos, con dosis

bajas de estrógeno vaginal preferido cuando la atrofia vulvovaginal es el único síntoma menopáusico.

Posterior declaración de posición de NAMS 2017 sobre la terapia hormonal⁶ informó que los ensayos clínicos aleatorios han demostrado que la terapia de estrógenos local es apropiada para abordar la patología subyacente de la condición, citando una base de datos de revisión sistemática de Cochrane⁵⁵ con una variedad de preparaciones de estrógenos locales disponibles (p. ej., crema, anillo, tableta), todos los cuales tienen una eficacia similar.⁵⁵ La elección terapéutica debe ser impulsada por la preferencia de la paciente.^{4-6,56}

Las mujeres deben ser incluidas en la toma de decisiones conjuntas, con empoderamiento, alentándolas a hacerse cargo de su salud vaginal. Es probable que este enfoque influya en la adherencia, lo que afectará los resultados. Dada la naturaleza crónica de la atrofia vaginal, el tratamiento debe considerarse por el tiempo en que se experimenta la mejora; los síntomas podrían retornar de otra manera.⁴ En consecuencia, los médicos deben ser conscientes de que la adherencia es clave para facilitar el beneficio de la terapia local con estrógenos y apuntar a adoptar un enfoque clínico que ayude a optimizar esto mediante aseguramiento de un breve intervalo entre la visita de la paciente a la clínica y el comienzo del tratamiento. En cuanto a otros puntos para abordar, la adherencia incluye informar a las mujeres sobre el perfil de seguridad tranquilizador asociado con el uso crónico de la terapia local con estrógenos, como se ha demostrado por datos recientes del estudio Women's Health Initiative Observational, estudio observacional con una mediana de seguimiento de 7,2 años y que evalúa a más de 45.000 mujeres, de las cuales más de 4.000 utilizan estrógeno local⁵⁷; asegurar que las mujeres participen en la selección del tipo de preparación que desean recibir (p. ej., crema, tableta, o anillo); y explicar cuestiones prácticas asociadas con el tratamiento (p. ej., la posibilidad de goteo después de aplicar la crema).

Se debe prestar atención a las situaciones específicas de las pacientes y proporcionar información en consecuencia.

Como la capacidad de respuesta al tratamiento disminuye con la edad, la intervención temprana es importante y se debe alentar a las mujeres a iniciar la terapia local con estrógenos cuando experimenten por primera vez síntomas de atrofia vaginal. Recomendaciones de IMS aconsejan tratar «temprano y antes de que tengan cambios atróficos irrevocables».⁴ Aunque la experiencia es limitada en pacientes mayores de 65 años,⁵⁵ la edad avanzada no es una contraindicación para la terapia local con estrógenos.

La terapia local con estrógenos debe usar la dosis efectiva más baja y eso es medible y preciso; en tales circunstancias, el progestágeno generalmente no se requiere para la protección endometrial,⁶ aunque los estudios clínicos que evalúan la seguridad endometrial más allá de un año están por realizarse.⁵ En pacientes con antecedentes de cáncer de mama, ha habido una preocupación constante sobre la seguridad de la terapia hormonal.⁵ Tanto sistémica como tópica, la terapia hormonal está contraindicada para pacientes con cáncer de mama.⁵⁸ Sin embargo, un dictamen reciente del Comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos menciona que el uso de estrógeno local en dosis bajas no produce niveles de estrógeno en suero sostenidos por encima del rango posmenopáusico normal, y no hay evidencia de un mayor riesgo de recurrencia del cáncer con dicha terapia cuando se tratan los síntomas de atrofia vaginal en mujeres con antecedentes de estrógenos dependientes cáncer de mama.⁵⁹ Las decisiones terapéuticas en estos casos deben involucrar al oncólogo de la paciente.

El manejo de subgrupos de pacientes se considera con más detalle a continuación.

Terapia hormonal sistémica

La declaración de posición de la terapia hormonal NAMS 2017, que considera tanto el estrógeno como la terapia estrógeno-progestágeno, describe la terapia hormonal como el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia,⁶ pero reitera la recomendación de la declaración de posición del 2013 sobre atrofia vulvovaginal⁵ de que se prefieren dosis bajas de las preparaciones locales de estrógeno sobre el estrógeno

sistémico cuando solo se consideran los síntomas vaginales.

Sin embargo, muchas mujeres pueden requerir inicialmente una combinación de terapia sistémica y local,⁴ dada la prevalencia inicial de síntomas vasomotores, que generalmente se resuelven con el tiempo.

Agregar terapia local de estrógenos al tratamiento sistémico puede resultar en la resolución de los síntomas urinarios antes que tratamiento sistémico solo.⁶⁰ Al igual que con el tratamiento local, se debe usar el nivel más bajo efectivo de dosis de estrógeno sistémico.⁶

Cuando se trata otra sintomatología menopáusica usando terapia hormonal sistémica, la resolución concurrente de los síntomas vaginales también pueden ocurrir.⁵ Sin embargo, aunque los datos del ensayo clínico Women's Health Initiative han demostrado el uso del tratamiento hormonal sistémico para aliviar la sequedad vaginal o genital alrededor del 75% de las mujeres,⁶¹ hasta el 25% de las mujeres que reciben la terapia sistémica aún puede experimentar síntomas de atrofia urogenital⁴; en tales casos, como se mencionó anteriormente, el uso concomitante del estrógeno local puede ser apropiado para el tratamiento de la atrofia vaginal.

La tibolona, un esteroide sintético con estrógenos y efectos androgénicos, es ampliamente utilizada en América Latina.⁶² Puede considerarse una forma de terapia hormonal, pero no está disponible en todo el mundo⁶³ y no está incluida en las declaraciones de posición NAMS.^{5,6} Una revisión de ensayos clínicos aleatorizados controlados con este agente proporcionó evidencia de sus beneficios potenciales para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.⁶⁴ Datos presentados en una reciente revisión sistemática de la base de datos Cochrane⁶⁵ sugieren que para tratar los síntomas vasomotores menopáusicos, la tibolona puede ser más efectiva que el placebo, pero menos eficaz que la terapia de estrógeno o el estrógeno-progestógeno.

Los datos de ensayos clínicos también proporcionan evidencia de que la tibolona confiere beneficios sobre el placebo para los síntomas posmenopáusicos de atrofia vaginal, incluyen-

do aumento de valores de la maduración vaginal.⁶⁶ Sin embargo, una revisión posterior de la base de datos Cochrane enfatizó el valor de realizar más estudios para evaluar efectos en la función sexual de mujeres peri y posmenopáusicas.⁶⁷ Aunque la tibolona puede aumentar las tasas de accidente cerebrovascular en comparación con placebo en mujeres mayores de 60 años, la revisión sistemática no ha encontrado evidencia de que a largo plazo la seguridad de la tibolona difiera de la terapia del estrógeno o estrógeno con progestágenos.⁶⁵

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

El bazedoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos, combinado con estrógenos conjugados en un complejo receptor de estrógenos de tejido selectivo. Una formulación oral de 0,45 mg de estrógenos conjugados por 20 mg de equivalente de bazedoxifeno es aprobada en los Estados Unidos para mujeres con útero, para abordar los síntomas vasomotores menopáusicos de moderados a severos y prevenir la osteoporosis posmenopáusica⁶⁸, mientras que en la Unión Europea la indicación es para tratar los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con un útero que ha dejado de menstruar durante al menos 12 meses, y en quienes la terapia que contiene progestina es inapropiada.⁶⁹

Sin embargo, la declaración de posición de NAMS 2017 sobre la terapia hormonal menciona que el bazedoxifeno y los estrógenos conjugados también pueden mejorar la atrofia vulvovaginal, aliviar la dispareunia, y mejorar la función sexual en pacientes posmenopáusicas.⁶

La evaluación de una subpoblación latinoamericana de estudios clínicos multinacionales de fase 3 de este tratamiento ha demostrado eficacia y seguridad comparables a la población mundial,⁷⁰ y, con la aprobación final en esta región actualmente en curso, este tratamiento ya está disponible en Chile (octubre de 2018).

En la Unión Europea el modulador selectivo de estrógenos, ospemifeno, por vía oral, en dosis de 60 mg/día, está indicado para «el tratamiento de atrofia vulvar y vaginal moderada a grave, sintomática, en mujeres posmeno-

páusicas que no son candidatas para terapia vaginal local de estrógenos»,⁷¹ mientras que en Estados Unidos está aprobado para el tratamiento de «dispareunia moderada a severa, un síntoma de atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia». ⁷² Como el ospemifeno aún no está disponible en América Latina, no se considerará más en este artículo.

Terapia de andrógenos

Los niveles de testosterona y preandrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) disminuyen a medida que las mujeres abordan la menopausia, y del mismo modo el tracto urogenital femenino que contiene receptores de andrógenos, aromatasa (que convierte la testosterona a estradiol), y 5 α -reductasa isotipos 1 y 2 (que convierte la testosterona en dihidrotestosterona); así, la terapia con andrógeno se ha considerado para la perimenopausia y la posmenopausia en mujeres.⁶³ Los datos clínicos han demostrado que testosterona local combinada con estrógeno local, así como el estrógeno local solo, proporciona mejoras significativas en comparación con placebo en parámetros urogenitales y sexuales en mujeres posmenopáusicas, con mejoras en el puntaje de sexualidad mayor con terapia combinada.⁷³ Evidencia presentada en una revisión sistemática reciente sugirió que la testosterona intravaginal puede reducir el pH vaginal, aumentar los lactobacilos vaginales, y podría mejorar el IMV; pero como la naturaleza de la evidencia disponible es incierta sobre los efectos en la función sexual, se concluyó que se requieren otros ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad de este enfoque de tratamiento.⁷⁴

Se ha demostrado que la prasterona, DHEA intravaginal, administrada a través de óvulos, aborda los síntomas de la atrofia vaginal a través de la formación local de andrógenos y estrógenos con o sin cambios mínimos en los esteroides séricos, mejorando la dispareunia y la disfunción sexual.⁷⁵⁻⁷⁸ Aunque no está ni autorizada ni comercializada en ningún país latinoamericano, en los Estados Unidos la prasterona está indicada para tratar el dolor de moderado a intenso durante las relaciones sexuales, causado por atrofia vulvovaginal posmenopáusica.⁷⁹ En noviembre de 2017, se recomendó

prasterona para su aprobación en la Unión Europea, para tratar la atrofia vulvar y vaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas moderados a muy severos. Sin embargo, los efectos de la prasterona se logran con el uso diario y las pacientes pueden experimentar un flujo vaginal que surge de la fusión de los óvulos en la temperatura del cuerpo.⁷⁸

Hidratantes y lubricantes

Las mujeres comúnmente consideran humectantes y lubricantes cuando tienen síntomas de atrofia vaginal. Por ejemplo, los datos de la encuesta VIVA-LATAM³ mostraron geles y cremas lubricantes para el tratamiento del cual la mayoría de las mujeres (59%) eran conscientes y también la opción más utilizada entre las personas con molestias vaginales, el 49% había intentado este tratamiento. Como productos sin receta, estos se pueden obtener sin recurrir a un proveedor de atención médica, pero un requisito para su uso es la necesidad de buscar ayuda médica; para evitar retrasos en el tratamiento de la patología subyacente, las mujeres deben alentarse a discutir su sintomatología con profesionales médicos. La terapia local con estrógenos, como se describió anteriormente, debe usarse para abordar la causa de la atrofia vaginal; pero los humectantes y los lubricantes se pueden usar concomitantemente para proporcionar alivio de los síntomas a corto plazo.⁵² Para evitar interferir con sus efectos farmacológicos ejercidos a través de la mucosa, puede ser apropiado para la terapia local con estrógenos preceder a la aplicación de una crema hidratante o lubricante.

La distinción entre humectantes y lubricantes, y las diferencias entre los productos disponibles comercialmente han sido descritos en detalle por Edwards y Panay⁵²: los humectantes rehidratan la mucosa vaginal y tienen efectos que duran de dos a tres días, mientras que los lubricantes tienen efectos rápidos a corto plazo y, como tales, pueden usarse para aliviar síntomas que son principalmente de interés en relación con la actividad sexual. Sin embargo, pueden surgir efectos potencialmente negativos del uso de tales productos, asociados, por ejemplo, con pH no fisiológico u osmolalidad inapropiada, y

las características específicas del producto deben considerarse cuidadosamente al elegir o prescribir estas alternativas.⁵² Además, los lubricantes pueden contener parabenos, que son débilmente estrogénicos, y se necesita investigación adicional para determinar el alcance de cualquier riesgo asociado.⁵²

Las mujeres deben apreciar que estos tratamientos no son meramente productos de estilo de vida.

Tratamientos ligeros y energéticos

Tratamiento a base de luz y energía, incluyendo láser y radioterapia de frecuencia, se ha considerado para pacientes con atrofia vaginal, pero se requiere investigación adicional para más información sobre tales técnicas.⁸⁰ Se ha encontrado que mujeres posmenopáusicas con los síntomas de atrofia vulvovaginal exhiben mejoras estadísticamente significativas en la función sexual y satisfacción con la vida sexual después de 12 semanas de tratamiento con láser de CO2 fraccional microablativo, en un estudio abierto, no controlado.⁸¹ Otra investigación reciente de la terapia con láser como posible tratamiento para restaurar la función vaginal ha demostrado que el láser fraccional microablativo de CO2 y el tratamiento con láser Er-YAG vaginal no ablativo es útil para inducir cambios morfológicos con beneficio sintomático posterior.⁸² Sin embargo, dada la relativa novedad de este enfoque para tratar la atrofia vaginal, se ha publicado un número limitado de estudios hasta la fecha,⁸³ y el costo también puede ser una consideración.⁸⁴ Sin embargo, la evidencia de los ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, se continúa esperando, con datos que muestren los beneficios del tratamiento con láser o en combinación con terapia de estrógenos locales.⁸⁵

Puntos clave

Aunque hay una variedad de tratamientos disponibles para mujeres con atrofia vaginal posmenopáusica, la terapia local con estrógenos puede abordar la patología subyacente y proporcionar alivio efectivo de los síntomas. Aunque la terapia local con estrógenos puede iniciarse en cualquier momento, lo ideal es comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible después del inicio de los

síntomas, con elección de preparación guiada por preferencia de la paciente.

Se debe considerar un enfoque individualizado para el tratamiento, en el que se preste atención a una situación específica de la paciente y se proporcione información en consecuencia.

Estrategias de manejo diferencial

En línea con un enfoque de tratamiento individualizado, se deben considerar estrategias diferenciadas de manejo para diferentes subgrupos de pacientes. Aunque una discusión detallada de este tema está más allá del alcance del artículo actual, es apropiado mencionar algunos puntos generales. Debe tenerse en cuenta la severidad de los síntomas, como abarca SGM.

El tratamiento oportuno de las mujeres sexualmente activas ayudará a facilitar las relaciones sexuales en individuos que no son sexualmente activos y debe abordarse de acuerdo con la naturaleza de sus quejas vulvovaginales. El tratamiento temprano puede prevenir el retraso de secuelas de atrofia vulvovaginal.

Al aconsejar a las pacientes sobre las opciones para el manejo de atrofia vaginal, los médicos deben considerar otras posibles morbilidades, teniendo en cuenta no solo las posibles contraindicaciones sino también la posibilidad de proporcionar tratamiento efectivo en tales situaciones. Es importante tener en mente, por ejemplo, afecciones cardiovasculares (como trombosis venosa profunda/embolia pulmonar, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) y diabetes (incluido el potencial de infección por *Cándida*), así como antecedentes de cáncer de mama (como se mencionó anteriormente, y prestando atención al tipo de tumor, etapa y preferencia de tratamiento) y otros cánceres o condiciones ginecológicas por las cuales las pacientes pueden estar recibiendo hormona liberadora de gonadotropina/agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas.

Conclusiones

En América Latina, las mujeres tienden a experimentar menopausia en una edad relativamente temprana. Dado el envejecimiento gradual

de la población, cultura social y desigualdades en salud en esta región, manejar el impacto de la menopausia tendrá beneficios. La atrofia vaginal es un aspecto de la menopausia que puede afectar negativamente varios aspectos de la vida de las mujeres, pero su naturaleza es frecuentemente mal entendida por los afectados. Es fundamental que los proveedores de atención médica capaciten a las mujeres para comprender que este no es un problema de estilo de vida sino una enfermedad crónica, parte del GSM, que afectará a todas las mujeres y no mejorará con el tiempo. Aunque no todas las mujeres experimentarán angustia por atrofia vaginal, es importante crear conciencia de la causa de la afección y las opciones de tratamiento disponibles. Educar a las mujeres y a los proveedores de atención médica para que participen en un diálogo abierto facilitará la apreciación de los beneficios de mantenimiento de la salud urogenital, lo que ayuda a mejorar la calidad de vida y la función sexual de las mujeres en la mediana edad y más allá. Las mujeres deberían recibir esta educación antes de entrar en la menopausia, teniendo en cuenta las actitudes culturales e involucrando a la pareja según corresponda.

Se debe alentar a las mujeres a buscar ayuda tan pronto como experimenten atrofia vaginal; las afectadas a menudo describen los efectos de la condición en términos de sequedad y disfunción sexual. Aunque el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento, es preferible que las pacientes reciban esto de inmediato, cuando los primeros síntomas ocurren. Las mujeres sexualmente activas deben ser tratadas con prontitud para facilitar las relaciones sexuales; mujeres que no son sexualmente activas deben ser tratadas para abordar su sintomatología vulvovaginal. Una gama de tratamientos está disponible, y al abordar la patología subyacente, la terapia con estrógenos puede proporcionar un alivio eficaz de los síntomas.

La elección de la preparación local de estrógenos debe guiarse por preferencias de la paciente. Debe considerarse un enfoque individualizado para el tratamiento, en el que se preste atención a situaciones específicas de las pacientes y se proporcione información en consecuencia.

Cabe señalar que aunque las recomendaciones están enfocadas geográficamente, pueden ayudar a mejorar la práctica clínica teniendo en cuenta factores como la epidemiología regional, actitudes y situaciones, muchas de las preocupaciones de las mujeres con atrofia vaginal y el enfoque general de manejo descrito anteriormente, basado en un enfoque individualizado para el tratamiento, que se aplica a mujeres de todo el mundo.

Agradecimientos

Agradecemos a Sebastian Röhrich de Novo Nordisk por la revisión de este manuscrito. El soporte de redacción médica para el manuscrito fue proporcionado por Andy Lockley, PhD, de Bioscript Medical, Reino Unido, y financiado por Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

Referencias

1. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3-9.
2. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-28.
3. Nappi RE, de Melo NR, Martino M, et al. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA-LATAM): results from a survey in Latin America. *Climacteric* 2018;21:397-403.
4. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
5. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
6. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.
7. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: the ten

- point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88-92.
8. Portman DJ, Gass MLS; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Society. *Menopause* 2014;21:1063-8.
 9. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015;82:308-13.
 10. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-12.
 11. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. World Health Organization 2015. Available at: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>. Accessed October 16, 2018.
 12. Dulón-Pérez A, Depiano E, Chedraui P, Monterrosa-Castro A. The menopause in Latin America. *Maturitas* 2013;74:291-2.
 13. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-48.
 14. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011;18:778-85.
 15. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012;72:359-66.
 16. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LH, Osis MJ, Hardy EE. Climacteric syndrome: a population-based study in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2003;37:735-42.
 17. de Medeiros SF, de Medeiros MM, de Oliveira VN. Climacteric complaints among very low-income women from a tropical region of Brazil. *Sao Paulo Med J* 2006;124:214-8.
 18. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Sousa MH, Osis MJ, Costa-Paiva L. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause* 2008;15:1184-90.
 19. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, Tobar C, von Helde S. Menopausal transition in Movima women, a Bolivian Native-American. *Maturitas* 2005;51:380-5.
 20. Ojeda E, Monterrosa A, Blümel JE, Escobar-López J, Chedraui P. Severe menopausal symptoms in mid-aged Latin American women can be related to their indigenous ethnic component. *Climacteric* 2011;14:157-63.
 21. Villaseca P. Epidemiología de la menopausia en el mundo y en Iberoamérica. En: Vásquez D, Palacios S, eds. *Menopausia: Una Visión Clínica*. Bogotá: Krimpress; 2016. pp. 117-130.
 22. Binfa L, Pantoja L, Gonzalez H, Ransjö-Arvidson AB, Robertson E. Chilean midwives and midwifery students' views of women's midlife health-care needs. *Midwifery* 2011; 27:417-42.
 23. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, Queiroz APA, Sperandio FF. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:26-32.
 24. Constantine GD, Bruyniks N, Princic N, et al. Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014;30:143-8.
 25. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2009;16:442-52.
 26. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights Views & Attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44.
 27. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425-33.
 28. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-8.

29. Pfizer Pharmaceuticals, Inc. HealthyWomen survey. 2012. Available at: <https://docplayer.net/93778201-talking-menopause.html>. Accessed May 8, 2019.
30. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232-41.
31. Nappi RE, Mattsson LA°, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas* 2013;75:373-9.
32. Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (Real Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016;91:81-90.
33. Utian WH, Maamari R. Attitudes and approaches to vaginal atrophy in postmenopausal women: a focus group qualitative study. *Climacteric* 2014;17:29-36.
34. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. *Sex Med Rev* 2018;6:384-95.
35. Nappi RE. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric* 2007;10 (Suppl. 2):105-8.
36. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al; SOCG Joint Committee— Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:503-15.
37. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
38. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090-6.
39. Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary overview of vaginal atrophy and associated genitourinary symptoms in postmenopausal women. *Sex Med* 2013;1:44-53.
40. Keil K. Urogenital atrophy: diagnosis, sequelae, and management. *Curr Womens Health Rep* 2002;2:305-11.
41. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
42. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995;22 (Suppl.):S1-S5.
43. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:602-6.
44. Palacios S. Terapia local hormonal y no hormonal. In: , editors. Menopausia: Una visión clínica. Krimpress, Bogotá, 2016:613-8.
45. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
46. Berlin Center for Epidemiology and Health Research MRS—The Menopause Rating scale. 2008. Available at: <http://www.menopause-ratingscale.info/>. Accessed October 16, 2018.
47. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):18-22.
48. Bachmann GA, Phillips NA. Vaginal health prescription: possible next step in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2015;22:127-8.
49. Graziottin A. Vaginal biological and sexual health—the unmet needs. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):9-12.
50. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I Minerva. *Ginecol* 2008;60:105-14.
51. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG). Guía de higiene íntima. *Arch Ginecol Obstet* 2015;53:61-92.
52. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of meno-

- pause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151-61.
53. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18 (Suppl 1):23-9.
 54. Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, González S, Olalla MA. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55:408-15.
 55. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD001500.56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. November 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. Accessed October 16, 2018.
 57. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11-20.
 58. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Lattrich C, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy for patients with breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73:1017-22.
 59. American College of Obstetricians, Gynecologists. Committee Opinion Number 659, March 2016. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-96.
 60. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005;50:98-104.
 61. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-73.
 62. Blümel JE, Chedraui P, Barón G, Benítez Z, Flores D, Espinoza MT, et al. A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI). *Climacteric* 2014;17:433-441.
 63. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.
 64. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804-14.
 65. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536.
 66. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. 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;13:917-92.
 67. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009672.
 68. Pfizer Inc. Duavee Prescribing information. September 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022247s0021bl.pdf. Accessed October 16, 2018.
 69. Pfizer Ltd. Duavive 0.45 mg/20mg modified release tablets Summary of Product Characteristics. August 2018. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32262>. Accessed October 16, 2018.
 70. Palacios S, Arias L, Lavenberg J, Pan K, Mirkin S, Komm BS. Evaluation of efficacy and safety of conjugated estrogens/bazedoxifene in a Latin American population. *Climacteric* 2016;19:261-7.
 71. Shionogi Ltd. Senshio Summary of Product Characteristics. September 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002780/WC500182775.pdf. Accessed October 16, 2018.
 72. Shionogi Inc. Ospheia Prescribing Information. February 2013. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

- label/2013/203505s000lbl.pdf. Accessed October 16, 2018.
73. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-90.
 74. Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, Davis SR. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2018;25:704-9.
 75. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-22.
 76. Labrie F, Archer D, Bouchard P, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-31.
 77. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282-8.
 78. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016;23:243-56.
 79. Endoceutics Inc. Intrarosa™ Prescribing Information. November 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2016/208470s000lbl.pdf. Accessed October 16, 2018.
 80. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49:137-59.
 81. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:219-25.
 82. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017;99:10-15.
 83. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:78-88.
 84. Lang P, Dell JR, Rosen L, Weiss P, Karram M. Fractional CO2 laser of the vagina for genitourinary syndrome of menopause: Is the out-of-pocket cost worth the outcome of treatment? *Lasers Surg Med* 2017;49:882-5.
 85. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25: 21-8.