

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béquez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Tratamiento local del síndrome genitourinario en la menopausia

Local treatment of genitourinary syndrome of menopause



¹Dra. Montserrat Duarte Jeremías

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5728-855X>

²Dra. Sileny Vargas Chaves

Hospital San Rafael de Alajuela, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-2646-2580>

RECIBIDO

01/03/2020

CORREGIDO

15/04/2020

ACEPTADO

15/05/2020

RESUMEN

El síndrome genitourinario en la menopausia está conformado por síntomas vulvovaginales y vesicouretrales, que son consecuencia de cambios epiteliales producidos por el hipoestrogenismo característico de esta etapa. Su diagnóstico es clínico y se establece a partir de síntomas y signos pélvicos y genitourinarios, en un contexto de menopausia o hipoestrogenismo perimenopáusico. El tratamiento consta de dos pilares: uno de primera línea, de tipo no hormonal, y uno de segundo línea, a base de hormonas en las que resaltan las bajas dosis de estrógenos tópicos.

PALABRAS CLAVE: atrofia; estrógenos; menopausia; vulvovaginitis.

ABSTRACT

The genitourinary syndrome of menopause is a collection of vulvovaginal and bladder-urethral symptoms and signs that occur in menopausal women due to epithelial changes induced by a hypoestrogenic state. It has a clinical diagnosis, and it is given in women who are coursing through menopause and have characteristic symptoms and findings on pelvic examinations. Treatment is based on a first line, non hormonal, vaginal therapy and on a second line, hormone based therapy, where low dose vaginal estrogens stand out.

KEYWORDS: atrophy; estrogens; menopause; vulvovaginitis.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). cod. [MED14659](#) monseduarte@hotmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). cod. [MED13052](#) Silenyv13@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome genitourinario en la menopausia (SGM) es aquel conformado por síntomas tanto vulvovaginales como vesicouretrales, producidos por cambios epiteliales secundarios al estado hipoestrogénico, característico de esta etapa (1). Este término fue introducido por la Sociedad internacional del Estudio de la salud sexual de la mujer, y por la Sociedad norteamericana de la menopausia, en el año 2014, el cual vino a remplazar los términos de atrofia vaginal, atrofia vulvovaginal, atrofia urogenital y vaginitis atrófica (2).

Como promedio, la menopausia se alcanza a los 51 años, en donde el 95% de ellas sucede entre los 45 y 55 años, y se define como la cesación permanente de la menstruación, determinada de manera retrospectiva, luego de 12 meses de amenorrea, sin otra causa patológica que la explique, como un reflejo de la depleción ovárica parcial o completa; hecho que explica el consecuente hipoestrogenismo con sus respectivos síntomas, y el aumento en la hormona foliculoestimulante (FSH) característico de esta fase reproductiva (2,3).

De forma natural, el epitelio vaginal y uretral son tejidos estrógenos dependientes, por lo que las concentraciones disminuidas de esta hormona provocan adelgazamiento constante de los tejidos hasta alcanzar la atrofia (3). Esto es lo que suceden en el SGM, sin embargo, para hablar del síndrome propiamente, debemos contar con una colección de síntomas y signos asociados al descenso hormonal, predominante de estrógeno y otros esteroides sexuales, que impliquen cambios en los labios mayores y menores, clítoris, vestíbulo e introito

vaginal, así como la uretra y vejiga. Los síntomas típicos son resequedad vaginal, escozor y dispareunia, los cuales suelen ser progresivos y se agravan conforme se acentúa el hipoestrogenismo (1,3,4). El presente estudio bibliográfico tiene como objetivo resaltar el conocimiento científico en torno a la utilidad del tratamiento tópico vaginal en aquellas mujeres pre-menopáusicas y menopáusicas que cursan con síndrome genitourinario. Esto con el propósito de poner en evidencia su capacidad de resolución de síntomas genitourinarios, sin los riesgos que confiere una terapia estrogénica oral, para finalmente incentivar la disminución y eliminación del uso inadecuado de terapia oral en esta población.

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo se realizaron diversas búsquedas de artículos en línea, con fechas de publicación no mayores a cinco años de antigüedad, en las bases de datos de Up to Date y PubMed, durante el mes de Enero y Febrero 2020. Se utilizaron los términos “atrofia vaginal”, “síndrome genitourinario”, “estrógenos tópicos” y “menopausia”, como criterios de elección temática. Se seleccionaron aquellos artículos que tuvieran mayor relevancia con el tema y objetivo en cuestión. Aquellos artículos que hicieran referencia a los tratamientos de administración oral fueron excluidos, con la excepción del Ospemifene.

EPIDEMOLOGÍA

La prevalencia del síndrome genitourinario de la menopausia no está

bien establecida, pero se cree que es más común en la pre-menopausia con una prevalencia entre el 15% y el 50% aproximadamente, y que aumenta hasta un 57% en mujeres menopáusicas. Sin embargo, estos datos no son fieles ya que existe un porcentaje de mujeres con cambios genitourinarios que son asintomáticas y no consultan por esta condición (5,6).

Además, se estima que hasta un 70% de mujeres sintomáticas no discuten sus síntomas con su médico de cabecera, al asumir que sus síntomas son propios de esta etapa reproductiva, y que no requieren tratamiento (1).

A pesar de esto, la recolección de algunos datos aislados en encuestas virtuales sugiere que el 85% de las mujeres con más de 40 años sufre de resequedad vaginal, y que, aproximadamente, un 29 a 59% de ellas tiene dispareunia, y un 26 a un 77% refiere escozor e irritación vaginal (7,8).

CLÍNICA

El síndrome genitourinario de la menopausia se establece a partir de síntomas y signos pélvicos y genitourinarios, en un contexto de menopausia o hipoestrogenismo perimenopáusico.

Los síntomas vaginales incluyen resequedad vaginal, escozor, sensación quemante o irritación vaginal, dispareunia, falta de lubricación durante la actividad sexual e insatisfacción sexual.

Además, los síntomas urinarios son disuria, urgencia urinaria, incontinencia, ardor uretral, infecciones del tracto urinario recurrentes y, de manera infrecuente, hematuria (1,9,10).

DIAGNÓSTICO

El SGM es de diagnóstico clínico y se obtiene a partir del conjunto de síntomas referidos por la paciente, y signos encontrados durante el examen físico completo. Algunos hallazgos durante dicha revisión física, sugestivos de un estado hipoestrogénico, pueden ser la pérdida de vello púbico, pérdida de elasticidad en la piel vulvar, turgencia vulvar, estrechamiento del introito, resequedad vestibular, retracción de los labios menores e incluso, fusión de los labios menores. La pérdida de la grasa en los labios mayores los hace pendulantes y esconde a los labios menores, haciendo aparecer al clítoris como protuberante. En casos severos, los labios mayores también pueden fusionarse. La carúncula uretral puede presentarse eritematosa, con tejido proliferativo, y en ocasiones pueden existir pólipos y prolapsos uretrales (4,11).

Aunque no es necesario agregar otras pruebas diagnósticas distintas del examen físico, existen algunas pruebas de laboratorio que pueden ser útiles para respaldar el diagnóstico clínico, como lo son el pH vaginal y el índice de madurez celular. Estos pueden ser de utilidad en casos de pacientes con escasa respuesta al tratamiento, como métodos de diagnóstico diferencial. El pH en una vagina expuesta a concentraciones de estrógenos adecuadas, es de 3.5 a 5.0, mientras que en la menopausia se han encontrado pH de 5.5 a 6.8, o incluso mayores, en mujeres que no utilizan terapia estrogénica; reflejo de hipoestrogenismo (1). Por otro lado, el índice de maduración consta de un estudio de las proporciones de células parabasales, intermedias y superficiales,

en un frotis de células vaginales, tomadas de los dos tercios superiores de la vagina, en promedio, por cada 100 células encontradas. En las mujeres premenopáusicas predominan las células intermedias y superficiales, mientras que en la menopausia hay predominio de células parabasales que aumenta en la postmenopausia hasta un 100% (1).

TRATAMIENTO

El grado de síntomas presentados y sus consecuencias varían entre las mujeres, lo que puede implicar tratamientos simples y cortos, o bien, tratamientos de larga duración, e incluso por lo que resta de la vida. Para ello, existe una gama amplia de tratamiento, sin embargo, en esta revisión, se hará enfoque en aquellos tratamientos de aplicación local. Esta preferencia sobre los estrógenos vaginales surge a partir de la superioridad terapéutica de estos sobre la terapia oral para el SGM, de acuerdo a diversos estudios. La eficacia reportada es de aproximadamente 80% a 90% para la terapia vaginal, en contraposición a un 75% de respuesta al tratamiento oral, con el beneficio agregado de que la terapia vaginal no aumenta riesgos en pacientes con historia de cancer de mama o trombosis (9). Existe dos grandes grupos de tratamiento; los no hormonales y los hormonales, en donde los humectantes y lubricantes figuran el primer escalón de tratamiento, seguido por estrógenos vaginales de baja potencia, con sin añadidura de lactobacilos, la dihidroepiandrosterona y la testosterona vaginal (12-14).

1. No hormonal

a) Humectantes y lubricantes:

para síntomas vaginales de

resequedad, escozor, y disparesunia por atrofia del epitelio vaginal, el tratamiento de primera línea son los humectantes vaginales con un suplemento de lubricante durante la actividad sexual (14,15). La diferencia entre estos dos tratamientos radica en su uso. Los humectantes son de uso diario o bien, 2 a 3 veces a la semana, para mantener el epitelio vaginal libre de resequedad, mientras que los lubricantes tienen la intención de agregar humedad durante la actividad sexual, para disminuir los síntomas explícitamente sexuales.

Estos últimos pueden estar formulados a base de agua, silicón, glicerina o aceite, sin embargo, se han encontrado datos de que aquellos a base de glicerina pueden aumentar el riesgo de vaginitis candidiásica, mientras que otros estudios indican que, más bien, inhiben el crecimiento de candida vaginal (16). El uso de estos productos, por si solos, son suficientes para aliviar los síntomas sexuales en algunas mujeres (17), sin embargo, no tiene la capacidad de revertir los cambios atróficos epiteliales, razón por la que su uso y efectividad se ve limitado a pacientes con síntomas leves. Por esto, muchas mujeres requieren añadir un método hormonal al tratamiento con el fin de mejorar la sintomatología. Estudios comparativos entre el tratamiento no hormonal y los estrógenos vaginales no han

arrojado datos concluyentes de superioridad entre un modulo y otro (18).

Por último, cabe resaltar que la elección de un humectante o lubricante adecuado debe estar basado en las necesidades, experiencia y comodidad de cada paciente. La única contraindicación es la presencia de sensibilidad o alergia al producto, con la advertencia de que aquellos lubricantes a base de aceite han sido asociados a ruptura del látex en los preservativos (9).

b) Lactobacilos: se cree que la flora vaginal lactobacilar es la responsable de mantener la homeostasis vaginal, y que su desbalance resulta en detrimento de la salud ginecológica (19). Se ha demostrado que la flora vaginal de las mujeres postmenopáusicas, es distinta de aquellas en fase premenopáusica, debido a la disminución de las concentraciones estrogénicas locales, con predominio en la disminución de la población lactobacilar, y con aumento de la diversidad bacteriana de otro origen (20).

Entre los beneficios que se obtienen de los lactobacilos, se encuentra la propiedad de inhibir el crecimiento de patógenos mediante la producción endógena de sustancias antimicrobiales como acido láctico y H_2O_2 , como un mecanismo de defensa propio (21). Además, los probióticos han mostrado propiedades

inmunomoduladoras de utilidad, como la de calibrar el sistema inmune genital mediante procesos de señalización (22).

Además, impresiona que el pH vaginal pueda tener relación en la eficacia de los humectantes y lubricantes vaginales. En mujeres pre menopáusicas, las secreciones vaginales tienen un pH entre 4.0 a 4.5, y se han encontrado algunos datos poco concluyentes que sugieren que humectantes o lubricantes que resulten en un pH ácido, son más efectivos. Para ilustrar el enunciado anterior, un estudio aleatorio en supervivientes de cáncer de mama, en estado postmenopáusico con síntomas de atrofia vaginal, encontró que un gel con acido láctico, con pH de 4.0, mejoró la irritación, resequedad y dispareunia con superioridad a un gel sin acido láctico, de pH de 7.2. Sin embargo, un estudio subsecuente no encontró diferencia entre el gel de pH balanceado contra el placebo (23).

Lo anterior se expone con la intención de resaltar la propiedad de los lactobacilos de producir acido láctico como parte de su metabolismo, resaltando el beneficio agregado de utilizar lactobacilos adyuvantes al tratamiento tópico no hormonal.

2. Hormonal

a) Estrógenos vaginales: cuando los humectantes y lubricantes no proveen alivio adecuado de síntomas, los estrógenos vaginales son la primera línea de

tratamiento para las pacientes que continúan con síntomas del síndrome genitourinario, en donde los estudios recomiendan estrógenos vaginales a dosis bajas antes que el uso de estrógenos sistémicos, en cualquiera de sus presentaciones; oral, transdérmica o vaginal a altas dosis. Esto, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso, como es el caso de aquellas pacientes con tumores estrógeno dependientes (9,15,17,24). Lo anterior, en congruencia con las guías de la Sociedad norteamericana de menopausia, las cuales recomiendan que los síntomas urogenitales aislados deben tratarse con estrógenos vaginales (3,24).

La terapia estrogénica adecuada restaura la microflora y el pH vaginal normal, aumenta el grosor del epitelio y la secreción vaginal, reduciendo los síntomas de ardor, escozor, irritación, resequedad y dispareunia (9,19), sin aumentar el riesgo cardiovascular o aquel relacionado al cáncer, con el uso de estrógenos locales, según un estudio en mujeres menopáusicas, de 7 años de seguimiento, comparado con aquellas mujeres que no utilizan estrógenos (25). Las preparaciones de estrógenos vaginales disponibles son los estrógenos conjugados y estradiol, ambos en formas de crema, tabletas, cápsulas y anillo vaginal. Estudios han demostrado que las cremas, dispositivos de

inserción vaginal y los anillos tiene efectividad similar en alivio de síntomas urogenitales (26,27). El estríol vaginal en crema y los supositorios, por otro lado, están compuesto por uno de los metabolitos del estradiol, que actúa como un agonista estrogénico débil a nivel del endotelio vulvovaginal, con el valor agregado de que también puede utilizarse para tratar síntomas urinarios en aquellas mujeres con síndrome genitourinario (9).

La dosis y las presentaciones que han mostrado utilidad son 10mcg de estradiol en forma de óvulo intravaginal, 0.5 a 2 g de estrógenos conjugado en crema, y el anillo intravaginal con 7.5cmg/día de estradiol. A diferencia del anillo, que se inserta cada 90 días, los óvulos son de recambio diario durante 2 semanas consecutivas, y luego son de uso bisemanal, como dosis fija. Usualmente, con esta dosificación, se alcanza mejoría en los síntomas luego de 2 a 4 semanas de tratamiento local (9,27). Un estudio comparó el uso de estradiol en tabletas intravaginales de 4mcg y 10mcg, en donde en todos los casos se obtuvo una respuesta positiva en el alivio de síntomas en la segunda semana de tratamiento, con mejoras progresivas hasta las 12 semanas de tratamiento (28,29).

Como se mencionó anteriormente, la terapia con estrógenos vaginales locales

también tiene utilidad en alivio de síntomas urinarios como infecciones de tracto urinario a repetición, síntomas irritativos en ausencia de infección y síndrome de vejiga hiperactiva. Estudios han mostrado que el uso de 0.5mcg de estriol vaginal en crema, durante dos semanas, y luego dos veces a la semana, con aplicación nocturna durante 8 meses, redujo la incidencia de cistitis comparado contra placebo. De la misma manera, el anillo vaginal con dosis de 2mg de estradiol, con cambios cada 12 semanas, durante 36 semanas, redujo la frecuencia en las infecciones de tracto urinario durante las semanas de uso; sin embargo, ningún tratamiento hormonal mostró ser superior al uso de Nitrofurantoína profiláctica, vía oral, para la infecciones de vía urinaria a repetición (9,30).

Para los casos de incontinencia de esfuerzo o incontinencia de urgencia, en asociación al síndrome genitourinario, se sugiere dosis de estrógenos conjugados o estradiol en crema, a 0.5mcg dos veces por semana, tabletas de 10mcg de estradiol con la misma indicación semanal o anillos estrogénicos de recambio trimestral. Para estos casos, se requiere, aproximadamente, tres semanas de tratamiento para obtener alivio de síntomas. Algunas pacientes requieren titulación a dosis más altas, pero no es lo recomendado (26,31,32). Algunos estudios mostraron superioridad en control

de síntomas de incontinencia con estrógenos tópicos, en comparación con estrógenos orales, ya que los últimos revelaron aumento de síntomas, en lugar de alivio (26). En cuanto a efectos adversos, se ha mostrado que los estrógenos tópicos son bien tolerados y son seguros para la población con síndrome genitourinario de la menopausia. Algunos efectos secundarios son: cefalea, irritación vaginal, sangrados vaginales y turgencia mamaria, aunque en general, estos síntomas son poco frecuentes (29,33).

- **Absorción sistémica de estrógenos tópicos:** la terapia con estrógenos tópicos a dosis bajas, resultan en niveles séricos, mediante absorción cutánea, menores que aquellos alcanzadas con terapia de reemplazo hormonal oral o mediante parche transdérmico (26,34,35). Los niveles séricos de estradiol detectados durante la terapia de baja dosis de estrógenos vaginales, son ligeramente menores que aquel en una mujer postmenopáusica sin uso de estrógenos exógenos; es decir, aproximadamente 5 pg/mL de estradiol en sangre. Al inicio de la terapia podría detectarse niveles más altos, dado que la absorción a través del epitelio adelgazado parece ser mayor, sin embargo, conforme avanza el tiempo con el tratamiento, esta absorción disminuye hasta los niveles séricos descritos (9).

Se define como una dosis de baja a ≤ 50 mcg estradiol, ≤ 0.3 mg de estrógenos conjugados en tableta o ≤ 0.5 g de estrógeno conjugados en crema. Los esquemas con mejor absorción sistémica de estrógenos son los regímenes de tabletas o capsulas intravaginales, de 4 a 10 mcg de estradiol, y los anillos de 7.5mcg/día de estradiol. Se cree que el uso de dosis más altas a las estudiadas puede derivar en proliferación endometrial, sin embargo no ha sido comprobado (33,36).

Es por esta absorción, que se recomienda estrógeno vaginales de baja dosis, y que se advierte los riesgos en mujeres con historia de malignidad dependiente de estrógenos previo al uso de los mismos (19,37).

- **Oposición con progestina :** cuando se trata con estrógenos locales, a baja dosis, el probable que el uso de una progestina, para proteger contra la hiperplasia o cancer endometrial, no sea necesario (38).

Existe poca información en cuanto al riesgo de neoplasia endometrial con uso de estrógenos vaginales a baja dosis. Tampoco se cuenta con datos del impacto en la actividad endometrial luego de 1 año de terapia hormonal local. Sin embargo, se sugiere agregar una progestina al utilizar estrógenos locales en mujeres con útero, a un régimen diario durante 10 a 12 días consecutivos al mes. Algunas de las presentación

recomendadas incluye 10mg de medroxiprogesterona, 5 a 10mg de acetato de noretindrona y 200mg de progesterona micronizada (9,35).

Los dispositivos intrauterinos liberadores de levonogestrel también han demostrado utilidad (35,39).

Independientemente de la dosis estrogénica utilizada, se recomienda que aquellas mujeres postmenopáusicas, con historia de sangrado uterino durante el uso de estrógenos vaginales sin oposición, sean evaluadas conforme al riesgo asumido (9).

b) Estrógenos concomitantes con lactobacilos: además de los beneficios dados por el tratamiento estrogénico local, la acción de agregar lactobacilos a la terapia hormonal no solo garantiza reversión del adelgazamiento epitelial, sino que asegura que exista una adecuada restitución de la flora vaginal, y con ello, prevención de infecciones vaginales (40). La evidencia sugiere un efecto sinérgico entre la terapia hormonal a base de estriol y los lactobacilos adyuvantes, en mujeres postmenopáusicas con cambios urogenitales propios de la condición (19).

c) Tratamiento alternativo: existen otras terapias hormonales, alternativas a los estrógenos, para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. Entre ellos se encuentran la dihidroepiandrosterona (GHEA)

vaginal, la testosterona vaginal y el ospemifene oral (17).

- **Dihidroepiandrosterona (DHEA) vaginal:** es un tratamiento tópico para el tratamiento de dispareunia asociado al síndrome genitourinario de la menopausia. Se ha propuesto que su uso resulta en un aumento de DHEA circulante, testosterona y estrona; sin embargo, no ha sido comparado directamente contra el uso exclusivo de estrógenos vaginales (18,41,42). En 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de DHEA en supositorios vaginales diarios, a una dosis de 6.5 mg, equivalente en una formulación de 0.5%, para el tratamiento de dispareunia en el contexto de síndrome genitourinario por menopausia. Algunos estudios sugieren que incluso existe mejoría en la pérdida de libido sexual, con el uso vaginal de dicha hormona, pero los datos son escasos (9,18). El mecanismo de acción propuesto es la aromatización de la androstenodiona y la testosterona a estrona y estradiol, a nivel local. Dicho proceso ha sido denominado por investigadores como "introcrinología" (43). Al alcanzar las 12 semanas de tratamiento se pueden encontrar concentraciones elevadas tanto de DHEA, testosterona y estrona a nivel sérico, que permanecen dentro de las concentraciones séricas promedio para mujeres

postmenopáusicas, sin elevaciones de estradiol (44). Un estudio encontró niveles séricos de estrona de hasta 18 pg/mL, y de estradiol de 3 pg/mL (42). A pesar de estos hallazgos positivos, los estudios aún recomiendan la terapia hormonal vaginal con baja dosis de estrógenos, para aquellas mujeres que persisten sintomáticas a pesar del uso de humectantes y lubricantes, antes que la terapia vaginal con DHEA. Para aquellas mujeres con contraindicaciones para el uso de estrógenos, o bien, que desean no utilizarlos, el DHEA es una alternativa razonable y segura (9).

- **Testosterona:** el funcionamiento sexual femenino se ha visto ligado a las concentraciones séricas y locales de testosterona, hecho que respalda el estudio y potencial utilidad de esta hormona en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. Existen datos que apoyan esta teoría, y prueban que el estímulo de la testosterona sobre la mucosa vaginal atrófica, el libido y la función sexual femenina, en mujeres menopáusicas, es positiva (9,45). Estudios han administrado 5 mg de testosterona transdérmica, mediante gel o crema, a diario y a dosis alternas, con el fin de monitorear los efectos clínicos positivos así como los efectos adversos. Se encontraron efectos no deseados leves, entre los que destacan niveles séricos indeseables de testosterona,

entre 33 ng/100 mL hasta 171 ng/100 mL, luego de 12 semanas de tratamiento; sin embargo, cambios vulvovaginales positivos fueron encontrados (46).

- **Ospemifene:** aunque esta modalidad de tratamiento es de administración oral, y se encuentra al margen del enfoque de esta revisión, el ospemifene es una alternativa de tratamiento para las pacientes con síndrome genitourinario por menopausia, con contraindicación para el uso de estrógenos. Se trata de un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) que actúa como un agonista estrogénico a nivel vaginal sin ejercer efecto estrogénico aparente sobre el endometrio y tejido mamario (18,47,48). Además, tiene un efecto positivo sobre el colágeno tipo I de la mucosa vaginal y el vestíbulo, aumentando la fuerza y resistencia tisular (49).

Ospemifene fue aprobado por la FDA en el 2013 para el tratamiento de dispareunia severa por síndrome genitourinario de la menopausia, y los estudios recomiendan dosis de 60 mg al día, vía oral, durante 12 semanas (46,50-52), sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos como sofocos, riesgo de tromboembolismo, de hipertrigliceridemia (53,54) y, aun más importante que esto, no ha podido comprobarse su seguridad en mujeres con antecedentes de cáncer de mama o trombosis (48).

Para mujeres con síntomas urogenitales que no resuelven con terapia local de tipo no hormonal, se recomienda el uso de Ospemifene con prioridad a los estrógenos orales, más no antes que los estrógenos locales a baja dosis. También se recomienda en aquellas pacientes con contraindicaciones para el uso de estrógenos en general (9,53,55).

3. Otras terapias en estudio

Existen también otros tipos de tratamientos locales, de tipo no hormonal, que incluyen la administración de suplementos como vitamina E vaginal, así como cirugía mediante laser y radiofrecuencia, pero su seguridad y eficacia son inciertas (37,41).

FALLO EN EL TRATAMIENTO

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de respuesta al tratamiento depende del método utilizado y de la tolerancia a este, por lo que puede variar de una paciente a otra. Sin embargo, si no hay una adecuada respuesta clínica, al cumplir con los plazos de tratamiento establecidos, se debe considerar un error diagnóstico o la presencia de un diagnóstico alternativo que haya sido enmascarado por el estado de menopausia (1,9,56,57). Algunos de estos diagnósticos se exponen en la **TABLA 1**.

TRATAMIENTO PARA MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

En el caso de las mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la

TABLA 1. Diagnóstico diferencial del síndrome genitourinario de la menopausia.
Dermatológicos
<ul style="list-style-type: none"> – Líquen escleroso vulvar. – Líquen plano vulvovaginal – Dermatitis Vulvar
Systemic disease
<ul style="list-style-type: none"> – Hipertiroidismo – Hiperprolactinemia – Insuficiencia ovarica premature – Enfermedad de Crohn
Urológicos
<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de vejiga dolorosa – Síndrome vejiga hiperreactiva – Infección de tracto urinario a repetición – Incontinencia y uso crónico de apósito perineal
Otros
<ul style="list-style-type: none"> – Fumado – Abstinencia sexual – Nulliparidad. – Higiene genital – Vulvodinia – Trauma, úlceras o fisuras genitales – Cirugía Vulvovaginal – Malignidad Urogenital
Fuente: Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. <i>Climacteric</i> 2015;18:38-46 y Hunter MM, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, et al. Predictors of impact of vaginal symptoms in postmenopausal women. <i>Menopause</i> 2016; 23:40.

menopausia, la recomendación es la misma que para todas las mujeres sintomáticas; los humectantes y lubricantes vaginales son el tratamiento de primera línea (19).

Para aquellas mujeres que continúan sintomáticos a pesar de la terapia no hormonal, dosis bajas de estrógenos y DHEA vaginales, con o sin Lactobacilos concomitantes, son opciones terapéuticas de segunda línea, siempre

que sean pacientes de bajo riesgo de recurrencia y no estén en tratamiento inhibidores de aromatasa (37).

En el caso de aquellas mujeres que sí se encuentran utilizando inhibidores de aromatasa, no se recomienda tratamiento con estrógenos, DHEA ni testosterona vaginal, dado que el objetivo de este régimen es reducir al máximo los niveles séricos de estrógenos, y la mínima absorción vaginal puede interferir con el tratamiento (58-60). En cuanto a la terapia con testosterona, aunque las investigaciones son limitadas, los datos sugieren que no tiene impacto en el aumento de riesgo en torno al cáncer de mama, específicamente (61).

No así, es el caso de las pacientes en tratamiento con tamoxifeno, en donde es razonable utilizar bajas dosis de estrógenos vaginales para tratar los síntomas urogenitales de la menopausia, así como DHEA vaginal. Esto dado que los escasos niveles de estrógenos séricos serán bloqueados por el efecto anti estrogénico del tamoxifeno. Otro medicamento que ha sido propuesto como tratamiento en estas pacientes, es el estriol; gracias a que el aclaramiento de este es más rápido que aquel del estradiol. El uso de cualquiera de estas terapias hormonales, debe de ser previamente consultada y abalada por el oncólogo tratante (9).

CONCLUSIONES

El síndrome genitourinario de la menopausia es un conjunto de síntomas vulvovaginales y vesicouretrales, producidos por cambios epiteliales durante la menopausia. Su diagnóstico se establece a partir de los síntomas y hallazgos en examen físico. Para

pacientes con síndrome genitourinario de la menopausia, en ausencia de otros síntomas de la menopausia, el tratamiento de primera línea es tópico y consta de humectantes y lubricantes vaginales, con o sin tratamiento adyuvante con Lactobacilos; los cuales tienen la capacidad de restablecer la microbiota vaginal, la inmunidad y vitalidad del epitelio. El tratamiento de segunda línea consta de bajas dosis de estrógenos vaginales, los cuales revierten el adelgazamiento epitelial hasta un estado pre menopáusico. Se define una dosis de baja de estrógenos como ≤50 mcg estradiol, ≤0.3 mg de estrógenos conjugados, ≤0.5 mcg de estriol y anillos de 7.5mcg/día de estradiol. El estriol, además, actúa de manera sinérgica con los lactobacilos. Dosis más altas podrían llevar a proliferación endometrial; los datos son escasos. Sin embargo, el uso de progestina de oposición es recomendable. A diferencia de la terapia

de reemplazo hormonal sistémica u oral, el tratamiento vaginal tiene mejor evidencia en el alivio de síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia y, además, disminuye los riesgos y efectos adversos sistémicos que surgen con la terapia oral.

Otras terapias hormonales alternativas son la dihidroepiandrosterona y la testosterona vaginal, a dosis de 6.5 mg y 5mg, respectivamente. El ospemifene es un modulador selectivo de receptores de estrógenos que ha sido de utilidad para el tratamiento de dispareunia en modalidad de administración oral, a una dosis de 60mg al día.

La terapia vaginal con bajas dosis de estrógenos y el DHEA no está contraindicada en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, siempre y cuando tengan bajo riesgo de recurrencia. Se advierte la valoración de este tratamiento por parte del oncólogo de cabecera, previo a su uso.

REFERENCIAS

1. Gloria Bachmann, MD, Richard J Santen, MD. Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). Uptodate: Robert L Barbieri, MD. [Internet]; 2019. [Consultado 11 de febrero 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=atrofia%20vaginal&source=search_result&selectedTitle=2~113&usage_type=default&display_rank=2#references
2. Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause - dawn of a new era? Climacteric 2015;18(1):13-17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1070564>
3. Kathryn A Martin, MD, Robert L Barbieri, MD. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Uptodate: William F Crowley, Jr, MD. [Internet];2019 [Consultado 11 Febrero 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy?search=terapia%20de%20reemplazo%20hormonal%20para%20mujeres%20menop%C3%A1usicas%20adultas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Robert F Casper, MD. Clinical Manifestations and diagnosis of menopause. Uptodate: Robert L Barbieri, MD, William F Crowley, Jr, MD. [Internet]: 2019. [Consultado 11 febrero 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of->

[menopause?search=terapia%20de%20reemplazo%20hormonal%20para%20mujeres%20menop%C3%A1sicas%20adultas&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111103/)

5. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):476-91. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000126>
6. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151-61. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259>
7. Krychman M, Graham S, Bernick B, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
8. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22:144. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000281>
9. Gloria Bachmann, MD, Richard J Santen, MD. Treatment of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). Uptodate: Robert L Barbieri, MD [Internet]; 2019 [Consultado 11 Febrero al 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginalatropy&source=search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=default&display_rank=1
10. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:704. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
11. Prevalence and association between objective signs and subjective symptoms of vaginal atrophy: the AGATA study. AGATA study Menopause. 2016; 23(10):1139-45. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000675>
12. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
13. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
14. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. Sarri G, Davies M, Lumsden MA, Guideline Development Group. *BMJ*. 2015; 351:h5746. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5746>
15. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2018; 123:202. Reafirmado 2018. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>
16. Strandberg KL, Peterson ML, Lin YC, et al. Glycerol monolaurate inhibits *Candida* and *Gardnerella vaginalis* in vitro and in vivo but not *Lactobacillus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:597. <https://doi.org/10.1128/AAC.01151-09>
17. Jan L Shifren, MD. Overview of sexual dysfunction in women: Management. Uptodate: Robert L Barbieri, MD. [Internet]; 2019 [Consultado 11 Febrero al 2020]. Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sexual-dysfunction-in-women-management?search=estrogenos%20topicos&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10#H1220789776

18. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
19. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140-147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>
20. Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016;6:24380 <https://doi.org/10.1038/srep24380>
21. Vaneechoutte M. The human vaginal microbial community. *Res Microbiol* 2017;168:811-25. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.08.001>
22. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity* 2015;42:965-76. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
23. Kim YH, Park S, Lee M, et al. Effect of a pH-Balanced Vaginal Gel on Dyspareunia and Sexual Function in Breast Cancer Survivors Who Were Premenopausal at Diagnosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2017; 129:870. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001988>
24. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. *Menopause*. 2019; 26(4):431-453. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001221>
25. 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. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
26. Emily S Lukacz, MD, MAS. Treatment of urinary incontinence in females. Uptodate: Linda Brubaker, MD, FACOG, Kenneth E Schmader, MD. [Internet]; 2019 [Consultado 14 Febrero al 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-urinary-incontinence-in-females?search=estrogenos%20topicos&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H16614846
27. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
28. Constantine G, Millheiser LS, Kaunitz AM, et al. Early onset of action with a 17 β -estradiol, softgel, vaginal insert for treating vulvar and vaginal atrophy and moderate to severe dyspareunia. *Menopause* 2019;24:409-16 <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000786>
29. Constantine G, Simon JA, Pickar JH, et al. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2017;24:409-16 <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000786>

30. Thomas M Hooton, MD, Kalpana Gupta, MD, MPH. Recurrent simple cystitis in women. Uptodate: Stephen B Calderwood, MD [Internet]; 2019 [Consultado 14 Febrero al 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/recurrent-simple-cystitis-in-women?search=vaginal%20estrogen&source=search_result&selectedTitle=10~129&usage_type=default&display_rank=10#H3844951368
31. Emily S Lukacz, MD, MAS. Treatment of urgency incontinence/overactive bladder in females. Uptodate: Linda Brubaker, MD, FACOG, Kenneth E Schmader, MD. [Internet]; 2019 [Consultado 14 Febrero al 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-urgency-incontinence-overactive-bladder-in-females>
32. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015; 26:3. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2554-z>
33. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, Archer DF, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Estradiol vaginal inserts (4 µg and 10 µg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2131-2136. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1527578>
34. Wendy Y Chen, MD, MPH. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. Uptodate: Robert L Barbieri, MD, William F Crowley, Jr, MD, Joann G Elmore, MD, MPH. Robert L Barbieri, MD [Internet]; 2018 [Consultado 11 Febrero al 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-the-risk-of-breast-cancer?search=terapia%20de%20reemplazo%20hormonal%20para%20mujeres%20menop%C3%A1usicas%20adultas&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
35. Kathryn A Martin, MD, Robert L Barbieri, MD. Preparations for menopausal hormone therapy. Uptodate: Peter J Snyder, MD, William F Crowley, Jr, MD. [Internet]; 2019 [Consultado 11 Febrero al 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preparations-for-menopausal-hormone-therapy?search=terapia%20de%20reemplazo%20hormonal%20para%20mujeres%20menop%C3%A1usicas%20adultas&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
36. Archer DF, Constantine GD, Simon J, et al. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause* 2017;24:510-16 <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
37. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(7):821-835 <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574752>
38. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:409-16. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
39. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, et al. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24:3. <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4544>
40. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
41. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication. [Internet]; 2019 [Consultado 14 Febrero al 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm615013.htm>

42. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159:142. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.016>
43. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, et al. Science of introcrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2016; 23:719
44. Ke Y, Labrie F, Gonthier R, et al. Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 154:186. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.016>
45. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Haase Moen M. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020. <https://doi.org/10.1111/aogs.13819>
46. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3:313. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3904>
47. Eigeliene N, Kangas L, Hellmer C, et al. Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue *ex vivo*. *Menopause* 2016; 23:719. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000624>
48. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. *Menopause*. 2017; 24(7):728-753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
49. Structure of Epithelial and Stromal Compartments of Vulvar and Vaginal Tissue From Women With Vulvo-Vaginal Atrophy Taking Ospemifene. Alvisi S, Baldassarre M, Gava G, Mancini I, Gagliardi M, Seracchioli R, Merigliola MC. *J Sex Med*. 2018; 15(12):1776-1784. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.10.009>
50. Constantine G, Graham S, Portman DJ, et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015; 18:226. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.954996>
51. Goldstein I, Simon JA, Kaunitz AM, et al. Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause* 2019; 26:994. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001350>
52. Bruyniks, N, Biglia, N, Palacios, S et al. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2017; 20: 195-204 <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1284780>
53. Ospemifene's effects on lipids and coagulation factors: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical trial data. Archer DF, Altomare C, Jiang W, Cort S. *Menopause*. 2017; 24(10):1167-1174. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000900>
54. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials. Simon JA, Altomare C, Cort S, Jiang W, Pinkerton JV. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018; 27(1):14-23. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6385>

55. Reid RL, Black D, Derzko C, Portman D. Ospemifene: A Novel Oral Therapy for Vulvovaginal Atrophy of Menopause. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;S1701-2163(19)30981-8.
56. Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric* 2015;18:38-46. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929106>
57. Hunter MM, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, et al. Predictors of impact of vaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2016; 23:40. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000482>
58. Barton DL, Sloan JA, Shuster LT, et al. Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018; 26:643. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3878-2>
59. Barton DL, Shuster LT, Dockter T, et al. Systemic and local effects of vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA): NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018; 26:1335. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3960-9>
60. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3:313. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3904>
61. 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 <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>