

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Mayo - Junio 2020

Año MMXX

770

**Terapias no hormonales en el tratamiento de la atrofia
vulvovaginal. ¿Cuál es la mejor elección: ácido hialurónico o
glicerina?**

Palacios S, Ruiz E, Losa F



Artículo Original

Terapias no hormonales en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal. ¿Cuál es la mejor elección: ácido hialurónico o glicerina?

Non-hormonal therapies in the treatment of vulvovaginal atrophy. Which is the best choice: hyaluronic acid or glycerin?

Palacios S (1), Ruiz E (2), Losa F (3)

1. Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España.
2. Ginecología. Práctica Privada, Barcelona, España
3. Clínica Sagrada Familia, Barcelona, España

RESUMEN

Objetivo. Esta revisión analiza el poder hidratante vaginal de los dos componentes más comunes disponibles, el ácido hialurónico y la glicerina, y su eficacia en el manejo de la atrofia vulvovaginal.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos y registros de Pubmed en inglés, para conocer la eficacia del ácido hialurónico y la glicerina en la atrofia vulvovaginal. Solo se seleccionaron artículos altamente relevantes sobre el tratamiento y manejo de la atrofia vulvovaginal, con los siguientes criterios de inclusión: hyaluronic acid; hyaluronic acid moisturizer; hyaluronic acid-lubricant; hyaluronic acid vulvovaginal atrophy; glycerin; glycerin-moisturizer; glycerin-lubricant; glycerin-vulvovaginal atrophy.

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Calle Antonio Acuña, 9

28009 – Madrid

Email: ipalacios@institutopalacios.com

Resultados. El ácido hialurónico ha mostrado beneficios significativos en las pacientes pre y posmenopáusicas con atrofia vulvovaginal, específicamente, en pacientes con dispareunia y en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales; con dispareunia y radioterapia o braquiterapia y quimioterapia, y posmenopáusicas con cáncer de mama e inhibidores de la aromatasa. No hemos encontrado datos concluyentes con respecto a la eficacia del tratamiento tópico con glicerina como hidratante en la atrofia vulvovaginal.

Conclusión. Las dos propuestas terapéuticas, ácido hialurónico y glicerina, en teoría, son adecuadas para el manejo de la atrofia vulvovaginal, pero existen más publicaciones y datos concluyentes con el ácido hialurónico.

Palabras clave: ácido hialurónico vaginal, glicerina vaginal, hidratante, atrofia vulvovaginal

INTRODUCCIÓN

La atrofia vulvovaginal (AVV) es un término empleado para describir los cambios morfológicos y fisiológicos que afectan progresivamente al trofismo genital dependiente del estatus hormonal (descenso estrogénico). Existen otras causas más allá de las hormonales que

disminuyen la lubricación y que acarrearán las mismas consecuencias: sequedad vaginal y dispareunia (1). La sequedad es generalmente uno de los muchos síntomas reportados por las mujeres como resultado de la AVV (1,2). Las tasas de prevalencia reportadas de sequedad vaginal debido a AVV varían, pero se estima que el 15% de las mujeres premenopáusicas y hasta el 50-60% de las mujeres posmenopáusicas experimentan esta condición (2,3).

Las causas de sequedad y disminución de la lubricación vaginal son numerosas e incluyen edad avanzada, cambios hormonales, menopausia, lactancia, estrés, afecciones como diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca crónica, esclerosis múltiple, e iatrogénicas como radiación, quimioterapia y antidepresivos (4,5).

Existe una asociación clara entre la sequedad vaginal y las relaciones sexuales dolorosas (4,5). Se estima que la sequedad vaginal afecta a la mitad de la población femenina en algún momento de la vida (6). La AVV con lubricación inadecuada es una causa común de dispareunia recurrente o persistente que, a su vez, causa angustia marcada (7).

Los síntomas de AVV pueden manejarse con éxito mediante una variedad de tratamientos con receta y de venta libre, y la elección de la terapia depende de la gravedad de los síntomas, la efectividad y seguridad de la terapia y la preferencia de la paciente (8). Los tratamientos disponibles incluyen los hidratantes y lubricantes no hormonales, los estrógenos tópicos vaginales, la prasterona vaginal, la terapia hormonal sistémica y el modulador selectivo del receptor de estrógenos, ospemifeno (9). Varias sociedades científicas consideran como primera opción terapéutica la administración continuada de hidratantes vaginales en caso de AVV (10,11) por su efectividad demostrada sobre la mucosa vaginal, disminuyendo la sequedad y la dispareunia (9).

Existe confusión entre lubricantes e hidratantes, empleándose muchas veces los dos conceptos de forma equívoca (8,9), si bien es cierto que algunos de los ingredientes pueden actuar de ambas maneras, como hidratante y lubricante. La diferencia entre ambos radica en que los lubricantes son aconsejables para aumentar el placer en las relaciones sexuales y su uso debe ser simultáneo o previo al coito, mientras que los hidratantes sirven para reemplazar las secreciones vaginales y requieren una aplicación regular.

Tanto los lubricantes como los hidratantes difieren en sus ingredientes. Teniendo en cuenta que algunos de ellos pueden causar efectos secundarios, es importante elegir el lubricante/hidratante más apropiado para satisfacer

mejor las necesidades de cada paciente.

Esta revisión analiza la capacidad hidratante y las ventajas y desventajas de los dos ingredientes más utilizados en los hidratantes vaginales comercializados, el ácido hialurónico (AH) y la glicerina, a través de los datos clínicos publicados.

Recopilación de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en inglés en la base de datos y registros de Pubmed. Se incluyeron artículos cuyo principal criterio fue el tratamiento y manejo de la AVV; además se utilizaron estos términos de búsqueda: hialuronic acid; hialuronic acid-moisturizer; hialuronic acid-lubricant; hialuronic acid- vulvovaginal atrophy; glycerin; glycerin-moisturizer; glycerin-lubricant; glycerin-vulvovaginal atrophy.

ÁCIDO HIALURÓNICO

El AH pertenece a la gran familia de los glicosaminoglicanos (GAG), que son los componentes principales de la matriz extracelular. Las características únicas que distinguen al AH de otros GAG son su estructura simple y su gran tamaño molecular (Fig 1). La molécula de AH está compuesta de disacáridos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos con enlaces β -glucosídicos. Esta unidad molecular simple, repetida miles de veces, forma una estructura de un polímero lineal muy largo, con un peso molecular (PM) que alcanza 5×10^6 kilodalton (kDa) (12).

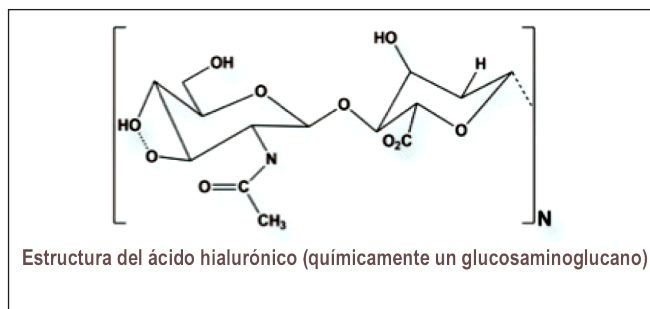


Figura 1

El AH también es el único GAG que no está vinculado a una proteína central, y no sufre ninguna modificación posterior a su síntesis. Los polímeros hialuronanos largos tienen la capacidad de unir grandes cantidades de agua. Las propiedades higroscópicas y viscoelásticas del AH lo convierten en un componente perfecto del humor vítreo, líquido articular, piel y mucosa vaginal. El AH

en su forma nativa se conoce como AH de alto PM. En ciertas condiciones, puede descomponerse en pequeños fragmentos denominados AH de bajo PM (13).

El recambio de AH es un proceso rápido, ya que la vida media de las moléculas en el torrente sanguíneo es de solo unos 2-5 minutos (14). La fragmentación del AH está controlada por enzimas llamadas hialuronidasas: la hialuronidasa-1 (Hyal-1) y la hialuronidasa-2 (Hyal-2), ambas responsables de la degradación del AH en los tejidos somáticos. En una primera fase, la Hyal-2, que es una enzima unida a la membrana celular, degrada el AH en fragmentos con un peso molecular que alcanzan los 20 kDa. Estas moléculas de AH se endocitan, y se entregan a los lisosomas, donde la Hyal-1 realiza una digestión adicional (12).

Se han utilizado diversas fuentes de AH, formulaciones y sistemas de administración en ensayos clínicos (15). Una fuente natural rica de AH son las membranas fetales, especialmente la sustancia gelatinosa del cordón umbilical y el amnios. La membrana amniótica se ha utilizado en la medicina tradicional y también se encuentra disponible comercialmente en forma de apósito para el tratamiento de heridas (16). El AH, como molécula biológicamente activa que regula el proceso de reparación de tejidos en múltiples niveles, debe considerarse como una opción segura y efectiva para su uso en la reparación de la piel y mucosas (15,16), por ejemplo, en heridas por cesárea y episiotomía (17).

El AH, dadas sus características, se emplea en medicamentos, cosméticos y alimentos. En las aplicaciones industriales el AH se utiliza con diferentes PM, a la vez que se obtiene mediante dos métodos de preparación: el primero y más antiguo es el AH derivado de la cresta de gallo y el segundo, más moderno y más utilizado en la actualidad, es el AH derivado de la fermentación microbiana (15).

El AH ha sido utilizado como alimento desde 1942. Ya en ese año, se solicitó una patente para utilizar comercialmente AH como sustituto de las claras de huevo en productos de panadería (17). Desde entonces, el AH se ha incluido en una variedad de alimentos procesados debido a sus propiedades físicas y de retención de agua (17). En 1960, se formuló el primer medicamento que usaba AH y en 1979 se fabricó el primer producto cosmético que utilizaba AH (17).

Las propiedades físicas y las actividades fisiológicas del AH difieren dependiendo de su PM (18). En medicina se emplea generalmente AH de alto PM por la necesidad de tener las ventajas de su alta viscosidad y propiedades de retención del agua (19,20).

GLICERINA o GLICEROL

Karl W. Scheele descubrió la glicerina en 1779 cuando mezcló y calentó aceite de oliva con monóxido de plomo (21). Se refirió al producto como el "principio dulce de la grasa". Siendo Berthelot y Lucea los que establecieron la fórmula química $C_3H_8O_3$ en 1883 (Fig 2) (21). La glicerina cumple muchas funciones en el cuerpo humano: es la unidad principal de triglicéridos y fosfolípidos que son la forma principal de almacenamiento de energía y parte imprescindible de las membranas celulares.

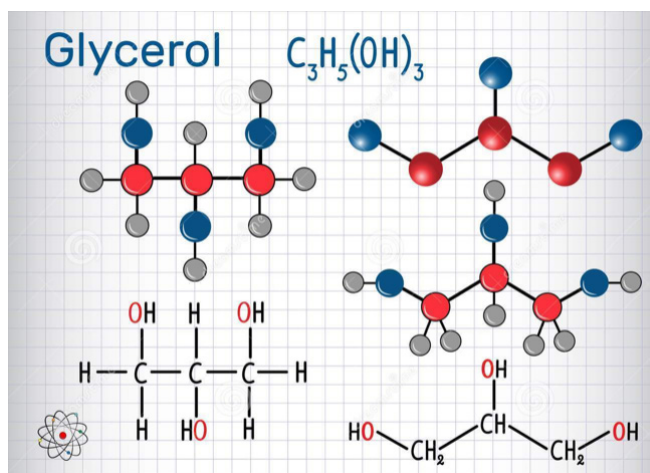


Figura 2

Cuando el cuerpo humano utiliza grasas almacenadas en el hígado y el tejido adiposo como fuente de energía, las lipasas hidrolizan los triglicéridos, liberándose glicerina y ácidos grasos al torrente sanguíneo. La glicerina es captada por el hígado, convertida en gliceraldehído-3-fosfato y en función de las necesidades del organismo, utilizada para proporcionar energía para el metabolismo celular (glucólisis) o ser transformada en glucosa (gluconeogénesis) (22).

La glicerina es un líquido viscoso de alto punto de ebullición, incoloro, inodoro e higroscópico. Desde una perspectiva sintética, posee una gran diversidad química y oportunidades de reactividad química selectiva y manipulación por ser una molécula pequeña ($C_3H_8O_3$: 92.09 g/mol) (23) y altamente flexible. La glicerina es capaz de formar enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares.

La glicerina está incluida como sustancia, "generalmente considerada como segura", usada ampliamente en las industrias farmacéutica y cosmética como un aditivo (plastificante, espesante, emoliente, demulcente, hidratante, agente corporal y lubricante) debido a sus propiedades físicas (22).

La propiedad fundamental de la glicerina es su poder hidratante, ya que absorbe y conserva el agua, junto con su poder emoliente de ablandar. La glicerina se utiliza fundamentalmente para la hidratación de la piel y para la lubricación vaginal. La glicerina es hidrosoluble, y puede disolverse perfectamente en el agua, razón por lo que se utiliza también en forma de jabón. Finalmente, cabe señalar que es insípida, lo que hace que se pueda aprovechar el resto de sus propiedades sin alterar el gusto del producto al que se le añade (24).

ESTUDIOS CON ÁCIDO HIALURÓNICO COMO HIDRATANTE VAGINAL

En la tabla 1, se observa el número de artículos que aparecen en Pubmed en función de los términos de búsqueda empleados. De los 27 estudios con las palabras AH, vagina y atrofia, uno fue una revisión sistemática, 3 fueron revisiones narrativas y hubo 13 estudios clínicos de los cuales 7 fueron aleatorizados, que son los que se describen a continuación. En la tabla 2 se describe el tipo de pacientes estudiado.

El primer estudio realizado en el año 2011 (25) tuvo como objetivo comparar la efectividad de los comprimidos vaginales de AH versus estradiol para el tratamiento de la AVV. Cuarenta y dos mujeres posmenopáusicas

mejoraron significativamente en ambos grupos de estudio ($P < 0.001$).

Un segundo estudio se llevó a cabo en 62 mujeres posmenopáusicas a las que se les asignó al azar para recibir por vía intravaginal 0,97 µg de Genisteína (grupo A, $n = 31$) o 5 mg de AH (grupo B, $n = 31$) diariamente durante 15 días consecutivos al mes y durante 3 meses. Se realizaron citología cérvico-vaginal, colposcopia y biopsia vaginal antes y al final del estudio. Se calculó el índice de maduración. Ambos tratamientos mejoraron los síntomas genitales, las características colposcópicas y el índice de maduración vaginal (26).

Grimaldi EF y cols. (27) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Estudiaron 36 mujeres posmenopáusicas distribuidas equitativamente en placebo y grupo activo con un AH de alto PM. Las participantes recibieron instrucciones de aplicarse el gel (AH o placebo) diariamente durante 7 meses. Las escalas de autoevaluación y la evaluación del investigador mostraron que la sequedad vaginal se redujo significativamente en ambos grupos; sin embargo, el AH de alto PM fue el único tratamiento eficaz para reducir significativamente la picazón y el ardor ($P < 0.02$ y $P < 0.04$, respectivamente). Ambos tratamientos redujeron significativamente la atrofia vaginal ($P < 0.001$), el eritema ($P < 0.01$ placebo y $P < 0.001$ AH) y la sequedad vaginal ($P < 0.001$).

Un estudio no comparativo evaluó un AH liposomal en 47 pacientes, 28 mujeres premenopáusicas (edad media: 32 años) y 19 mujeres posmenopáusicas (edad media: 57,5 años), todas con sequedad vulvo-vaginal, las cuales se aplicaron el AH 3 veces por semana durante 84 días. Al final del estudio, se observó una mejoría clínica significativa con una reducción del 86% y 79% para la sequedad y el dolor, respectivamente ($P < 0.001$) que ya fue evidente al mes de tratamiento (25% y 46%, respectivamente) (28).

Un total de 45 mujeres (edad media: 38 ± 6 años) que después de cirugía iban a recibir 4 semanas de radioterapia (RT) y 4 semanas de braquiterapia (BRT) más quimioterapia (QT), fueron asignadas al azar a dos grupos de estudio: 23 mujeres fueron tratadas con dos óvulos vaginales (AH con vitamina A y E) durante 4 meses y 22 pacientes que no recibieron ningún tratamiento fueron el grupo control. Durante los primeros dos meses, el tratamiento en estudio fue simultáneo a la RT y BRT + QT. Para evaluar la eficacia del tratamiento se realizaron tres biopsias. En la segunda biopsia, después de la BRT + QT, el grupo tratado mostró una mejora estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en comparación al grupo control de la inflamación, atipia celular, fibrosis, mucositis y hemorragia. En la tercera

Tabla 1 – Datos de PubMed (05-04/2020)		
Palabras buscadas	Ácido hialurónico (AH)	Glicerina
Término base	28555	60030
Término base+Hidratante	142	423
Término base+Lubricante	1241	177
AH o Glicerina Vagina/Atrofia	27	2

con síntomas de AVV fueron aleatorizadas para recibir comprimidos vaginales de 25 µg de estradiol ($n=21$) (grupo I) o de 5 mg de sal de sodio de AH ($n=21$) (grupo II) durante 8 semanas. Los síntomas de AVV se midieron mediante una escala autoevaluada de 4 puntos: ausencia, leve, moderado y severo. Asimismo, se evaluaron el pH vaginal y el índice de maduración. Los síntomas se aliviaron significativamente en ambos grupos ($P < 0.001$). El alivio de los síntomas fue significativamente superior en el grupo I en comparación con el grupo II ($P < 0.05$). Se detectó una disminución significativa del pH vaginal en ambos grupos ($P < 0.01$) después del tratamiento. Los valores de maduración vaginal también

biopsia, dos meses después de la BRT+QT, se observó una reducción adicional estadísticamente significativa de todos los efectos secundarios asociados con RT / BRT+QT. El tratamiento mostró una eficacia también en términos de severidad del dolor (29).

Recientemente, se ha publicado un ensayo piloto aleatorizado que evaluó 57 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en etapa inicial que iniciaron tratamiento con inhibidores de aromataza. Las pacientes fueron asignados al azar a tres grupos de tratamiento. Los dos grupos de tratamiento activo recibieron un hidratante vaginal (un grupo con AH y el otro con un prebiótico) durante 6 meses, además de un lubricante con un dilatador vaginal. Asimismo, ambos grupos tuvieron acceso a un sitio web educativo y asesoramiento telefónico. El grupo de atención habitual, considerado control, no recibió terapia adicional. Los cuestionarios completados al inicio y a los 6 y 12 meses incluyeron el índice de función sexual femenina (FSFI), el cuestionario de interés sexual menopáusico (Menopausal Sexual Interest Questionnaire, MSIQ), la escala de angustia sexual femenina revisada (Female Sexual Distress Scale-Revised, FSDS-R) y una escala de síntomas menopáusicos. Cuarenta y nueve mujeres (86%) proporcionaron datos de seguimiento. La edad media fue de 59 años. El grupo de tratamiento activo combinado tuvo menos dispareunia ($P = 0.07$) y angustia sexual ($P = 0.02$) a los 6 meses que el grupo de control. A los 6 meses el grupo con AH, presentó una mejoría de la puntuación del FSFI significativamente superior a la del grupo con prebiótico ($P = 0.04$) (30).

Serati M y cols. (31) evaluaron la eficacia de los estrógenos vaginales tópicos en comparación con el AH para el tratamiento de la dispareunia en mujeres sexualmente activas que usaban anticonceptivos orales hormonales. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir una terapia estrogénica vaginal con gel de estriol 50 $\mu\text{g}/\text{gr}$ de gel dos veces por semana (grupo 1) o una terapia de gel vaginal con AH una vez al día (grupo 2), durante 12 semanas. Se evaluaron los niveles de dispareunia usando una escala analógica visual (VAS) y la función sexual usando el FSFI. La AVV se calificó según el índice de maduración vaginal. De las 31 mujeres incluidas, 17 fueron asignadas al grupo 1 y 14 pacientes fueron asignadas al grupo 2. Después de la terapia tópica, la dispareunia, la función sexual y el índice de maduración vaginal mejoraron significativamente en ambos grupos. No obstante, los pacientes en el grupo 1 experimentaron una puntuación significativamente menor de dispareunia que los pacientes en el grupo 2 ($p = 0.02$). Además, las mujeres en el grupo 1 tenían puntuaciones de FSFI (29.20 [24.60-34.50] vs. 28.10 [23.60-36.50]; $p = 0.04$) y valores de índice de maduración vaginal (73.80 ± 8.78 vs. 64.50 ± 12.75 ; $p = 0.003$) más altos en comparación con las mujeres del grupo 2. Los autores concluyeron que la suplementación vaginal con estriol 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ o con AH podría reducir la dispareunia relacionada con los anticonceptivos orales hormonales y que ambos tratamientos mejoran la sexualidad. El gel de estriol 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ parece ser significativamente más efectivo en comparación con el AH.

ESTUDIOS CON GLICERINA COMO HIDRATANTE VAGINAL

En la tabla 1, se observa el número de artículos que aparecen en Pubmed en función de los términos de búsqueda empleados. En relación a los estudios que hablan de la glicerina como lubricante en vagina, la mayoría evalúan su impacto en la motilidad espermática (32,33) o su papel como barrera de infecciones, específicamente la del virus de la inmunodeficiencia humana (34,35).

De los dos estudios que aparecen refiriendo los términos glicerina, vagina y atrofia, uno fue un estudio clínico en el que se demostró la eficacia de un gel con glicerina en mujeres diabéticas con sequedad vaginal y candidiasis recurrente (36). El otro estudio se realizó con ácido poliacrílico y su objetivo fue evaluar la función sexual femenina después de usar estrógenos tópicos, testosterona o ácido poliacrílico. Con un diseño aleatorizado y controlado, un total de 80 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años fueron distribuidas en 4 grupos para recibir tratamiento con estrógeno vaginal tópico, testosterona, ácido poliacrílico, o lubricante con aceite solo, tres

Tabla 2 Tipo de pacientes con mejoría significativa de los estudios aleatorizados con ácido hialurónico vaginal

PACIENTES MENOPÁUSICAS CON ATROFIA VAGINAL
• MEJORA LOS SÍNTOMAS
• MEJORA EL ÍNDICE DE MADURACIÓN VAGINAL
• PH VAGINAL
• COLPOSCOPIA
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS Y MENOPÁUSICAS CON SEQUEDAD VAGINAL
• MEJORA DE LOS SÍNTOMAS
PACIENTES CON DISPAREUNIA Y TOMA DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES
• MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS DE DISPAREUNIA
• MEJORÍA DE LA FUNCIÓN SEXUAL (FSFI)
PACIENTES CON RADIOTERAPIA, BRAQUITERAPIA Y QUIMIOTERAPIA
• MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS
PACIENTES POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA E INHIBIDORES DE LA AROMATASA
• MEJORÍA DE LA DISPAREUNIA
• MEJORÍA DE LA FUNCIÓN SEXUAL (FSFI)

veces por semana durante un período de 12 semanas. El objetivo principal fue evaluar los cambios en la función sexual a través del cuestionario FSFI al inicio del estudio y después de 6 y 12 semanas. Después de 12 semanas de tratamiento, el ácido poliacrílico y la testosterona tópica produjeron mejoras en la puntuación de los dominios FSFI del deseo sexual, lubricación, satisfacción y reducción del dolor durante el coito en comparación con el lubricante solo. El tratamiento con estrógenos tópicos demostró una mejora solo en el dominio del deseo en comparación con el lubricante. El análisis intragrupo durante el tiempo del tratamiento señaló mejoras en los dominios del deseo, lubricación y reducción del dolor por parte del ácido poliacrílico, la testosterona y el estrógeno. Además, las mujeres que usaron testosterona notificaron mejoras en los dominios de excitación, orgasmo y satisfacción, según avanzaba el tiempo de uso (37).

DISCUSIÓN

Esta revisión señala, en primer lugar, la escasez de datos y de estudios aleatorizados de los productos no hormonales para la AVV. De los datos revisados, la balanza se inclina claramente a favor del AH vaginal en comparación con la glicerina.

Por otra parte, se superponen los conceptos de lubricante con hidratante, siendo muy difícil de diferenciar en algunos estudios, a cuál de ellos se refieren, ya que la mayoría de los estudios van dirigidos más a los síntomas (25-37). De la misma manera, existe diversidad de pautas, dosis y composiciones, hecho que podría originar resultados de eficacia diferentes. De hecho, los productos presentan grandes diferencias en relación con el pH, la osmolalidad y la presencia de otros ingredientes que pueden dar una calidad y eficacia superior, o por el contrario pueden llegar a producir efectos biológicos perjudiciales. Este es uno de los datos a tener en cuenta con los lubricantes; así, la OMS recomienda que la osmolalidad de un lubricante personal no supere los 380 mOsm/kg, para minimizar cualquier riesgo de daño epitelial; sin embargo, debido a que la mayoría de las preparaciones disponibles comercialmente exceden en gran medida este valor, un límite superior de 1200 mOsm/kg generalmente se considera aceptable en la práctica (38). Sin lugar a dudas la glicerina está muy bien estudiada en el campo de la lubricación y muy poco estudiada como hidratante en el tratamiento de la AVV.

Por otra parte, el AH está mejor estudiado como hidratante en la AVV (25-31); sin embargo, la calidad y la concentración de AH y las formulaciones (vehículo de transporte) pueden jugar un importante papel y marcar

diferencias significativas. Por ejemplo, no es lo mismo utilizar como vehículo los niosomas que los liposomas ya que, aunque con propiedades químicas y físicas similares, los niosomas presentan una permeabilidad para iones/solutos pequeños más alta, lo que los hace atractivos como portadores de compuestos o sistemas de administración para todo tipo de moléculas (39). El objetivo de usar niosomas para el transporte del AH en alta concentración es conseguir que la combinación sinérgica de ambos factores aumente la biodisponibilidad y por lo tanto su efecto tópico.

Otro factor importante, ya mencionado anteriormente está relacionado con los componentes asociados al ingrediente en estudio. Un ejemplo es el Kaempferol, el flavonoide natural más común que existe ampliamente en verduras y frutas (40) y que destaca por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (41). Por otro lado, de especial interés son sus efectos al unirse al AH, ya que es uno de los flavonoides con más poder de inhibir la hialuronidasa. De hecho, la combinación de Kaempferol con el AH puede aumentar el tiempo de acción (42,43).

En conclusión, el AH tiene más estudios clínicos y base científica para su uso como hidratante vaginal en mujeres con AVV que la glicerina. Sin embargo, se necesitarían más estudios aleatorizados y desde luego uno comparando ambos productos. Tanto el AH como la glicerina son opciones terapéuticas con gran seguridad y carentes de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy. *Climacteric*. 2019;22(4):348–351.
2. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N et al; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–291.
3. Palacios S, González SP, Fernández-Abellán M et al ; EVES Study Spanish investigators. Impact Of Vulvovaginal Atrophy Of Menopause In Spanish Women: Prevalence And Symptoms According To The EVES Study. *Sex Med*. 2019;7(2):207–216.
4. Castelo-Branco C, Cabello MJ, Villero J, et al . Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52 Suppl 1:S46–S52.
5. Shifren JL. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):508–516.
6. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices.

- Obstet Gynecol. 1996;87:55–8.
7. Seehusen DA, Baird DC, Bode DV. Dyspareunia in women. *Am Fam Physician*. 2014;90:465–471.
8. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?. *Climacteric*. 2016;19(2):151–161.
9. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:23–29.
10. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–904.
11. Palacios S, Castelo-Branco C, Heateter Currie et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308–313.
12. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78–88.
13. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen*. 2014;22(5):579–593.
14. Reed RK, Laurent UB, Fraser JR, et al. Removal rate of [3H] hyaluronan injected subcutaneously in rabbits. *Am J Physiol*. 1990;259(2 Pt 2):532–535.
15. Litwiniuk M, Grzela T. Amniotic membrane: new concepts for an old dressing. *Wound Repair Regen*. 2014; 22(4):451–456.
16. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sánchez L, et al. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):53–60.
17. Ivanov C, Michova M, Russeva R, et al. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46 Suppl 4:20–26.
18. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699–715.
19. Kogan G, Soltes L, Stern R, et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett*. 2007;29:17–25.
20. Higashide T, Sugiyama K. Use of viscoelastic substance in ophthalmic surgery – focus on sodium hyaluronate. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(1):21–30.
21. Miner CS, Dalton NN. Glycerol, American Chemical Society Monograph Series. Reinhold Publishing Company; New York, NY: 1953. p. 1.
22. Zhang H, Grinstaff MW. Recent advances in glycerol polymers: chemistry and biomedical applications. *Macromol Rapid Commun*. 2014;35(22):1906–1924.
23. Mizugaki T, Arundhati R, Mitsudome T, et al. *ACS Sustain Chem Eng*. 2014;2:574.
24. Kong, P. S.; Aroua, M. K.; Wan Daud, W. M. A. Conversion of crude and pure glycerol into derivatives: A feasibility evaluation. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2016,63: 533–555.
25. Ekin M, Yaşar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539–543.
26. Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1319–1323.
27. Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, et al. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):321–329.
28. Bohbot JM, de Belilovsky C, Bami G, et al. Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale [Efficacy of a medical device containing liposomal hyaluronic acid against vulvo-vaginal dryness]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(6):437–442.
29. Dinicola S, Pasta V, Costantino D, et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol*. 2015;67(6):523–531.
30. Advani P, Brewster AM, Baum GP, et al. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):477–485.
31. Serati M, Bogani G, Di Dedda MC, et al. A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;191:48–50.
32. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2008;89(2):375–379.
33. Tulandi T, McInnes RA. Vaginal lubricants: effect of glycerin and egg white on sperm motility and progression in vitro. *Fertil Steril*. 1984;41(1):151–153.
34. Heltzer NE. Use of commercial lubricants to prevent vaginal and rectal transmission of HIV. *AIDS Read*. 2001;11(9):427–459.

35. Jones DL, Weiss SM, Chitalu N, et al. Acceptability and use of sexual barrier products and lubricants among HIV-seropositive Zambian men. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(12):1015–1020.
36. Carati D, Zizza A, Guido M, et al. Safety, efficacy, and tolerability of differential treatment to prevent and treat vaginal dryness and vulvovaginitis in diabetic women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(2):198–202.
37. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med*. 2014;11(5):1262–1270.
38. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360 Advisory note 2012.
39. Moghassemi S, & Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. *J Control Release*. 2014;185:22–36.
40. Wang X, Yang Y, An Y, Fang G. The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109086.
41. Ren J, Lu Y, Qian Y, et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases. *Exp Ther Med*. 2019;18(4):2759–2776.
42. Li MW, Yudin AI, VandeVoort CA, et al. Inhibition of monkey sperm hyaluronidase activity and heterologous cumulus penetration by flavonoids. *Biol Reprod*. 1997;56(6):1383–1389.
43. Kuppusamy UR, Khoo HE, Das NP. Structure-activity studies of flavonoids as inhibitors of hyaluronidase. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(2):397–401.



IDRACARE®

Gel hidratante vaginal con niosomas de **ácido hialurónico** en alta concentración al 2% y **prebiótico**

- ▶ Alta concentración de **ácido hialurónico** al 2% y **Aloe vera**.
- ▶ **Tecnología niosomal** que proporciona mayor absorción de activos.
- ▶ Activos hidratantes y **prebiótico** para reequilibrar la microbiota vaginal.



**NUEVO
FORMATO**



▶ MISMA FORMULACIÓN
BUENA RELACIÓN
COSTE BENEFICIO



Tubo con 30 ml de gel y cánula aplicadora

8 cápsulas monodosis con 5 ml de gel

Uso recomendado cuando se produce una disminución de la secreción vaginal por:

- Cambios hormonales durante el ciclo menstrual, embarazo, puerperio, lactancia, peri y posmenopausia
- Uso de anticonceptivos orales o vaginales
- Radioterapia
- Ejercicio intenso, tabaquismo y estrés
- Alteraciones de la microbiota vaginal

Posología

Se recomienda una aplicación 2 veces a la semana. Facilita las relaciones sexuales. Compatible con preservativos.