

Síndrome genitourinario de la menopausia

■ Edición y coordinación

Laura Baquedano Mainar y Sonia Sánchez Méndez

■ Autoría de los textos

Teresa Aznar Altaba, Clínica Gynenova. Castellón.

Laura Baquedano Mainar, Ginecóloga. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

M^a Jesús Cancelo Hidalgo, Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.

Juan José Escribano Tórtola. Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid.

Silvia P. González, Gabinete Velázquez. Madrid.

Eva María Iglesias Bravo, Hospital de Valme. Sevilla.

July Jaimes Suárez, Hospital San Rafael. Madrid.

Anna Mallafré Vilar, Clínica Sagrada Familia. Barcelona.

Montserrat Manubens Grau, Women's Carmona-Dexeus. Barcelona.

María Jesús Puy Parache, Hospital Universitari Dexeus. Barcelona.

Sonia Sánchez Méndez, Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallés. Barcelona.

■ Revisión

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, Universidad de Granada.

Santiago Palacios Gil-Antuñano, Instituto Palacios de Salud y Medicina de la mujer. Madrid.

Rafael Sánchez Borrego, Diatros, Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona.



Este documento debe ser citado como: Baquedano L, Sánchez S, Aznar T, Cancelo MJ, Escribano JJ, González S, Iglesias E, Jaimes J, Manubens M, Puy J, Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Palacios S. *Síndrome genitourinario de la menopausia*, MenoGuía AEE. Primera edición 2020

© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

ISBN: 978-84-338-. Depósito legal: Gr./-2020

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Diseño de cubierta:

Imprime:

Printed in Spain

Impreso en España

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

Introducción	5
Metodología	6
Revisión bibliográfica	6
MÉTODO GRADEpro. Desarrollo de preguntas PICO	6
Síndrome genitourinario de la menopausia	8
Concepto.....	8
Prevalencia	8
Fisiología	8
Acciones de los estrógenos	8
Acciones de los andrógenos	9
Clínica.....	10
Signos y síntomas	10
Diagnóstico	11
Vulva y SGM.....	13
Sintomatología de suelo pélvico en la menopausia	14
Sexualidad y SGM	15
Disfunciones sexuales en la mujer.....	15
Efecto de algunas enfermedades y tratamientos médicos sobre la sexualidad femenina	16
Sexualidad y SGM en mujeres homosexuales	16
Consejo en la consulta.....	17
Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia.....	18
Estilo de vida.....	18
Lubricantes e hidratantes	18
Lubricantes.....	19
Hidratantes	19
Probióticos	21
Posología.....	21
Eficacia	21
Seguridad	21
Tratamientos farmacológicos.....	22
Estrógenos locales	22
Prasterona	25
Ospemifeno.....	28

Medicina regenerativa en ginecología	30
Tratamientos basados en energía: láser	30
Otros tratamientos basados en energía	34
Tratamientos inyectables	34
Otros tratamientos inyectables	35
Tratamiento del SGM en pacientes con cáncer de mama	37
Hidratantes y lubricantes	37
Estrógenos locales	37
Prasterona	38
Testosterona	38
Tibolona	38
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)	38
Láser	38
Ácido hialurónico inyectable	38
Importancia de la adherencia al tratamiento.....	40
Causas de la falta de adherencia/persistencia.....	40
Propuesta de aplicación práctica para la clínica diaria	42
Algoritmo terapéutico del SGM	43
Bibliografía	45
Resumen, recomendaciones y futuras líneas de investigación	52
Método GRADE Pro.....	55
Información para las mujeres.....	77

Introducción

La disminución gradual de estrógenos y otras hormonas sexuales en la peri y postmenopausia provoca cambios genitales y urinarios. A su vez, éstos ocasionan unos signos y síntomas que se engloban dentro del concepto de síndrome genitourinario de la menopausia (SGM)¹.

El SGM es muy prevalente. Las cifras varían según los estudios, pero en España, lo sufren hasta el 90% de las mujeres postmenopáusicas de 55 a 75 años². En un porcentaje alto de mujeres, el SGM afecta negativamente a su salud en general y a su sexualidad, disminuyendo su calidad de vida. A pesar de ello, sólo una de cada cuatro consulta al especialista por este motivo³. En consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento del SGM son insuficientes. Debe tenerse en cuenta que, sin un tratamiento adecuado, los síntomas de SGM progresaran en el tiempo.

El estudio REVIVE español incluyó la mayor cohorte estudiada de mujeres postmenopáusicas en España. Los síntomas más frecuentes fueron la sequedad vaginal (81%), la dispareunia (25%), la irritación vaginal (24%) y la

hipersensibilidad vaginal (6%), mientras que el síntoma más molesto fue la dispareunia (74%). Se evidenció también la repercusión negativa del SGM sobre la sexualidad, así como la **insuficiente sensibilización y proactividad** del personal sanitario al preguntar por estos síntomas⁴.

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) publicó el documento *MenoGuía. Salud vaginal* en 2014⁵. Actualizamos la Menoguía dado que desde entonces, se han realizado importantes avances en el conocimiento y el tratamiento del SGM.

Las recomendaciones de esta guía se dirigen a todas las mujeres con signos o síntomas genitourinarios provocados por el déficit estrogénico en la menopausia. Pueden hacerse extensivas a las mujeres en edad fértil con un estado de hipoestrogenismo transitorio que cause síntomas genitourinarios.

El objetivo principal de esta guía es actualizar los conceptos y nuevos datos disponibles en el SGM para mejorar la salud vulvovaginal y la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.

Metodología

Revisión bibliográfica

En una primera parte, se realizó una revisión bibliográfica mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed®/MEDLINE (NCBI), Embase® (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). El objetivo de la revisión fue la síntesis y actualización de la evidencia científica sobre el SGM. En la primera parte de este documento se exponen los resultados de esta revisión.

Método GRADE Pro. Desarrollo de preguntas PICO

Paralelamente, se formularon cuatro preguntas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Desenlace u *Outcome*):

1. ¿Deberían usarse los estrógenos locales vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?
2. ¿Debería usarse el ospemifeno vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?
3. ¿Debería usarse la prasterona vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?
4. ¿Debería usarse el láser ginecológico vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el SGM?

Se consideró que estas preguntas eran las más relevantes en el tratamiento del SGM, por lo que el panel de personas expertas procedió a analizar la evidencia publicada sobre dichas preguntas.

Para la categorización de la evidencia científica, se determinó seguir el sistema GRADE (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*)⁶ como en la edición anterior de la MenoGuía. GRADE es un sistema riguroso y transparente, tanto en la clasificación del nivel de evidencia como en la asignación de la fortaleza de la recomendación.

De esta manera, se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE, que propone una clasificación en 4 categorías (Tabla 1).

En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia para un determinado desenlace arranca con el diseño de los estudios. A partir de un punto inicial (calidad alta para ensayos clínicos y baja para estudios observacionales), aplica los siguientes factores para bajar o subir la calidad de la evidencia (Tabla 2).

En base a la evaluación y síntesis de la evidencia, se realizaron las recomendaciones siguiendo la misma metodología del sistema GRADE, que considera dos categorías:

- **Recomendación fuerte:** recomendación con confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los indeseables

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia.

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Tabla 2. Factores que modifican la calidad de la evidencia.

Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 o 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 o 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 o 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 o 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 o 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables de confusión plausibles	↑ 1 grado

Alonso-Coello P, 2013; Balshem H, 2011; Grupo de trabajo sobre GPC, 2016; Schünemann H, 2013

(recomendación fuerte a favor), o en que los efectos indeseados de la intervención superan los deseados (recomendación fuerte en contra).

- **Recomendación débil:** recomendación según la cual los efectos deseables probablemente superan los efectos no deseables (recomendación débil a favor de una intervención) o los efectos no deseables probablemente son mayores que los efectos deseables (recomendación débil en contra de una intervención), pero con una incertidumbre apreciable.

Se asume que las implicaciones de la fuerza de las recomendaciones emitidas variará en función de la perspectiva con la que se valore (Tabla 3).

Para poder clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación, el grupo de trabajo utilizó el software específico del sistema GRADE denominado GRADEpro GDT. Dicho software se utiliza *on line* y es una propuesta para sintetizar y presentar información para la toma de decisiones en el campo de la salud.

Tabla 3. Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores).

	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Para pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría. Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para profesionales sanitarios	La mayoría de las personas debería recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para decisores/gestores	La recomendación puede ser adaptada a la política sanitaria en la mayoría de las situaciones. La adherencia a esta recomendación incluida en la guía, puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	El desarrollo de políticas sanitarias requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés. La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación débil podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si está basada en evidencia de alta calidad.

Síndrome genitourinario de la menopausia

Concepto

La salud vaginal es «el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local y permite una vida sexual satisfactoria»⁵. Esta definición pone de manifiesto los cambios fisiológicos de la vagina con la edad, el efecto de los síntomas sobre la salud vaginal y la estrecha relación entre sexualidad y salud vaginal.

Los cambios provocados por la disminución de estrógenos no se limitan a la vagina, sino que afectan también a la vulva, las vías urinarias y el suelo pélvico. El término «síndrome genitourinario de la menopausia» (SGM) fue propuesto en 2014 por la *North American Menopause Society* (NAMS) para sustituir a otros términos como atrofia vulvovaginal, vaginitis atrófica o atrofia urogenital¹. El SGM es un concepto más amplio porque no solo incluye síntomas vaginales y vulvares, sino también aquellos derivados de la carencia estrogénica en las vías urinarias.

El SGM se define como los signos y síntomas asociados a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales como andrógenos en la menopausia. Esta disminución de hormonas sexuales provoca cambios anatómicos, fisiológicos y funcionales en el área vulvovaginal (labios mayores y menores, clítoris, vestíbulo, introito y vagina) y el tracto urinario (uretra y vejiga). Por lo tanto, el SGM puede cursar con síntomas genitales (sequedad, irritación, ardor, falta de lubricación en la actividad sexual, molestia o dolor) y urinarios (disuria, urgencia miccional e infecciones urinarias).

Prevalencia

La prevalencia del SGM no está bien establecida, porque no todos los casos se diagnostican correctamente. En los estudios epidemiológicos la prevalencia se sitúa entre el **38%**⁷ y el **66%**⁸ de las mujeres postmenopáusicas. En España, la prevalencia oscila entre el 52,4% según datos del *International Health's Study*⁹, el 70% en el estudio GENISSE¹⁰ y hasta el 90% en la cohorte española de la Encuesta Epidemiológica Vulvovaginal Europea (EVES)¹. En el estudio REVIVE³, el 44% de las participantes presentaron síntomas en los 30 días previos a la encuesta.

Fisiología

Acciones de los estrógenos

Los estrógenos actúan sobre receptores específicos en la vagina, la vulva, la uretra y el trigono de la vejiga, zonas con un alto contenido en estos receptores¹¹. La vagina posee dos tipos de receptores estrogénicos (RE), los RE α y los RE β . La distribución preferente de los RE α es en el epitelio, el estroma y las fibras musculares, mientras que la de los RE β es en el epitelio y los vasos sanguíneos. Ambos tipos de receptores disminuyen con la menopausia, sobre todo los RE β ¹².

La acción de los estrógenos tiene lugar en las distintas capas de la vagina¹³⁻¹⁵ (Fig 1):

- Estimulan la renovación del epitelio.
- Facilitan que el líquido trasudado producido en la lámina propia pase al epitelio.
- Actúan sobre la capa muscular, que contiene fibras elásticas.

- Actúan también sobre la adventicia, que contiene colágeno y fibras elásticas.

Además, los estrógenos son importantes para el mantenimiento del pH vaginal. Regulan la síntesis de glucógeno, que es el sustrato para que los lactobacilos vaginales sintetizen ácido láctico a partir de glucosa. De este modo, se crea un entorno vaginal ácido (pH 3,5-5) que dificulta el crecimiento de microorganismos oportunistas¹⁶.

Acciones de los andrógenos

Los andrógenos también intervienen en la salud vaginal. Por una parte, se ha demostrado la existencia de receptores de andrógenos (RA) en todas las capas de la vagina. Por otra parte, la concentración de andrógenos disminuye progresivamente durante la vida de la mujer, de

manera que en la menopausia es en torno a un 50% inferior comparada con la concentración a los 20 años¹⁵.

Los datos disponibles sugieren que los andrógenos como la testosterona pueden tener un efecto directo sobre el tejido vaginal¹⁴. Su administración local provoca diversos cambios en la vagina^{15,17}:

- Cambios en la expresión de RA y RE.
- Aumento del crecimiento celular.
- Aumento de la producción de mucina.
- Aumento del recambio del colágeno.
- Aumento de la perfusión.
- Aumento de la síntesis de neurotransmisores.

Algunos efectos son complementarios con los de los estrógenos y otros son específicos como la estimulación del crecimiento de las terminaciones nerviosas¹⁷.

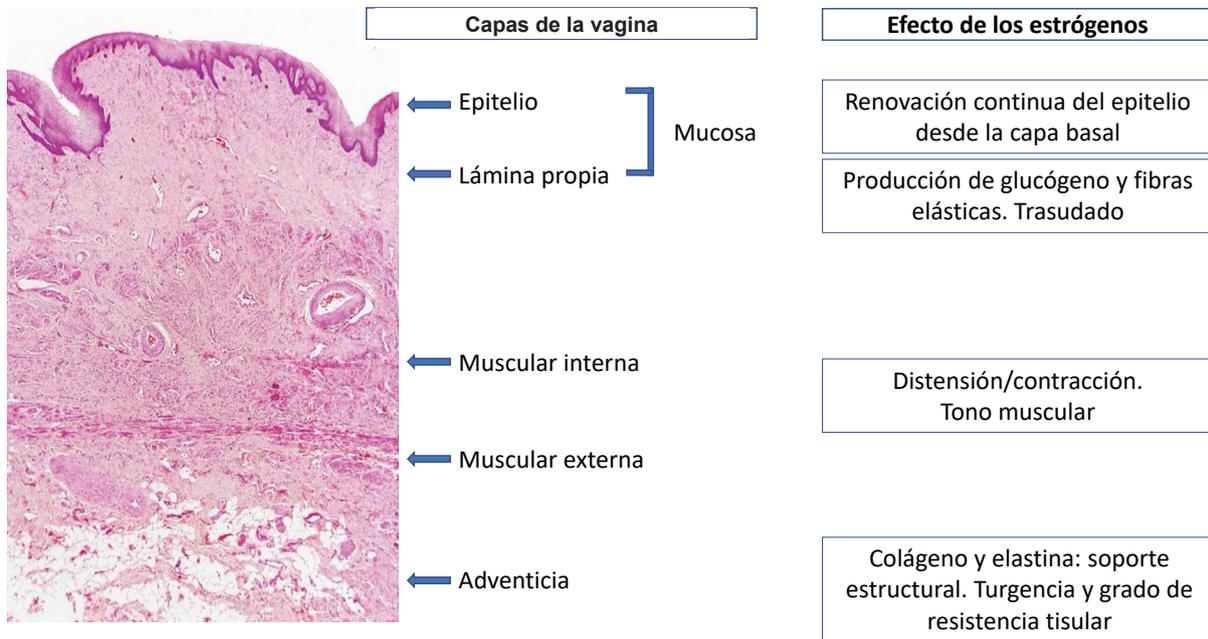


Figura 1. Capas de la vagina y efecto de los estrógenos en ellas.

Clínica

Signos y síntomas

La mayoría de las mujeres presentan cambios en la postmenopausia debido a la importante disminución de estrógenos séricos. Son cambios progresivos y que no mejoran sin un tratamiento¹⁸. El desarrollo y la gravedad del SGM dependen principalmente de la duración del hipoestrogenismo. Una

serie de situaciones clínicas que disminuyen los estrógenos están relacionadas con el SGM (Tabla 4).

Los cambios genitourinarios en el SGM alteran la fisiología genital y urinaria y tienen repercusión clínica (Tabla 5). Los síntomas del SGM disminuyen la calidad de vida de las mujeres, con un impacto negativo similar al de enfermedades como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la artritis⁹.

Tabla 4. Situaciones relacionadas con el SGM.

Insuficiencia ovárica primaria
Ooforectomía bilateral
Fallo ovárico secundario a quimioterapia, radioterapia,
Fallo ovárico secundario a embolización de arterias uterinas
Fármacos con efecto antiestrogénico: tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas, danazol, análogos GnRH
Postparto, lactancia
Estados de hiperprolactinemia
Amenorrea hipotalámica
Enfermedades crónicas (lupus, artritis reumatoide)
Tratamientos inmunosupresores con glucocorticoides

Tabla de elaboración propia

Tabla 5. Cambios genitourinarios en el SGM y su repercusión clínica.

Cambios genitourinarios	Signos y síntomas
Pérdida de espesor y elasticidad del epitelio	Incomodidad, ardor, picor Presencia de equimosis, úlceras con trauma (coito o exploración ginecológica)
Aumento del tejido conectivo subepitelial Acortamiento y falta de distensibilidad	Dispareunia
Reducción de la producción de secreción y trasudado	Sequedad. Dispareunia. Disminución del deseo sexual.
Aumento de pH vaginal ⁵ . Cambios en la microbiota vaginal	Aumento predisposición a infecciones
Alteraciones de la vulva	Cambios anatómicos Pérdida de autoestima. Disminución de la satisfacción sexual
Disminución espesor epitelio uretral y trígono	Disuria, polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, mayor frecuencia de ITU
Músculos suelo pélvico, fascia endopélvica	Mayor tendencia a prolapso de órganos pélvicos. Incontinencia de esfuerzo

ITU, infección del tracto urinario.

Tabla de elaboración propia

Los síntomas del SGM se acentúan en caso de nuliparidad por vía vaginal, antecedentes de intervención quirúrgica vaginal, tabaquismo, ausencia de actividad sexual e incontinencia de orina. En cambio, la actividad sexual continuada ayuda a conservar el epitelio, presumiblemente al aumentar el flujo sanguíneo y la elasticidad tisular¹⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico del SGM es clínico y se basa en la anamnesis y la exploración física. Pueden realizarse algunas pruebas complementarias que aunque no son necesarias, para llegar al diagnóstico pueden servir de orientación (Tabla 6).

La anamnesis debe ser completa, pero también cuidadosa a la hora de formular preguntas que pueden ser delicadas. En cualquier mujer, especialmente durante la peri y postmenopausia, debe preguntarse por la presencia de síntomas genitourinarios. También debe interrogarse a la mujer por su actividad sexual y posibles molestias relacionadas. La edad actual, la de la menopausia y la clínica referida orientarán al diagnóstico de SGM. Asimismo, debe investigarse el uso de sustancias o productos de higiene que puedan provocar síntomas similares, como perfumes, jabones o tejidos sintéticos.

Es necesaria tener en cuenta que algunas mujeres tienen miedo o vergüenza de explicar estos síntomas²⁰, por lo que **la actitud proactiva del profesional será fundamental para no retrasar el diagnóstico**. Esto mismo también deben plantearse ante otras situaciones de hipoestrogenemia como el posparto, la hiperprolactinemia o el uso de anticonceptivos hormonales.

En la exploración ginecológica pueden producirse diversos hallazgos (Fig 2):

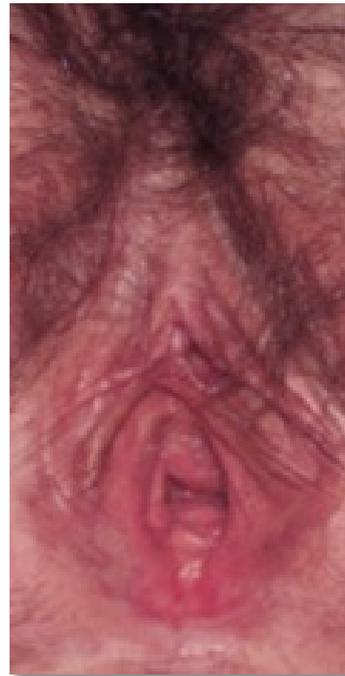


Figura 2. Signos físicos de la atrofia genital por SGM: introito estenosado, labios menores aglutinados, epitelio fino, enrojecido.

Tabla 6. Diagnóstico del SGM.

Etapa	Preguntas/exploraciones/pruebas
Anamnesis	Antecedentes. Hábitos higiénicos. Síntomas: sequedad, ardor, picor, leucorrea, dispareunia, disuria.
Inspección de la zona genitourinaria	Visión directa Especuloscopia Magnificación de la imagen
Palpación	
Pruebas complementarias	pH Citología vaginal (índice de maduración)
Pruebas diagnósticas específicas según orientación diagnóstica y útiles en el diagnóstico diferencial	Ácido acético 5%. Azul de toluidina (test de Collins) Examen en fresco de la secreción Cultivo exudado vaginal Citología de raspado de lesiones Biopsia

Tabla de elaboración propia

- Disminución de los pliegues vaginales.
- Adelgazamiento de la mucosa vaginal.
- Acortamiento de la vagina con borrado de los fondos de saco vaginales.
- Disminución de la secreción.
- Alteraciones por atrofia de la piel y la vulva, con pérdida de la grasa de la dermis, disminución e incluso desaparición de los labios menores y estenosis del introito.

Se puede realizar una valoración cuantitativa de la salud vaginal utilizando el Índice de trofismo vaginal (Tabla 7).

Las pruebas complementarias como la citología, el estudio microbiológico o la biopsia sólo en caso de duda diagnóstica, se realizarán ante la duda y necesidad de diagnóstico diferencial (Tabla 8) o para investigación. En estudios comparativos o de investigación, es frecuente el uso de escalas psicométricas tipo Likert (habitualmente de 0 a 3), la medición del pH o la valoración del índice de maduración vaginal evaluado por el porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales presentes en la citología.

Tabla 7. Índice de salud vaginal

Puntuación	1	2	3	4	5
Elasticidad	Ausente	Escasa	Aceptable	Buena	Excelente
Volumen de flujo	Ausente	Escaso	Capa fina en la superficie	Capa moderada	Normal
pH	> 6.1	5.6 a 6	5.5 a 5.5	4.7 a 6	<4.6
Integridad del epitelio	Petequias espontáneas	Sangra al menor contacto	Sangra al rascado	Epitelio no friable	Normal
Humedad	Ausente, superficie inflamada	Ausente. Superficie normal	Mínima	Moderada	Normal

Puntuaciones inferiores a 15 corresponden a atrofia

Fuente: Bachmann G. *Urogenital ageing: An old problem newly recognized. Maturitas* 1995;22(suppl):S1-5

Tabla 8. Diagnóstico diferencial del SGM.

Lesión	Aspecto
Liquen escleroso	Area hipopigmentada, rugosa, de aspecto marfileño. Placas coalescentes, simétricas en "alas de mariposa" que afectan a labios mayores, menores, clítoris y márgenes de ano. Fusión y aglutinación de los labios
Liquen plano	Placas o erosiones rojas, dolorosas con bordes blanquecinos o violáceos. Puede extenderse hacia la vagina.
Liquen simple	Piel gruesa, eritematosa, hiperqueratósica. Lesiones por rascado.
Dermatitis de contacto (irritativa o alérgica)	Enrojecimiento (rojo brillante), engrosamiento, picor, dolor, a veces ampollas y descamación.
Infección	Enrojecimiento, inflamación, secreción vaginal.
Neoplasia vulvar intraepitelial (VAIN)	Lesiones sobrelevadas o ulceradas, multifocales, rojas, blanquecinas o pardas oscuras.
Neoplasia vulvar	Zona ulcerada solitaria con bordes indurados y lecho anfractuoso, sucio, con sangrado.
Enfermedad de Paget extramamario	Placa eczematoide de color rojo oscuro, escamosa, superficie rugosa.

Tabla de elaboración propia

Vulva y SGM

La vulva está formada por el monte de Venus, los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo y el himen. Los labios mayores están compuestos por tejido fibroadiposo y los labios menores por tejido conjuntivo, tejido eréctil (pilares del clítoris) y fibras elásticas. Comparada con otras zonas cutáneas, la piel de la vulva es más sensible, más permeable y con un flujo sanguíneo y una innervación más abundantes.

La vulva contiene RE en el epitelio y la dermis de los labios menores, aunque en cantidad bastante inferior a la vagina. En cambio, los RE son abundantes en las células ductales de las glándulas sudoríparas apocrinas de los labios mayores y el perineo. La privación estrogénica provoca cambios en la vulva (Tabla 9). También se han descrito cambios en la inmunidad celular de la piel de la vulva²². En cuanto a la microbiota vulvar, no hay datos concluyentes del efecto de la deficiencia de estrógenos.

Los RA son abundantes en la vulva, tanto en los labios mayores, menores y en clítoris como en el vestíbulo, incluso parece que se encuentran en mayor proporción a las RE. Sin embargo su papel en la clínica así como la manera de incidir sobre ellos no está en la actualidad claramente establecido, aunque parece

que puedan estar implicados en los procesos inflamatorios y en el dolor¹⁶.

Para el diagnóstico de la afectación vulvar se ha propuesto el Índice de salud vulvar (Tabla 10), que evalúa siete apartados: los labios mayores, los labios menores, el clítoris, la apariencia y la elasticidad del introito, el color, las molestias/dolor y otros hallazgos como petequias, escoriaciones o úlceras. Cada apartado se puntúa como 0 (normal), 1 (afectación leve), 2 (afectación moderada) y 3 (afectación grave). La puntuación máxima al sumar los apartados es de 21. Se considera una atrofia grave una puntuación de 3 en alguno de los apartados o de ≥ 8 en la suma total.

Tabla 9. Hallazgos vulvares en el SGM.

Falta de hidratación
Disminución de la grasa subcutánea en los labios mayores
Fusión de los labios menores
Desaparición del capuchón del clítoris
Estenosis del introito
Disminución del tamaño de las carúnculas himeneales
Meato uretral prominente (carúnculas uretrales)
Pérdida vello púbico
Epitelio frágil: equimosis
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del flujo sanguíneo • Disminución de la sensibilidad

Tabla de elaboración propia

Tabla 10. Índice de Salud Vulvar.

	Normal (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Severo (3)
Labios mayores y menores	Normal	Pérdida leve	Pérdida moderada	Pérdida severa o desaparición
Clítoris	Tamaño normal	Disminución leve del tamaño	Disminución moderada del tamaño	Disminución severa del tamaño o indetectable
Vestíbulo y elasticidad	Normal	Disminución o estenosis leve	Disminución o estenosis moderada	Disminución o estenosis severa
Color	Normal	Palidez leve	Palidez moderada	Palidez severa
Molestias y dolor	No	Leve durante el coito	Moderado durante el coito	Severo durante el coito

Esta herramienta de evaluación del examen físico y clínico ayuda a clasificar la salud y la atrofia de la vulva

** También se puede calcular un puntaje numérico multiplicando el total de cada categoría por 1-3 dependiendo de la severidad y sumando los puntajes de 0 a 15. Así: 0-5 corresponde con atrofia leve; 5-10 moderada y >10 la atrofia se considera severa

Fuente: Palacios et al, 2017²¹

Sintomatología de suelo pélvico en la menopausia

Los principales síntomas urinarios del SGM son la **urgencia miccional, la disuria y las infecciones de tracto urinario inferior**²³. Sin embargo, la depleción de estrógenos y la edad tienen además otros efectos en el suelo pélvico, como la incontinencia urinaria y fecal y el prolapso de órganos pélvicos.

La disfunción del suelo pélvico (DSP) es un término general que engloba a las afecciones que comprometen el mecanismo de continencia femenina y/o el soporte de los órganos pélvicos. Es frecuente en las mujeres, especialmente en las de edad avanzada²⁴. Dentro del término de disfunción de suelo pélvico (DSP) en la menopausia, incluimos:

- Incontinencia urinaria y fecal
- Prolapso de órganos pélvicos
- Síndrome genitourinario de la menopausia.

En el desarrollo de la DSP intervienen tanto la depleción estrogénica como el envejecimiento de los tejidos del suelo pélvico²⁴. La embriología explica la relación entre la pérdida de estrógenos y la DSP. La vagina, el tracto urinario inferior y los tejidos fibromusculares del suelo pélvico se originan a partir del seno urogenital y todos contienen RE y receptores de progesterona de alta afinidad. También se han encontrado RE en la fascia endopélvica, el

elevador del ano y los ligamentos uterosacros. Por lo tanto, todos los tejidos del suelo pélvico comparten una respuesta hormonal similar y sufren atrofia neurovascular y del tejido conectivo en la menopausia²⁴.

La integridad del suelo pélvico depende de las acciones coordinadas de tres tipos de estructuras ancladas a la pelvis ósea:

- Músculos (elevador del ano, esfínteres uretrales y anales).
- Nervios (plexo sacro y nervio pudendo).
- Tejido conectivo (fascia endopélvica, cuerpo perineal y ligamentos uterosacros y cardinales).

Es un soporte dinámico, que requiere una buena calidad del músculo y del colágeno y una vascularización e inervación correctas. La menopausia afecta negativamente el suelo pélvico y provoca una disfunción, especialmente en el contexto del envejecimiento general de los tejidos²⁴.

La DSP puede afectar significativamente a la calidad de vida, la función sexual y los aspectos sociales de una mujer, por lo que debe investigarse sobre todo a partir de la menopausia. La evaluación inicial de la función del suelo pélvico es fácil, sin necesidad de pruebas complicadas o invasivas. Cuando se identifica una DSP, lo que más importa es el impacto en la **calidad de vida**, no la restauración de la función biomecánica normal.

MENSAJES CLAVE

- ✓ El SGM se debe a la deficiencia de esteroides sexuales, principalmente estrógenos y andrógenos.
- ✓ Se producen cambios anatómicos y fisiológicos que son responsables de los síntomas vaginales, urinarios, vulvares y de la esfera sexual.
- ✓ El diagnóstico es clínico, basado en la anamnesis y la exploración clínica. Las pruebas diagnósticas son útiles ante la duda diagnóstica o en el marco de la investigación.
- ✓ Los índices de Trofismo Vaginal o de Salud Vulvar ayudan a establecer de manera objetiva y reproducible el grado de afectación.
- ✓ La disfunción del suelo pélvico está relacionada con la edad y la depleción estrogénica.
- ✓ Implica una gran disminución de la calidad de vida de las pacientes.

Sexualidad y SGM

La sexualidad es una parte integral de la vida humana. No solo está relacionada con la reproducción, sino también con el placer y la intimidad. Está influida por cambios biofisiológicos y factores socioculturales y, en la edad madura, la vida sexual está condicionada por las experiencias sexuales previas²⁵. También pueden concurrir problemas de salud o iatrogenia médica o quirúrgica.

Con la edad disminuye la actividad sexual, en parte a causa de la desinformación y la creencia de que la sexualidad es solo para los jóvenes. Sin embargo, muchos hombres y mujeres siguen manteniendo relaciones sexuales incluso a edades avanzadas²⁵.

La respuesta sexual cambia con la edad, como todas las demás capacidades físicas. En las mujeres hay que sumar los cambios físicos y psicológicos propios de la menopausia. Los mecanismos vasculares y neurológicos implicados en la respuesta sexual pueden verse alterados por el envejecimiento en la mujer:

- Se altera la capacidad de relajación del músculo liso vascular durante la fase de excitación sexual que causa ingurgitación genital.
- Disminuye la sensibilidad del pezón, del clítoris y del tejido vulvar durante la actividad sexual.
- Puede aparecer dispareunia debido al déficit de estrógenos del SGM.

Por todo ello, y de forma inversamente proporcional a la edad, la capacidad de tener orgasmo y el deseo pueden disminuir en las mujeres con SGM. Sin embargo, **la menopausia por sí sola no altera el potencial de la mujer para desear, excitarse, sentir orgasmos, placer y satisfacción sexual**²⁵.

Existe una Menoguía específica que trata la sexualidad en la mujer a partir de los 50 a la cual remitimos a los lectores para ampliar información en este sentido²⁵.

Disfunciones sexuales en la mujer

El abordaje de una posible disfunción sexual (Tabla 11) no puede basarse sólo en factores físicos. Han de tenerse en cuenta también factores psíquicos, sociales, de personalidad y culturales que influyen en la sexualidad. Tampoco debe olvidarse evaluar la salud general y sexual de ambos miembros de la pareja si la hay y el estado de su relación interpersonal²⁵.

Falta de deseo

La falta de deseo es el problema sexual más frecuente en la mujer. En el trastorno de interés/excitación sexual femenina, el deseo sexual está reducido o ausente, incluyendo las fantasías y los pensamientos sexuales. Aunque afecta a mujeres de todas las edades, hay un pico de **mayor prevalencia** en la menopausia porque puede estar asociado indirectamente al SGM. En cuanto a su abordaje, puede

Tabla 11. Disfunciones sexuales en la mujer según el DSM V²⁶

Disfunciones sexuales femeninas
Trastorno del interés /excitación sexual femenina
Trastorno orgásmico femenino
Trastornos por dolor genitopélvico / penetración
Otras disfunciones sexuales
Disfunción sexual inducida por sustancias /medicamentos
Otras disfunciones sexuales especificadas
Disfunción sexual no especificada

Disfunciones sexuales versión DSM-IV

valorarse la terapia hormonal, pero la mayor parte del manejo pasará por el asesoramiento y consejo sexual. En casos de alta complejidad y mayor gravedad se necesitará terapia sexual por parte de un profesional capacitado.

Dispareunia relacionada con la atrofia vulvo-vaginal

La dispareunia es un factor crucial en la sexualidad de la mujer menopáusica y se debe fundamentalmente a los cambios vulvovaginales causados por el hipostrogenismo. La dispareunia se define como la presencia de dolor persistente y recurrente asociado a las relaciones sexuales, que produce malestar personal e interfiere de manera negativa en las relaciones interpersonales de la paciente. La dispareunia de **origen vestibular** es la más frecuente en la menopausia. No se puede considerar como un síntoma aislado, sino como un problema de salud que afecta y disminuye la calidad de vida de la mujer²⁷.

La dispareunia es una de las causas más importantes de **evitación** de las relaciones sexuales. Según datos del estudio REVIVE español, que representa la mayor cohorte estudiada respecto a la sintomatología del SGM, la dispareunia es el síntoma más molesto para las mujeres postmenopáusicas sexualmente activas. Además, el dolor repercute negativamente en las relaciones eróticas y sexuales de la mujer y en sus relaciones de pareja³. La dispareunia crónica acaba por afectar a todas las fases de la respuesta sexual de la mujer, disminuyendo el deseo, la excitación y la lubricación vaginal²⁷.

Efecto de algunas enfermedades y tratamientos médicos sobre la sexualidad femenina

Las enfermedades crónicas pueden afectar a la sexualidad. Las enfermedades del tracto urinario inferior, como la incontinencia urinaria y el prolapso genital, tienen un impacto especial sobre la sexualidad.

Prolapso

En las pacientes con prolapso sintomático de órganos pélvicos, tanto el tratamiento médico conservador como el quirúrgico parecen mejorar la función sexual²⁸. No obstante, se ha descrito la aparición de dispareunia *de novo*, generalmente asociada a la plastia perineal y sobre todo a la miorrafia de músculos elevadores del ano²⁹. Además, tanto el efecto negativo del prolapso como la mejoría de la sexualidad tras su reparación quirúrgica parecen depender de la percepción que tenga la paciente de su imagen corporal³⁰.

Cáncer

Los cánceres del sistema genitourinario y la mama pueden alterar la función sexual porque provocan cambios anatómicos, funcionales y psicológicos. Los tratamientos oncológicos también pueden tener un efecto negativo sobre la sexualidad.

Tras una intervención quirúrgica pelviana por un cáncer ginecológico, es frecuente que las pacientes presenten problemas sexuales. Puede haber dispareunia y disminución del deseo, de la lubricación, de la sensibilidad vaginal o de la intensidad del orgasmo, incluso en pacientes con buena adaptación psicológica³¹. También la radioterapia pélvica y sobre todo la braquiterapia afectan negativamente a la sexualidad²⁵.

Sexualidad y SGM en mujeres homosexuales

Las mujeres homosexuales tienen altos niveles de satisfacción tanto en su identidad sexual, como en el estilo de vida y la sexualidad³². El tratamiento de la vulva es importante para aliviar los síntomas asociados o no a la sexualidad en las mujeres que mantienen relaciones sexuales con mujeres (MSM). Por lo tanto, debe preguntarse por el tipo de relaciones sexuales de la paciente, sin dar por hecho que son relaciones heterosexuales con penetración masculina. El SGM y su repercusión está poco estudiado en las MSM.

SEXUALIDAD Y SGM EN MUJERES QUE TIENEN SEXO CON MUJERES (MSM)

Las MSM parecen tener de la misma manera los síntomas genitourinarios derivados del déficit hormonal. No está clara si la penetración (masculina o con juguetes sexuales) pudiera tener un efecto positivo en la salud vulvo-vaginal. Faltan estudios epidemiológicos al respecto, aunque parece es la actividad sexual sea del tipo que sea la que permite una mayor irrigación genital por el mecanismo de la excitación.

El tratamiento de la vulva cobra una importancia especial para favorecer el alivio de la sintomatología del SGM en las mujeres que mantienen relaciones sexuales sin penetración de ningún tipo.

A la hora de prescribir un tratamiento, será necesario preguntar qué tipo de relaciones sexuales mantiene la paciente, no dando por hecho que éstas sean heterosexuales ni con penetración.

Actualmente existe un gran vacío a superar en la literatura acerca del SGM en MSM y su relación e implicación en la sexualidad de las mujeres menopáusicas.

Consejo en la consulta

Una adecuada **información y actitud proactiva** por parte de los profesional están asociados a una mejoría en la salud sexual de las mujeres en la menopausia³³. El personal médico debe hacer que la paciente se sienta cómoda y debe tener y mostrar interés por la salud sexual. Si no es así, lo adecuado es transferir a la paciente a un servicio o profesional especializado³⁴.

Se recomienda hacer preguntas directas usando un **lenguaje sencillo**, común y practicar la **escucha activa**. Debe explicarse a la paciente la influencia del SGM en su vida sexual para evitar que los síntomas como la falta de lubricación o las molestias sean malinterpretados por la paciente y su pareja como falta

de interés o de excitación. También es necesario informar de algunas enfermedades, así como ciertos tratamientos y el estado de salud general pueden alterar su sexualidad. Los anti-depresivos por ejemplo, que son ampliamente utilizados, pueden disminuir el deseo. También han de tenerse en cuenta las disfunciones sexuales en la pareja si la hay²⁵.

Se deberá enfatizar que el sexo va más allá del coito y aconsejar en ocasiones a adaptar las relaciones sexuales en pareja y orientarlas para seguir disfrutando de ellas. Por último, la **educación sexual** y el asesoramiento en prácticas sexuales seguras sin prejuicios y evitando riesgos, sobre todo infecciones de transmisión sexual, siguen siendo importantes en la edad madura²⁵.

MENSAJES CLAVE

- ✓ La mayoría de las mujeres postmenopáusicas son sexualmente activas.
- ✓ La falta de deseo es el problema sexual más frecuente en la mujer.
- ✓ La dispareunia, sobre todo vestibular, es el síntoma más molesto.
- ✓ El ginecólogo debería encargarse del abordaje y el asesoramiento inicial de la disfunción sexual.

Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia

Estilo de vida

Un estilo de vida saludable es **indispensable** para mejorar la salud en general y también genitourinaria. Se recomiendan algunas medidas para mejorar el estilo de vida en la menopausia^{20,35}:

- Seguir una dieta saludable y evitar el sobrepeso y la obesidad, ya que un índice de masa corporal superior a 27 kg/m² aumenta el riesgo de sequedad vaginal.
- Reducir el consumo de alcohol.
- No fumar, porque el tabaco se asocia con un déficit de estrógenos y en consecuencia se intensifica el SGM.
- Practicar ejercicio moderado con regularidad. En cambio, el ejercicio extenuante favorece la atrofia vaginal.
- Mantener la actividad sexual. Las mujeres con relaciones sexuales o que se masturbaban presentan menos síntomas de SGM.

Además, se recomienda la práctica regular de los ejercicios de Kegel. Estos ejercicios para fortalecer el suelo pélvico aumentan el tono vaginal y la oxigenación de los tejidos pélvicos. En consecuencia, mejoran el SGM. Se aconseja practicarlos aunque la mujer no presente problemas de prolapso o incontinencia³⁶.

Lubricantes e hidratantes

Los lubricantes y los hidratantes vaginales son tratamientos de venta sin receta, también conocidos como tratamientos o medicamentos OTC (*over-the-counter* ó *sin prescripción médica*). Alivian los síntomas del SGM y pueden utilizarse asociados a otros tratamientos. Ambos son efectivos, pero se diferencian en su composición, su uso previsto y su duración de acción³⁷.

Tienen varias indicaciones (Tabla 12). **Se recomiendan en las mujeres con síntomas leves, en aquellas que no quieren o**

Tabla 12. Recomendaciones para el uso de lubricantes e hidratantes en mujeres con SGM.

SGM con pH vaginal alto y dolor espontáneo por sequedad vaginal extrema	Hidratante vaginal con pH ácido y osmolaridad baja*
Dispareunia por SGM	Lubricante vaginal con pH ácido adaptado al pH vaginal y osmolaridad baja*
SGM provocado por un tratamiento oncológico con THM contraindicado o si persisten las molestias a pesar de un tratamiento con estrógenos locales	Hidratante sin parabenos, con pH ácido y osmolaridad baja* para la vida diaria Lubricante sin parabenos, con pH ácido adaptado a la vagina y osmolaridad baja* para mantener relaciones sexuales o usar dilatadores vaginales
Exploración por tacto vaginal o rectal	Lubricante con pH adecuado para vagina o recto y osmolaridad baja*
Sexo anal/rectal	Lubricante rectal que permita el uso de preservativo, con pH adecuado para el recto y osmolaridad baja*

* Inferior al umbral de 380 mOsm/kg recomendado por la OMS. THM, tratamiento hormonal de la menopausia.

Fuente: basada en Edwards y Panay, 2016³⁷.

no deben usar tratamientos hormonales y como coadyuvantes a los tratamientos médicos. Un ejemplo paradigmático es el de las mujeres con cáncer de mama hormonodependiente, en las que la terapia hormonal está contraindicada y el uso de estrógenos locales es controvertido. Además, muchas mujeres que consultan a su ginecólogo por síntomas de SGM han utilizado previamente tratamientos OTC, algo que habrá que tener en cuenta en el enfoque terapéutico.

Lubricantes

Los lubricantes se asemejan a las secreciones vaginales naturales.

Indicaciones

Molestias por sequedad vaginal, especialmente si sólo se presentan al tener relaciones.

Posología

Se aplican a la vagina, la vulva y si es necesario, el pene de la pareja antes del sexo. También son necesarios en el uso de juguetes sexuales o dilatadores vaginales.

Eficacia

Su acción es rápida pero por tiempo limitado.

Los lubricantes con base de agua disminuyen los síntomas genitales en mayor medida que los lubricantes con base de silicona. Además, no manchan y parecen asociarse a una mejor respuesta sexual³⁸.

Se desaconseja el uso de lubricantes con base de aceite o silicona por varios motivos:

- No contienen agua
- Son menos parecidos a las secreciones naturales que los lubricantes con base de agua
- Su pH o su osmolaridad no son adecuados³⁷.

Seguridad

El pH ha de ser entre 3,8 y 4,5, similar al pH vaginal^{38,39}. Por otra parte, la osmolaridad de un lubricante debe ser inferior a 380 mOsm/kg para minimizar el daño epitelial, pero en la práctica se acepta hasta 1200 mOsm/kg³⁸. A mayor osmolaridad, mayor riesgo de irritación mucosa y daño tisular³⁷. La osmolaridad depende generalmente de la concentración de glicol, que no debe superar el 9,9% de la fracción de masa (p/p). La concentración de propilenglicol (o una mezcla de glicoles) no debe ser superior al 8,3% de la fracción de masa (p/p)³⁹.

Algunos lubricantes contienen parabenos, unos compuestos con efecto estrogénico débil que podrían actuar como disruptores endocrinos^{37,40-42}. No se ha demostrado un efecto carcinogénico ni se han observado efectos adversos significativos, aunque deben realizarse más estudios de la seguridad de los parabenos.

Hidratantes

Los hidratantes vaginales se absorben y se adhieren al revestimiento vaginal, simulando las secreciones naturales. Disminuyen el pH vaginal, manteniendo la humedad y la acidez de la vagina⁶.

Indicaciones

Molestias por sequedad vaginal durante el acto sexual o en el día a día, incluso en mujeres que no son sexualmente activas.

Posología

Se aplican con regularidad una vez cada 1-3 días, en función de la intensidad de la sequedad vaginal.

Eficacia

Su efecto dura de 2 a 3 días.

La mayoría contiene agua, así como polímeros sintéticos o de origen vegetal y otros excipientes para que el pH, la osmolaridad y la viscosidad sean adecuadas.

Los hidratantes con ácido hialurónico son especialmente beneficiosos, ya que han demostrado su eficacia frente a placebo. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y en paralelo con estriol vaginal en crema (0,5 mg), se mostró la no inferioridad del ácido hialurónico con respecto al tratamiento hormonal local⁴³.

Sin embargo, los estudios publicados presentan sesgos y una gran heterogeneidad,

por lo que la evidencia actual no permite comparar la efectividad real del ácido hialurónico y los estrógenos locales. Se requieren estudios con un mejor diseño para demostrar una posible superioridad estadística⁴⁴.

Seguridad

El pH ha de ser similar al vaginal y la osmolaridad baja, si es posible inferior al umbral de 380 mOsm/kg recomendado por la OMS.

MENSAJES CLAVE

- ✓ Se debe recomendar un estilo de vida saludable.
- ✓ Mantener la actividad sexual es clave para la salud vaginal y sexual.
- ✓ Los ejercicios de suelo pélvico mejoran el SGM.
- ✓ Los productos OTC (sin prescripción médica) son una opción a tener en cuenta en el SGM, sobre todo cuando los tratamientos hormonales o farmacológicos están contraindicados.
- ✓ No todos los lubricantes y los hidratantes son iguales.
- ✓ La osmolaridad y el pH son los factores que determinan el producto a elegir.

Probióticos

La microbiota vaginal (antes conocida como «flora») es el conjunto de microorganismos que habitan en condiciones fisiológicas en la vagina. Es un sistema complejo, dinámico y hormonodependiente⁴. Durante la edad fértil, la microbiota está equilibrada y los lactobacilos producen ácido láctico y mantienen un pH vaginal ácido^{3,5-4,5} que es el principal mecanismo protector de los lactobacilos contra las infecciones vaginales.

En la mujer postmenopáusica, la disminución de los estrógenos hace que el epitelio de la vagina sea fino, con menor aporte de nutrientes aprovechables por la microbiota de ocupación. Por ello la densidad de microorganismos vaginales disminuye de forma drástica y con ello la producción de ácido láctico. En consecuencia el **pH vaginal aumenta** y la microbiota predominante pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia⁴⁵. Sin embargo, casi el 50% de las mujeres en este estadio conserva una población apreciable de lactobacilos y ese porcentaje puede incrementarse con terapia hormonal, que mimetizará las condiciones previas de la vagina y conducirá, de nuevo, a su dominancia en dicho hábitat.

El aporte de probióticos para el mantenimiento de la salud vaginal se basa en la capacidad de los mismos de contribuir al equilibrio de la microbiota vaginal y un pH ácido adecuado.

Posología

El número de días, de ciclos de administración, el tiempo entre administraciones es desigual en todos los estudios⁴⁶.

Para la profilaxis y tratamiento de la vaginosis bacteriana y la candidiasis, se recomiendan 5-10 días de tratamiento por vía vaginal o pautas más prolongadas por vía oral. Puede repetirse la tanda de probióticos durante al menos 3 meses para prevenir recurrencias⁴⁷.

No se han determinado unas pautas concretas para el tratamiento del SGM.

Eficacia

Los probióticos más adecuados para el SGM tendrían las siguientes características:

- Elevada capacidad de adhesión al epitelio vaginal.
- Mayor capacidad de inhibir la germinación de micelios o la proliferación de colonias bacterianas.
- Mejor modulación de la respuesta inmune.
- Resistencia a antimicóticos y antibióticos.

En un estudio en mujeres postmenopáusicas, los probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*) mejoraron el metabolismo de las isoflavonas (150 mg/día de extracto seco de soja) después de 16 semanas de tratamiento, con una mejora de la puntuación de salud vaginal⁴⁸.

Existe evidencia de mejoría clínica urinaria infecciosa recurrente en las mujeres menopáusicas con SGM al utilizar probióticos en asociación a pautas antibióticas establecidas con o sin tratamiento estrogénico local⁴⁹.

Seguridad

Prácticamente sin contraindicaciones ni efectos adversos.

MENSAJES CLAVE

- ✓ Los probióticos, especialmente vaginales, son útiles como coadyuvante en el tratamiento o la prevención de diferentes infecciones vaginales de repetición y trastornos urogenitales.
- ✓ Los probióticos para el tratamiento del SGM deben reunir características específicas.
- ✓ La tolerabilidad y seguridad de los probióticos es óptima, sin prácticamente contraindicaciones de uso.

Tratamientos farmacológicos

Estrógenos locales

La terapia con estrógenos se considera el **tratamiento de elección** para el SGM. Es de primera línea cuando los tratamientos OTC no han supuesto una mejoría clínica suficiente o de inicio cuando la sintomatología es severa, pudiéndose utilizar en asociación con hidratantes o lubricantes⁵⁰.

Mecanismo de acción

Los estrógenos tienen diversos efectos urogenitales:

- Restablecen con rapidez el epitelio vaginal.
- Aumentan la vascularización tisular y la elasticidad y el grosor de los tejidos vulvovaginales.
- Aumentan las secreciones vaginales y disminuyen el pH vaginal para restaurar la microbiota vaginal saludable.

Debido a estos efectos, los estrógenos alivian los síntomas vulvovaginales propios del

SGM. Además, protegen el epitelio uretral⁵¹ y **mejoran síntomas urinarios** como la urgencia, la nocturia, la incontinencia de urgencia y las infecciones urinarias⁵².

El tratamiento estrogénico sistémico o tratamiento hormonal de la menopausia (THM) está indicado cuando concurren el SGM y síntomas vasomotores que afectan a la calidad de vida. Las mujeres histerectomizadas reciben solo estrógenos, mientras que en las mujeres con útero intacto la THM consiste en estrógenos más progestágeno, o bien estrógenos equinos conjugados y bazedoxifeno⁵³. Sin embargo, en algunas mujeres la THM no alivia significativamente los síntomas genitales y precisan tratamiento adicional para el SGM⁵⁰.

Posología

La posología varía en función del tipo de estrógenos y su formulación. Los estrógenos utilizados en el Tratamiento Estrogénico Local (TEL) son: estradiol, estriol y promestrieno. En España se dispone de las presentaciones en óvulos, crema, comprimidos y anillo vaginal, todas ellas a dosis bajas (Tabla 13).

Tabla 13. Tratamiento estrogénico local: productos comercializados en España en 2020.

Composición	Forma galénica	Dosis
Promestrieno 10mg/aplicación	Crema vaginal	Inicio: 1 aplicación/día (noche) Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estriol 1mg/g	Crema/óvulos	Inicio: 1 aplicación/día,(noche) Mantenimiento: 2-3 veces/semana
50 µg/g	Gel vaginal	Inicio: 1 aplicación/día,(noche) Mantenimiento: 2-3 veces/semana
30 µg/g	Ovulos	Inicio: 1 aplicación/día,(noche) Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estradiol 10 µg/aplicación	Comprimido vaginal	Inicio: 1 aplicación/día,(noche) Mantenimiento: 2-3 veces/semana
7,5 µg/día	Anillo vaginal	Recambio trimestral

Tabla de elaboración propia

En general, se aconseja iniciar el TEL con una aplicación diaria durante 15 días y luego pasar a 2-3 veces por semana. Sin embargo, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente y según el TEL elegido.

Debido a que el dolor predominante asociado con el coito en la menopausia es la **vestibulodinia**, para aliviarlo se sugiere el uso conjunto del TEL con una crema de estrógenos aplicada con el dedo sobre el tejido vestibular en el introito⁵⁴. Esta medida puede ser especialmente útil en caso de pequeñas fisuras o desgarros vulvoperineales derivados del SGM. Sin embargo, se dispone de poca evidencia científica en la actualidad sobre el uso externo de crema con estrógenos.

Selección del TEL

Existen distintas formulaciones disponibles de TEL. La óptima debería ser inodora, incolora y fácil de aplicar. Además, no debería provocar secreciones de residuo, sensación de cuerpo extraño en la vagina, irritación, prurito o quemazón. Tampoco debería molestar durante las relaciones sexuales.

La mujer debe elegir el TEL en función de sus preferencias personales y estilo de vida. Cada tipo de TEL ofrece sus ventajas:

- Los comprimidos suelen dejar menos residuo.
- Las cremas son actualmente la opción más común y proporcionan flexibilidad de dosificación.
- El anillo vaginal liberador de estradiol tiene una acción prolongada, de hasta 3 meses, con lo que mejora la adherencia al tratamiento. Sin embargo, hay informes de expulsión ocasional del anillo vaginal⁵⁵. Además, aunque su manipulación suele ser sencilla, se requiere una destreza adecuada para la inserción y extracción. Por último, si existe un prolapsos uterino el anillo puede moverse y caer.

Eficacia

La mejoría suele ser rápida, con un efecto pleno en las primeras 10-12 semanas de tratamiento, aunque la paciente suele comenzar a notar mejoría a las 4 semanas.

En el estudio CLOSER, las mujeres que usaban estrógenos locales para aliviar sus molestias vaginales consideraron que su vida sexual había mejorado, con menos dolor (56%) y mayor satisfacción (41%)⁵⁶.

Según varias revisiones sistemáticas, los estrógenos locales son un tratamiento **eficaz y seguro** del SGM de moderado a severo. Comparados con placebo, maduran el epitelio vaginal y reducen el pH vaginal, además de aliviar la dispareunia, la sequedad vaginal y otros síntomas urogenitales del SGM^{52,57,58}.

Una revisión Cochrane no demostró diferencias en el alivio de los síntomas del SGM en función del preparado. Un alto porcentaje de mujeres informó de una mayor mejoría clínica con el anillo, los comprimidos o la crema comparados con placebo⁵⁹.

Existen estudios que comparan el TEL y otras alternativas terapéuticas como la vitamina E de aplicación vaginal. Sin embargo, no hay datos suficientes para realizar una recomendación⁶⁰.

Seguridad

Algunos preparados, dependiendo del grado de atrofia vaginal, pueden producir irritación y escozor hasta que la mucosa vaginal recuperan el trofismo. Estas molestias son más intensas los primeros días de tratamiento y suelen ser leves y transitorias.

El TEL a dosis bajas es más seguro a largo plazo que la THM. Además, puede usarse a cualquier edad. Con este tratamiento, se evitan efectos adversos sistémicos como la proliferación endometrial, el sangrado uterino, el aumento de la tensión mamaria y el incremento del riesgo de cáncer de mama en uso prolongado⁶¹.

A las dosis comercializadas en España, en general las concentraciones séricas de estrógenos permanecen dentro del rango posmenopáusico, lo que resulta en un alto grado de seguridad. Aunque no se ha confirmado definitivamente, parece que la absorción es algo mayor en los primeros días y disminuye a lo largo del tratamiento.

Una revisión Cochrane no determinó diferencias significativas entre los estrógenos locales disponibles en cuanto a efectos adversos⁵⁹.

Diversos estudios han refrendado la seguridad del TEL en relación al endometrio. Por lo tanto, no se aconseja realizar una evaluación ecográfica periódica ni la protección endometrial sistemática con gestágenos. No obstante, estas medidas podrían considerarse de forma individual en el tratamiento prolongado en mujeres obesas o con otros factores predisponentes importantes para cáncer de endometrio^{18,62}.

A pesar de todo ello, en el prospecto de los TEL de dosis bajas aparecen las mismas alertas de seguridad cardiovascular y oncológica que para los estrógenos sistémicos. Estas alertas no se basan en ensayos clínicos que hayan demostrado dichos riesgos, por lo que **no deberían desalentar** a clínicos y pacientes al uso de los mismos⁶³.

En mujeres con tumores hormonodependientes o alto riesgo cardiovascular y cuyos síntomas de SGM no mejoran con tratamientos no hormonales, puede considerarse el uso de estrógenos locales a dosis bajas fuera de ficha

técnica después de la valoración con los oncólogos o cardiólogos y aceptación por parte de la paciente. Un estudio con una amplia cohorte finlandesa mostró la seguridad cardiovascular del estradiol vaginal⁶⁴. El tratamiento del SGM en mujeres con cáncer de mama se abordará más adelante en un apartado específico.

Contraindicaciones

Los estrógenos locales tienen las siguientes contraindicaciones⁶⁵:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto
- Lactancia
- Antecedentes, presencia o sospecha de cáncer de mama
- Antecedentes o sospecha de tumores malignos hormonodependientes como el cáncer de endometrio
- Sangrado genital de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)
- Trastornos trombofílicos conocidos
- Tromboembolismo arterial reciente o activo, como un infarto de miocardio
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática cuando los valores de la función hepática alterados por enfermedad hepática previa
- Porfiria

MENSAJES CLAVE

- ✓ La mejoría de los síntomas con un TEL suele ser rápida, con un efecto pleno en las primeras 10-12 semanas de tratamiento.
- ✓ El TEL a dosis bajas presentan un perfil de seguridad más favorable que la THM.
- ✓ Puede usarse a cualquier edad.
- ✓ Las alertas de seguridad cardiovascular y oncológica en los prospectos de los estrógenos locales no se basan en ensayos clínicos.

Prasterona

La prasterona vaginal es química y biológicamente idéntica a la dehidroepiandrosterona (DHEA) humana endógena⁶⁶. Está indicada para el tratamiento del SGM en mujeres postmenopáusicas con síntomas de moderados a intensos⁶⁶. Al igual que el TEL, prasterona es un tratamiento de primera línea cuando los tratamientos OTC no han supuesto una mejoría clínica suficiente o de inicio cuando la sintomatología es severa, pudiéndose utilizar en asociación con hidratantes o lubricantes

Mecanismo de acción

La DHEA es precursora hormonal de testosterona y de estradiol y disminuye con la edad, con una pérdida promedio del 60% en la menopausia^{67,68}. Los **andrógenos** también desempeñan un papel importante en el SGM⁶⁹⁻⁷¹. Los niveles de andrógenos inician su disminución a partir de los 30 años, en paralelo a la disminución de la DHEA sérica, que es el producto principal de la esteroidogénesis suprarrenal. Se ha descubierto la presencia de RA y RE en el tracto urogenital inferior¹⁵.

En modelos animales, la DHEA ha mostrado actividad estrogénica y androgénica en las tres capas de la vagina⁷². Se han observado los efectos siguientes:

- Aumento del grosor y la mucificación del epitelio.
- Aumento de la densidad de las fibras de colágeno.
- Aumento del grosor de la lámina propia.
- Aumento de la estimulación de las terminaciones nerviosas.
- Mayor compactibilidad de las fibras de colágeno en la lámina propia.

El mecanismo de acción de la prasterona puede explicarse con el concepto de la «**intra-crinología**», que se refiere a un mecanismo de acción que sólo puede generar un efecto

local, sin que se espere una respuesta sistémica⁶⁸. Prasterona ejerce su efecto allí donde es administrada, siempre y cuando existan los mecanismos enzimáticos adecuados. La célula debe incorporar enzimas capaces de metabolizar la DHEA, como la alcohol deshidrogenasa, que convertirá la DHEA en testosterona, y la aromataza, que convertirá la testosterona en estradiol.

La teoría de la intracrinología también hace referencia a la capacidad de **autocontrol de la célula** a través de sustancias de señalización que no requieren receptores de membrana, sino que movilizan directamente sus propias deshidrogenasa y aromataza citoplasmáticas. De este modo, tras la administración local, los efectos de prasterona serán estrictamente locales^{67,68,71}.

Indicaciones

Tratamiento del SGM en mujeres postmenopáusicas con síntomas de moderados a severos⁶⁶.

Posología

La dosis recomendada es de un óvulo de 6,5 mg de prasterona al día administrado por vía vaginal antes de acostarse. No hay límite en la duración de uso.⁶⁶

Eficacia

Resultados en el SGM

La eficacia de prasterona se ha demostrado en cuatro estudios fase III (dos estudios de referencia y dos de soporte)⁶⁶. Los estudios de registro eran aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 12 semanas de duración. Todas las pacientes incluidas presentaban $\leq 5\%$ de células superficiales en el frotis vaginal, pH vaginal > 5 y dispareunia de moderada a grave como el síntoma más molesto del SGM. El objetivo primario fue demostrar la eficacia de prasterona en los síntomas y signos del SGM en mujeres cuyo síntoma más molesto era la dispareunia de moderada a grave. La variable primaria de

eficacia, compuesta, estaba formada por los componentes siguientes^{66,73}:

- Descenso significativo en el porcentaje de células parabasales.
- Incremento significativo del porcentaje de células superficiales.
- Disminución significativa del pH vaginal.
- Mejoría significativa de la dispareunia y de la sequedad vaginal a partir de la escala de Likert con puntuación de 0 a 3 (puntuación de menor a mayor gravedad).

Los estudios concluyen que prasterona es eficaz, con resultados estadísticamente significativos tanto para las mejoras histológicas del epitelio vaginal y del pH, como para los síntomas referidos por las pacientes^{70,74}.

El efecto de prasterona es rápido: en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 216 mujeres con SGM, la mejoría fue evidente ya a las 2 semanas de tratamiento. Se observó una disminución del porcentaje de células parabasales, un aumento del porcentaje de células superficiales de la vagina y una disminución del pH, así como el alivio de los síntomas más molestos, con diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo desde las 2 semanas de tratamiento hasta el final del estudio⁷⁵.

Resultados en la función sexual femenina

En estudios de la función sexual femenina, después de 12 semanas de tratamiento con prasterona se observó una **mejoría estadísticamente significativa** comparada con placebo en todos los dominios del cuestionario de función sexual femenina (*Female Sexual Functioning Index*, FSFI)^{76,77}. Del mismo modo, en un estudio abierto sin comparación con placebo y de 52 semanas de duración, también se observó una mejoría estadísticamente significativa en todos los dominios del cuestionario FSFI⁷⁸.

Seguridad

La administración de prasterona local al 0,5% no modifica significativamente los niveles de estradiol sérico a lo largo de 24 horas, mientras que los niveles de DHEA se mantienen por debajo del umbral de normalidad de la mujer en la postmenopausia⁷⁹.

La seguridad endometrial de la prasterona local ha sido estudiada durante el primer año de tratamiento⁸⁰. En los estudios de seguridad no se han observado cambios en el grosor endometrial medido por ecografía ni en biopsias endometriales⁸¹. El único efecto adverso observado en comparación con placebo ha sido el aumento de la secreción vaginal⁶⁶.

En la ficha técnica europea de prasterona aparece una alerta de seguridad igual que para TEL⁶⁶. Sin embargo, en los estudios clínicos no se han observado efectos adversos cardiovasculares ni oncológicos⁸². Esta alerta de seguridad no aparece en la ficha técnica de EEUU⁸³ ni en la canadiense⁸⁴.

Debido a la falta de estudios al respecto, no se recomienda el uso de prasterona en pacientes con cáncer de mama. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en un grupo heterogéneo de 464 mujeres con antecedentes de cáncer de mama o ginecológico, se evaluaron varias dosis de DHEA. Los resultados mostraron la eficacia y seguridad de la DHEA por vía vaginal, con mejoría de la dispareunia y de la puntuación del FSFI⁸⁵. Se está a la espera de los resultados de estudios todavía en curso.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones de la prasterona son similares a las del TEL⁶⁶.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto
- Antecedentes, presencia o sospecha de cáncer de mama
- Antecedentes o sospecha de tumores malignos hormonodependientes como el cáncer de endometrio

- Sangrado genital de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)
- Trastornos trombofílicos conocidos
- Tromboembolismo arterial reciente o activo, como un infarto de miocardio
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática cuando los valores de la función hepática alterados por enfermedad hepática previa
- Porfiria

MENSAJES CLAVE

- ✓ Prasterona es un precursor hormonal.
- ✓ Es el único tratamiento que ejerce actividad estrogénica y androgénica en todas las capas de la vagina.
- ✓ Es eficaz en el tratamiento del SGM y tiene un buen perfil de seguridad.
- ✓ El efecto de prasterona es rápido: la mejoría fue evidente a las 2 semanas de tratamiento.
- ✓ Mejora la función sexual con diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

Ospemifeno

Ospemifeno es el primer fármaco no estrogénico de **administración oral** aprobado para el tratamiento del SGM.

Mecanismo de acción

Ospemifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) con actividad agonista en el hueso y la vagina, neutro en el útero y antagonista en la mama. Es el SERM con mayor actividad agonista estrogénica sobre el epitelio vaginal. Su diferente afinidad por los receptores RE α y RE β puede contribuir a su **selectividad tisular**²⁷.

Indicaciones

Ospemifeno está indicado para el tratamiento del SGM de moderado a grave en mujeres postmenopáusicas de administración **oral**. La FDA lo autorizó primero para el tratamiento de la dispareunia asociada al SGM y posteriormente ha ampliado su indicación al tratamiento de la sequedad vaginal⁸⁶, mientras que la EMA no es tan restrictiva⁸⁷ en su indicación.

Está especialmente recomendado en las situaciones siguientes^{27,87}:

- Rechazo por la paciente de la terapia hormonal local o sistémica.
- Dificultad para la aplicación de TEL (prolapso uterino, obesidad, problemas neurológicos o de movilidad).
- Contraindicaciones médicas a los estrógenos (antecedente de cáncer de mama, enfermedades hepáticas o hipersensibilidad a excipientes de las terapias locales).

Posología

Un comprimido de 60 mg al día.

Eficacia

En los estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo, ospemifeno tuvo efectos beneficiosos evidentes a

las 4 semanas de tratamiento⁸⁸⁻⁹¹, con mejoría de:

- Parámetros objetivos asociados al SGM, como el índice de maduración (con mejoría del porcentaje de células basales/parabasales y superficiales) y el pH vaginal.
- Dispareunia, sequedad vaginal.

Todos estos efectos beneficiosos se mantuvieron después de un año de seguimiento. Además, ospemifeno podría ser útil para la mejoría de los trastornos de vías urinarias relacionados con el SGM⁹².

En la vulva, ospemifeno mejoró el trofismo de los genitales externos y el vestíbulo. Las vulvoscopias seriadas antes y después del uso de ospemifeno mostraron mejorías en la prominencia del meato uretral, estenosis introital, palidez vesicular, el eritema vestibular, y la humedad tisular^{93,94}.

Su efecto sobre la sexualidad se midió con el índice FSFI. Después de 4 semanas de tratamiento no solo mejoró la sequedad vaginal y la dispareunia, sino que también aumentaron de manera estadísticamente significativa el deseo y la excitación. A las 12 semanas, **los seis dominios del FSFI**, incluyendo el orgasmo y la satisfacción, **mejoraron** de forma estadísticamente significativa comparados con placebo^{95,96}.

Seguridad

Mama

En los estudios preclínicos, ospemifeno mostró un efecto antagonista estrogénico en la mama. Se observó un efecto neutro o inhibidor del crecimiento de células de cáncer de mama in vitro⁹⁷. Ospemifeno no está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama que han completado su tratamiento, incluyendo la terapia adyuvante²⁷.

No se han hallado variaciones clínicamente significativas en la mamografía (no hay aumento de densidad mamaria) ni en la exploración-palpación mamaria entre la primera y la

semana 52 de tratamiento. Después de un año de seguimiento, la incidencia de cáncer de mama no fue mayor entre las usuarias de ospemifeno que en las de placebo⁹⁷. Hasta ahora, los datos de seguridad postcomercialización en Estados Unidos muestran que en un periodo de análisis de 2 años no ha aumentado dicha incidencia⁹⁸.

Endometrio

No se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de endometrio ni sangrado vaginal con un tratamiento de 12 meses ni en el análisis postcomercialización con 2 años de seguimiento⁹⁸.

Tampoco se ha detectado ningún cambio significativo en la histología endometrial, con un incremento < 1 mm en la medición media del espesor endometrial a los 12 meses⁹⁹.

Riesgo tromboembólico

En los ensayos clínicos, no hubo diferencias entre ospemifeno y placebo con respecto a la incidencia de tromboembolismo venoso y episodios cerebrovasculares⁹⁷.

En los estudios recientes, no se han hallado diferencias entre las pacientes tratadas con ospemifeno, con otros SERM o sin tratamiento, e incluso la incidencia más baja parece ser en la cohorte con ospemifeno⁹⁸.

En otro estudio reciente, ospemifeno no alteró el perfil lipídico ni los factores de coagulación¹⁰⁰.

Sin embargo, el efecto de clase debe tenerse en cuenta al prescribir ospemifeno a mujeres postmenopáusicas con antecedentes de tromboembolismo u otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Además, el tratamiento con ospemifeno debe suspenderse si la mujer va a estar inmovilizada durante un tiempo (por una intervención quirúrgica, por ejemplo).

Tolerabilidad

En los estudios clínicos, los sofocos fueron el efecto adverso más frecuente (7,2% frente 2% con placebo). Otros efectos adversos, como los calambres en las piernas, son más raros.

Contraindicaciones

Ospemifeno tiene como contraindicaciones¹⁰¹:

- Antecedentes personales de tromboembolismo venoso: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa retiniana.
- Sangrado vaginal inexplicado.
- Cáncer de mama en tratamiento activo (incluyendo tratamiento adyuvante) o sospechado.
- Cáncer activo dependiente de estrógenos como el de endometrio.

MENSAJES CLAVE

- ✓ Ospemifeno, un SERM, es el primer tratamiento oral comercializado para el tratamiento del SGM de moderado a grave.
- ✓ Es eficaz en el tratamiento del SGM con un buen perfil de seguridad.
- ✓ Tiene un efecto estadísticamente significativo de mejoría de la función sexual femenina.
- ✓ Es el único tratamiento que tiene indicación de uso en mujeres con antecedentes de cáncer de mama que han finalizado el tratamiento adyuvante.

Medicina regenerativa en ginecología

La medicina regenerativa es un campo inter y multidisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas. Se centra en la **reparación, reemplazo o regeneración** de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento.

En Ginecología Regenerativa y Funcional se incluyen todos los tratamientos con un criterio autor reparador, que bioestimulan y restauran la anatomía, apariencia y funcionalidad del aparato genital. Existen varias posibilidades terapéuticas (Tabla 14). Todas ellas pueden utilizarse aisladas o de forma conjunta como tratamiento de determinadas alteraciones vinculadas con el SGM, ya que promueven la regeneración y la mejora del trofismo genital, mejoran la histología y los síntomas^{102,103}.

El motivo de llevar este nuevo concepto o área a nuestra especialidad es dar respuesta a un gran número de pacientes que no consiguen

beneficios duraderos con las terapias estándar o no pueden usarlas.

Tratamientos basados en energía: láser

El tratamiento mediante tecnología láser se ha introducido en los últimos años como una **alternativa terapéutica para el SGM**. Se basa en el estímulo de los propios mecanismos biológicos del organismo para reparar y/o regenerar los tejidos¹⁰⁴. El término láser es un acrónimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*.

El haz emitido es una radiación electromagnética generada mediante emisiones estimuladas. La luz obtenida es monocromática y coherente, es decir, emitida en una misma longitud de onda en fase. Cada tipo de láser se define por su longitud de onda y por el medio activo donde la energía es estimulada. Este medio puede ser un gas, un cristal o un líquido y se encuentra almacenado en una cavidad óptica de resonancia, en cuyos extremos se encuentran unos espejos a través de los cuales

Tabla 14. Ginecología regenerativa: esquema general de posibilidades terapéuticas.

Bioestimulación - regeneración (dispositivos de energía)	Láser CO2
	Láser Erbio
	Radiofrecuencia
	Dispositivos LEDs
Nutrición y tratamientos inyectables	Hidrolizados proteicos (peptonas)
	Colágeno hidrolizado
	Ácidos grasos (omega 3,6,9)
	Vitaminas C, E, A
	Minerales (Mg, Si)
Bioestimulación – regeneración (técnicas de uso de elementos/gases)	Ácido hialurónico
	Hilos de polidioxanona
	Carboxiterapia (CO2)
	Ozonoterapia (O3)
	Plasma rico en plaquetas autólogo (PRP)
	Células madre (grasa autóloga)
	Ácido Hialurónico
Mesoterapia	

Tabla de elaboración propia

entra la luz, es estimulada y sale por el espejo distal convertida en energía láser.

Los tipos de láser más ampliamente estudiados para el tratamiento del SGM son dos ¹⁰⁵:

- El láser fraccionado microablativo de gas CO₂.
- El láser no ablativo de cristal YAG (Yttrium Aluminium Garnet) con Erblio (Er:YAG).

Ambos son válidos para el tratamiento del SGM debido a sus efectos reparadores, remodeladores y regeneradores del colágeno ¹⁰⁶.

La terapia con láser es mínimamente invasiva y generalmente consiste en tres sesiones de tratamiento con láser durante un período de tiempo específico (generalmente una sesión cada 4-6 semanas) de forma ambulatoria y sin necesidad de anestesia ¹⁰⁷.

Mecanismo de acción

La energía láser interactúa con los tejidos, donde tiene tres efectos: fototérmico, fotoquímico y fotoacústico. Cuando el haz im-

pacca sobre la diana, los fotones pueden ser absorbidos, reflejados o dispersados. Solo la luz absorbida se convierte en calor y este efecto fototérmico es la base de la aplicación del láser en ginecología. El impacto tisular del láser origina un cráter con tres zonas bien definidas de lesión: vaporización central en forma de V, necrosis subyacente con sellado de vasos < 1 mm y una zona más inferior de lesión térmica reversible ¹⁰⁵.

El láser genera una reacción térmica exagerada (HRS: *heat shock response*) que vaporiza el agua que contienen las células diana pero sin dañar los tejidos circundantes. Esto provoca en las células un incremento rápido, temporal y masivo de las proteínas de shock térmico (HSP, *heat shock proteins*) 43,47 y 70 ¹⁰⁸. Las HSP desencadenan un aumento local de varias citocinas (Tabla 15).

El conjunto de estas interacciones derivadas de la energía térmica aplicada sobre el tejido es la activación de la célula clave o **fibroblasto** ¹⁰⁸ (Tabla 16).

Tabla 15. Efectos de las proteínas de shock térmico.

Citocina	Acción
Factor de crecimiento A y B	Reacción inflamatoria y síntesis de colágeno
Factor de crecimiento de fibroblastos	Síntesis de colágeno
Factores angiogénicos	Migración y proliferación de células endoteliales
Factor epitelial de crecimiento	Estimulación de la reepitelización
Factor de crecimiento plaquetario	Estimulación de los fibroblastos para producir nuevo colágeno y otros componentes de matriz extracelular
Factor de crecimiento endotelial vascular	Vasculogénesis y angiogénesis.

Tabla de elaboración propia

Tabla 16. Interacciones derivadas de la aplicación del láser.

Efecto de la energía térmica	Acción del fibroblasto	Efecto clínico
Activación del fibroblasto	- Nuevas fibras de colágeno y fibras elásticas - Componentes de sustancia extracelular (proteoglicanos, glicosaminoglicanos, ácido hialurónico) - Neovascularización, aumento del flujo vascular, la permeabilidad de la mucosa vaginal, nutrientes a la lámina propia.	Hidratación Regeneración del tejido

Tabla de elaboración propia

Para el láser de CO₂ microablativo y fraccionado se emite un pulso determinado en 2 fases (D-pulse): un efecto agudo **termoablato** inicial intenso, que produce la ablación de la zona epitelial de la mucosa atrofica vaginal, seguido de un efecto térmico prolongado que facilita la proliferación del colágeno y del tejido conjuntivo.

El láser de Erb:YAG actúa por calentamiento. Rompe las moléculas de agua de la mucosa de los tejidos. Se emiten micropulsos cortos de láser separados en intervalos cortos para refrescar la superficie tratada evitando así su ablación.

Eficacia del láser CO₂

El **láser CO₂** microablativo es la terapia láser más utilizada para el tratamiento del SGM por ser el más estudiado y por su excelente tolerabilidad.

En los primeros estudios, se comprobó la regeneración de tres capas de la pared vaginal, mientras que el TEL y otras terapias locales solo mejoraron el epitelio¹⁰⁹. Con microscopio electrónico se demostró un aumento de colágeno en el epitelio vaginal, mucopolisacáridos en la matriz extracelular, glucógeno intracelular, fibroblastos, vascularización y papilas conjuntivas¹¹⁰.

En pacientes con SGM, mejoró significativamente la sequedad vaginal, el ardor, el prurito, la dispareunia y la disuria tras 12 semanas de tratamiento. Se observó también una mejoría del índice de salud vaginal¹¹¹.

En estudios posteriores, se demostró también mejoría de la dispareunia¹¹²⁻¹¹⁴.

Múltiples estudios han corroborado la mejoría de los parámetros objetivos y de los síntomas del SGM, así como el alto grado de satisfacción de las pacientes con los resultados¹¹⁵⁻¹²⁰.

Los cambios tisulares provocados por el láser CO₂ parecen aumentar el número de especies de lactobacilos vaginales¹²¹.

También se ha investigado su efecto en la disfunción del suelo pélvico, las infecciones

urinarias de repetición, la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria. Los resultados fueron positivos, pero la evidencia es limitada por problemas metodológicos^{116,120,122,123}.

Se ha comparado con el estriol local en pacientes con SGM. La mejoría de los síntomas fue similar, pero la lubricación y el deseo en el índice FSFI fueron mayores con el láser¹²⁴⁻¹²⁶.

En una revisión sistemática se evaluaron seis estudios con un total de 273 mujeres con SGM tratadas con 3 sesiones de láser con periodicidad mensual. Se concluyó que el láser CO₂ puede mejorar la función sexual en mujeres postmenopáusicas al restaurar el trofismo en el tracto genitourinario inferior¹²⁷.

Sin embargo, los estudios de la eficacia del láser en el SGM están limitados por falta de aleatorización, enmascaramiento y/o grupo control.

Eficacia del láser Erb:YAG

Un primer estudio piloto mostró mejoría de la incontinencia urinaria de esfuerzo y aumento de la satisfacción sexual de las mujeres tratadas¹²⁸.

En estudios posteriores con mayor tamaño muestral y un seguimiento a dos años, parecen confirmarse estos resultados. Hubo pocos abandonos por efectos adversos (3%)¹²⁹.

En otros estudios, se produjo una mejoría de la dispareunia y la sequedad vaginal, así como una mejoría de la escala analógica visual en los hallazgos en la exploración y del índice de salud vaginal, incluso en mayor grado que las pacientes tratadas con TEL^{130,131}.

La falta de aleatorización y el escaso tamaño muestral limitan la evidencia actual sobre el láser Erb:YAG en el tratamiento del SGM.

En un estudio piloto, se aplicó por vía intrauretral láser Erb:YAG en mujeres con síntomas urinarios asociados al SGM. Las pacientes recibieron 2 sesiones de láser en intervalos de 3 semanas. La eficacia terapéutica se valoró mediante escala analógica visual, el test de la compresa y el cuestionario de incontinencia

ICIQ-SF. Se demostró mejoría significativa en todos los parámetros estudiados a los 3 y 6 meses. Aunque los resultados son prometedores, se precisan estudios aleatorizados y con grupo control para extraer conclusiones más definitivas¹³².

Limitaciones

En julio de 2018 la FDA emitió un aviso acerca de la no aprobación actual de los dispositivos médicos basados en la energía para el «rejuvenecimiento vaginal» o procedimientos cosméticos vaginales, o para el tratamiento de síntomas vaginales relacionados con la menopausia, la incontinencia de orina o la función sexual. La FDA recomienda **evitar terminología inapropiada** relacionada con el «rejuvenecimiento vaginal», realizar estudios a largo plazo bien diseñados para demostrar

la eficacia y seguridad del tratamiento e informar con veracidad a las pacientes^{133,134}. La FDA también alertó de la posibilidad de efectos adversos como quemaduras, cicatrices vaginales y dolor crónico. Sin embargo, los estudios de eficacia y seguridad del láser en ginecología han incluido a numerosas pacientes y son tranquilizadores. En relación a esto, el Grupo de Ginecología Regenerativa y Funcional de AEEM hizo una respuesta a esta alerta, indicando que es necesaria una correcta formación por parte de los profesionales que realicen estas técnicas y que como cualquier procedimiento quirúrgico no está exento de riesgos a corto y a largo plazo que deben conocerse para prevenirlos o solucionarlos si se producen¹³⁵.

Otra posible limitación de las terapias con láser es su coste, que condiciona en gran medida el acceso al tratamiento.

Tabla 17. Resumen de evidencia científica en relación a la terapia LASER

Tipo de LASER	Efectos histológicos ultraestructurales	Microbiota	Clínica SGM/Salud Sexual	Oncología	Parámetros urológicos: IUE, IUU, ITUs	
Láser CO2	Estudios con n escasa no aleatorizados, sin grupo control a 12-24 meses	Gaspar 2011 Zerbinatti 2104 Salvatore 2015	Athanasiaiu, 2016	Salvatore 2014,2015 Zerbinatti 2014 Perino 2015 Sokol 2016 Gandhiel 2016 Pitsouni 2016 Murina 2016 Filippini 2016 Sokol 2017 Behnia-Willison 2017	Pirelli 2016	Perino 2016 Pitsouni 2016 Behnia 2017 González-Izasa 2017
	Estudios randomizados, comparativos, metanálisis			Cruz 2017 Pitsouni 2018 Song 2018		
Láser Erbio	E.prospectivos comparativos y revisiones sistemáticas	Gaspar 2017		Gambacciani 2015, 2017,2018 Gaspar 2017	Gambacciani 2017,2018	

Tabla de elaboración propia

MENSAJES CLAVE

- ✓ La ginecología regenerativa surge ante la necesidad de terapias en el SGM duraderas, eficaces y seguras .
- ✓ El láser fraccionado CO2 y el láser Erbio-YAG son los más estudiados.
- ✓ Ambos tipos de láser han mostrado mejorar la función sexual, los signos y síntomas vaginales y los síntomas urinarios del SGM.
- ✓ La terapia láser comparada con estriol de baja dosis ha demostrado no inferioridad y abre un camino a los tratamientos combinados.
- ✓ Faltan estudios bien diseñados, a largo plazo, controlados, aleatorizados y comparados con placebo, para establecer una fuerte recomendación.
- ✓ Faltan estudios comparativos entre los tipos de láser, aunque están realizándose.
- ✓ Puede ser una alternativa para pacientes con cáncer de mama y en todas aquéllas con contraindicación del tratamiento hormonal.

Otros tratamientos basados en energía**Radiofrecuencia**

Los dispositivos de radiofrecuencia (RF) emiten ondas electromagnéticas cuyo rango de transmisión está entre 3 hercios (Hz) y 300 megahercios (MHz) por debajo del rango de las microondas en el espectro electromagnético. La liberación de energía térmica provoca la contracción del colágeno, la neocolagénesis y la neovascularización, todo lo cual ayuda a restaurar la elasticidad y humedad de la mucosa vaginal¹³⁶.

Se comercializan dispositivos de RF con energía monopolar y bipolar^{137,138}. El dispositivo RF controla la temperatura del tejido y llega hasta la fascia endopélvica. En cambio, la diana de la terapia láser es el agua, por lo que su efecto se queda en la mucosa^{139,140}. El alcance en profundidad de la RF podría ser beneficiosa para el tratamiento de la disfunción del suelo pélvico.

El procedimiento se realiza de manera ambulatoria, tiene una duración media de 15 a 20 minutos y no requiere anestesia. Se recomiendan tres sesiones con un intervalo de 4 a 6 semanas para permitir el recambio tisular^{137,141}.

Aunque existe poca evidencia, los resultados de la RF en el SGM son prometedores. Se necesitan más estudios antes de poder

recomendar la RF como un tratamiento seguro y efectivo en el SGM.

La Tabla 18 ofrece una comparativa de los dispositivos basados en energía para el tratamiento del SGM o EBD (*energy-based devices*).

Otra técnica basada en energía con aplicación en el SGM es la fotobiomodulación (Luz LED), en la que se aplica energía no térmica, no citotóxica y no coherente. Consiste en exponer el tejido diana a fuentes de luz con diodos emisores de luz LED del espectro visible y próximo a la zona infrarroja. Ha demostrado efecto de reparación tisular¹⁴².

Tratamientos inyectables**Ácido hialurónico**

El ácido hialurónico (AH) es el principal elemento del tejido conectivo y es el responsable del tono, el turgencia y la flexibilidad de la piel y mucosas. Desempeña un papel importante en la curación de heridas y tiene un alto poder hidratante, por lo que ha sido y sigue siendo empleado en muchas cremas y geles vulvovaginales.

La utilización de AH en forma de viales inyectables de administración intradérmica planteó la posibilidad de su uso vulvovaginal para el tratamiento del SGM.

Se dispone de AH inyectable para rehidratar y bioestimular la piel y la mucosa genital.

Tabla 18. Comparativa de los dispositivos basados en energía para el SGM.

Tipo EBD	Dispositivos EBD	Método emisión	Mecanismo acción	Profundidad penetración
RF	ThermiVa ®(ThermiAesthetics, Inc, Irving TX)	Energía monopolar	Expansiva, de temperatura controlada	>3mm
RF	Viveve® (Vagina Laxity RF therapy System)	Energía monopolar	De gradiente inverso (adecuada para introito vulvar)	>3 mm
RF	Votiva Inmode(forma)	Energía bipolar	Expansiva de temperatura controlada	>3mm
RF	FRAXX (Wavetronic 6000/Linly/Loktal)	Alta frecuencia Fraccionada Microablativa (RFFMA)	Vaporización celular, efecto ablativo y térmico.	0,1-0,2 mm (mucosa)
LÁSER	LÁSER CO ₂	Longitud de onda 10.600 nm	Microablación	0,2-0,4 mm, (mucosa)
LÁSER	LÁSER ER: YAG	Longitud de onda 2940 nm	Difusión térmica	1-3 m (mucosa)

EBD, *energy-based device* o dispositivo basado en energía; RF, radiofrecuencia. Tabla de elaboración propia

Previo anestesia local tópica en crema o spray, se administra 1 ml de HA de 19 mg/ml en la lámina propia de la mucosa (entre 0,5 mm y 1 mm por debajo de la superficie) en introito y cara posterior de la vagina. No se ha establecido la duración media del efecto, pero el AH se degrada poco a poco con el tiempo y su efecto se pierde¹⁴³.

La evidencia científica del AH es limitada. Existen pequeñas series de casos, sin grupo control, que informan de resultados favorables, pero que no permiten extraer conclusiones válidas para establecer recomendaciones

clínicas^{144,145}. Los efectos adversos son escasos y la mayoría locales. Sin embargo, dada la escasez de estudios en el tratamiento del SGM, su seguridad no está del todo establecida¹⁴⁶.

Otros tratamientos inyectables

La Tabla 19 es un resumen de otros tratamientos incluidos dentro de la medicina regenerativa. La evidencia detrás de estas técnicas es muy limitada y no es posible hacer ninguna recomendación.

Tabla 19. Otros tratamientos inyectables en el SGM.

Tratamiento	Descripción
Gases medicinales: carboxiterapia	La administración subcutánea de CO ₂ aumenta la oxigenación tisular (PO ₂) mediante el efecto Bohr, aumenta el factor de crecimiento endotelial (VEGF, <i>vascular endothelial growth factor</i>), aumenta el flujo sanguíneo, tiene una gran capacidad de difusión a los tejidos, estimula el tejido conectivo y restaura la microcirculación tisular ^{146,147} .
Plasma rico en plaquetas	Es un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior a la basal (150000-350000 U/ μ l) ^{148,149} . Los gránulos alfa de las plaquetas contienen más de 30 proteínas bioactivas que contribuyen a la inmunomodulación celular y favorecen la síntesis de matriz extracelular, la neovascularización y la regeneración de las células específicas de cada tejido ^{150,151} . Puede mejorar la dispareunia porque se liberan factores de crecimiento y citoquinas que juegan un papel esencial en la angiogénesis, diferenciación y liberación de células madre pluripotenciales en las áreas cercanas al sitio de inyección. De este modo, mejora la vascularización vaginal ^{101,144,152} .
Nanofat	Es una infiltración intradérmica de grasa autóloga emulsionada para regeneración de la piel, debido a la actividad de las células madre, las cuales juegan un papel muy importante en la regeneración de los tejidos
Toxina botulínica	En relación al SGM, destaca su uso en pacientes que desarrollan espasmo del tercio externo de la vagina. El hipoestrogenismo puede originar un vaginismo secundario, producto de la pérdida de la elasticidad, turgencia, hidratación, lubricación, y, por lo tanto, de la función genital La toxina botulínica se presenta como un tratamiento concomitante al tratamiento habitual en casos sin respuesta ¹⁵³ .

Tabla de elaboración propia

MENSAJES CLAVE

- ✓ La energía de la radiofrecuencia y la carboxiterapia llegan hasta la fascia endopélvica, más profundo que el láser.
- ✓ Los tratamientos de bioestimulación pueden ser una alternativa prometedora para el tratamiento del SGM en casos de pacientes con cáncer hormonodependiente.
- ✓ Los datos a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de estos tratamientos aún tienen que ser establecidos. No obstante, la evidencia actual indica que los tratamientos de medicina regenerativa pueden mejorar los síntomas urogenitales de la menopausia.

LA IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DE LA VULVA

Existen diferentes herramientas que permiten evaluar el estado de la vulva de las pacientes. Por un lado, la clínica referida: picor, escozor, sequedad. Por otro, nuestra capacidad diagnóstica a través de la exploración y/o la aplicación de herramientas objetivas como el índice de salud vulvar.

La mayoría de mujeres que sufren dispareunia, la localizan primordialmente en el vestíbulo y no sólo en la vagina. Cada vez parece más importante el papel de los receptores androgénicos en el vestíbulo que pueden tener implicación en la vestibulodinia.

Los tratamientos con estrógenos locales, sistémicos y ospemifeno pueden aliviar esta sintomatología. Otros tratamientos alternativos para aquellos casos donde el tratamiento hormonal no sea una opción o se quiera combinar, serían el tratamiento con láser fraccionado CO₂, láser de erbio, así como la radiofrecuencia

Queda por demostrar qué efecto puede tener prasterona en vulva y vestíbulo, aunque gracias a su efecto androgénico, podría favorecer el alivio de las molestias vestibulares de una forma más notable que otras alternativas terapéuticas.

Es importante recomendar hidratar la vulva con productos adecuados y diferentes a los hidratantes utilizados para la vagina. Se deben recomendar aquellos productos que restablezcan el pH de la piel de la zona vulvar y que calmen los síntomas. No existe evidencia científica demostrada para hacer recomendaciones en relación al contenido de dichos productos. Parece que: el uso tópico de ácido hialurónico, aceites naturales como la borraja o el árbol del té, así como la centella asiática y el aloe vera podrían mejorar la sintomatología en estas pacientes.

Tratamiento del SGM en pacientes con cáncer de mama

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer. Muchas pacientes reciben quimioterapia y hormonoterapia (en caso de tumores hormonodependientes). Estos tratamientos conllevan efectos colaterales derivados de la menopausia iatrogénica, entre los que destaca por su importancia el SGM, que afecta a un 50-75% de las pacientes¹⁵⁵.

El tratamiento integral de las pacientes con cáncer de mama debe abordar los problemas que puedan afectar a su **calidad de vida**, como la vida sexual o la sintomatología derivada de los tratamientos.

Los estilos de vida saludable recomendados para las mujeres con SGM se hacen extensivos y cobran especial relevancia en las pacientes con cáncer de mama. Así mismo se debe informar del beneficio del mantenimiento de actividad sexual para ayudar a mejorar la vascularización local y disminuir los síntomas del SGM.

Hidratantes y lubricantes

Se consideran **primera línea de tratamiento**, especialmente en tumores hormonodependientes. Se pueden usar solos o en combinación con otros tratamientos^{156, 157}.

Como ya se ha comentado en el apartado correspondiente, existen múltiples tipos de lubricantes e hidratantes. En este grupo de pacientes también se desaconseja el uso de los lubricantes basados en silicona o aceites, siendo los acuosos los más apropiados.

Estrógenos locales

La evidencia científica actual obliga a ser cautos en cuanto a su uso en pacientes con cáncer de mama, especialmente hormonodependiente.

En pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa en las que es especialmen-

te importante el control de los niveles plasmáticos de estrógenos, se ha podido objetivar en algunos estudios un incremento leve de estradiol en sangre¹⁵⁸, aunque en una revisión sistemática, los resultados son contradictorios¹⁵⁹. Es necesario tener más datos para poder hacer una recomendación en estas pacientes.

En el SGM grave refractario a tratamientos no hormonales y que afecte a la calidad de vida, puede considerarse el uso de TEL bajo ciertas condiciones¹⁶⁰:

- Durante un tiempo limitado.
- Con la dosis más baja posible.
- Tras informar a la paciente de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento.
- Con el consentimiento de la paciente y de su oncólogo.

En las pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno, la actitud es algo más laxa que aquéllas que toman IA ya que la evidencia muestra que el uso de TEL no está asociado en estas mujeres a peores resultados de supervivencia total o libre de enfermedad^{159,160}. Quizá el más indicado sería el estriol, porque no se puede transformar en estradiol o estrona¹⁶¹ y existen formulaciones de muy baja dosis. En otros estudios recientes se recomienda cualquier TEL, excepto en mujeres que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa¹⁵⁹, en las que el posible mínimo incremento de los niveles de estrógenos circulantes (siempre dentro del rango normal de menopausia), hace que se tenga una especial precaución y no existe consenso a la hora de formular una recomendación.

Las principales Sociedades Científicas se posiciona a favor del uso de TEL en tumores con receptores hormonales negativos^{50,162} que por otra parte suelen ser mujeres más jóvenes y debido a la no necesidad de supresión hormonal no suelen referir clínica importante de SGM en los primeros años.

Prasterona

El uso intravaginal de prasterona mejora el SGM. Sin embargo, la evidencia actual de su uso en pacientes con cáncer de mama es muy limitada. Por lo tanto, de momento, no se puede recomendar de forma generalizada.

En un estudio se demostró su eficacia y seguridad en un grupo de 345 mujeres con antecedente de cáncer ginecológico, con cáncer de mama en su mayoría y un 57% en tratamiento con inhibidores de la aromataasa¹⁶³.

Testosterona

En pequeños estudios, los resultados fueron favorables, con mejoría de la celularidad vaginal y de la vida sexual, incluso en pacientes tratadas con inhibidores de la aromataasa. Se necesitan más estudios al respecto¹⁵⁶.

Tibolona

Contraindicada. En el estudio LIBERATE se objetivó un aumento del riesgo de recurrencia del cáncer de mama¹⁶⁴.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)

Ospemifeno no aumentó el riesgo de cáncer de mama en los estudios de seguridad. En consecuencia, la Agencia Europea

del Medicamento solo contraindica su uso en pacientes con sospecha actual de cáncer de mama o pacientes en tratamiento adyuvante, porque no existen datos al respecto⁸⁷.

El complejo estrogénico selectivo tisular (TSEC) parece que puede mejorar el SGM, pero no hay datos en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Láser

Tanto el láser CO2 como el de erbio-YAG mejoran los parámetros y los síntomas del SGM, pero no se han publicado ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama. No obstante, los datos en las series de casos son favorables y no parece que existan contraindicaciones en mujeres con antecedentes de cáncer de mama¹⁶⁵.

Ácido hialurónico inyectable

Solo se han publicado series de casos, a veces sin grupo control. Sin embargo, el AH inyectable no incrementa los niveles de estrógenos séricos. Por lo tanto, no existe contraindicación para su uso en mujeres con cáncer de mama¹⁴⁵.

Las Figuras 3 y 4 muestran unos algoritmos para el tratamiento del SGM en mujeres con cáncer de mama en función de que hayan completado o no el tratamiento adyuvante.

MENSAJES CLAVE

- ✓ Se recomienda siempre medidas de estilo de vida saludables.
- ✓ Los hidratantes y los lubricantes se consideran primera línea de tratamiento, especialmente en tumores hormonodependientes.
- ✓ El TEL se considera de primera línea en el SGM, pero en pacientes con cáncer de mama, la evidencia actual obliga a ser cautos.
- ✓ El ospemifeno puede utilizarse una vez finalizado el tratamiento adyuvante.
- ✓ El láser y el ácido hialurónico inyectable pueden ser una alternativa.
- ✓ La prasterona actualmente no puede recomendarse en pacientes con cáncer de mama.

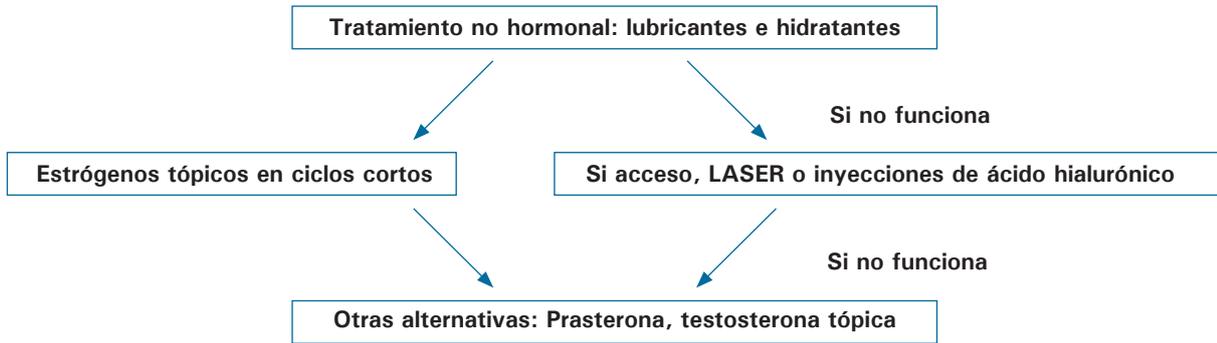


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento del SGM en pacientes en tratamiento para cáncer de mama.
Fuente: elaboración propia.

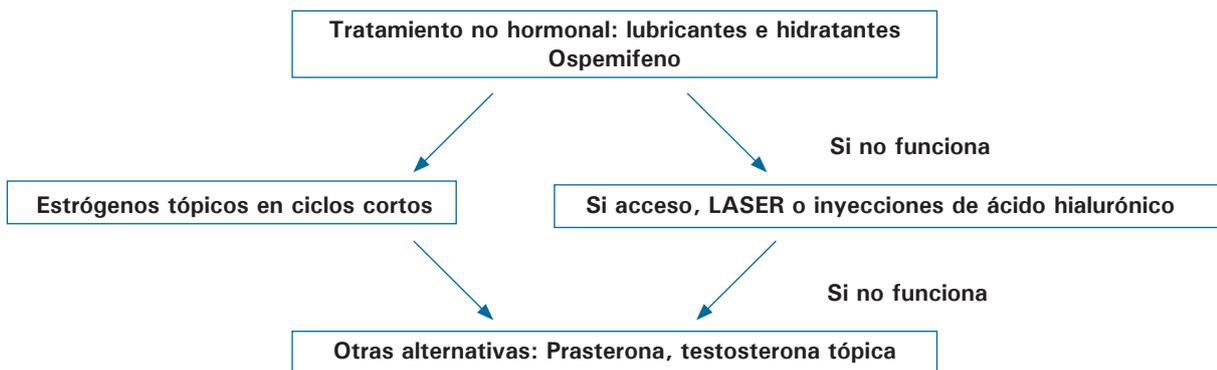


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del SGM en pacientes que han finalizado el tratamiento para cáncer de mama. Fuente: elaboración propia.

Importancia de la adherencia al tratamiento

La falta de adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas se sitúa en torno al 50%. Es un problema importante en todo el mundo¹⁶⁶ y tiene consecuencias clínicas y económicas.

Los resultados de un tratamiento varían en función del cumplimiento o adherencia y de la persistencia. La adherencia es el grado en que el paciente sigue las instrucciones recibidas en cuanto a dosis, intervalo de administración, etc. La persistencia es el mantenimiento del tratamiento durante el tiempo adecuado¹⁶⁷.

En el SGM, tanto la adherencia como la persistencia son bajas. Entre las mujeres con SGM que participaron en el estudio REVIVE en España, el 40% había abandonado en algún momento el tratamiento del SGM³. Probablemente, el porcentaje habría sido muy inferior si se hubiera realizado un seguimiento a largo plazo de la persistencia terapéutica.

Causas de la falta de adherencia/persistencia

La falta de adherencia/persistencia puede tener distintas causas (Tabla 21)

Factores relacionados con el paciente

La edad, el entorno social y la educación son los factores individuales más relevantes. La idea que tiene el paciente de su enfermedad y la adecuada comprensión de las indicaciones terapéuticas influyen en la adherencia.

Factores relacionados con la enfermedad

Las enfermedades que requieren tratamientos prolongados son las que presentan peores índices de cumplimiento¹⁶⁸.

Factores relacionados con el personal sanitario

La falta de tiempo, una relación médico-paciente inadecuada con pérdida de confianza y la poca motivación o sensibilización del profesional hacia la enfermedad son factores cruciales en la adherencia al tratamiento¹⁶⁹.

Factores relacionados con el fármaco

Los principales factores dependientes del fármaco son:

- Efectos adversos: la interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos no deseables es una de las causas más frecuentes de incumplimiento terapéutico.
- Posología: el error en las tomas es más probable si el régimen es complejo. Por el contrario, un tratamiento sencillo aumenta

Tabla 21. Resumen de las causas de la falta de adherencia al tratamiento.

Factores relacionados con el paciente	Edad Entorno social Educación
Factores relacionados con la enfermedad	Necesidad de tratamientos prolongados Falta de tiempo
Factores relacionados con el personal sanitario	Relación médico-paciente inadecuada Poca motivación o baja sensibilización
Factores relacionados con el fármaco	Efectos adversos Posología Vía de administración Otros

Fuentes: elaboración propia a partir de datos de Vanhove et al., 1996¹⁶⁸ y Dilla et al., 2009¹⁶⁹

la adherencia y la probabilidad de resultados positivos.

- Vía de administración: es importante para la adherencia. En el estudio REVIVE, la mayoría de las pacientes mostraron preferencias en cuanto a la vía de administración del tratamiento³.
- Otros: un alto coste del tratamiento y la percepción de la ausencia de beneficio afectan a la adherencia.

Además, tener en cuenta las preferencias de la mujer es un factor crucial para favorecer la adherencia en el tratamiento del SGM. De ahí el concepto de terapia **secuencial** (porque es un tratamiento prolongado) **empoderada** (la mujer interviene en la elección de su tratamiento a partir de las opciones que le plantee su médico). Esta actuación permitirá conseguir que la adherencia y la persistencia sean óptimas.

MENSAJES CLAVE

- ✓ El cumplimiento del tratamiento del SGM condiciona la efectividad del mismo en el alivio de síntomas.
- ✓ La adherencia y la persistencia en el tratamiento del SGM son bajas.
- ✓ Una buena relación médico-paciente basada en la confianza, la sensibilización del profesional y la capacidad de decisión de la mujer son factores cruciales que mejorarán la adherencia y la persistencia en el tratamiento del SGM.

Propuesta de aplicación práctica para la clínica diaria

Los autores de esta MenoGuía proponen un material dirigido a profesionales de la salud de la mujer. El material consta de una herramienta visual y unas preguntas.

La herramienta visual es una figura para poder enseñar a las pacientes cómo son sus genitales externos y qué partes anatómicas los forman. El gráfico también servirá para que las pacientes puedan indicar dónde localizan los síntomas e identificar qué áreas sienten más afectadas y ayudar a los profesional dónde y cómo aplicar los tratamientos locales así como mostrar aspectos básicos en sexualidad (Figura 5).

Los autores proponen también unas preguntas básicas (Tablas 21 y 22) para conocer el estado de salud vulvovaginal de cualquier mujer que acuda a la consulta de Ginecología.

Además se propone un cuestionario sencillo con cinco preguntas básicas que han de

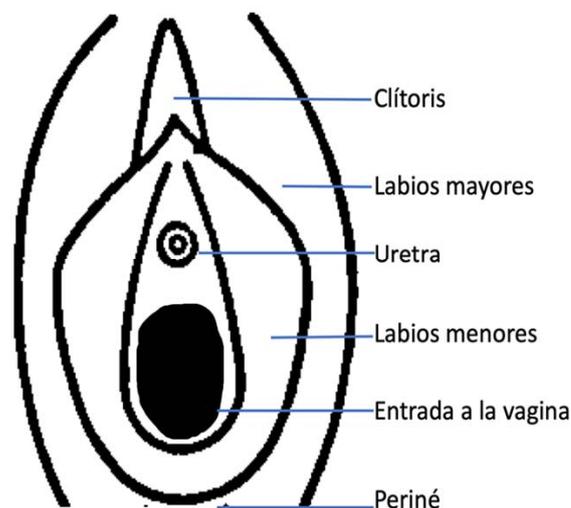


Figura 5.
Esquema de los genitales externos femeninos.

plantearse en el enfoque terapéutico de las pacientes con SGM que hemos denominado **cuestionario SPPOTT**.

Tabla 21. Preguntas clave en el diagnóstico clínico

1. ¿Mantiene relaciones sexuales?
2. ¿Tiene alguna dificultad para mantener relaciones sexuales?
3. ¿Tiene alguna molestia genital como dolor, picor, sequedad independiente de las relaciones sexuales?
4. ¿Relaciona los síntomas que nota con el déficit hormonal de la menopausia?

Cuestionario de elaboración propia

Tabla 22. Preguntas clave en el tratamiento: el cuestionario SPPOTT

1. ¿Mantiene relaciones **S**exuales? ¿Qué tipo de relaciones sexuales?
2. ¿**P**reviamente ha usado algo para el alivio de los síntomas genitales?
3. ¿Ha tenido algún **P**roblema con otros tratamientos previos? ¿Cuál?
4. Existen diferentes **O**pciones de **T**ratamiento para mejorar sus síntomas y vías de administración. Con cuál se siente más cómoda:
¿Vía vaginal /oral ? ¿ Tratamiento continuo o en días sueltos?
5. ¿Tiene o ha tenido algún **T**umor maligno de dependencia hormonal?

Cuestionario de elaboración propia

Algoritmo terapéutico del SGM

En el tratamiento del SGM una correcta anamnesis enfocada a las necesidades de la paciente en cada momento de su vida, toma una especial relevancia. El primer paso siempre será recomendar los hábitos de vida saludables favorables que se han expuesto en el capítulo correspondiente.

De cara a la actitud terapéutica del SGM, se recomienda plantear una terapia secuencial basada en el cuestionario **SPPOTT**. Se trata de enfocar el tratamiento teniendo en cuenta las necesidades de la paciente en cada momento de su vida, con toma de decisiones

conjuntas basadas en el criterio y preferencias personales. Por ello, los autores del presente documento han definido este enfoque como **«terapia secuencial empoderada en SGM»**.

La paciente contribuirá a la elección del proceso terapéutico, lo cual contribuirá a mejorar la persistencia y adherencia del mismo.

La Figura 6 muestra las recomendaciones para el tratamiento del SGM sin síntomas vasomotores asociados.

Otro aspecto a valorar en el SGM es cuando una mujer que recibe THM, presenta síntomas locales. Las recomendaciones para su manejo se comentan en la Tabla 23.

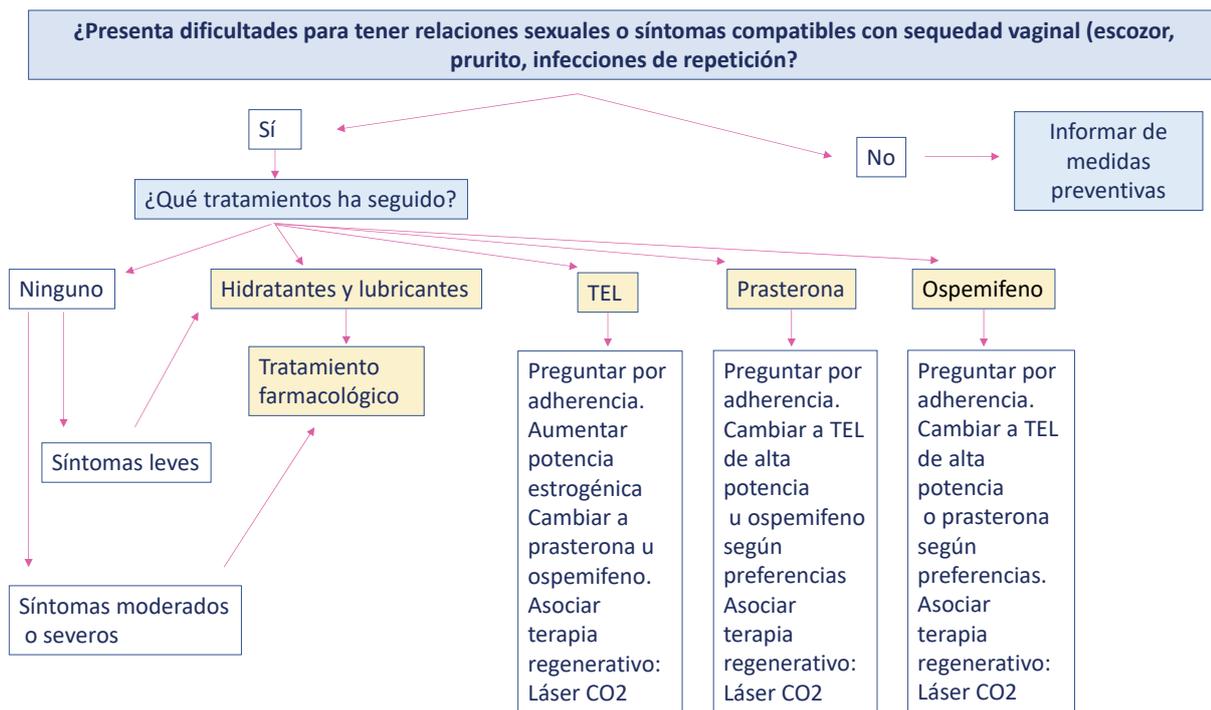


Figura 6. Algoritmo para el tratamiento del SGM sin síntomas vasomotores asociados: «Terapia secuencial empoderada del SGM» basado en el cuestionario SPPOTT. Fuente: elaboración propia

*Aumentar potencia estrogénica hace referencia a que si se está utilizando promestrieno o estriol, se puede aumentar la concentración de dosis del mismo TEL o cambiar a estradiol si no se estaba utilizando, ya que en nuestro medio no disponemos de otros estrógenos para administración local.

TEL, terapia con estrógenos locales.

Tabla 23 . Pauta de actuación si una mujer tratada con THM presenta síntomas locales.

- Médico y paciente eligen conjuntamente el tratamiento más adecuado según:
 - Historia clínica (descartar contraindicaciones).
 - Valoración clínica: exploración y síntomas.
- La paciente previamente informada elige en función de:
 - Vía de administración (oral o vaginal)
 - Frecuencia de administración (diario, varias veces por semana, anillo vaginal)
 - Presentación: crema, gel, óvulo, anillo, comprimido.

- Síntomas prevalentes
 - Dispareunia, sequedad vaginal
 - Estrógenos locales
 - Prasterona
 - Ospemifeno
 - Regenerativa (laser CO2)
 - Urinarios, infecciones
 - Estrógenos locales
 - Necesidad de mejorar la función sexual
 - Prasterona
 - Ospemifeno

* Se debe asociar lubricantes/hidratantes según necesidad de la paciente.

* Terapia secuencial y combinada en función de las necesidades que tenga la paciente en cada momento de su vida.

* Objetivo: preservación de la salud vaginal, ausencia de síntomas

Tabla de elaboración propia

Bibliografía

- 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 Menopause Society. *Menopause*. 2014 Oct; 21(10):1063-8.
- Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018 Mar 19; 21(3):286-91.
- La mayoría de mujeres sufre los síntomas de la menopausia sin recibir ningún tratamiento para combatirlos. Nota de prensa de la AEEEM. 29 de junio de 2017 [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://aem.es/download/la-mayoria-de-mujeres-sufre-los-sintomas-de-la-menopausia-sin-recibir-ningun-tratamiento-para-combatirlos/>
- Palacios S, Cancelo MJ, Castelo Branco C, Llana P, Molero F, Borrego RS. Vulvar and vaginal atrophy as viewed by the Spanish REVIVE participants: symptoms, management and treatment perceptions. *Climacteric*. 2017 Jan 2; 20(1):55-61.
- Manubens Grau M, Baquedano Mainar L, Beltrán Montalbán E, Duran Jordà M, Cancelo Hidalgo MJ, Navarro Moll M. C, et al. Salud vaginal. *Menografía AEEEM*. Barcelona, Spain: Aureagràfic, s.l.; 2014.
- GRADE home [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: Results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010 Nov; 67(3):233-8.
- Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*. 2016 Mar 3; 19(2):188-97.
- DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakin AG, Kumar M, Bobula J. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Women's Heal*. 2015 Sep; 24(9):713-22.
- Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018 Mar 4; 21(2):167-73.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005 Nov 15; 52 Suppl 1:S46-52.
- Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, Lesnick TG, Webb MJ, Podratz KC, et al. Expression of estrogen receptor isoforms α and β messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Dec; 185(6):1325-31.
- Galhardo CL, Soares JM, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006; 33(2):85-9.
- Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LFC, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy. *Menopause*. 2016 Jul; 23(7):792-8.
- Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017 Apr 24(4):452-61.
- Binder RL, Freedman MA, Sharma KB, Farage MA, Wang Y, Combs C et al. Histological and Gene Expression Analysis of the Effects of Menopause Status and Hormone Therapy on the Vaginal Introitus and Labia Majora. *J Clin Med Res*. 2019 Nov; 11(11):745-759
- Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018 Oct; 6(4):558-71.
- Shifren JL. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep 1; 61(3):508-16.
- Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000 May 15; 61(10):3090-6
- Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec; 215(6):704-11.
- S. Palacios, M.J. Cancelo, C. Castelo Branco, P. Llana, F. Molero, R.S. Borrego, Vulvar and vaginal atrophy as viewed by the Spanish REVIVE participants: symptoms, management and treatment perceptions, *Climacteric*. 20 (2017) 55-61.
- Farage MA. Vulvar susceptibility to contact irritants and allergens: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jul; 272(2):167-72.
- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014 Nov 1; 79(3):349-54.
- Johnston SL. Pelvic floor dysfunction in midlife women. *Climacteric*. 2019. Jun; 22(3):270-276
- Molero F, Castaño R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado A, Laforet E, et al. Vida y sexo más allá de los

50. MenoGuía AEEM. Primera ed. Barcelona, Spain: Aureagràfic, s.l.; 2014.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Arlington, VA; 2013.
 27. Palacios S, Cancelo M^a., Castelo-Branco C, Llanaez P, Molero F, Mendoza N, et al. Ospemifeno. MenoGuía AEEM. Primera edición: abril 2019. Barcelona, Spain: Aureagràfic, s.l.; 2019.
 28. Abdool Z, Thakar R, Sultan AH, Oliver RS. Prospective evaluation of outcome of vaginal pessaries versus surgery in women with symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2011 Mar; 22(3):273-8.
 29. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Lee J. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourol Urodyn*. 2015 Apr 1; 34(4):316-21.
 30. Lowenstein L, Gamble T, Sanses TVD, van Raalte H, Carberry C, Jakus S, et al. Changes in sexual function after treatment for prolapse are related to the improvement in body image perception. *J Sex Med*. 2010 Feb; 7(2 Pt 2):1023-8.
 31. Vaz AF, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Pedro AO, et al. Quality of life and menopausal and sexual symptoms in gynecologic cancer survivors: A cohort study. *Menopause*. 2011 Jun; 18(6):662-9.
 32. Fisher L. Sex, Romance, and Relationships: 2009 AARP Survey of Midlife and Older Adults. American Association for Retired Persons [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 6]. Available from: https://assets.aarp.org/rgcenter/general/srr_09.pdf
 33. Cornellana MJ, Harvey X, Carballo A, Khartchenko E, Llanaez P, Palacios S, Mendoza N; MUMENESP Group. Sexual health in Spanish postmenopausal women presenting at outpatient clinics. *Climacteric*. 2017 Apr; 20(2):164-170.
 34. Sanchez-Borrego R, Molero F, Castaño R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado AR, Laforet E, Prieto R, Cabello F, Larrazabal M, Sánchez F, Florido J, Mendoza N. Spanish consensus on sexual health in men and women over 50. *Maturitas*. 2014 Jun; 78(2):138-45.
 35. Armeni E, Lambrinouaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, et al. Maintaining post-reproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016 Jul; 89:63-72.
 36. Dumoulin C, Pazzoto Cacciari L, Mercier J. Keeping the pelvic floor healthy. *Climacteric*. 2019 Jun; 22(3):257-62.
 37. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016 Apr; 19(2):151-61.
 38. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of Lubricant Use with Women's Sexual Pleasure, Sexual Satisfaction, and Genital Symptoms: A Prospective Daily Diary Study. *J Sex Med*. 2011 Jan; 8(1):202-12.
 39. World Health Organization. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2012.
 40. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicol Lett*. 2013 Dec 16; 223(3):295-305.
 41. Karpuzoglu E, Holladay SD, Gogal RM. Parabens: potential impact of low-affinity estrogen receptor binding chemicals on human health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2013; 16(5):321-35.
 42. Błędzka D, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int*. 2014 Jun; 67:27-42.
 43. Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Dec; 288(6):1199-201.
 44. Najjarzadeh M, Mohammad Alizadeh Charandabi S, Mohammadi M, Mirghafourvand M. Comparison of the effect of hyaluronic acid and estrogen on atrophic vaginitis in menopausal women: A systematic review. *Post Reprod Heal*. 2019 Jun; 25(2):100-8.
 45. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep; 91:42-50.
 46. Jurado A. Cuarta pregunta: Probióticos de administración vaginal: Evidencia científica, dosis y pautas. In: Beltrán Vaquero D, Guerra Guirao J, editors. *Consenso en probióticos vaginales AEEM*. Madrid, Spain: Edimsa; 2012.
 47. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009
 48. Ribeiro AE, Monteiro NES, Moraes AVG de, Costa-Paiva LH, Pedro AO. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial. *Menopause*. 2018 Dec; 26(6):643-52
 49. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Experience of application of hormonal and probiotic therapy in the complex treatment of women in peri- and postmenopausal with chronic recurrent bacterial cystitis in the background of vulvovaginal atrophy. *K. Urologiia*. 2019 Jul; (3):66-71
 50. Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Jun; 78(2):146-50
 51. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018 Jul; 10:387-95.
 52. Rahn DD, Carberry C, Sanses T V, Mamik MM, Ward RM, Meriwether K V, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause. *Obstet Gynecol*. 2014 Dec 11; 124(6):1147-56.
 53. Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgrad Med*. 2017 Apr 3; 129(3):340-51.

54. Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med*. 2018 May; 85(5):390-8.
55. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric*. 2005 Mar; 8(1):83
56. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: Emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause*. 2014 Feb; 21(2):137-42.
57. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local oestrogen for pelvic floor disorders: A systematic review. *PLoS One*. 2015 Sep 18; 10(9).
58. Sánchez-Borrego R, Llana Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Comino Delgado R, Ferrer Barriados J, Baquedano Mainar L, et al. Posicionamiento AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal de la menopausia. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2018; 61(3):232-6.
59. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Aug 31; (8):CD001500.
60. Golmakani N, Parnan Emamverdikhan A, Zari-fian A, Sajadi Tabassi SA, Hassanzadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2019 May 1; 30(5):831-7.
61. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019 Apr 1; 26(4):431-53.
62. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, 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 Jan; 25(1):11-20.
63. Manson JAE, Goldstein SR, Kagan R, Kaunitz AM, Liu JH, Pinkerton JA V, et al. Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014 Sep; 21(9):911-6.
64. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod*. 2016 Apr 1; 31(4):804-9.
65. Colpotrofín 10 mg vía vaginal. Ficha técnica [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/55594/55594_p.pdf
66. Intrarosa. Ficha técnica [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171255001/FT_1171255001.html
67. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Monteseino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017 Nov 1; 24(11):1246-56. Bertin J, Dury AY, Ouellet J, Pelletier G, Labrie F. Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2014 Aug; 11(8):1949-61.
68. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause*. 2019 Feb; 26(2):220-4. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017 Jun 1; 24(6):702-12.
69. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018 Jul 1; 25(7):837-47.
70. Bertin J, Dury AY, Ouellet J, Pelletier G, Labrie F. Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2014 Aug; 11(8):1949-61.
71. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017 Jun 1; 24(6):702-12.
72. Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Jul; 96(2):201-15.
73. Mendoza N, Carrión R, Mendoza-Huertas L, Jurado A. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review (Paper submitted to Breast Care, pending approval. February 2020).
74. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, 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*. 2018 Nov; 25(11):1339-53.
75. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2009 Sep; 16(5):907-22.
76. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015 Sep 1; 22(9):950-63.
77. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015 Dec 1; 12(12):2401-12.
78. Bouchard C, Labrie F, DeRogatis L, Girard G, Ayotte N, Gallagher J, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230

- open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Mar 1; 25(3):181-90.
79. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009 Sep; 16(5):897-906.
 80. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Girard G, Ayotte N, Gallagher JC, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas*. 2015 May; 81(1):46-56.
 81. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause*. 2015 Dec; 22(12):1289-95.
 82. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Women's Heal*. 2020 Jan 1; 29(1):57-64.
 83. IntrarosaTM. Full prescribing information [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208470s000lbl.pdf
 84. IntrarosaTM. Product monograph [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>
 85. Barton DL, Sloan JA, Shuster LT, Gill P, Griffin P, Flynn K, et al. Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer*. 2018 Feb 18; 26(2):643-50.
 86. Ospemifene (ospemifene). Prescribing Information [Internet]. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203505s015lbl.pdf
 87. Agencia Europea del Medicamento. Senshio. Resumen de las características del producto [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130408/anx_130408_es.pdf
 88. Bachmann GA, Komi JO, Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010 Dec; 17(3):480-6.
 89. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013 Jun; 20(6):623-30.
 90. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-estrogen selective estrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. 2014 Jun; 78(2):91-8.
 91. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019 Mar 1; 121:86-92.
 92. Schiavi MC, Sciuga V, Giannini A, Vena F, D'oria O, Prata G, et al. Overactive bladder syndrome treatment with ospemifene in menopausal patients with vulvovaginal atrophy: improvement of sexuality? *Gynecol Endocrinol*. 2018 Feb 20; 34(8):666-9.
 93. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O, et al. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014 Apr 23; 17(2):173-82.
 94. Goldstein I, Simon JA, Kaunitz AM, Altomare C, Yoshida Y, Zhu J, et al. Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause*. 2019 Sep 1; 26(9):994-1001.
 95. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2015 Mar 4; 18(2):226-32.
 96. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause*. 2019 Jan; 26(6):611-21.
 97. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas*. 2019 Mar 1; 121:93-100.
 98. Bruyniks N, De Gregorio F, Gibbs T, Carroll R, Fraeman KH, Nordstrom BL. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. *J Gynecol Women's Health*. 2018 Apr; 9(3):955-762.
 99. Lee A, Kim TH, Lee HH, Kim YS, Enkhbold T, Lee B, et al. Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med*. 2018 Apr; 24(1):1-10.
 100. Archer DF, Altomare C, Jiang W, Cort S. Ospemifene's effects on lipids and coagulation factors: a post hoc analysis of phase 2 and 3 clinical trial data. *Menopause*. 2017 Oct; 24(10):1167-74.
 101. Palacios S, Cancelo Hidalgo MJ, González SP, Manubens M, Sánchez-Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Genitourinary syndrome of menopause: Recommendations from the Spanish Society of Obstetrics and Gynecology*. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2019; 62(2):141-8.
 102. Eshtiaghi P, Sadownik LA. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jan 1; 23(1):65-70.
 103. Kim SH, Park ES, Kim TH. Rejuvenation Using Platelet-rich Plasma and Lipofilling for Vaginal Atrophy and Lichen Sclerosus. *J Menopausal Med*. 2017 Apr; 23(1):63.
 104. Rabley A, O'Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. 2018 Oct 1; 19(10):83.

105. Adelman MR, Tsai LJ, Tangchitnob EP, Kahn BS. Laser technology and applications in gynaecology. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Apr; 33(3):225-31.
106. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017 May 1; 99:10-5.
107. Escribano Tórtola J, Rodea Gaspar G, Hermida Moreira J, Martín Jiménez A, Sánchez-Borrego R. El láser fraccionado de CO₂ como tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia: revisión de la evidencia y recomendaciones de uso. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2016; 59(6):429-40.
108. Dafforn TR, Della M, Miller AD. The molecular interactions of heat shock protein 47 (Hsp47) and their implications for collagen biosynthesis. *J Biol Chem*. 2001 Dec 28; 276(52):49310-9.
109. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal Fractional CO₂ Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. *Am J Cosmet Surg*. 2011 Sep; 28(3):156-62.
110. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan; 30(1):429-36.
111. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Origoni M, Parma M, Quaranta L, Sileo F, et al. Microablative fractional CO₂ laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *J Endometr*. 2014 Jun; 6(3):150-6.
112. Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO₂ lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec; 27(6):504-8.
113. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015 Apr 1; 18(2):219-25.
114. Murina F, Karram M, Salvatore S, Felice R. Fractional CO₂ Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *J Sex Med*. 2016 Dec; 13(12):1915-7.
115. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016 Oct 1; 23(10):1102-7.
116. Ratz C. [Vaginal laser therapy for urinary incontinence and genitourinary syndrome of menopause: A review]. *Urol A*. 2019 Mar 1; 58(3):284-90.
117. Filippini M, Del Duca E, Negosanti F, Bonciani D, Negosanti L, Sannino M, et al. Fractional CO₂ Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomed Laser Surg*. 2017 Mar; 35(3):171-5.
118. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2017 Jul; 24(7):810-4.
119. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jun; 213:39-44.
120. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsvieleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO₂ -laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016 Dec; 94:131-6.
121. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, et al. The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric*. 2016 Oct; 19(5):512-8.
122. Perino A, Cucinella G, Gugliotta G, Saitta S, Polito S, Adile B, et al. Is vaginal fractional CO₂ laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jun; 20(12):2491-7.
123. González Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO₂ laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J*. 2018 Feb 18; 29(2):211-5.
124. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, 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 Jul; 25(1):21-8.
125. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019 Aug; 26(8):833-40.
126. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020 Jan; 27(1):50-6.
127. Salvatore S, Pitsouni E, Del Deo F, Parma M, Athanasiou S, Candiani M. Sexual Function in Women Suffering From Genitourinary Syndrome of Menopause Treated With Fractionated CO₂ Laser. *Sex Med Rev*. 2017 Oct; 5(4):486-94.
128. Fistonic I, Findri-Gustek S, Fistonic N. Minimally Invasive Laser Procedure for Early Stages of Stress Urinary Incontinence (SUI). *J Laser Heal Acad*. 2012 May; 2012(1):67-74.
129. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018 Mar 4; 21(2):148-52.
130. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: The second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015 Sep 3; 18(5):757-63.
131. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med*. 2017 Feb; 49(2):160-8.

132. Gaspar A, Maestri S, Silva J, Brandi H, Luque D, Koron N, et al. Intraurethral Erbium:YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: A pilot study. *Lasers Surg Med.* 2018 Oct; 50(8):802-7.
133. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal "Rejuvenation" or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication | FDA [Internet]. [cited 2020 Feb 6]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>
134. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation" | FDA [Internet]. [cited 2020 Feb 6]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims>
135. Escribano JJ, González-Isaza P, Tserotas K, Athanasios S, Zerbinati N, Leibaschoff G, Salvatore S, Sánchez-Borrego R. In response to the FDA warning about the use of photomedicine in gynecology. *Lasers Med Sci.* 2019 Sep; 34(7):1509-1511
136. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med.* 2017 Feb 1; 49(2):137-59.
137. Key DJ. Integration of thermal imaging with subsurface radiofrequency thermistor heating for the purpose of skin tightening and contour improvement: A retrospective review of clinical efficacy. *J Drugs Dermatology.* 2014 Dec 1; 13(12):1485-9.
138. Hodgkinson DJ. Clinical Applications of Radiofrequency: Nonsurgical Skin Tightening (Thermage). *Clin Plast Surg.* 2009 Apr; 36(2):261-8.
139. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg Technol Int.* 2016 Oct; 29:149-59.
140. Magon N, Alinsod R. ThermiVa: The Revolutionary Technology for Vulvovaginal Rejuvenation and Noninvasive Management of Female SUI. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Aug; 66(4):300-2.
141. Kamilos MF, Borrelli CL. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Oct-Dec; 15(4):445-51.
142. Naranjo P, Elias J, Gaviria P et al. Management of vaginal atrophy with intravaginal light-emitting diodes (LEDs). *International journal of obstetrics and gynaecology research.* 2018. Vol 5. No.2 pp. 632-641
143. Berreni N, Marès P, Tan N, Couchourel D. Correction of female genital deficiencies through a new specific product range of hyaluronic acid gels. Presented at: IMCAS World Congress. Paris, January 29 - February 1st 2015. In.
144. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: A phase 2 pilot study. *Menopause.* 2018 Oct; 25(10):1124-30.
145. Shugusheva L, Gvasalia B, Tcakhilova S, Sarakhova D. HP-02-004 Efficacy of injectable hyaluronic acid for the treatment of dyspareunia. *J Sex Med.* 2016 May; 13(5):S121.
146. Hoffmann K, Juvéderm Voluma Study Investigators Group. Volumizing effects of a smooth, highly cohesive, viscous 20-mg/mL hyaluronic acid volumizing filler: prospective European study. *BMC Dermatol.* 2009 Aug 27; 9:9.
147. Hartmann BR, Bassenge E, Pittler M. Effect of carbon dioxide-enriched water and fresh water on the cutaneous microcirculation and oxygen tension in the skin of the foot. *Angiology.* 1997 Apr; 48(4):337-43.
148. Sakai Y, Miwa M, Oe K, Ueha T, Koh A, Niikura T, et al. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial Bohr effect" in the human body. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24137.
149. Etulain J. PRP en medicina regenerativa: fundamento biológico, preparación y clasificación. *Rev Argentina Transfusión.* 2017; XLII(4):357-63.
150. Fernández Valverde N, Fidalgo González V. Efectividad del PRP en el tratamiento de la artrosis de rodilla: Estudio de casos. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina; 2016.
151. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov; 118(6):147e-159e.
152. Al Taweel A-AI, Al Refae A-AA-S, Hamed AM, Kamal AM. Comparative study of the efficacy of Platelet-rich plasma combined with carboxytherapy vs its use with fractional carbon dioxide laser in atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Feb; 18(1):150-5.
153. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2016 Nov; 4(11).
154. Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Sep; 108(4):915-23.
155. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer Survivors Be Treated with Topical Estrogens? *Oncologist.* 2008 Mar 1; 13(3):222-31.
156. Sousa MS, Peate M, Jarvis S, Hickey M, Friedlander M. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2017 Apr 1; 9(4):269-85.
157. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Beltrán E, Comino R, Allué J, Castelo-Branco C, Cornellana MJ, Duran M,

- Haya J, Juliá MD, Llaneza P, Navarro MC, Quereda F. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*. 2013 Jul; 75(3):294-300.
158. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer*. 2017 Dec; 17(8):611-7.
159. Mendoza et al. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review *Breast Care* DOI: 10.1159/000506148
160. Mendoza N, Molero F, Criado F, Cornellana MJ, González E; Sexuality In Breast Cancer Survivors Group . Sexual health after breast cancer: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Federación Española de Sociedades de Sexología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria and Sociedad Española de Oncología Médica. *Maturitas*. 2017 Nov; 105:126-131
161. Linden Hirschberg A, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, Suárez-Almaraz J, Nieto-Magro C. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2020 Feb 10. doi: 10.1097/GME.0000000000001497.
162. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013 Sep; 20(9):888-902.
163. Barton DL, Shuster LT, Dockter T, Atherton PJ, Thielen J, Birrell SN, et al. Systemic and local effects of vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA): NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer*. 2018 Apr; 26(4):1335-43.
164. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012 Jan 17; 14(1).
165. Cook ED, Iglehart EI, Baum G, Schover LL, Newman LL. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2017 Dec; 24(12):1360-4.
166. Sabaté E, editor. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
167. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Heal*. 2008 Jan; 11(1):44-7.
168. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*. 1996 Dec; 276(24):1955-6.
169. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán J. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009 Jun; 41(6):342-8

Resumen, recomendaciones y futuras líneas de investigación

Tras el análisis de evidencia y a través de una discusión constructiva, los autores de la Menoguía llegamos a un acuerdo de consenso sobre la evidencia disponible y las

recomendaciones basándonos en el sistema GRADE que ya se comenzó a utilizar en la primera edición de esta guía.

Síndrome genitourinario de la menopausia: concepto, fisiopatología y clínica

Desde 2014 el SGM sustituye a la terminología previamente utilizada como atrofia vulvovaginal y vaginitis atrófica para desarrollar un concepto más amplio y que responde mejor a la respuesta que sufre el aparato urogenital de la mujer tras el descenso en los niveles de estrógenos. Esto implica una afectación no sólo vaginal, sino también vulvar, urológica y en la esfera psicosexual	Evidencia IV
Recomendamos utilizar el término SGM en términos científicos sin desechar completamente otros como el de atrofia vulvovaginal que siguen siendo útiles en la práctica clínica	Grado de recomendación D
El SGM está causado por el descenso en los niveles de estrógenos y también de andrógenos	Evidencia IB
Se recomienda basar el diagnóstico del SGM en la clínica e integrarla con los hallazgos de la exploración	Grado de recomendación B
Los síntomas más prevalentes en las mujeres con SGM son la sequedad y la dispareunia	Evidencia III
La afectación de la sexualidad se basa fundamentalmente en la dispareunia que puede provocar la depleción estrogénica y androgénica tanto en la vagina como en la vulva.	Evidencia IIA
El envejecimiento, la pérdida de seguridad, la disminución del interés, son otros factores que influyen en la sexualidad de la mujer en la posmenopausia	Evidencia III

Síndrome genitourinario de la menopausia: tratamiento

Recomendamos cambios en el estilo de vida como una correcta alimentación, el abandono de hábitos tóxicos y la práctica sexual en pareja, con masturbación o con el uso de juguetes sexuales para mejorar la clínica del SGM	Grado de recomendación D
El uso de lubricantes e hidratantes es adecuado para los casos donde la afectación es leve o cuando no es posible utilizar otro tipo de tratamientos	Evidencia III
Los hidratantes vaginales que poseen ácido hialurónico han demostrado no inferioridad en estudios de comparación con estriol	Evidencia IIA
El uso de estrógenos locales vaginales ha demostrado mejorar la histología vaginal: aumentando el % de células superficiales, mejorando el pH vaginal y mejorando los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia	Evidencia IA
El tratamiento con ospemifeno ha demostrado mejorar la histología vaginal: aumentando el % de células superficiales, mejorando el pH vaginal y mejorando los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia	Evidencia IA

(Cont.)

El tratamiento con prasterona ha demostrado mejorar la histología vaginal: aumentando el % de células superficiales, mejorando el pH vaginal y mejorando los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia	Evidencia IA
La esfera sexual, evaluada mediante el test de función sexual femenina (FSFI) ² , mejora bajo el tratamiento con ospemifeno y con prasterona tras 12 semanas de tratamiento, en todos los dominios del cuestionario	Evidencia IA
La terapia con estrógenos locales no ha demostrado mejorar todos los dominios del cuestionario	Evidencia IA
La Ginecología Regenerativa se basa en un tratamiento regenerativo del tejido mediante los mecanismos de inflamación ya sea tras la aplicación de energía: LASER CO2 o Erbium o radiofrecuencia, o tras la inyección de diferentes productos: ác. Hialurónico, plasma rico en plaquetas, células madre o gases medicinales	Evidencia III
Recomendamos valorar las preferencias de la paciente y la vía de administración elegida para ayudar en el cumplimiento del tratamiento	Grado de recomendación D

Futuras líneas de investigación

Después de revisar y analizar la evidencia disponible sobre el SGM hemos hallado ciertos vacíos de conocimiento. Creemos oportuno ponerlos de manifiesto ya que en pro de la evidencia científica, tan importante es lo que conocemos, como saber lo que desconocemos. Y además creemos importante abrir la puerta al desarrollo de nuevas líneas de investigación que den respuesta a estas necesidades no cubiertas.

MSM

Estas siglas hacen referencia a las mujeres que mantienen sexo con mujeres. No sabemos exactamente la prevalencia de SGM y el impacto que tiene en su calidad de vida. Hacemos la extrapolación desde la población general. Posiblemente sufran una afectación parecida y un impacto similar, pero esto no lo podemos afirmar. Para dar una correcta respuesta es primordial analizar qué ocurre en este grupo de mujeres llegada la menopausia y así ofrecerles una solución proporcionada y adecuada a la clínica que tengan, teniendo en cuenta no sólo la esfera biológica, sino también la sexual y la psicológica.

Vulva

La vulva ha sido englobada siempre en el término atrofia vulvovaginal. Pero vulva y vagina son órganos independientes, diferentes, con características anatómicas e histológicas diferentes y seguramente con una respuesta a los tratamientos también diferente. Por este motivo recomendamos el desarrollo de una línea de investigación que desarrolle terminología correcta, necesidades clínicas específicas y se investigue la respuesta terapéutica de los fármacos y tratamientos conocidos y si fuera necesario el desarrollo de nuevas alternativas específicas.

Ginecología Regenerativa

Como ya se ha desarrollado en la Menopausia y se puede observar en las tablas GRADE de evidencia, la ginecología regenerativa representa una opción terapéutica prometedora pero con una evidencia científica de baja calidad por la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Es cuestión de tiempo y de inversión y esperamos poder dar una respuesta de mayor calidad en los próximos tiempos.

Uso de estrógenos/prasterona en mujeres con cáncer de mama.

Parece que el uso de estrógenos locales para el tratamiento del SGM puede ser una alternativa segura para las mujeres supervivientes de un cáncer de mama, pero faltan estudios de calidad metodológica que demuestren la seguridad en este grupo de pacientes para poder hacer una recomendación fuerte en este sentido. En cuanto a la prasterona, existen estudios en marcha que buscan demostrar tanto la eficacia como la seguridad en este grupo de pacientes, y por lo tanto, debemos seguir esperando para proporcionar mayor información en este sentido.

Cuestionario validado para cuantificar la afectación que el SGM provoca en la calidad de vida de las mujeres.

Necesitamos una herramienta de uso clínico validada en nuestra población y en español para medir la vivencia subjetiva y la gravedad

de la sintomatología, así como la afectación que tiene el SGM en la mujer española posmenopáusica.

Utilización combinada de tratamientos

Es común en la práctica clínica combinar tratamiento farmacológicos cuando la mejora mostrada con un tratamiento en monoterapia no ha sido suficiente con el objetivo de sumar los efectos terapéuticos; así, es habitual combinar TEL , ospemifeno o prasterona con hidratantes o con las alternativas en el campo de la Ginecología Regenerativa. Otras combinaciones basadas en los diferentes tratamientos farmacológicos podrían ensayarse. Sin embargo, no existe datos en la literatura que estudien la mayoría de dichas combinaciones, quedando un campo abierto para la investigación en este sentido.

Método GRADE Pro

Pregunta PICO: ¿Debería usarse la terapia con estrógenos locales (TEL) en mujeres postmenopáusicas con SGM?

Población	Pacientes con SGM
Intervención	TEL
Comparación	Placebo
Desenlaces	Valoración a las 12 semanas: sequedad, dispareunia, función sexual, pH, % células parabasales, % células superficiales

Síntesis de la evidencia

Para cada estudio elegible se extrajeron los datos que permitieran describirlos en cuanto a su diseño, los componentes valorados de cada pregunta clínica, y los estimadores del efecto sobre los desenlaces de interés. Dichos desenlaces se miden en escalas continuas dentro de los rangos establecidos de medición, por lo que los estimadores del efecto se expresan en diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias.

Se aportan las características principales de los estudios incluidos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos con la herramienta Risk of Bias.

Se utilizó la herramienta informática Gradepro para elaborar tablas de evidencia en base al perfil del sistema GRADE. Así, se clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo a las directrices metodológicas de dicho sistema. El proceso de evaluación de la calidad de la evidencia se muestra de manera detallada en tablas de resumen de los hallazgos, en las que también se incluye el estimador del efecto para cada desenlace de interés.

Finalmente y en base a la evidencia extraída, se elaboraron las recomendaciones para cada pregunta PICO teniendo en cuenta además de dicha evidencia, el balance de riesgos-beneficios, los costes, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de implementación de cada intervención.

Resultados de la búsqueda

Se detectaron 2 revisiones sistemáticas Biehl 2018 y Cochrane systematic review 2016 (con metaanálisis) que incluían los desenlaces de interés o "outcomes". Los estudios que comprendían una tercera revisión de Rahn 2014 estaban incluidos en la primera. De dichos trabajos se extrajeron los principales estudios primarios que se han tenido en cuenta para el análisis de la evidencia en la plataforma Gradepro: Simon 2008, Bachmann 2008, Cano 2012, Mitchell 2018, Constantine 2017, Archer 2018, Kroll 2018.

Se desestimaron los artículos que se diseñaron para comparar el uso de TEL con hidratantes y/o lubricantes y THM y los que compararon diferentes formulaciones, dosis y tipo de estrógeno entre sí por no adecuarse a la pregunta PICO realizada.

Se descartaron para el análisis de la evidencia varios estudios por criterio de antigüedad: Felding 1992, Eriksen 1992, García Lara 1993, Variainen 1993, Mikkelsen 1995, Casper 1999, Cardozo 2001, Speroff 2003 y Simunic 2003. Además este último también por su alto riesgo de sesgo por atrición o desgaste por pérdida de casos. El ensayo de Rahn 2014 se rechazó por incluir solamente a mujeres con SGM y prolapso y el de Karp 2012 por incluir exclusivamente pacientes tras cirugía reconstructiva

vaginal y ser el desenlace de interés la mejoría en el postoperatorio. Se desestimaron los estudios de Freedman 2009, Lima 2013 y Bachman 2009 por valorar la eficacia de preparados de estrógenos conjugados sintéticos vía vaginal, que es un tipo de estrógeno no comercializado en España. El estudio de Mc Bride 2014 se descartó en el análisis por no proporcionar suficiente información en el reclutamiento, la asignación, las pérdidas durante el seguimiento y el alto riesgo de sesgos metodológicos. El de

Fernández 2014 no se incluyó por tener grupo comparativo con testosterona y formulaciones de TEL no disponibles en España.

Características de los estudios incluidos

Se describen las principales características de estos estudios en la siguiente tabla:

Estudio	Población	País	Tamaño grupo tratamiento	Tamaño grupo control	Características	Duración
Slmon 2008	50-65 años	USA 45 centros Canadá 4 centros	205	104	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivos: sequedad/dispareunia,, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	52 semanas
Bachmann 2008	46-80 años	USA 9 centros	183	47	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo: pH vaginal, % células parabasales. Seguridad	52 semanas
Cano 2012	50-65 años	España 12 centros	114	53	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivos: sequedad/dispareunia,, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Constantine 2017	40-75 años	USA Canadá 89 centros	560	187	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivos: sequedad, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Archer 2018	50-65 años	USA	289	287	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivos: sequedad, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Kroll 2018	50-65 años	USA	273	277	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivos: sequedad, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Mltchell 2018	45-70 años	USA 2 centros	102	100	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. 3 grupos: estradiol cp+gel placebo; cp placebo+hidratante; doble placebo. Objetivos: mejoría de síntomas, pH vaginal, % células parabasales, superficiales. FSFI, Calidad de vida	12 semanas

Referencias bibliográficas

- Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147-1156.
- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.
- Biehl C, Plotsker O, Sebastian M.A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, Vol. 26, No. 4, 2019
- Felding C, Mikkelsen AL, Clausen HV, Loft A, Larsen LG. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. *Maturitas* 1992; 15:241
- Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44:137
- Garcia Lara E. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. *Invest Med Int* 1993; 19:159-165
- Vartiainen J, Wahlstrom T, Nilsson CG. Effects and acceptability of a new 17 beta-oestradiol-releasing vaginal ring in the treatment of post-menopausal complaints. *Maturitas* 1993; 17:129.
- Mikkelsen AL, Felding C, Clausen HV. Clinical effects of preoperative oestradiol treatment before vaginal repair operation. A double-blind, randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40:125.
- Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. *Vaginal Ring Study Group. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10:171-176.
- Cardozo LD, Wise BG, Bennes CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women—a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21:383-385.
- Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2003; 102:823-834
- Rahn DD, Good MM, Roshanravan SM, et al. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3728-3736
- Karp DR, Jean-Michel M, Johnston Y, Suci G, Aguilar VC, Davila GW. A randomized clinical trial of the impact of local estrogen on postoperative tissue quality after vaginal reconstructive surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18:211-21
- Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013; 74:252-258.
- Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16:735-741.
- Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009; 16:719-727.
- Mac Bride MB, Shuster L, Rhodes D, Grossardt B, Warndahl R, Debra B. Low dose vaginal estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy: a randomized, placebo-controlled trial evaluating effect of estriol, estradiol or placebo on vulvovaginal atrophy symptoms. *J Sex Med* 2014; 11:220-221.
- Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11:1262-1270.
- Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1053-1060.
- Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:67-76.
- Cano A, Estévez J, Usandizaga, R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012; 19(10):1130-9.
- Simunic V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82:187-197
- Constantine GD, 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; 24:409-416.
- Archer DF, Kimble TD, Lin FDY, Battucci S, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *J Womens Health* 2018; 27:231-237.
- Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause* 2018; 25:133-138.
- Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178:681-690.

Nº de estudios	Evaluación de la certeza						Nº de pacientes	Efecto		Certainty	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		ESTROGENOS LOCALES	PLACEBO		

SEQUEDAD (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA DE AUTOEVALUACION; Escala de: 0 a 3)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	1440	959	-	MD 0.35 menos (0.55 menos a 1.26 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

DISPAREUNIA (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA DE AUTOEVALUACION; Escala de: 0 a 3)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1440	959	-	MD 0.33 menos (0.57 menos a 1.23 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

FUNCION SEXUAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: INDICE; Escala de: 2 a 36)												
1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	102	100	-	MD 0.4 más (0.1 más a 1 más)	⊕⊕⊕○ BAJA	IMPORTANTE

PH (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: TIRA PH; Escala de: 1 a 14)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1728	1054	-	MD 1 menos (1.89 menos a 0.1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CELULAS PARABASALES (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: PORCENTAJE)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1728	1054	-	MD 36.45 menos (30.65 menos a 42.25 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CELULAS SUPERFICIALES (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: PORCENTAJE; Escala de: 0 a 100)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1728	1054	-	MD 13.06 más (1.56 más a 24.56 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. I => 50%
- b. riesgo de sesgo de selección del placebo
- c. No se han utilizado los mismos desenlaces

De la evidencia a la recomendación

Evaluación. Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé
EFFECTOS BUSCADOS	Trivial	Leve	Moderado	Grande		Varios	No sé
EFFECTOS NO DESEADOS	Grande	Moderado	Leve	Trivial		Varios	No sé
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No estudios incluidos
VARIABILIDAD	Variabilidad importante	Variabilidad posiblemente importante	Variabilidad posiblemente no importante	No variabilidad importante			
BALANCE DE EFECTOS	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No sé
RECURSOS / COSTES	Coste elevado	Coste moderado	Ni coste ni ahorro	Ahorro moderado	Gran ahorro	Varios	No sé
CALIDAD DE LA EVIDENCIA COSTES	Muy bajo	Bajo	Moderada	Alta			No estudios incluidos
RENTABILIDAD	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No estudios incluidos
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varios	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé

Tipo de recomendación

Fuerte recomendación en contra de la intervención ○	Débil recomendación en contra de la intervención ○	Recomendación condicional para la intervención y la comparación ○	Débil recomendación a favor de la intervención ○	Recomendación fuerte a favor de la intervención ●
--	---	--	---	--

Implementación y monitorización

Mejoría clínica demostrada tras 12 semanas de tratamiento con TEL vía vaginal. Se aconseja entonces monitorización clínica para valorar respuesta.

Es el tratamiento más ampliamente estudiado para el SGM.

Considerado de primera elección por guías nacionales e internacionales (AEEM 2014, NAMS 2017, IMS 2016, ACOG 2018).

La vía vaginal no siempre se considera cómoda y puede ser causa de abandono por lo que se es especialmente relevante la monitorización de la adherencia. Por contra, no tener que aplicarlo todos los días es un aspecto favorable para asegurar la persistencia al tratamiento

Consideraciones en subgrupos

Queda por demostrar su posible efecto en la función sexual. Se necesitan más estudios diseñados con dicha finalidad.

No hay datos de seguridad en pacientes con cáncer hormonodependiente.

Mejoría de síntomas urinarios del SGM: urgencia, cistitis.

Prioridades en investigación

- Estudios que diferencien tipos de estrógenos: promestrieno, estradiol, estriol con la misma forma de administración
- Estudios actuales con brazos amplios para valorar eficacia y seguridad en tratamientos prolongados.
- Seguridad en mujeres con cáncer de mama y otros tumores hormonodependientes.
- Estudios con objetivo primario de la función sexual con el uso de TEL.

Pregunta PICO: ¿Debería usarse OSPEMIFENO en mujeres postmenopáusicas con SGM?

Población	Pacientes con SGM
Intervención	Ospemifeno
Comparación	Placebo
Desenlaces	Valoración a las 12 semanas: sequedad, dispareunia, función sexual, pH vaginal, % células paravasales, % células superficiales

Síntesis de la evidencia

Para cada estudio elegible se extrajeron los datos que permitieran describirlos en cuanto a su diseño, los componentes valorados de cada pregunta clínica y los estimadores del efecto sobre los desenlaces de interés. Dichos desenlaces se miden en escalas continuas dentro de los rangos establecidos de medición, por lo que los estimadores del efecto se expresan el diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias.

Se aportan las características principales de los estudios incluidos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos con la herramienta Risk of Bias.

Se utilizó la herramienta informática Grade-pro para elaborar tablas de evidencia en base al perfil del sistema GRADE. Así, se clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo a las directrices metodológicas de dicho sistema. El proceso de evaluación de la calidad de la evidencia se muestra de manera detallada en tablas de resumen de los hallazgos, en las que también se incluye el estimador del efecto para cada desenlace.

Finalmente y en base a la evidencia extraída, se elaboraron las recomendaciones para cada pregunta PICO teniendo en cuenta además de dicha evidencia, el balance de riesgos-beneficios, los costes, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de implementación de cada intervención.

Resultados de la búsqueda

Se detectaron 2 metaanálisis que incluían los desenlaces de interés o "outcomes": Arum L. 2018 y Di Donato 2018. De dichos metaanálisis se extrajeron los principales estudios primarios que se han tenido en cuenta para el análisis de la evidencia en la plataforma Grade-pro: Bachman 2010, Portman 2013, Portman 2014 y Goldstein 2013.

Además, se incluyó un ensayo clínico de posterior publicación: Archer 2019.

Otros ensayos clínicos como el de Simon 2012, Rutaren 2003 se excluyeron por no valorar ni reportar adecuadamente los desenlaces de interés y/o ser demasiado antiguos. El estudio de Constantine 2014 se excluyó por incluir la población ya estudiada en los artículos de Portman 2013 y 2014 y no mostrar datos en el estudio estadístico detallando la mejoría del FSFI con la desviación estándar y/o los intervalos de confianza.

Características de los estudios incluidos

Se describen las principales características de estos estudios en la siguiente tabla:

Estudio	Población	País	Tamaño grupo tratamiento	Tamaño grupo control	Características	Duración
Bachman 2010	40-80 años	USA 76 centros	276	268	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo 1º: sequedad/dispareunia,, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Portman 2013	40-80 años	USA 110 centros	303	302	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo 1º: sequedad/dispareunia,, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Goldstein 2014	40-80 años	Europa 23 centros	363	63	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo: pH vaginal, % células parabasales. Seguridad	52 semanas
Portman 2014	40-80 años	USA	160	154	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo 1º: sequedad/dispareunia,, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas
Archer 2019	40-80 años	USA 68 centros	316	315	Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Objetivo 1º: sequedad, pH vaginal, % células parabasales, superficiales	12 semanas

Referencias bibliográficas

- Bachmann G.A, Komi, J.O. Ospemifene effectively treats vulvo- vaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*(2010); 17: 480-86.
- Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. The Ospemifene Study Group One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus, *Menopause* 2013; 20 (4): 418-27.
- Goldstein R, Bachmann G.A, Koninckx PR, the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* (2014); 17: 173-182.
- Portman D, Bachmann G.A, James. Simon and the Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2018; 20 (6):623-30.
- Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueckd AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment ovaginal dryness asso- ciated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo- controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014; 78: 91-98.
- Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kings- berg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climateric* 2015; 18: 226-32
- Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause*. 2019 Jan 28; 26(6):611-621.
- Rutanen E.M, Heikkinen J, .Halonen K, Komi J, Lammintausta R, Ylikorkala O Effects of ospemifene, anovel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial, *Menopause* 10 (September- October(5)) (2003) 433-439.
- Di Donato V, Schiavi MC, Lacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019 Mar 1; 121:86-92.
- Arum L, Tae-Hee K, Hae-Hyeong L, Yeon-Suk K, Temuulee E, Bora L, et al. Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med*. 2018 Apr; 24(1):1-10

Nº de estudios	Evaluación de la certeza					Nº de pacientes			Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia		Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	OSPEMIFENO	PLACEBO	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
			Inconsistencia	Inconsistencia									
SEQUEIDAD (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA AUTOEVALUACION; Escala de: 0 a 3)													
2	ensayos aleatorios 1,2	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	470	475	–	–	MD 0.3 SD menos (0.52 menos a 0.24 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
DISPAREUNIA (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA DE AUTOEVALUACION; Escala de: 0 a 3)													
2	ensayos aleatorios 1,3	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	619	617	–	–	MD 0.32 SD menos (0.43 menos a 0.27 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
FUNCION SEXUAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: TEST FSFI; Escala de: 3 a 36)													
1	ensayos aleatorios 1	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	316	315	–	–	MD 1.6 más alto. (0.08 más alto. a 3.09 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
PH (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: TIRA DE PH; Escala de: 0 a 14)													
4	ensayos aleatorios 1-4	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1142	834	–	–	SMD 0.9 SD menor (1.12 menor a 0.81 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
CELULAS PARABASALES (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: PORCENTAJE; Escala de: 0 a 100)													
4	ensayos aleatorios 1-4	no es serio	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	1142	834	–	–	SMD 31.82 SD menor (46.95 más alto. a 26.72 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
CELULAS SUPERFICIALES (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: PORCENTAJE; Escala de: 0 a 100)													
3	ensayos aleatorios 1,3,4	no es serio	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	702	680	–	–	SMD 7.72 SD más alto. (3.73 más alto. a 12.74 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

- b. 12 82%
 c. 12 95%
 1 Archer 2019 3 Portman 2013
 2 Portman 2014 4 Goldsterin 2013

De la evidencia a la recomendación

Resumen de Juicios

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varios	No sé	
EFFECTOS BUSCADOS	Trivial	Leve	Moderado	Grande	Varios	No sé	
EFFECTOS NO DESEADOS	Grande	Moderado	Leve	Trivial	Varios	No sé	
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No estudios incluidos	
VARIABILIDAD	Variabilidad importante	Variabilidad posiblemente importante	Variabilidad posiblemente no importante	No variabilidad importante			
BALANCE DE EFFECTOS	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No sé
RECURSOS / COSTES	Coste elevado	Coste moderado	Ni coste ni ahorro	Ahorro moderado	Gran ahorro	Varios	No sé
CALIDAD DE LA EVIDENCIA COSTES	Muy bajo	Bajo	Moderada	Alta			No estudios incluidos
RENTABILIDAD	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No estudios incluidos
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varios	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé

Tipo de recomendación

Fuerte recomendación en contra de la intervención ○	Débil recomendación en contra de la intervención ○	Recomendación condicional para la intervención y la comparación ○	Débil recomendación a favor de la intervención ○	Recomendación fuerte a favor de la intervención ●
--	---	--	---	--

Implementación y monitorización

Mejoría clínica demostrada tras 12 semanas de tratamiento con ospemifeno vía oral diario. Se aconseja entonces monitorización clínica para valorar respuesta.

Estudios de seguridad a 2 años.

Consideraciones en subgrupos

Buena opción en pacientes con cáncer de mama y SGM que han finalizado tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia).

Precaución en las mujeres con riesgo alto de enfermedad tromboembólica (obesidad, fu-

madoras...) por posible efecto de clase, aunque en los estudios de referencia no se objetivó incremento del riesgo.

Beneficio adicional en vulva para SGM.

Prioridades en investigación

- Asociación con otros medicamentos para SGM.
- Resultados de seguridad a más largo plazo.
- Más estudios en sexualidad: sólo un estudio seleccionado para la plataforma Grade-pro.
- Investigar pautas discontinuas.

Pregunta PICO: ¿Debería usarse prasterona en mujeres postmenopáusicas con SGM?

Población	Pacientes con SGM
Intervención	Prasterona
Comparación	Placebo
Desenlaces	Valoración a las 12 semanas: sequedad, dispareunia, función sexual, pH vaginal, %células parabasales, % células superficiales

Síntesis de la evidencia

Para cada estudio elegible se extrajeron los datos que permitieran describirlos en cuanto a su diseño, los componentes de cada pregunta clínica, y los estimadores del efecto sobre los desenlaces de interés. Dichos desenlaces se miden en escalas continuas dentro de los rangos establecidos de medición, por lo que los estimadores del efecto se expresan en diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias.

Se aportan las características principales de los estudios incluidos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos con la herramienta Risk of Bias.

Se utilizó la herramienta informática GradePro para elaborar tablas de evidencia en base al perfil del sistema GRADE. Así, se clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo a las directrices metodológicas de dicho sistema. El proceso de evaluación de la calidad de la evidencia se muestra de manera detallada en tablas de

resumen de los hallazgos, en las que también se incluye el estimador del efecto para cada desenlace de interés.

Finalmente y en base a la evidencia extraída, se elaboraron las recomendaciones para cada pregunta PICO teniendo en cuenta además de dicha evidencia, el balance de riesgos-beneficios, los costes, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de implementación de cada intervención.

Resultados de la búsqueda

Se han revisado los artículos publicados con estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego comparado con placebo, fase III donde se ha estudiado el efecto de prasterona 6,5 mg sobre los diferentes ítems del SGM: dispareunia, sequedad, %células parabasales, %células superficiales (Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2016 y Labrie 2017), efecto sobre la función sexual (Labrie 2016) y seguridad. Descartados los estudios no aleatorizados, descriptivos, no comparados con placebo, como el estudio Bouchard 2015, donde se evalúa la función sexual a 52 semanas, pero en un estudio abierto, o el estudio de Archer 2017 donde la comparación es con estradiol de manera indirecta y sin placebo. Tampoco hemos seleccionado aquellos estudios diferentes a 12 semanas de tratamiento, como Archer 2015, donde se evalúa la respuesta a las 52 semanas. Tampoco hemos tenido en cuenta las revisiones no sistemáticas (Crean-Tate, 2019) para la evaluación de GradePro.

Características de los estudios incluidos

Estudio	Población	País	Tamaño grupo tratamiento	Tamaño grupo control	Características	Duración
Labrie 2009	Mujeres posmenopáusicas 40-75 años	Canadá	56	53	Estudio fase III, prospectivo, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, doble ciego, diseñado para tener 50 participantes por brazo: 0%, 0.25 %, 0.5 % y 1.0 % de prasterona Objetivo 1º: sequedad, dispareunia, % cel. parabasales, % células superficiales..	12 semanas
Archer, 2015	mujeres posmenopáusicas 40-75 años	Canadá y USA	87	81	Estudio fase III, prospectivo, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, doble ciego, diseñado con 3 brazos: 0%, 0.25 %, y 0.5 % de prasterona Objetivo 1º: sequedad, dispareunia, % cel. parabasales, % células superficiales.	2 fases: 1ª 6 semanas, y 2ª a 12 semanas
Labrie, 2016	mujeres posmenopáusicas 40-80 años	Canadá, USA	376	182	Estudio fase III, prospectivo, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, doble ciego, diseñado con 2 brazos: 0% y 0.5 % de prasterona Objetivo 1º: Dolor severo durante la actividad sexual, 2º sequedad, % cel. parabasales, % células superficiales.	12 semanas
Labrie, 2017	mujeres posmenopáusicas 40-80 a	USA y Canadá	436	260	Revisión de los 3 anteriores estudios fase III. 4 objetivos coprimarios: Dolor en las RRSS, % células parabasales, % células superficiales y pH vaginal	
Labrie, 2015	mujeres posmenopáusicas 40-80 años	USA y Canadá	325	157	Basado en el estudio de Labrie, 2016, se analiza frente placebo el cuestionario FSFI	12 semanas se evalúa FSFI a la semana 0, semana 6 y semana 12

Bibliografía

- Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2009 Sep; 16(5):907-22.
- Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015 Sep 1; 22(9):950-63.
- Labrie, 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(3):243-56
- Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillantcourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017; 24(11):1246-1256.
- Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015 Dec 1; 12(12):2401-12.
- Bouchard C, Labrie F, Derogatis L, Girard G, Ayotte N, Gallagher J, Cusan L, Archer DF, Portman D, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Invest*. Nov 2015. DOI 10.1515/hmbci-2015-0044
- Archer DF, Labrie F, Montesino M, Martel C. Comparison of intravaginal 0.5% prasterone, 0.3mg conjugated estrogens and 10 picog estradiol on estrogen-related symptoms of vulvovaginal atrophy. *JSMB*. 2017.03.014
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas*. 2015 May; 81(1):46-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.005. Epub 2015 Feb 16
- Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencil JA, Batur P, Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Female Cancer Patients: A Focus on Vaginal Hormonal Therapy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Aug 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>.

Evaluación de la certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia		
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRASTERONA	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

SECUEDAD VAGINAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA AUTOEVALUACIÓN; Escala de: 0 a 3)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	378	224	-	MD 0.31 score menor (2.31 menor a 0.85 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

DISPAREUNIA (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA AUTOEVALUACIÓN; Escala de: 0 a 3)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	436	260	-	MD 0.46 score menor (2.57 menor a 1.17 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

FUNCIÓN SEXUAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: INDICE; Escala de: 2 a 36)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	300	149	-	MD 2.59 score más alto. (14.29 más alto. a 23.14 más alto)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

PH (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: tira de ph ; ESCALA DE: 1 a 14)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	436	260	-	MD 1 ph menor (6.38 más alto. a 5.39 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

% células parabasales (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: citología vaginal)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	436	260	-	MD 35.6 SD menor (56.2 más alto. a 13.53 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

% células superficiales (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: citología vaginal)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	436	260	-	MD 7.66 % células más alto. (0.91 más alto. a 9.89 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. El investigador principal es el promotor

De la evidencia a la recomendación

Resumen de juicios (Tabla)

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varios	No sé	
EFFECTOS BUSCADOS	Trivial	Leve	Moderado	Grande	Varios	No sé	
EFFECTOS NO DESEADOS	Grande	Moderado	Leve	Trivial	Varios	No sé	
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No estudios incluidos	
VARIABILIDAD	Variabilidad importante	Variabilidad posiblemente importante	Variabilidad posiblemente no importante	No variabilidad importante			
BALANCE DE EFFECTOS	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No sé
RECURSOS / COSTES	Coste elevado	Coste moderado	Ni coste ni ahorro	Ahorro moderado	Gran ahorro	Varios	No sé
CALIDAD DE LA EVIDENCIA COSTES	Muy bajo	Bajo	Moderada	Alta			No estudios incluidos
RENTABILIDAD	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No estudios incluidos
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varios	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé

Tipo de recomendación

Fuerte recomendación en contra de la intervención ○	Débil recomendación en contra de la intervención ○	Recomendación condicional para la intervención y la comparación ○	Débil recomendación a favor de la intervención ○	Recomendación fuerte a favor de la intervención ●
--	---	--	---	--

Justificación

- Ha demostrado eficacia en los estudios clínicos evaluados, con una evidencia científica moderada-alta según los ítems valorados.
- Con un buen perfil de seguridad.
- Con muy buena tolerabilidad.

Implementación y monitorización

En las mujeres posmenopáusicas que presentan síntomas de síndrome genitourinario, en concreto dispareunia, sequedad vaginal y alteraciones de la función sexual 2º a la atrofia, debemos considerar usar prasterona

Consideraciones en subgrupos

En pacientes con cáncer de mama, faltan datos para poder hacer una recomendación al respecto.

No tenemos datos para hacer recomendaciones para el uso de prasterona en mujeres con sintomatología urinaria en relación al síndrome genitourinario de la menopausia.

Prioridades en investigación

- Evaluar su efecto en otros síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia

como los síntomas urinarios: urgencia miccional, disuria o infecciones del tracto urinario de repetición.

- Evaluar su efecto en relación a la vulvodinia y en el impacto de la mejora de la esfera sexual de estas pacientes.
- Evaluar el perfil de seguridad en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que están recibiendo inhibidores de la aromatasa
- Generar datos independientes de eficacia y seguridad tanto a corto como a largo plazo.

Pregunta PICO: ¿Debería usarse LASER CO2/Erbio en mujeres postmenopáusicas con SGM?

Población	Pacientes con SGM
Intervención	Láser CO2 / Erbio
Comparación	Placebo
Desenlaces	Valoración a las 12 semanas: sequedad, dispareunia, función sexual, pH vaginal, % células parabasales, % células superficiales

Síntesis de la evidencia

Para cada estudio elegible se extrajeron los datos que permitieran describirlos en cuanto a su diseño, los componentes de cada pregunta clínica, y los estimadores del efecto sobre los desenlaces de interés. Dichos desenlaces se miden en escalas continuas dentro de los rangos establecidos de medición, por lo que los estimadores del efecto se expresan en diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias.

Se aportan las características principales de los estudios incluidos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos con la herramienta Risk of Bias.

Se utilizó la herramienta informática Grade-pro para elaborar tablas de evidencia en base al perfil del sistema GRADE. Así, se clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo a las directrices metodológicas de dicho sistema. El proceso de evaluación de la calidad de la evidencia

se muestra de manera detallada en tablas de resumen de los hallazgos, en las que también se incluye el estimador del efecto para cada desenlace de interés.

Finalmente y en base a la evidencia extraída, se elaboraron las recomendaciones para cada pregunta PICO teniendo en cuenta además de dicha evidencia, el balance de riesgos-beneficios, los costes, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de implementación de cada intervención.

Resultados de la búsqueda

Se encontraron: un estudio randomizado, sin placebo, aleatorizado, doble ciego en tres brazos: LASER + placebo, estriol + LASER 0W, LASER + estriol, Cruz 2017; un metaanálisis, Pitsouni 2018 y una revisión sistemática, Song 2018.

Se ha añadido un estudio prospectivo, randomizado, aleatorizado comparado con estriol, con LASER Yag- erbium, Gaspar 2017.

Se han desestimado estudios observacionales, series de casos y estudios retrospectivos.

Características de los estudios incluidos

Se describen las principales características de estos estudios en la siguiente tabla

Estudio	Población	País	Tamaño grupo tratamiento	Tamaño grupo control	Características	Duración
Cruz, 2017	45-70 años	Brasil	15, 15, 15	15 con estriol + LASER (placebo OV)	Estudio aleatorizado, randomizado, doble ciego. LASER + placebo, estriol + LASER placebo y LASER + estriol	20 semanas
Pitsouni, 2018	45-70	Brasil	igual que Cruz	igual	Metaanálisis donde se comparan todas las terapias para mejorar SGM, el LASER se compara con las terapias no hormonales.	20 sem
Song, 2018	Posmenopáusicas 418 tratadas con LASER CO2 187 tratadas con LASER Yag-Erbio				Revisión sistemática de 17 estudios donde se estudia el efecto sobre SGM con LASER CO2 y LASER yag-erbio y 1 RF 13 Estudios prospectivos observacionales (1 de ellos sobre RF) 2 estudios prospectivos longitudinales 1 estudio retrospectivo observacional 1 estudio cohortes	20 sem- 1 año
Gaspar, 2017	Mujeres posmenopáusicas con síntomas de SGM 55+/- 6.7 años	Argentina	25 mujeres: 2 semanas 0.5 mg de estriol x 3 veces/semana 3 sesiones de láser	25 mujeres: estriol 0.5 mg x 3 veces/semana 8 semanas	Estudio prospectivo de cohortes	1 año

Referencias bibliográficas:

- Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan; 30(1):429-36.
- Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Origoni M, Parma M, Quaranta L, Sileo F, et al. Microablative fractional CO2 laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *J Endometr*. 2014 Jun; 6(3):150-6.
- Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec; 27(6):504-8.
- Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015 Apr 1; 18(2):219-25.
- Murina F, Karram M, Salvatore S, Felice R. Fractional CO2 Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *J Sex Med*. 2016 Dec; 13(12):1915-7.
- Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016 Oct 1; 23(10):1102-7.
- Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, 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 Jul; 25(1):21-8.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas M, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Oct; 229:45-56
- Song S, Budden A, Short A, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. The evidence for laser treatments to the vulvo-vagina: Making sure we do not repeat past mistakes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Apr; 58(2):148-162
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med*. 2017 Feb; 49(2):160-8.
- Adabi K, Golshahi F, Niroomansh S, Razzaghi Z, Ghaemi M. Effect of the Fractional CO2 Laser on the Quality of Life, General Health, and Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women With Vaginal Atrophy: A Prospective Cohort. *J Lasers Med Sci*. 2020 Winter; 11(1):65-69
- Elia D, Gambacciani M, Berreni N, Bohbot JM, Druckmann R, Geoffrion H, Haab F, Heiss N, Rygaloff N, Russo E. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) and laser VEL: a review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019 Dec 19.

Nº de estudios	Evaluación de la certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LÁSER GINECOLÓGICO	PLACEBO			Relativo (95% CI)
SEQUEDAZ VAGINAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA AUTOEVALUACIÓN)											
4	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 expuesto 0/ no expuesto 0.0%	no estimable	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
DISPAREUNIA (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ESCALA DE AUTOEVALUACIÓN)											
4	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 expuesto 0/0 no expuesto 0.0%	no estimable	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
FUNCIÓN SEXUAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ÍNDICE)											
1	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 expuesto 0/0 no expuesto 0.0%	no estimable	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
ÍNDICE MADURACIÓN VAGINAL (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ÍNDICE)											
4	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio ^{ab}	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 expuesto 0/0 no expuesto 0.0%	no estimable	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Múltiples estudios, prospectivos observacionales, alguno longitudinal, un retrospectivo observacional y un estudio de cohortes
b. No hay comparación con placebo. En los estudios donde hay comparación, esta es con un tratamiento hormonal (estriol)

De la evidencia a la recomendación

Evaluación. Resumen de juicios (Tabla)

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Varios	No sé	
EFFECTOS BUSCADOS	Trivial	Leve	Moderado	Grande	Varios	No sé	
EFFECTOS NO DESEADOS	Grande	Moderado	Leve	Trivial	Varios	No sé	
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No estudios incluidos	
VARIABILIDAD	Variabilidad importante	Variabilidad posiblemente importante	Variabilidad posiblemente no importante	No variabilidad importante			
BALANCE DE EFECTOS	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No sé
RECURSOS / COSTES	Coste elevado	Coste moderado	Ni coste ni ahorro	Ahorro moderado	Gran ahorro	Varios	No sé
CALIDAD DE LA EVIDENCIA COSTES	Muy bajo	Bajo	Moderada	Alta			No estudios incluidos
RENTABILIDAD	A favor de grupo comparativo	Probablemente a favor de grupo comparativo	Ni a favor ni en contra	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varios	No estudios incluidos
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varios	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varios	No sé

Tipo de recomendación

Fuerte recomendación en contra de la intervención ○	Débil recomendación en contra de la intervención ○	Recomendación condicional para la intervención y la comparación ●	Débil recomendación a favor de la intervención ○	Recomendación fuerte a favor de la intervención ○
--	---	--	---	--

Justificación

Faltan estudios para hacer este tipo de recomendación. La calidad de la evidencia de la que disponemos es baja por el tipo de estudios y por la falta de comparación con placebo.

Cuando se compara con terapias estrogénicas (estriol), no parece ser mejor, ni peor, parece complementar el efecto.

Implementación y monitorización

Su implementación implica una importante inversión económica.

Recomendada la homogeneización de pautas de tratamiento.

Se recomienda la publicación de los datos obtenidos para generar más evidencia. Importante hacer estudios comparados con placebo.

Hacer un registro de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo a medida que sea posible.

Consideraciones en subgrupos

En mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, las cuáles pueden tener contraindicación para el uso de tratamientos hormonales,

puede ser una alternativa en el caso de grave afectación de la calidad de vida.

Valorable en pacientes con escasa respuesta a tratamientos farmacológicos. En los estudios publicados se observa mejora de los síntomas: sequedad y dispareunia cuando se combina terapia LASER con tratamientos farmacológicos, concretamente con estriol.

Prioridades en investigación

- Demostrar eficacia con estudios bien diseñados.
- Generar más datos de seguridad a medio, largo plazo.
- Estudios comparativos entre las diferentes terapias LASER

Información para las mujeres:

Síndrome genitourinario de la menopausia

Documento dirigido al profesional sanitario para informarle
del contenido de la MenoGuía para pacientes

Información para las mujeres

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, del diagnóstico o del tratamiento. Busque siempre la opinión de su especialista o de cualquier profesional de la salud respecto a cualquier duda. © AEEM

¿A qué llamamos Síndrome genitourinario de la menopausia?

El Síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es un concepto amplio que incluye síntomas vaginales, vulvares y de las vías urinarias derivados de la carencia sobre todo de estrógenos en la menopausia. Esta disminución de la producción hormonal produce una serie de cambios en la anatomía y funcionalidad del área genital que causan síntomas genitales (sequedad, irritación, ardor, falta de lubricación en la actividad sexual, molestia o dolor) y urinarios (escozor, urgencia, e infecciones urinarias).

La vagina

- La vagina es un órgano tubular que comunica el cuello del útero con la vulva o parte exterior del aparato genital femenino, formada por el introito o salida de la vagina, la uretra, el clítoris, los labios menores y los labios mayores. La vagina mide 6-12 cm y es elástica, por lo que puede aumentar de longitud y amplitud según las necesidades vitales, como en el coito y el parto.
- El flujo vaginal son las secreciones producidas en la propia vagina que permiten mantener el estado de salud vaginal. Cambia en función de la etapa de la vida de la mujer y durante el ciclo menstrual. Los embarazos, la lactancia o el uso de anti-conceptivos pueden cambiar su aspecto, consistencia o cantidad.

La vagina en la menopausia

- Los estrógenos son responsables en gran parte de la conservación de la salud vaginal. No obstante, cuando se produce la menopausia, que es la última menstruación de una mujer, disminuyen los niveles de estrógenos. Esta disminución tiene efectos negativos sobre la vagina, que es el órgano con más receptores de estrógenos.
- La mitad de las mujeres en la postmenopausia sufren síntomas vaginales tanto por los cambios hormonales como por el paso de la edad de los órganos pélvicos. La vagina pierde elasticidad y no puede aumentar de tamaño durante las relaciones sexuales. Además, el epitelio que la recubre se adelgaza y como las terminaciones nerviosas están más próximas a la superficie, la vagina es más sensible y delicada. Esta mayor sensibilidad puede ser un problema para mantener relaciones sexuales. No es raro que las mujeres sufran dolor o sangrado con la penetración, así como escozor o picor tras el coito, e incluso esos mismos síntomas sin tener relaciones sexuales. Además, se producen cambios en la microbiota vaginal (antes conocida como «flora»), lo que predispone a las infecciones vaginales y urinarias, cambios en el olor del flujo vaginal y de nuevo prurito o escozor vaginal aun sin infección.
- Estas molestias suponen un importante deterioro de la calidad de vida, sobre todo en la esfera sexual. La mujer puede incluso evitar las relaciones sexuales y sufrir

disminución de la libido o deseo sexual. Si no se pone remedio, la situación se cronifica y empeora con el tiempo, perpetuando el dolor. Este conjunto de síntomas se conoce como síndrome genitourinario de la menopausia, también llamado atrofia vaginal y vaginitis atrófica.

La vulva

La vulva comprende los labios mayores y menores, el clítoris y la entrada a la vagina o vestíbulo. La reducción de los niveles hormonales en la menopausia modifican la anatomía de la vulva, pudiendo disminuir su tamaño, elasticidad e hidratación. La mayoría de las mujeres que sienten dolor con las relaciones sexuales es de localización vulvar, a la entrada de la vagina.

SGM y suelo pélvico

La salud vaginal también puede verse afectada por dos tipos de problemas del suelo pélvico: el prolapso y la incontinencia. El prolapso genital es el descenso de órganos de la pelvis (vejiga urinaria, útero o recto) a través de la vagina. La incontinencia es la pérdida de orina, heces o gases de manera involuntaria.

Los problemas del suelo pélvico pueden producirse o empeorar por diversos factores, entre los que destacan los siguientes:

- Edad
- Tipo de parto, número de partos (a mayor número de hijos, mayor riesgo) y peso de los hijos al nacer
- Actividades físicas con excesiva carga de peso
- Obesidad
- Tos crónica
- Estreñimiento

Estas alteraciones pueden afectar o agravar la salud vaginal y por lo tanto también son motivo de consulta y de cuidados.

¿Qué podemos hacer para mejorar nuestra salud vaginal y el SGM?

Para una correcta salud vaginal es importante mantener una higiene corporal adecuada; tener hábitos de vida saludables evitando tóxicos como el alcohol y el tabaco; practicar ejercicio adecuado a cada mujer, incluyendo ejercicios de Kegel e hipopresivos; y seguir una dieta variada y equilibrada, baja en grasas y en azúcares de rápida absorción. Además, se recomiendan una serie de medidas específicas:

- Evitar duchas vaginales, porque destruyen la microbiota vaginal y pueden aumentar el riesgo de infecciones vaginales.
- Evitar ropa interior de tejidos sintéticos, seda o licra. Es mejor que sea de algodón, que es más transpirable y más adecuado para evitar la sudoración excesiva y favorecer la transpiración genital.
- Evitar la ropa excesivamente ajustada.
- Usar preservativo en las relaciones sexuales para prevenir enfermedades de transmisión sexual.
- Tomar probióticos si se está en tratamiento con antibióticos. Se evitarán infecciones vaginales.
- Llevar un buen control de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial o la diabetes, que pueden causar alteraciones vaginales y sexuales.

Asimismo, es importante mantener con cierta frecuencia relaciones sexuales con penetración vaginal o usar juguetes sexuales o dilatadores vaginales. Con la excitación sexual aumenta el flujo de sangre a los genitales, lo que mejora la oxigenación de los tejidos y su elasticidad. No obstante, si la penetración vaginal es dolorosa, deberá consultarse con el especialista.

¿En qué situaciones hemos de consultar al médico/a?

Muchas situaciones requieren que se acuda a un especialista. Las más frecuentes se citan a continuación.

- Alteración en las características del flujo vaginal (color, olor, consistencia).
- Prurito o escozor genital solo o acompañado de otros síntomas como alteraciones en el flujo vaginal o fiebre.
- Dolor con las relaciones sexuales
- Alteraciones miccionales: dificultad para orinar, dolor con la micción, presencia de sangre en la orina, aumento de la necesidad de orinar o aparición brusca de incontinencia urinaria.
- Cambios en la piel de los genitales como enrojecimiento, úlceras o heridas.
- Sangrado genital en mujeres que ya han pasado la menopausia.
- Todas aquellas situaciones que creamos que no son normales y que nos impidan seguir con nuestras actividades cotidianas.

¿Qué tratamientos existen para el SGM?

Debe elegirse el tratamiento más adecuado para cada paciente entre todas las opciones disponibles. El objetivo del tratamiento es que la vagina vuelva a ser funcional y que los síntomas desaparezcan. También es muy importante que la paciente se sienta cómoda con el tratamiento elegido, porque así lo seguirá y se obtendrán buenos resultados.

Probióticos.

Estos productos pueden ser útiles para mejorar los síntomas del SGM. Regeneran la microbiota de la vagina (los gérmenes «buenos» que mantienen las condiciones vaginales adecuadas para no tener síntomas).

Hidratantes y lubricantes vaginales y vulvares

Para aliviar el picor, el escozor y el dolor con la penetración es fundamental tener una hidratación adecuada de la zona vulvovaginal. Por este motivo, se recomienda el uso de hidratantes tanto vulvares como vaginales. Además, si hay un problema de lubricación y la penetración duele, se recomienda el uso de lubricantes.

Productos con estrógenos de administración vaginal

Los estrógenos por vía vaginal reemplazan en la vagina a los estrógenos que han disminuido con el climaterio. Son el tratamiento de elección para el SGM según la mayoría de sociedades científicas.

Los estrógenos están contraindicados en mujeres con enfermedades que dependen de los estrógenos, como los cánceres hormonodependientes. Sin embargo, cada mujer es diferente y será su médico quien recomendará el tratamiento más adecuado.

Se dispone de productos con distintas formas de administración, dosis y efecto estrogénico. Se venden en forma de crema, gel vaginal, óvulos, comprimidos vaginales e incluso un anillo vaginal que dura 3 meses. Su especialista le recomendará el más adecuado usted.

Para que estos productos no pierdan eficacia, deben usarse con la frecuencia que recomienda el especialista y durante el tiempo que se indique.

Prasterona

Prasterona es un precursor hormonal con actividad estrogénica y androgénica en todas las capas de la vagina. Se administra en óvulo por vía vaginal. Su efecto es rápido y mejora tanto los síntomas del SGM como la función sexual. Tiene un buen perfil de seguridad.

Su especialista le indicará cuándo y cómo usar prasterona. Siga sus indicaciones para conseguir el máximo beneficio del tratamiento.

Tratamientos orales para el síndrome genitourinario de la menopausia

Ospemifeno es un tratamiento que sustituye el efecto de los estrógenos en la vagina pero que no es un estrógeno.

Cuando la mujer presente sofocos además de síntomas vaginales, se pueden usar preparados vía oral que reemplazan los estrógenos en todo el cuerpo y no solo en la vagina.

Otros tratamientos: tratamientos regenerativos

Desde hace unos años se están desarrollando tratamientos regenerativos no hormonales para regenerar la vagina y mejorar los síntomas del SGM. Algunos de estos tratamientos son los siguientes:

- Inyecciones en la vagina y/o la vulva de productos como ácido hialurónico, factores de crecimiento (unas proteínas que favorecen la reparación y regeneración de los tejidos), plasma rico en plaquetas (PRP) o células madre;
- Láser ablativo ginecológico;
- Aplicación de gases medicinales.

La actividad sexual con regularidad sigue siendo la mejor manera de mantener la salud vaginal.

